

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_031 Nusinersen (Spinraza) – Behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne pasienter

Oppsummering av tilgjengelig dokumentasjon

22.02.2023

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Oppsummering

Bakgrunn

Legemiddelverket har gjort en forenklet oppsummering av tilgjengelig dokumentasjon for bruk av nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne pasienter i henhold til bestilling fra Bestillerforum (ID2020_031).

Medisinrådet i Danmark har nylig utgitt en behandlingsveiledning for legemidler til SMA (1). Legemiddelverket oppsummerer dokumentasjonen for nusinersen til voksne (> 18 år) med SMA type 2 og 3 som ble funnet i et litteratursøk utført av Medicinrådet.

Klinisk dokumentasjon

Litteratursøket til Medicinrådet ble utført for perioden 1. januar 2020 til 27. april 2022, og det ble funnet 12 studier av nusinersen som hadde sammenstilt resultater for voksne, og som hadde en oppfølgingstid på 12-24 måneder. Studiene inkluderte mellom 6 og 139 pasienter. En systematisk oppsummering av Coratti et al 2021 er vurdert å være dekkende for studier av nusinersen fram til januar 2020 (2). Seks av studiene som ble funnet i litteratursøket er inkludert i Coratti et al.

Det finnes ikke randomiserte, kontrollerte studier av nusinersen til voksne med SMA, og vi kan heller ikke forvente at det vil komme.

Studiene som finnes er observasjonsstudier (Real World Data), enten uten kontrollgruppe eller med naiv sammenligning av nusinersen-behandlede pasienter med ubehandlede pasienter fra eksterne kontroller. Dokumentasjonen er generelt av lav kvalitet.

På gruppenivå peker resultatene i retning av at nusinersen kan stabilisere eller forbedre motoriske funksjoner hos voksne SMA-pasienter. Resultatene er varierende på individnivå.

Det er biologisk plausibelt at nusinersen kan ha effekt også hos voksne med SMA, basert på virkningsmekanismen og at nusinersen har vist effekt hos barn med SMA.

Kostnader og budsjettkonsekvenser

En oppsummering av behandlingsteknisk kostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av nusinersen til behandling av voksne med SMA fremkommer i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
OPPSUMMERING.....	3
INNHALDSFORTEGNELSE	4
LOGG	5
ORDLISTE	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 Problemstilling.....	7
1.2 Spinal muskelatrofi (SMA).....	8
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	8
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	9
1.4 Behandling av SMA	9
1.4.1 Behandling med nusinersen	9
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	10
2 KLINISK DOKUMENTASJON	11
2.1 Oversikt over aktuelle studier	11
2.3 Systematisk oppsummering og metaanalyse.....	17
2.4 Observasjonsstudier med ekstern kontrollgruppe	20
2.5 Observasjonsstudier uten kontrollgruppe	26
2.6 Legemiddelverkets vurdering	26
REFERANSER.....	29
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	31

Logg

Bestillings-ID:	ID2020_031: Nusinersen (Spinraza) – Indikasjon II – Behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne pasienter
Ordlyd i bestilling:	Prisnotat er ferdigstilt fra Sykehusinnkjøp HF den 13. januar 2023. Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om en forenklet oppsummering av tilgjengelig dokumentasjon for bruk av nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne pasienter.
Forslagstiller:	Leverandør, Biogen Norway AS
Legemiddelfirma:	Biogen
Preparat:	Spinraza
Virkestoff:	nusinersen
Indikasjon:	«Behandling av 5q spinal muskelatrofi». Metodevurderingen gjelder voksne med 5q spinal muskelatrofi
ATC-nr:	M09AX07
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	30-05-2017
Bestilling fra Bestillerforum	01-02-2023
Rapport ferdigstilt:	22-02-2023
Saksbehandlingstid:	20 dager
Saksutreder:	Kirsti Hjelme

Ordliste

6MWT	6 minutter gangtest
APT	Absolutt prognosetap
EMA	European Medicines Agency
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale expanded
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RULM	Revised Upper Limb Module
SMA	Spinal muskelatrofi
SMN	Survival Motor Neuron

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

I metodevurderingen vurderes nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne. Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med oppsummering av effekt ved bruk av nusinersen til voksne i henhold til aktuelle bestillinger fra Bestillerforum (ID2020_031):

1. Beslutning i Bestillerforum 22.06.2020:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nusinersen (Spinraza) til behandling av voksne pasienter med spinal muskelatrofi (SMA). Bestillerforum RHF ønsker samtidig et nytt pristilbud med en vesentlig lavere pris.

Biogen (leverandør) leverte i februar 2021 et innspill om å endre bestillingen til en forenklet vurdering (løp D), og leverte samtidig dokumentasjon til Legemiddelverket til en forenklet vurdering.

Legemiddelverket besvarte dette med et [notat](#), med følgende anbefaling til Bestillerforum:

Det anbefales at saken (ID2020_031), basert på en foreløpig vurdering, tas rett til beslutning nå. Saken kan bestilles på nytt når legemiddelkostnadene er blitt senket vesentlig slik at det er mulig å oppfylle prioriteringskriteriene.

2. Beslutning i Bestillerforum 22.03.2021:

Bestillerforum for nye metoder ber firma komme tilbake med en vesentlig redusert pris, slik at det er mulig å oppfylle prioriteringskriteriene. Dette er en forutsetning for at arbeidet med metodevurderingen (ID2020_031) kan starte og for at arbeidet med avtale samt eventuelle vilkår for bruk kan fortsette.

3. I Bestillerforum den 21.06.2021 ble beslutningen fra 22.03.2021 (over) opprettholdt. I tillegg ble følgende informasjon lagt til: *Sakene skal ikke vurderes innenfor ordningen for særskilt små pasientgrupper, med særlig alvorlig tilstand, fordi antallet pasienter som mottar denne behandlingen er høyere enn grensen for små pasientgrupper som er satt til 50.*

4. Den 01-02-2023 fikk Legemiddelverket følgende oppdrag per e-post:

Prisnotat er ferdigstilt fra Sykehusinnkjøp HF den 13. januar 2023. Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om en forenklet oppsummering av tilgjengelig dokumentasjon for bruk av nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne pasienter. Saken forventes til Beslutningsforum i mars.

Medisinrådet i Danmark har nylig utgitt en behandlingsveiledning for legemidler til SMA (1). Medisinrådet har gjennomført et litteratursøk og oppsummert evidens for de tre legemidlene nusinersen, onasemnogenabeparvovek (Zolgensma) og risdiplam (Evrysdi).

I denne rapporten oppsummerer Legemiddelverket tilgjengelig dokumentasjon for nusinersen til voksne (> 18 år) med SMA type 2 og 3, som ble funnet i litteratursøket til Medisinrådet. I innsendt dokumentasjon fra Biogen av 11.02.2021 (se punkt 1 over), er det vist til tre studier av nusinersen til

voksne: Hagenacker et al 2020 (3), Maggi et al 2020 (4) og Walter et al 2019 (5). Disse studiene er en del av den dokumentasjonen Medicinrådet har funnet, og inngår dermed i Legemiddelverkets oppsummering.

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av nusinersen til behandling av voksne med SMA fremkommer i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Metodevurdering av risdiplam til behandling av voksne med SMA ble ferdigstilt 08.04.2022 (ID2020_104) (6). Sykehusinnkjøp HF har ansvar for prisforhandlinger med firma, og å utarbeide et prisnotat. Dette arbeidet er ikke ferdig, og er avhengig av at firma leverer inn nødvendige opplysninger og tilbud.

1.2 Spinal muskelatrofi (SMA)

SMA er en arvelig, neurologisk sykdom som fører til gradvis tap av muskelfunksjon og muskelmasse. I de fleste tilfeller er årsaken til SMA en homozygot delesjon i SMN1-genet, som ligger på kromosom 5 (5q SMA). SMN1-genet koder for et protein, SMN (survival motor neuron), som er nødvendig for vedlikehold av motornevronceller som overfører signaler til muskelcellene. Mangel på SMN gir tap av motornevroner, noe som igjen fører til gradvis tap av muskelfunksjon og tap av muskelmasse (atrofi).

Kromosom 5, som SMN1-genet ligger på, inkluderer også en eller flere (opptil 8) kopier av en nesten identisk genvariant; SMN2-genet. Mens transkripsjon av SMN1-genet leder til mRNA av full lengde, danner SMN2-genet i hovedsak forkortet mRNA hvor en sekvens mangler (ekson 7). Det fører til at 85-90 % av proteinene som SMN2-genet produserer er avkuttet og dermed ikke funksjonelle.

SMA er et klinisk spekter av sykdom der sykdommens alvorlighetsgrad i grove trekk er høyere jo lavere antall SMN2-genkopier pasienten har, og jo yngre pasienten er ved symptomdebut. Genotypen av SMA angir bl.a. hvor mange kopier av SMN2 pasienten har, mens fenotypen angir når symptomene debuterer ved naturlig forløp og uten årsaksrettet behandling, samt hva som vil være høyeste grad av funksjon pasientene kan forvente å oppnå.

Tabell 1 Fenotypisk klassifisering av SMA (7)

Type	Age at Symptom Onset		Maximum Motor Function	Life Expectancy	SMN2 Copy No.
0	Fetal		Nil	Days – Weeks	1
1	< 6 months	1A: Birth – 2 weeks 1B: < 3 months 1C: > 3 months	Never sits	< 2 years	1, 2, 3
2	6 – 18 months		Never walks	20 – 40 years	2, 3, 4
3	1.5 – 10 years	3A: < 3 years 3B: > 3 years	Walks, regression	Normal	3, 4, 5
4	> 35 years		Slow decline	Normal	4, 5

SMN2 = survival motor neuron 2 gene.

bold = predominant SMN2 copy number that defines the SMA Type, the other copy numbers represent a small percentage of the designated SMA Type.

1.2.1 Pasientgrunnlag

I Norge har det de siste årene vært diagnostisert om lag 6 – 7 nye pasienter med SMA årlig (8). Fra september 2021 er det innført nyfødscreening.

Per i dag er det om lag 70 pasienter som får behandling med enten nusinersen eller risdiplam. Behandling med nusinersen eller risdiplam kan i dag startes hos barn med SMA type 1-3a etter fastsatte kriterier (9, 10). Med unntak av pasienter som har blitt voksne etter at de startet behandlingen, er det kun barn som i dag behandles med enten nusinersen eller risdiplam.

I metodevurderingen av risdiplam til voksne ble det estimert at det kan være 70 – 80 voksne SMA-pasienter i Norge, men antallet er svært usikkert (6).

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere tilgjengelig dokumentasjon for det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

SMA gir gradvis tap av muskelfunksjon og muskelmasse. Med kun støttebehandling får pasienter med type 2 SMA symptomer når de er 6 – 18 måneder, vil aldri lære å gå og har forventet levealder 20 – 40 år. Ved type 3 SMA får pasientene symptomer når de er 1,5 – 10 år og har vanligvis normal forventet levealder (se Tabell 1).

1.4 Behandling av SMA

1.4.1 Behandling med nusinersen

Indikasjon

Behandling av 5q spinal muskeltrofi

Virkningsmekanisme

Nusinersen er et antisense-oligonukleotid som modifierer SMN2 RNA spleising slik at ekson 7 leses av og inkluderes i SMN2-mRNA. Mengden funksjonelt SMN-protein av full lengde kan dermed økes.

Dosering

Anbefalt dosering er 12 mg (5 ml) per administrering. Behandling startes med 4 ladningsdoser på dag 0, 14, 28 og 63. En vedlikeholdsdose bør deretter gis én gang hver 4. måned. Behov for videre behandling skal vurderes regelmessig og på individuelt grunnlag ut fra pasientens kliniske tilstand og behandlingsrespons.

Nusinersen er til intratekal bruk ved spinalpunksjon. Sedasjon kan være nødvendig, og ultralyd (eller andre bildeteknikker) kan vurderes for å veilede intratekal administrering av nusinersen, spesielt hos yngre pasienter og hos pasienter med skoliose.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene forbundet med administrering av nusinersen er hodepine, oppkast og ryggmerter. Disse bivirkningene er ansett å være forbundet med spinalpunksjonsprosedyren.

For mer informasjon, se preparatomtalen til Spinraza (11).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Legemidler med markedsføringstillatelse (MT) til behandling av SMA er nusinersen, risdiplam (Evrysdi) og onasemnogenabeparvovek (Zolgensma).

Nusinersen og risdiplam er innført i spesialisthelsetjenesten til behandling av barn med minst 2 kopier av SMN2-genet og SMA type 1-3a med symptomdebut før treårsalder etter fastsatte start- og stoppkriterier (9, 10). Risdiplam virker på en lignende måte som nusinersen, men er en peroral behandling (mikstur) som tas daglig. Genterapien onasemnogenabeparvovek er også innført til behandling av SMA hos spedbarn etter gitte kriterier (12).

Pasienter som per i dag ikke har tilbud om nusinersen eller risdiplam er voksne med SMA type 2 eller 3 og barn med SMA type 3b.

Dagens tilbud til disse pasientene er støttebehandling. Støttebehandlingen skal forebygge og minske komplikasjoner som oppstår som følge av sykdommen, som muskel- og leddkomplikasjoner, skjevhet i ryggen (skoliose), respirasjonsvansker og spise/svelgproblemer.

2 Klinisk dokumentasjon

2.1 Oversikt over aktuelle studier

Medisinrådet i Danmark har gjennomført et litteratursøk etter nye kliniske studier for nusinersen for perioden 1. januar 2020 til 27. april 2022 (1). En systematisk oppsummering av Coratti et al 2021 ble vurdert å være dekkende for studier av nusinersen fram til januar 2020 (2).

Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i dokumentasjonen som ble funnet for nusinersen til voksne (> 18 år) med SMA type 2 og 3, samt den systematiske oppsummeringen til Coratti et al 2021. Medisinrådet fant 12 studier av nusinersen som hadde sammenstilt resultater for voksne, og som hadde en oppfølgingstid på 12-24 måneder. Studiene er oppsummert i tabellen under. Seks av studiene var inkludert i Coratti et al (merket med * i tabellen).

Vanlige utfallsmål for motorisk funksjon i studiene er HFMSE¹ (Hammersmith Functional Motor Scale expanded), RULM² (Revised upper limb module) og 6MWT³ (6 minutter gangtest). Grense for klinisk relevant forskjell er vanligvis satt til 3 poeng for HFMSE, 2 poeng for RULM og 30 meter for 6MWT.

¹ HFMSE – måler motorisk funksjon hos barn og voksne med SMA type 2 og 3. Maksimal skår er 66 poeng

² RULM – måler motorisk funksjon i overekstremiteter. Maksimal skår er 37 poeng

³ 6MWT - måler antall meter pasienten klarer å gå i løpet av 6 minutter.

Tabell 2 Studier av nusinersen hos voksne (> 18 år) med SMA type 2 og 3. Kilde: Medicinrådets behandlingsveiledning vedrørende lægemidler til spinal muskellatrofi (1)

Referanse	Populasjon	Komparator	Effekt mål	Oppfølgingstid	Viktigste funn	Kommentar
Coratti 2021 (2)	Barn og voksne med SMA type 2 og 3	Ekstern ubehandlet kontrollgruppe (oppdelt i barn og voksne)	HFMSE, RULM, 6MWT	Ikke spesifisert	Nusinersen-behandlede kohorter viser gjennomgående en forbedring av motoriske funksjoner, mens ubehandlede kohorter viser en tendens til negative endringer	Systematisk oversikt og metaanalyse Siste søk: Jan 2021 Seks av studiene under (merket *) var inkludert i Coratti 2021.
Pera 2021 (13)*	Barn (n=77) og voksne (n=67) med SMA type 3	Ekstern ubehandlet kontrollgruppe	HFMSE	12 måneder	Behandlet: HFMSE: 1,02 poeng Ubehandlet: HFMSE: -1,65 poeng	Registerstudie. Naiv sammenligning vs. ekstern kontrollgruppe. Pasientene i kontrollgruppen er yngre, og det er ikke kjent om pasientene er sammenlignbare når det gjelder sykdomsvarighet, type SMA og motorisk funksjonsnivå.
Vázquez-Costa 2021 (14)	79 voksne med SMA type 2 og 3	Ekstern ubehandlet kontrollgruppe	HFMSE, RULM	16 måneder	Behandlet: HFMSE: 2,43 poeng RULM: 1,67 poeng 6MWT: 23 meter Ubehandlet: HFMSE: 0,16 RULM: -0,58 6MWT: 20 meter	Prospektiv observasjonsstudie. Naiv sammenligning vs. ekstern kontrollgruppe. Gruppene er ikke sammenlignbare.

Referanse	Populasjon	Komparator	Effekt mål	Oppfølgingstid	Viktigste funn	Kommentar
Bonanno 2022 (15)	78 voksne med SMA type 2, 3 og 4	Ingen (endring fra baseline)	Livskvalitet, INQoL (Individualized Neuromuscular Quality of Life)	14 måneder (n=30)	Signifikant økning i INQoL på 5,2 poeng	Retrospektiv studie med ufullstendig rapportering.
De Weel 2020 (16)*	16 voksne med SMA type 3 og 4	Ingen (endring fra baseline) Ubehandlet gruppe (n=48, SMA type 2, 3 og 4) var ikke sammenlignbar	HFMSE, RULM, 6MWT, SF-36	14 måneder	HFMSE: 2,1 poeng (NS) RULM: 1,1 poeng (NS) 6MWT: 7 meter (NS) ift. baseline	Prospektiv studie
Duong 2021 (17)*	42 voksne med SMA type 2 og 3	Ingen (endring fra baseline)	HFMSE, RULM, 6MWT	12,5 måneder i gjennomsnitt (3-24 måneder)	HFMSE: 0,86 poeng (NS) RULM: 0,11 poeng (NS) 6MWT: 3,3 meter (NS) ift. baseline	Prospektiv observasjonsstudie
Elsheikh 2021a (18)	13 voksne med SMA type 3 og gangfunksjon	Ingen (endring fra baseline)	HFMSE, 6MWT	14 måneder	HFMSE: 2,6 poeng (signifikant) 6MWT 15,9 meter (NS) ift. baseline	Prospektiv observasjonsstudie

Referanse	Populasjon	Komparator	Effekt mål	Oppfølgingstid	Viktigste funn	Kommentar
Elsheikh 2021b (19)	19 voksne med SMA type 2 og 3 uten gangfunksjon	Ingen (endring fra baseline)	HFMSE, RULM	14 måneder	HFMSE: 0,11 poeng (NS) RULM: 0,27 poeng ift. baseline	Prospektiv observasjonsstudie
Hagenacker 2020 (3)*	139 voksne med SMA type 2 og 3	Ingen (endring fra baseline)	HFMSE, RULM, 6MWT	14 måneder (n=57)	SMA type 2: HFMSE: 1,1 poeng (signifikant) RULM 1,6 poeng (signifikant) ift. baseline. SMA type 3: HFMSE: 4,2 poeng (signifikant) RULM 0,7 poeng (signifikant) 6MWT 46 meter (signifikant) ift. baseline.	Prospektiv observasjonsstudie

Referanse	Populasjon	Komparator	Effekt mål	Oppfølgingstid	Viktigste funn	Kommentar
Maggi 2020 (4)*	116 voksne med SMA type 2 og 3	Ingen (endring fra baseline)	HFMSE, RULM	14 måneder (n=54)	<p>SMA type 2: Ingen endring</p> <p>SMA type 3 uten gangfunksjon: HFMSE 3,5 poeng (signifikant) RULM: 1,5 poeng (signifikant)</p> <p>SMA type 3 med gangfunksjon: HFMSE: 2,4 poeng (signifikant) RULM: ingen endring 6MWT: 23 meter (signifikant) ift. baseline</p>	Retrospektiv observasjonsstudie
Pane 2022 (20)	111 barn og voksne med SMA type 2 og 3. Data for 32 voksne med SMA type 3.	Ingen (endring fra baseline)	HFMSE	24 måneder	HFMSE: ingen endring ift. baseline	Retrospektiv observasjonsstudie

Referanse	Populasjon	Komparator	Effekt mål	Oppfølgingstid	Viktigste funn	Kommentar
Thimm 2022 (21)	17 voksne med SMA type 2 og 3	Ingen (endring fra baseline)	HFMSE, RULM, livskvalitet (Neuro-QoL)	14 måneder	HFMSE: 2,9 poeng (signifikant). RULM: 0,33 poeng (NS) Neuro-QoL: ingen endring ift. baseline	Prospektiv observasjonsstudie
Yeo 2020 (22)*	6 voksne med SMA type 3	Ingen (endring fra baseline)	HFMSE, RULM, 6MWT	12 måneder	HFMSE: 2 poeng RULM: 1,8 poeng 6MWT: ingen endring ift. baseline	Prospektiv observasjonsstudie

2.3 Systematisk oppsummering og metaanalyse

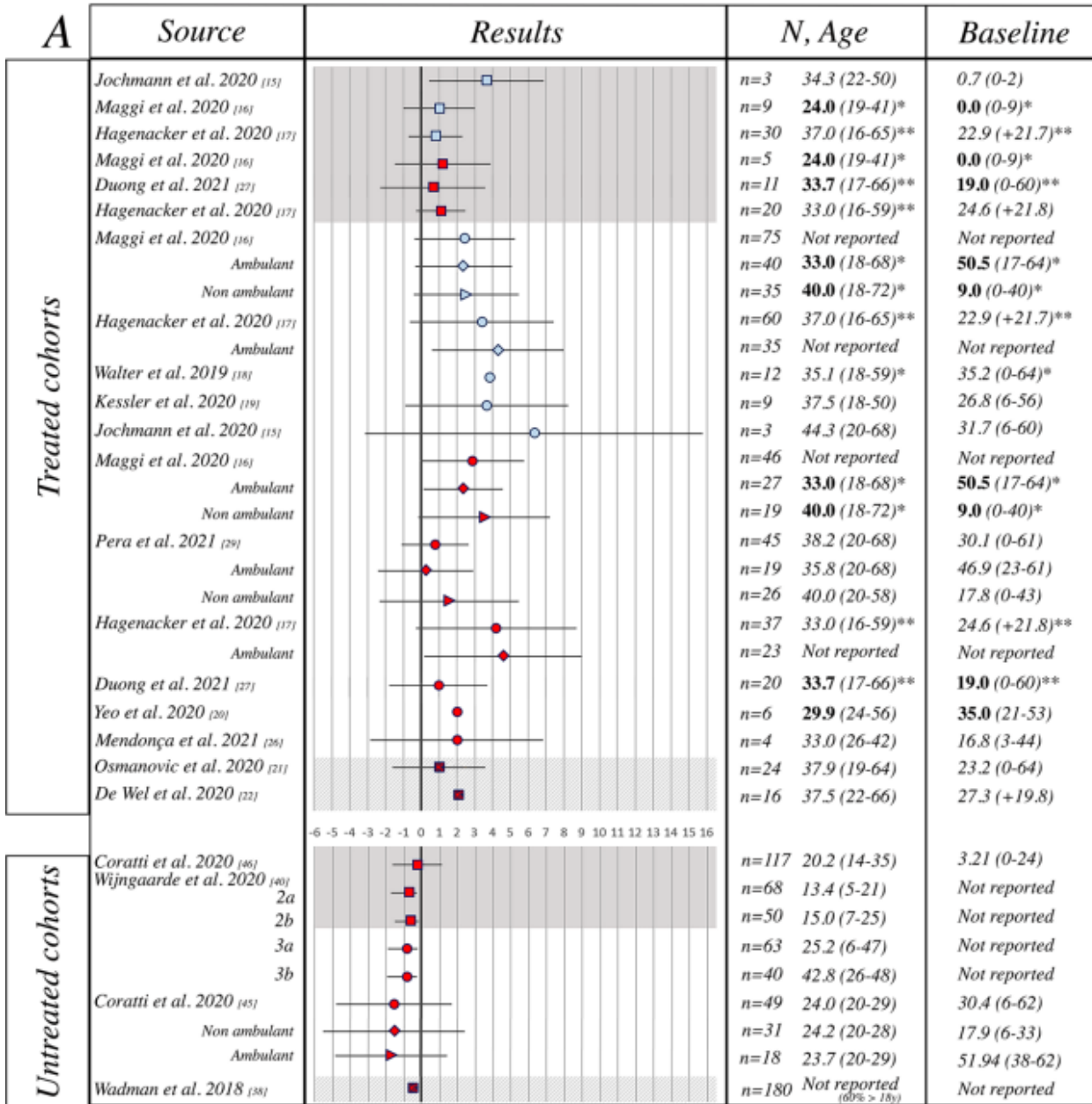
Coratti et al 2020 (2)

Den systematiske oppsummeringen og metaanalysen av Coratti et al inkluderer 30 Real World Data-studier av nusinersen (19 studier) eller ingen behandling (11 studier) hos både barn og voksne med SMA type 2 og 3, publisert fram til januar 2021. Studiene av ubehandlede pasienter ble brukt som eksterne kontrollgrupper. De 19 studiene av nusinersen inkluderte mellom 3 og 77 pasienter, og de 11 studiene av ubehandlede kontrollgrupper inkluderte mellom 17 og 589 pasienter.

Forfatterne har vurdert risiko for bias i studiene av nusinersen ved bruk av Risk of Bias Assessment tool for Non-randomized studies (RoBANS tool). Forfatterne vurderte at det var risiko for bias i seleksjon av pasienter (høy risiko i 10 av 19 studier og uklar risiko i 2 studier). I de fleste studier var det høy (7 studier) eller uklar (10 studier) risiko for konfunderende faktorer, og i 13 studier var det uklart om vurdering av effekt ble gjort blindet. Videre ble 8 studier vurdert å ha høy risiko for bias på grunn av ufullstendige data for ett eller flere effektmål.

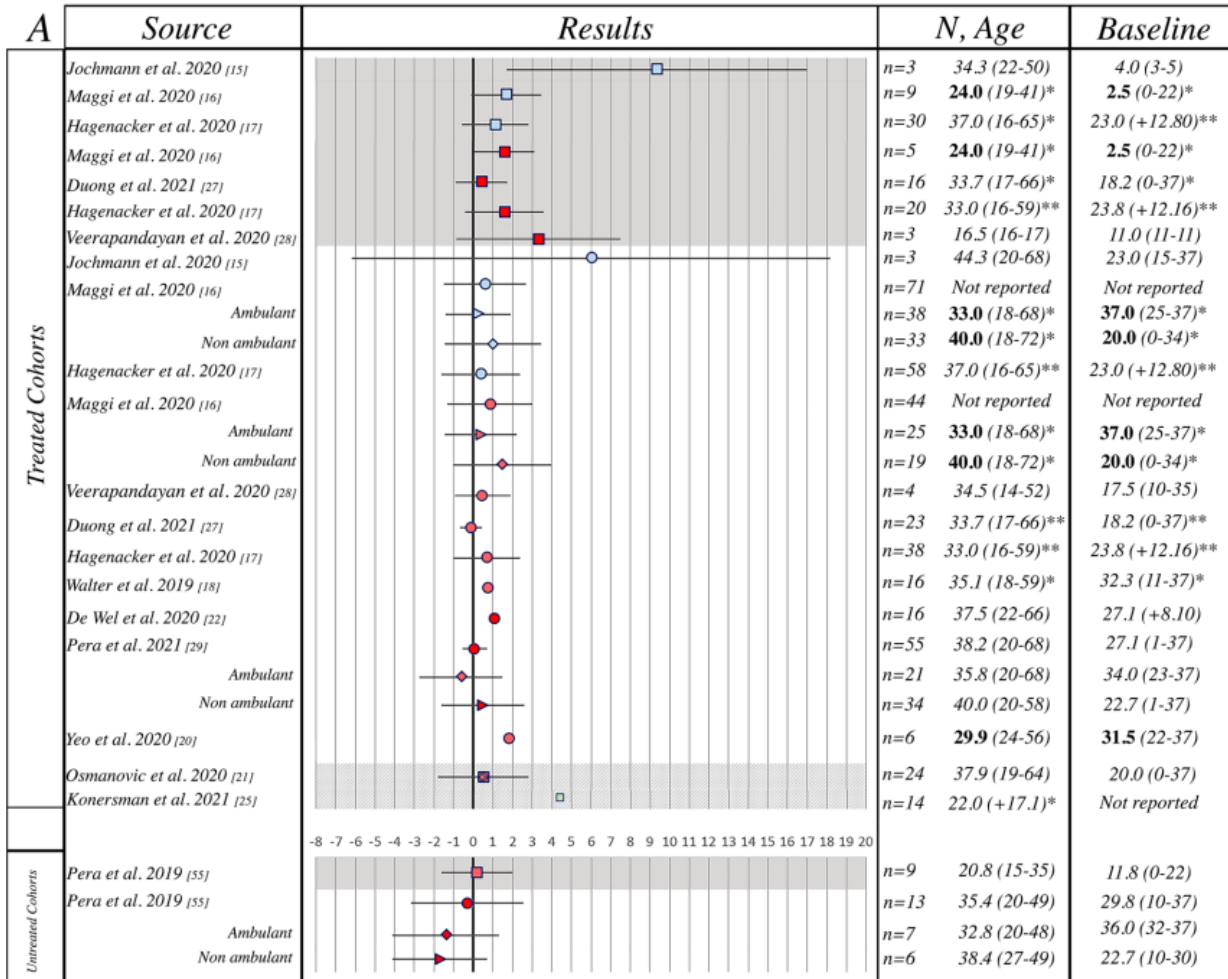
Effektestimater for HFMSE, RULM og 6MWT er sammenstilt separat for barn og voksne behandlet med nusinersen. Resultatene for voksne (> 18 år) er vist under.

Sammenligning av resultater mellom studiene er utfordrende blant annet på grunn av forskjeller mellom kohortene som er studert og varierende grad av opplysninger om funksjonsstatus og andre variabler ved baseline i de ulike studiene. Det kan ikke gjøres en direkte sammenligning av resultatene fra studiene med nusinersen-behandlede pasienter og studiene med ubehandlede pasienter. Forfatterne påpeker imidlertid at kohortene behandlet med nusinersen gjennomgående viser en forbedring av motoriske funksjoner, mens de ubehandlede kohortene viser en tendens til negative endringer.



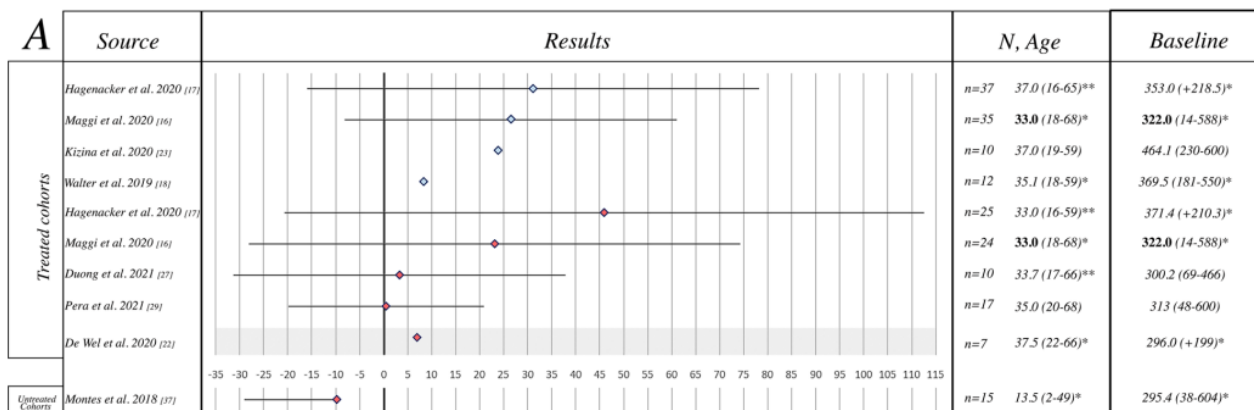
HFMSE results reporting author, HFMSE results (0–66 scale, mean±SD), sample size, mean age (years, range/SD), mean baseline HFMSE (range/SD). Key to figure: dashed line=95% Confidence interval, plain line=Standard Deviation, square=SMA 2, circle=SMA 3, diamond=ambulant SMA 3, triangle=non ambulant SMA 3, square+circle+triangle=mix phenotypes. Bold font=Median value, Italic=Mean value. Color coding: light blue= ~10 months from initiation of drug, Red= ~12 months from initiation of drug, Green= ~24 months from infusion. Grey shade=SMA 2, White shade=SMA 3, Striped shade=mixed phenotypes. *Mean/median values of the baseline population non excluding drop-outs at T10, 14 or 24 months of follow-up, **mean/median values of the baseline population of both SMA II and III combined

Figur 1 HFMSE-resultater fra metaanalyse av Coratti et al. Voksen populasjon. Nusinersen-behandlede kohorter øverst og ubehandlede kohorter nederst.



RULM results reporting author, results (mean±SD), sample size, mean age (years, range/SD), mean baseline RULM (range/SD). Key to figure: dashed line=95% Confidence interval, plain line=Standard Deviation, square=SMA 2, circle=SMA 3, diamond=ambulant SMA 3, triangle=non ambulant SMA 2, square+circle+triangle=mix phenotypes. Bold font=Median value, Italic=Mean value. Color coding: light blue= ~10 months from infusion, Red= ~12 months from infusion, Green= ~24 months from infusion. Grey shade=SMA 2, White shade=SMA 3, Striped shade=mixed phenotypes. *Mean/median values of the baseline population non excluding drop-outs at T10, 14 or 24 months of follow-up, **mean/median values of the baseline population of both SMA II and III combined

Figur 2 RULM-resultater fra metaanalyse av Coratti et al. Voksen populasjon. Nusinersen-behandlede kohorter øverst og ubehandlede kohorter nederst.



6MWT results reporting author, results (mean±SD), sample size, mean age (years, range/SD), mean baseline 6MWT (range/SD). Key to figure: dashed line=95% Confidence interval, plain line=Standard Deviation. Bold font=Median value, Italic=Mean value. Color coding: light blue= ~10 months from infusion, Red= ~12 months from infusion. *Mean/median values of the baseline population non excluding drop-outs at T10, 14 or 24 months of follow-up, **mean/median values of the baseline population of both SMA II and III combined

Figur 3 6MWT-resultater fra metaanalyse av Coratti et al. Voksen populasjon. Nusinersen-behandlede kohorter øverst og ubehandlet kohort nederst.

2.4 Observasjonsstudier med ekstern kontrollgruppe

Pera et al 2021 (13)

Dette er en registerstudie som inkluderer alle pasienter med genetisk og klinisk bekreftet SMA type 3 registrert i *the International SMA Registry* for pasienter i USA, Italia og Storbritannia, og som hadde vært behandlet med nusinersen i minimum 12 måneder.

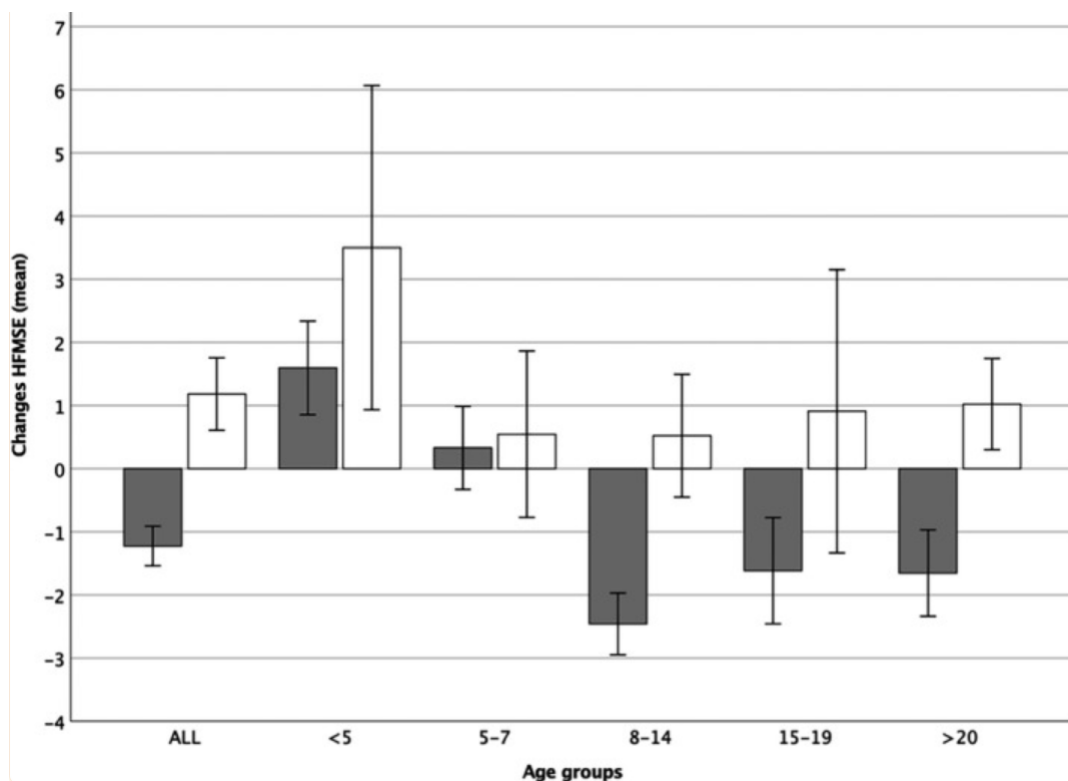
Pasientene ble evaluert ved bruk av HFMSE, RULM og 6MWT. Studien inkluderte 144 pasienter i alderen 30 måneder til 68 år, herunder 45 pasienter i subgruppen > 20 år.

Studien til Pera et al inngår i metaanalysen av Coratti et al 2021, se over (2). Coratti vurderte at Pera-studien hadde høy risiko for bias på grunn av seleksjon av pasienter, konfunderende faktorer og ufullstendig rapportering av data. I tillegg var det uklart om vurdering av utfallsmål ble gjort blindet.

I Pera et al er resultatene for de nusinersen-behandlede pasientene sammenlignet med resultater fra en ubehandlet kontrollgruppe, som er rapportert i en annen publikasjon av Coratti et al 2020 (23).

Pasientene i studien av Coratti er fra det samme registeret, men i tillegg inngår det noen pasienter fra Spania og Belgia. Inklusjonskriteriene var de samme som i Pera et al, bortsett fra at pasientene ikke skulle ha mottatt behandling med nusinersen eller annen sykdomsmodifiserende behandling.

Figuren under viser gjennomsnittlig endring i HFMSE over 12 måneder i nusinersen-behandlet kohort (hvit) og ubehandlet kohort fra ekstern kontroll (grå), inndelt i aldersgrupper. For aldersgruppene over 7 år, er gjennomsnittlig endring i HFMSE negativ hos ubehandlede pasienter, og ingen av pasientene viste forbedring. Tilsvarende aldersgrupper med nusinersen-behandlede pasienter viste i gjennomsnitt forbedring i HFMSE, og det var få pasienter med negativ endring.



Figur 4 Gjennomsnittlig endring i HFMSE over 12 måneder i nusinersen-behandlet kohort (hvit) og ekstern ubehandlet kohort (grå)

Resultatene for subgruppen > 20 år for nusinersen-behandlet kohort og ekstern kontroll er vist i tabellen under.

Tabell 3 HFMSE-skår for subgruppen >20 år behandlet med nusinersen (Pera et al 2021) og ubehandlet (Coratti et al 2020)

	Behandlet med nusinersen (n=45) Pera 2021 (13)	Ubehandlet (n=49) Coratti 2020 (23)
Alder ved baseline, gjennomsnitt (SD)	38,22 (12,53)	23,99 (2,67)
Endring i HFMSE etter 12 måneder, gjennomsnitt (SD)	1,02 (3,47)	-1,65 (3,42)

En slik naiv sammenligning av effektdata mellom nusinersen-behandlet kohort (Pera et al) og ubehandlet ekstern kontroll (Coratti et al) må tolkes med forsiktighet. Pasientene i kontrollgruppen er yngre, og det er uvisst hvilken betydning dette har for resultatet. Det er heller ikke kjent om pasientene er sammenlignbare når det gjelder sykdomsvarighet, type SMA og motorisk funksjonsnivå.

Vazquez Costa et al 2021 (14)

Dette er en prospektiv spansk observasjonsstudie, som fulgte 79 voksne med SMA type 2 og 3 i opptil 16 måneder. Av disse ble 39 pasienter behandlet med nusinersen. Inklusjonskriterier var pasienter over 15 år med genetisk bekreftet SMA og data fra minst en motorisk skala før studieslutt (august 2020). Behandling med nusinersen ble tilbudt rutinemessig til pasienter som oppfylte kriteriene fastsatt av helsemyndighetene. Kort oppsummert ekskluderer disse kriteriene pasienter med svært alvorlig sykdom (Egen Klassification [EK2]>47 eller behov for non-invasiv ventilasjonsstøtte (NIV) > 16 timer/døgn) eller mild sykdom (type 3 med HFMSE > 54 eller type 4).

Baseline pasientkarakteristika i studien er vist i tabellen under. Pasientene i de to gruppene er nokså like når det gjelder gjennomsnittsalder (30 og 33 år) og sykdomsvarighet (25 og 29 år), men er forskjellige på flere parametere som gjelder motorisk funksjon og respirasjon. I nusinersen-gruppen var det flere som hadde SMA type 3 (74 % vs. 42 %), og det var færre som hadde mistet evnen til å sitte selv (26 % vs. 50 %), fikk ventilasjonsstøtte (23 % vs. 38 %) og hadde alvorlig skoliose (51 % vs. 68 %). HFMSE er omtrent sammenlignbar, men var målt for kun 44 av de 79 pasientene ved baseline, og ikke hos pasientene som ikke kunne sitte selvstendig. RULM var målt for 72 pasienter, og var omtrent sammenlignbar ved baseline (20,6 og 18,3 poeng). 6MWT var lavere i nusinersen-gruppen (270 vs. 432 meter) siden ingen pasienter med SMA type 4 ble behandlet.

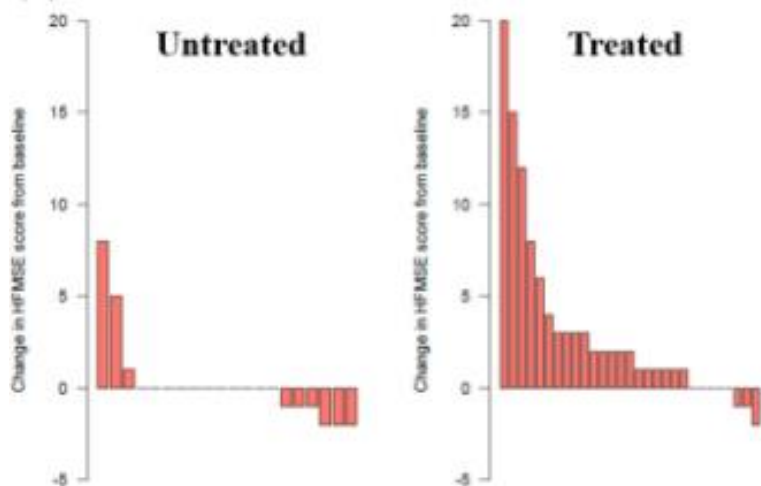
Tabell 4 Baseline pasientkarakteristika i Vázquez-Costa (14)

Variable		Non-treated (n = 40)	Treated (n = 39)
Age (years)	Mean (SD)	30.34 (14.05)	33.35 (13.35)
	Median (1st, 3rd quartile)	26.98 (18.59, 38.17)	31.42 (21.85, 44.03)
Male sex	N (%)	17 (42.5%)	20 (51.28%)
SMA type	2a	14 (35%)	8 (20.51%)
	2b	6 (15%)	2 (5.13%)
	3a	8 (20%)	15 (38.46%)
	3b	9 (22.5%)	14 (35.9%)
	4	3 (7.5%)	0 (0%)
SMN2 copies	1	1 (2.5%)	0 (0%)
	2	2 (5%)	5 (12.82%)
	3	27 (67.5%)	23 (58.97%)
	4	10 (25%)	11 (28.21%)
Disease duration (years)	Mean (SD)	24.97 (12.25)	28.84 (13.53)
	Median (1st, 3rd quartile)	22.82 (16.85, 34.3)	27.8 (17.94, 38.83)
Functional status	N (%)		
Non-sitter		20 (50%)	10 (25.64%)
Sitter		9 (22.5%)	16 (41.03%)
Walker		11 (27.5%)	13 (33.33%)
NIV use	N (%)		
No		24 (61.54%)	30 (76.92%)
8 h		14 (35.9%)	9 (23.08%)
24 h		1 (2.56%)	0 (0%)
Gastrostomy	N (%)	1 (2.5%)	0 (0%)
Severe scoliosis	N (%)	27 (67.5%)	20 (51.28%)
Salbutamol	N (%)	22 (55%)	19 (48.72%)
HFMSE (n = 50)	Mean (SD)	29.95 (25.51)	25.9 (20.11)
	Median (1st, 3rd quartile)	25 (4, 57)	21 (7, 47)
RULM (n = 75)	Mean (SD)	18.29 (14.35)	20.64 (10.97)
	Median (1st, 3rd quartile)	14.25 (5, 35.75)	20.75 (12, 29.38)
6MWT (n = 22)	Mean (SD)	432.44 (127.61)	269.75 (123.41)
	Median (1st, 3rd quartile)	460.5 (390.25, 498.75)	280.5 (179.75, 368.38)
FVC% (n = 48)	Mean (SD)	59.58 (39.33)	72.86 (37.73)
	Median (1st, 3rd quartile)	44.5 (28.9, 87.75)	76.5 (39.5, 104.75)
ALSFRS-R (n = 52)	Mean (SD)	26.62 (11.09)	31.38 (8.36)
	Median (1st, 3rd quartile)	29 (20, 31)	32 (25, 38.5)
EK2 (n = 38)	Mean (SD)	23.23 (9.47)	14.8 (9.17)
	Median (1st, 3rd quartile)	22 (18, 28.75)	9 (8.25, 23)
Follow-up (months)	Mean (SD)	15.8 (9.55)	16.06 (5.74)
	Median (1st, 3rd quartile)	14.47 (11.2, 17.98)	15.37 (11.55, 22.33)
Number of visits	Mean (SD)	2.6 (1.13)	3.21 (1.34)
	Median (1st, 3rd quartile)	2 (2, 3)	3 (2, 4)

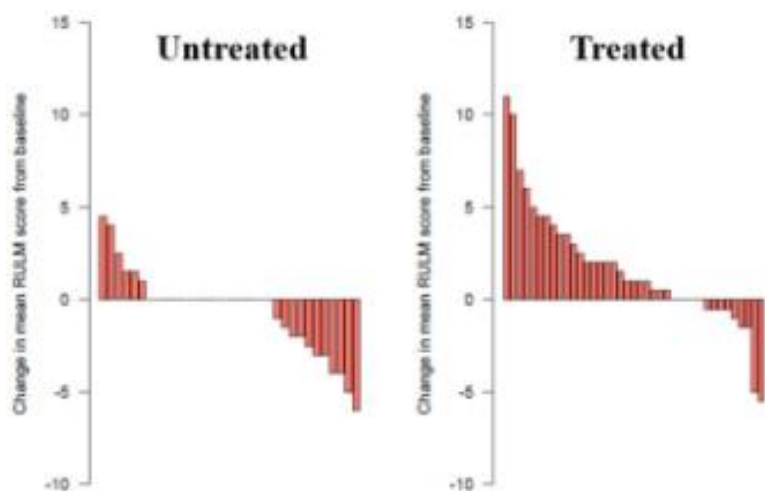
Notes: SMA type 2a: those who were able to sit unsupported, but not to stand or walk with help. SMA type 2b: those who were able to stand or walk with help. SMA type 3a: those able to walk without help, in whom the disease started before 36 months of age. SMA type 3b: those able to walk without help, in whom the disease started after 36 months of age.

Abbreviations: 6MWT, 6-min walk test; ALSFRS-R, Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Scale Revised; EK2, Egen Klassifikation 2; FVC%, percentage predicted forced vital capacity; HFMSE, Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; NIV, non-invasive ventilation; RULM, Revised Upper Limb Module; SMA, 5q spinal muscular atrophy.

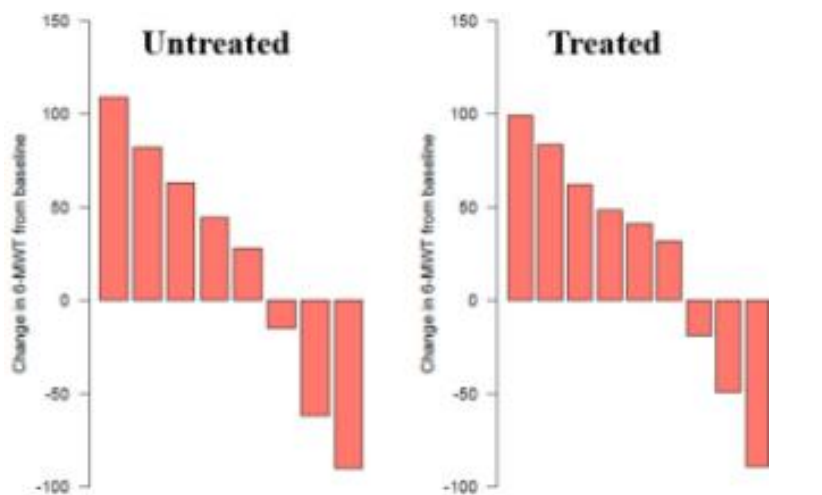
Resultatene etter 6 måneder er vist under. Disse viser en tendens til at HFMSE og RULM i større grad forbedres hos de nusinersen-behandlede pasientene enn hos de ubehandlede pasientene, mens tilsvarende ikke ble vist for 6MWT.



Figur 5 Individuelle endringer i HFMSE-skår fra baseline til 6 måneder hos ubehandlede og nusinersen-behandlede pasienter (14)



Figur 6 Individuelle endringer i RULM-skår fra baseline til 6 måneder hos ubehandlede og nusinersen-behandlede pasienter (14)



Figur 7 Individuelle endringer i 6MWT fra baseline til 6 måneder hos ubehandlede og nusinersen-behandlede pasienter (14)

Tabell 5 Endring i skår fra baseline til 6 måneder (14)

	Behandlet med nusinersen	Ubehandlet
HFMSE ($n = 44$)	2,43	0,16
RULM ($n = 71$)	1,67	-0,58
6MWT ($n = 17$)	23,22	19,94

Sammenligning av resultater mellom gruppene er problematisk siden det er forskjellige pasienter som er inkludert i de to gruppene. Behandlet gruppe består av pasienter som oppfylte helsemyndighetenes kriterier for å få nusinersen-behandling, mens ubehandlet gruppe i hovedsak består av pasienter som ikke oppfylte disse kriteriene, det vil si pasienter med enten for mild eller for alvorlig sykdom. Videre ser det ut til at pasientene i nusinersen-gruppen i gjennomsnitt har mindre alvorlig sykdom enn kontrollgruppen (færre non-sitters, ventilasjonsstøtte og skoliose). Dette kan ha påvirket resultatene til fordel for nusinersen-gruppen.

2.5 Observasjonsstudier uten kontrollgruppe

I litteratursøket til Medicinrådet ble det funnet til sammen 9 ukontrollerte observasjonsstudier som hadde sammenstilt resultater for motorisk funksjon hos voksne, og som hadde en oppfølgingstid på 12-24 måneder. I disse studiene er motorisk funksjon etter behandling med nusinersen sammenlignet med baseline. Studiene inkluderte mellom 6 og 139 pasienter. Fem av studiene inngår i den systematiske oppsummeringen til Coratti et al, merket med * i Tabell 2 (2).

De viktigste resultatene for utfallsmålene HFMSE, RULM og 6MWT er oppsummert i Tabell 2. Nusinersen-behandlede pasienter viser gjennomgående uendret eller forbedret motorisk funksjon sammenlignet med baseline i disse observasjonsstudiene. I to av studiene ble det sett signifikante og klinisk relevante forbedringer⁴ hos pasienter med SMA type 3 (Hagenacker 2020, Maggi 2020).

2.6 Legemiddelverkets vurdering

Nusinersen (Spinraza) fikk markedsføringstillatelse i 2017, og alle 5q SMA-pasienter ble inkludert i godkjent indikasjon, også voksne. Kliniske studiedata hos voksne SMA-pasienter fantes ikke, men EMA inkluderte disse pasientene i indikasjonen basert på at effekt var vist i andre fenotyper, og gitt virkningsmekanismen til nusinersen og at det er samme genetiske sykdom (24).

Det finnes dermed ikke randomiserte, kontrollerte studier av nusinersen til voksne med SMA, og vi kan heller ikke forvente at det vil komme.

Studiene som finnes er observasjonsstudier (Real World Data), enten uten kontrollgruppe eller med naiv sammenligning av nusinersen-behandlede pasienter med ubehandlede pasienter fra eksterne kontroller. Dokumentasjonen er generelt av lav kvalitet.

Observasjonsstudiene rapporterer endring i motorisk funksjon fra baseline, og nusinersen-behandlede pasienter viser gjennomgående uendret eller forbedret motorisk funksjon sammenlignet med baseline på gruppenivå. På individnivå er resultatene varierende.

Ubehandlede kohorter i de eksterne kontrollene viser en tendens til negative endringer i motorisk funksjon. Det kan imidlertid ikke gjøres en direkte sammenligning av resultatene fra studiene med nusinersen-behandlede pasienter og studiene med ubehandlede pasienter. Det er forskjeller mellom kohortene som er studert, og varierende grad av opplysninger om funksjonsstatus og andre variabler ved baseline i de ulike studiene.

Oppfølgingstiden i observasjonsstudiene er på 12 – 24 måneder. Hos voksne pasienter med SMA kan sykdomsutviklingen skje langsomt, og oppfølgingstiden i studiene kan derfor være for kort til å kunne måle endringer i motorisk funksjon, både hos nusinersen-behandlede og ubehandlede pasienter.

Det kan ikke utelukkes at noe av forbedringen som er sett med nusinersen i observasjonsstudiene kan tilskrives placeboeffekt eller læring i å utføre de motoriske testene. Vi vet heller ikke hvordan den motoriske funksjonen til disse pasientene ville ha utviklet seg uten behandling i løpet av det tidsrommet som er studert. Ubehandlet er dette en fremadskridende sykdom, men sykdomsutviklingen kan være

⁴ Grense for klinisk relevant forskjell er vanligvis satt til 3 poeng for HFMSE, 2 poeng for RULM og 30 meter for 6MWT.

langsom og voksne SMA-pasienter kan i noen tilfeller oppleve forbedringer innenfor oppfølgingstiden i disse studiene (under 2 år) også uten behandling (23, 25, 26).

Voksne med SMA er en svært heterogen populasjon, og observasjonsstudiene har inkludert pasienter med SMA type 2, 3 og/eller 4. Dette har den fordel at studiepopulasjonene representerer et bredt spekter av SMA-pasienter som er aktuelle for behandling i klinisk praksis. Samtidig vil heterogeniteten i studiepopulasjonene gjøre tolkningen av resultatene vanskelig. Både hva slags effekt og hvor stor effekt behandlingen gir, er forventet å avhenge av bl.a. type SMA, sykdomsvarighet og sykdomsgrad.

Vanlige utfallsmål i studiene er HFMSE, RULM og 6MWT, som måler motorisk funksjon. Dette er veletablerte og nyttige utfallsmål, men de er trolig ikke dekkende nok for å fange opp alle effekter som kan være klinisk relevante og viktige for pasienten, som for eksempel fatigue eller andre aspekter som har betydning for daglig fungering og livskvalitet. Medisinske fageksperter har tidligere fortalt at en erfaring med nusinersen-behandling i klinisk praksis, er at pasienter og pårørende rapporterer om positive effekter av nusinersen som ikke er målbare på motoriske funksjonstester, som for eksempel økt energinivå (6).

Selv om det er ønskelig at behandlingen forbedrer motorisk funksjon, vil behandlingsmålet for voksne pasienter med SMA gjerne være å stabilisere sykdommen og motvirke funksjonstap. Dette vil også ha betydelig verdi for pasientene. Eksempelvis vil bevart funksjon i armene være av stor betydning siden det kan sørge for uavhengighet i hverdagsaktiviteter som å spise og kle på seg. For pasienter med langtkommen sykdom er bevart finmotorikk viktig blant annet for å kunne styre rullestol og for sosial kontakt via telefon og pc.

Det er biologisk plausibelt at nusinersen kan ha effekt også hos voksne med SMA, basert på virkningsmekanismen og at nusinersen har vist effekt hos barn med SMA. Medisinske fageksperter har tidligere uttalt at de ikke forventer at denne typen behandling kan forbedre motorisk funksjon vesentlig hos voksne, men eventuelt kun stabilisere funksjonsnivået (6). Det vil si at de forventer mindre effektstørrelse jo eldre og jo dårligere motorisk funksjon pasienten har ved behandlingsstart, siden effekten avhenger av hvor mange bevarte motornevroner pasienten fortsatt har.

Relativ effekt av nusinersen sammenlignet med standard støttebehandling hos voksne med SMA kan ikke kvantifiseres basert på den dokumentasjonen som finnes, dermed er det heller ikke data til å kunne gjøre en kostnad per QALY-analyse.

Oppsummert:

Den kliniske dokumentasjonen som finnes for nusinersen til voksne med SMA er fra observasjonsstudier, enten uten kontrollgruppe eller med naiv sammenligning av nusinersen-behandlede pasienter med ubehandlede pasienter fra eksterne kontroller. Dokumentasjonen er av lav kvalitet. Studiepopulasjonene er ofte mangelfullt beskrevet, og resultatene er varierende på individnivå. På gruppenivå peker resultatene i retning av at nusinersen kan stabilisere eller forbedre motoriske funksjoner hos voksne SMA-pasienter. Det er biologisk plausibelt at nusinersen kan ha effekt også hos voksne med SMA, basert på virkningsmekanismen og at nusinersen har vist effekt hos barn med SMA.

Statens legemiddelverk, 22-02-2023

Anette Grøvan
Fung. enhetsleder

Kirsti Hjelme
saksutreder

Referanser

1. Medicinrådets behandlingsveiledning vedrørende lægemidler til spinal muskelatrofi: Medicinrådet Danmark 14. desember 2022; [Available from: <https://medicinraadet.dk/media/uxrhvvt0/medicinr%C3%A5dets-behandlingsveiledning-vedr-1%C3%A6gemidler-til-spinal-muskelatrofi-sma-vers-1-0.pdf>].
2. 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 journal of rare diseases. 2021;16(1):430.
3. 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. The Lancet Neurology. 2020;19(4):317-25.
4. 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. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2020;91(11):1166-74.
5. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, et al. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study. Journal of neuromuscular diseases. 2019;6(4):453-65.
6. Metodevurdering - Risdiplam til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos følgende pasienter med én til fire kopier av SMN2: • barn med en klinisk dose av type 3b SMA, og • voksne med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA.: Statens legemiddelverk; 2022 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_104_Risdiplam_Evrysdi_%20spinal%20muskelatrofi%20\(SMA\)%20hos%20voksne%20hurtig%20metodevurdering_Kun%20offentlig%20versjon%20\(1\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_104_Risdiplam_Evrysdi_%20spinal%20muskelatrofi%20(SMA)%20hos%20voksne%20hurtig%20metodevurdering_Kun%20offentlig%20versjon%20(1).pdf)].
7. Zolgensma: EPAR - Public assessment report: European Medicines Agency; [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf].
8. Søknad om å utvide tilbudet om genetiske masseundersøkelser av nyfødte i Norge til å inkludere spinal muskelatrofi (SMA): Oslo Universitetssykehus (OUS); [Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/Documents/Nyf%C3%B8dtscreening/S%C3%B8knad%20om%20utvidelse%20av%20nyfodtscreeningen%20med%20SMA.pdf>].
9. Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (22.10.2018) - nusinersen (Spinraza) - ID2017_001 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/nusinersen-spinraza>].
10. Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (17.01.2022) - risdiplam (Evrysdi) - ID2021_088 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/risdiplam-evrysdi-indikasjon-ii>].
11. Preparatomtale Spinraza [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_no.pdf].
12. Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (25.10.2021) - onasemnogenabeparvovek (Zolgensma) - ID2019_006 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/onasemnogenabeparvovec-zolgensma>].

13. 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. *Annals of clinical and translational neurology*. 2021;8(8):1622-34.
14. Vázquez-Costa JF, Povedano M, Nacimiento-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. *European journal of neurology*. 2022;29(11):3337-46.
15. 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. *Journal of neurology*. 2022;269(6):3264-75.
16. 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. *Journal of neurology*. 2021;268(3):923-35.
17. Duong T, Wolford C, McDermott MP, Macpherson CE, Pasternak A, Glanzman AM, et al. Nusinersen Treatment in Adults With Spinal Muscular Atrophy. *Neurology Clinical practice*. 2021;11(3):e317-e27.
18. 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. *Frontiers in neurology*. 2021;12:650535.
19. 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. *Frontiers in neurology*. 2021;12:650532.
20. 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. *Annals of clinical and translational neurology*. 2022;9(3):404-9.
21. 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. *Frontiers in neurology*. 2021;12:812063.
22. Yeo CJJ, Simeone SD, Townsend EL, Zhang RZ, Swoboda KJ. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. *Journal of neuromuscular diseases*. 2020;7(3):257-68.
23. Coratti G, Messina S, Lucibello S, Pera MC, Montes J, Pasternak A, et al. Clinical variability in spinal muscular atrophy type III. *Annals of neurology*. 2020;88(6):1109-17.
24. Spinraza: EPAR - Public Assessment Report: European Medicines Agency; [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spinraza-epar-public-assessment-report_en.pdf].
25. Coratti G, Lucibello S, Pera MC, Duong T, Muni Lofra R, Civitello M, et al. Gain and loss of abilities in type II SMA: A 12-month natural history study. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2020;30(9):765-71.
26. Coratti G, Pera MC, Lucibello S, Montes J, Pasternak A, Mayhew A, et al. Age and baseline values predict 12 and 24-month functional changes in type 2 SMA. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2020;30(9):756-64.

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

Biogen Norway AS takker for anledningen til å kommentere rapporten. Vi mener Statens Legemiddelverk har laget en god rapport som gir en oversiktlig og balansert fremstilling av tilgjengelig dokumentasjon for bruk av nusinersen til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne pasienter.

Utover det som gjengis i rapporten ønsker vi å legge til at det samlede omfanget av kliniske virkelighetsdata (RWE) fra behandling av voksne SMA-pasienter har resultert i en oppdatering av preparatomtalen til nusinersen. Teksten under er en kopi av oppdateringen i del 5.1 i preparatomtalen:

Kliniske virkelighetsdata (RWE) støtter effekten nusinersen har vist når det gjelder å stabilisere eller forbedre motorisk funksjon hos noen voksne pasienter med SMA type II og III. Ved måned 14 av nusinersenbehandlingen hadde 53 av 129 pasienter en klinisk relevant forbedring i HFMSE (≥ 3 poeng) fra baseline, 28 av 70 pasienter hadde en klinisk relevant forbedring i RULM (≥ 2 poeng) og av de som kunne gå hadde 25 av 49 pasienter en klinisk relevant forbedring i 6MWT (≥ 30 meter). Sikkerhetsdataene i den voksne populasjonen er i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til nusinersen og med komorbiditeter som er forbundet med den underliggende SMA-sykdommen.