

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):

Biogen Norway AS

Navn på kontaktperson:

Giang Ho

Telefonnummer:

92659967

E-postadresse:

giang.ho@biogen.com

Dato og sted:

16.04.2020, Oslo

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Behandling med Spinraza (nusinersen) ved spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne pasienter.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Nusinersen er det eneste medikamentet tilgjengelig i Norge for behandling av pasienter med 5q SMA og administreres intratekalt for å redusere tap av nerveceller og dermed bedre muskelstyrken hos pasientene. Nusinersen kan i dag nyttes til behandling av barn og unge med SMA, mens voksne pasienter i praksis står uten tilbud om medikamentell behandling. Det er stor variasjon i alvorlighetsgrad og tidspunkt for utvikling av symptomer hos voksne pasienter, men det naturlige sykdomsforløpet hos majoriteten av pasientene innebærer progressiv motorisk funksjonsnedsettelse (Kaufmann et al. 2012, Wadman et al. 2018, Montes et al. 2018, Zerres et al. 1997). Det er nylig dokumentert effekt og sikkerhet ved behandling med nusinersen hos voksne (Hagenacker et al. 2020, Walter et al. 2019), og metoden bør derfor vurderes for denne pasientgruppen.

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?)

Nusinersen er godkjent til behandling av barn og voksne med samtlige typer SMA. I Norge er det i praksis kun pasienter under 18 år som får tilbud om behandling. Nye studier viser at behandlingen gir forbedring eller stabilisering av motorisk funksjon hos voksne pasienter. Dette kan gi økt livskvalitet, forebygge og redusere komplikasjoner som oppstår som følge av sykdommen, samt bevare selvstendighet og deltakelse i samfunnet. Behandling med nusinersen hos voksne pasienter vil komme i tillegg til det eksisterende behandlingstilbudet (bla. ventilasjonsstøtte, behandling av leddkontrakturer og skoliose, optimalisering av ernæring) fra multidisiplinære team i spesialisthelsetjenesten.

4. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En helt ny og innovativ metode	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Er metoden relevant for utfasing?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

*Hvis metoden er CE-merket:

- Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke er CE-merket
- Prosedyre
- Screening
- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten
- Annet (beskriv)

6. Metodens bruksområde:

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

Nusinersen administreres intratekalt ved spinalpunksjon i uke 0-2-4-8 og deretter hver 4. måned. Behandling skal kun startes av lege med erfaring i behandling av SMA.

7. Finansieringsansvar Ja Nei
- Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?
- Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

Behandling med nusinersen må utføres på sykehus og finansieres av spesialisthelsetjenesten.

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

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

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

Metoden gjelder fagområdet nevrologi og berører pasienter med 5q SMA.

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

- | | |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet/bivirkninger | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser | <input type="checkbox"/> |
| Etiske | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Juridiske | <input checked="" type="checkbox"/> |

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.

Hovedproblemstilling: Effekt og sikkerhet ved Spinraza (nusinersen)-behandling av voksne pasienter med SMA.

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

SMA har et progressivt sykdomsforløp hos alle pasientgrupper, inkludert voksne pasienter. Effekt og sikkerhet knyttet til behandling med nusinersen hos yngre pasienter er godt dokumentert i flere kliniske studier (Finkel et al 2017, Mercuri et al. 2018, Darras et al. 2019, De Vivo et al. 2019) og pasientene følges i dag videre i forlengelsesstudier. Behandling reduserer risiko for død eller permanent ventilering og øker motorisk funksjon hos denne pasientgruppen. Studiene dokumenterer videre at behandlingseffekten er bedre dersom behandling initieres tidlig i sykdomsforløpet. Ved pre-symptomatisk behandling oppnår majoriteten av pasientene motoriske milepæler som er forenlig med normal utvikling hos barn, alle er i live og ingen er satt på permanent ventilering etter ca. 3 år med behandling (De Vivo et al. 2019).

Det er nylig publisert data på effekt og sikkerhet ved behandling med nusinersen hos voksne (Hagenacker et al. 2020, Walter et al. 2019), og metoden bør derfor vurderes for denne pasientgruppen. Hagenacker et al. (124 voksne pasienter) dokumenterer en signifikant økning i HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) score (mean) sammenliknet med baseline-nivåer hos voksne SMA-pasienter etter henholdsvis 6 (1.73), 10 (2.58) og 14 (3.12) måneders behandlingstid med nusinersen. 28 % (35/124) av pasientene oppnådde en klinisk betydningsfull forbedring (definert som ≥ 3 poeng) etter 6 måneder med behandling, og andelen økte til 40 % (23/57) etter 14 måneder. Dette viser at andelen pasienter med klinisk betydningsfull forbedring i motorisk funksjon øker ved lengre behandlingstid. Pasienter med høyest funksjonsnivå ved baseline (HFSME score ≥ 35 av 66 eller evne til å gå) viste størst forbedring etter behandling, men en signifikant forbedring ble også observert hos pasienter med alvorligere grad av funksjonsnedsettelse. Studien rapporterer videre en signifikant økning på andre motoriske funksjonsskalaer (Revised Upper Limb Module [RULM] og 6-Minute Walk Test [6MWT]) hos pasientene.

Walter et al. (19 voksne pasienter) viser en signifikant forbedring i RULM og 6MWT score. Studien dokumenterer også en forbedring eller stabilisering på HFMSE hos henholdsvis 41% og 24% av pasientene. I likhet med Hagenacker et al. konkluderer denne studien med at effekten av behandling på motorisk funksjon er uavhengig av pasientalder.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

SMA er en autosomal recessiv sykdom som i hovedsak skyldes bi-allelisk delesjon av «*survival motor neuron 1*» (*SMN1*) genet. Sykdommen rammer alle aldersgrupper og har et progressivt forløp som følge av tap av motornevroner i ryggmargen og muskelsvekkelse. Det er negativ korrelasjon mellom antall *SMN2*-kopier (paralog av *SMN1*) og alvorlighetsgraden av SMA. Dette skyldes at *SMN2*-genet delvis kan kompensere for bortfall av proteinproduksjon fra *SMN1*-genet.

Antallet *SMN2*-kopier danner basis for inndelingen og alvorlighetsgraden av sykdommen. SMA type I (som regel 2 kopier av *SMN2*) innebærer tidlig symptomdebut (< 6 mnd) og som regel dødelig utgang før 2 års alder. Pasienter med SMA type II (som regel 3 kopier av *SMN2*) har normal utvikling de første månedene etter fødsel, men utvikler etter hvert muskelsvakhet, inkludert progredierende svekkelse av pustemuskulatur. Type II pasienter lærer aldri å gå og utvikler ofte skoliose. SMA type III pasienter (som regel 3 eller 4 kopier av *SMN2*) har senere symptomstart (>18 måneder [type 3a] eller >3 år [type 3b]). Denne pasientgruppen lærer å gå, men mister ofte gangfunksjon utover i sykdomsforløpet.

I tillegg til type III pasienter med eller uten gangfunksjon, omfatter den voksne pasientgruppen også type I og type II pasienter med alvorlig muskelsvekkelse som i dag lever lenger som følge av medikamentell og symptomatisk behandling. Når det gjelder naturlig sykdomsforløp hos voksne SMA-pasienter, dokumenterer tilgjengelige studier et progredierende motorisk funksjonstap hos majoriteten av pasientene:

- Reduksjon i HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) score estimeres til rundt 0,5-1 poeng per år (Kaufmann et al., Wadman et al.).
- Pera et al. rapporterer RULM-data (Revised Upper Limb Module) for type II og III pasienter (≥ 15 år) og estimerer en gjennomsnittlig årlig reduksjon på 0,6 poeng.
- Montes et al. viser at den gjennomsnittlige årlige reduksjonen på 6MWT (6 minute walk test) er -20,8 meter per år hos pasienter mellom 11–19 år og -9,7 meter per år hos de >20 år med SMA type III.
- Tap av gangfunksjon hos type III pasienter kan forekomme både tidlig og sent i voksen alder ettersom SMA har et uforutsigbart sykdomsforløp (Zerres et al.)

Hos pasienter med mindre grad av sykdomsprogresjon, kan små endringer likevel være klinisk relevant og ha stor betydning for pasientene. I «SMA Europe» sin spørreundersøkelse fra 2017 blant pasienter med SMA type II/III og pårørende (n = 822), svarte 81% av deltakerne at de vurderer sykdomsstabiliserende behandling som et stort fremskritt (Rouault F et al. 2017). SMA Europe er en ideell paraplyorganisasjon som består av 20 SMA pasient- og forskningsorganisasjoner fra 19 land over hele Europa.

Forventet effekt

Forventet effekt hos voksne pasienter er forbedring eller stabilisering av motoriske funksjoner. Andre effektforventninger inkluderer økt livskvalitet, samt opprettholdelse av selvstendighet og deltakelse i samfunnet.

Sikkerhet

Det er en risiko for at det oppstår bivirkninger som del av spinalpunksjonsprosedyren (f.eks. hodepine, ryggmerter, oppkast). Ingen alvorlige komplikasjoner av spinalpunksjon, som alvorlige infeksjoner, er observert i kliniske studier med nusinersen.

Koagulasjonsforstyrrelser, trombocytopeni (inkludert akutt alvorlig trombocytopeni) og nyretoksisitet er observert etter administrering av andre subkutant eller intravenøst administrerte antisense-oligonukleotider.

Det er sett bivirkninger ved bruk av nusinersen etter godkjenning. Hos pasienter behandlet med nusinersen ved spinalpunksjon er det observert alvorlig infeksjon, som meningitt. Kommuniserende hydrocephalus, aseptisk meningitt og overfølsomhet (f.eks. angioødem, urtikaria og utslett) er også rapportert. Frekvensen av disse reaksjonene er ikke kjent da de er rapportert etter markedsføring. Det er ikke observert noen tilfeller av hydrocephalus i kliniske forsøk med nusinersen.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Tall fra Helsedirektoratet viser at det er totalt 112 pasienter med SMA i Norge. 64 av pasientene er under 18 år og behandles med nusinersen. Disse tallene indikerer at det er rundt 48 pasienter over 18 år med SMA i Norge. Basert på erfaringer fra andre land hvor behandling er tilgjengelig for voksne pasienter, anslås det at ca. 40 % av voksne pasienter med SMA vil være aktuelle for behandling med nusinersen (Biogen data on file). Dette betyr at metoden per i dag vil være aktuell for rundt 19 voksne SMA-pasienter i Norge.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

For noen pasienter vil administrasjon av legemiddelet kreve innleggelse på sykehus. Nevrolog, anestesilege og sykepleier vil være involvert i administrering med nusinersen. Pasientene vil følges av det eksisterende multidisiplinære SMA-teamet (nevrolog, sykepleier, fysioterapeut, ernæringsfysiolog, ortoped, lungespesialist m.fl.).

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

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. Hagenacker T, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):317-325
2. Mercuri E, et al. Nusinersen in adults with spinal muscular atrophy: new challenges. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):283-284
3. Walter MC, et al. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(4):453-465
4. Veerapandiyan A, et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle Nerve.* 2020;61(2):222-226
5. Darras BT, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology.* 2019 May 21;92(21):e2492-e2506.
6. De Vivo DC, 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. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(11):842-856
7. Finkel RS, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1723-1732
8. Mercuri E, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378(7):625-635
9. Hagenacker T, et al. Spinal muscular atrophy – Expert recommendations for the treatment of adult patients with nusinersen. *Special Treatment Report 2019. Ther Rep Spezial.* 2019, 1-12
10. Rouault F, et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscul Disord.* 2017;27(5):428-438.

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

Biogen Norway AS

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

Spinraza (nusinersen) har MT fra 30.05.2017 med indikasjon for behandling av 5q SMA.

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

En helseøkonomisk modell for å kartlegge nytte, alvorlighet og ressursbruk antas å være klar i løpet av Q4 2020.

Følgende utvalg av publiserte artikler dokumenterer det naturlige sykdomsforløpet hos eldre pasienter:

1. Kaufmann P, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology* 2012;79: 1889–97.
2. Wadman RI, et al. Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4. *Eur J Neurol* 2018;25: 512–18.
3. Mercuri E, et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(2):126-131.
4. Pera MC, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: 12 month changes. *Muscle Nerve.* 2019;59(4):426-430.
5. Montes J, et al. Ambulatory function in spinal muscular atrophy: Age-related patterns of progression. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199657
6. Zerres K, et al. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci.* 1997;146(1):67-72

Effekt og sikkerhet ved behandling med nusinersen hos voksne har også blitt presentert ved internasjonale kongresser i form av postere og muntlige presentasjoner (upublisert datamateriale). Studiene inkluderer totalt >200 voksne pasienter og viser samlet sett en stabilisering eller bedring av motorisk funksjon.

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 leverandør av Spinraza (nusinersen)