

Forslag til nasjonal metodevurdering

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):

Kontaktinformasjon:

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

Oslo universitetssykehus, Barne- og ungdomsklinikken

Navn på kontaktperson:

Magnhild Rasmussen

Telefonnummer:

23070000/4502, mobiltf. 90930856

E-postadresse:

marasmus@ous-hf.no

Sted og dato:

Oslo, 18.januar 2017

1. Tittel på bestillingen:

Vurdere behandling med nusinersen (Spinraza) ved spinal muskeltrofi (SMA)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Spinraza er et nytt medikament som gis intratekalt for å bedre motorisk funksjon ved 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?)

I dag består behandlingen ved SMA i det vesentlige av symptomatisk behandling (ventilasjonsstøtte, behandling av leddkontrakturer og skoliose, optimalisering av ernæring) Behandlingen er dermed ikke kurativ, men kan gi forlenget levetid. I den senere tid er det kommet noen holdepunkter for at pr.oral salbutamol bedrer muskelstyrken om enn i beskjeden grad og forbigående, og noen pasienter er satt på denne behandlingen. Dersom nusinersen-behandling innføres, håper man at behov for de nevnte behandlingstiltakene kan avta, men i hvilken utstrekning det vil skje, er det for tidlig å anslå. Man forventer ikke full kurativ effekt, iallfall ikke dersom sykdommen har brutt ut når behandlingen startes.

- | 4. Hva gjelder forslaget? | Ja | Nei |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En helt ny metode? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" 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 tatt i bruk i klinisk praksis? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Bakgrunn for å si at metoden er tatt i bruk i klinisk praksis: Nusinersen er helt nylig (23. desember 2016) godkjent av FDA i USA som behandling av SMA. I hvilken grad det allerede har ført til bruk i klinisk praksis, kjenner vi ikke til.

Det har vært gjort og gjøres kliniske utprøvinger på ulike undergrupper av SMA. Som følge av gode resultater ved interimanalyse av to av utprøvingene, ble disse sist høst omgjort til åpne studier. Det ble da åpnet for at nye pasienter med SMA1, også fra Norge, kunne få delta i form av «expanded access».

5. **Hva omfatter metoden** (flere kryss mulig)?

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Legemiddel | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Medisinsk utstyr/teknologi | <input type="checkbox"/> |
| Prosedyre | <input type="checkbox"/> |
| Screening | <input type="checkbox"/> |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud | <input type="checkbox"/> |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten | <input type="checkbox"/> |
| Annet (beskriv) | <input type="checkbox"/> |

"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

Nusinersen gis intratekalt i uke 0-2-4-8 og deretter hver 4.mnd. Hos barn vil det oftest være ønskelig å gi legemidlet mens barnet er sedert, noe som kan være en utfordring ved SMA der det kan foreligge alvorlig svekket respirasjon. Hos en del vil dette kreve innleggelse, mens for andre kan dagbehandling være tilstrekkelig.

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

(Kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering.)

Nei.

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

SMA er mest kjent som en barnenevrologisk sykdom, men mange av pasientene (bortsett fra type 1) blir voksne, og ved type 4 kan debut være først i voksen alder. I USA ble preparatet godkjent også for voksne pasienter. Hvorvidt en godkjenning i Europa vil omfatte også de voksne, gjenstår å se. I så fall involveres også nevrologiske avdelinger.

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

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

10. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 8):

Hovedproblemstilling: Klinisk effekt sett i forhold til kostnader. Dessuten sikkerhet.
Underproblemstilling: Bør noen undergrupper (SMA type I-IV) eller aldersgrupper eventuelt prioriteres?

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

Nusinersen har i fase 3-studier vist god effekt med bedring av motorisk funksjon ved SMA type 1 og 2 (ordinær publikasjon foreløpig kun for fase 2 og da for type 1). Et slikt medikament representerer et stort framskritt i behandlingen av SMA, og i fagmiljøet er det klart ønskelig å ta det i bruk. Dessverre ser behandlingen ut til å bli svært dyr. Mange pasienter/ foreldre er meget godt orientert om medikamentet og det er stort press for at behandlingen skal bli tilgjengelig i Norge.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

SMA type 1 er svært alvorlig, oftest med dødelig utgang før 2 års alder. Med kunstig ventilasjon kan de leve lenger, men da med minimal motorisk funksjon. SMA type 2 viser de første måneder en normal utvikling, men lærer aldri å gå. De er hypotone og utvikler oftest skoliose. De får progredierende svekkelse av pustemuskulatur. De har normale intellektuelle ressurser. SMA type 3 lærer å gå, men mister ikke sjelden gangfunksjonen senere og har en klar muskelsvakhet. Type 4 er en ytterligere mildere variant.

Forventet effekt

Nusinersen er rapportert å gi en bedring av motorisk funksjon ved SMA idet noen pasienter oppnår milepæler som evne til å sitte uten støtte, stå eller gå når det ellers ikke var forventet ut ifra den type SMA de har. Det rapporteres også opprettholdelse av milepæler lenger enn forventet hos noen, og overlevelse lenger enn forventet ut ifra påvist genetisk status.

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

Narkose/sedering brukes vanligvis ved intratekal injeksjon til barn for å unngå smerte. Ved ventilasjonsproblematikk gir dette økt risiko.
Ved nusinersen-behandling angis det en viss økt risiko for trombocytopeni, koagulasjonsavvik og proteinuri. Som vanligste bivirkninger er rapportert luftveisinfeksjoner (øvre/nedre) og obstipasjon. Forbigående utslett er rapportert. Vanlig rapporterte bivirkninger i en åpen studie hos noe eldre barn var hodepine, ryggsmerte og «post lumbar puncture syndrome».

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Insidens er angitt til 1 : 11 000, hvorav vel halvparten er SMA 1. Siden de fleste med SMA 1 dør tidlig, er forekomsten større for SMA 2-3. Basert på en undersøkelse vi gjorde i 2005 fant vi 10 pasienter < 18 år med SMA i en befolkning på 1,65 mill. Et grovt anslag på antall pasienter < 18 år i Norge kan være 30-50. Hvor mange voksne pasienter som finnes, finner vi vanskelig å anslå.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Behandlingen vil for mange kreve innleggelse i barneavdeling, mens noen, iallfall etter oppstart vil kunne komme som dagpasienter. Barnenevrolog, anestesilege og sykepleier vil være involvert. Det er viktig å gjøre nøye evaluering av effekt, og fysioterapeut er viktig i den sammenheng. Det kan også være aktuelt å gjøre nevrofysiologiske vurderinger. Selve medikamentet forventer man at vil bli dyrt.

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

Vi har skandinaviske og internasjonale retningslinjer for behandling ved SMA, men pr. i dag ikke formaliserte spesifikke nasjonale retningslinjer. Mye taler for at slike bør utarbeides for denne behandlingen der blant annet start- og stopp-kriterier defineres klart .

13. 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.)

- Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2017 Dec 17;388:3017-3026.
- Gillingwater TH. Dawn of a new therapeutic era for spinal muscular atrophy. *Lancet* 2017 Dec 17; 388:2964-2965.
- Adams L. Motor neuron disease: Nusinersen potentially effective in SMA. *Nat Rev Neurol* 2016 Dec23 (Epub ahead of print)
- Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016;86:890-897
- Hache M, Swoboda KJ, Sethna N et al. Intrathecal injections in children with spinal muscular atrophy: Nusinersen clinical trial experience. *J Child Neurol* 2016;31:899-906.
- FDA News Release. FDA approves first drug for spinal muscular atrophy. New therapy addresses unmet medical need for rare disease <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm534611.htm>
- Biogen and Ionis Pharmaceuticals announce Spinraza (nusinersen) meets primary endpoint at interim analysis of phase 3 CHERISH study in later-onset spinal muscular atrophy <http://media.biogen.com/press-release/corporate/biogen-and-ionis-pharmaceuticals-announce-spinraza-nusinersen-meets-primary->
- Cure SMA: FDA approves Spinraza for SMA. <http://www.curesma.org/news/spinraza-approved.html>

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

Biogen

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

Nusinersen ble godkjent av FDA 23. desember USA. Svar på søknad til EMA forventes sommeren 2017 etter «accelerated assessment».

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

Vi har særlig etter FDA's godkjenning i USA fått mange henvendelser fra pasienter/foreldre vedrørende mulighet for å få tilgang til nusinersen-behandlingen. Foreløpig er det altså åpnet for tilgang til behandling i form av et «expanded access» program kun for SMA type 1, noe som vi forventer vil vedvare inntil EMA svarer på søknad om godkjenning i Europa. Fire norske barn er henvist til Gjøteborg for behandling. Et barn har nettopp startet og neste forventes å tas inn meget snart.