

Medicinrådets
protokol for vurdering
af onasemnogene
abeparvovec til
behandling af spinal
muskelatrofi

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinrådets proces og metode, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

Godkendt af Medicinrådet: 7. juli 2020

Dokumentnummer: 76520

Versionsnummer: 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Begreber og forkortelser	3
2	Introduktion	4
2.1	Spinal muskelatrofi.....	4
2.2	Onasemnogene abeparvovec	5
2.3	Nuværende behandling.....	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	6
3.3	Effektmål	7
3.3.1	Kritiske og vigtige effektmål.....	8
4	Litteratursøgning.....	10
5	Databehandling og -analyse.....	11
6	Evidensens kvalitet	13
7	Andre overvejelser.....	13
8	Relation til behandlingsvejledning	13
9	Referencer.....	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	15
11	Versionslog.....	16

1 Begreber og forkortelser

ARR	Absolut risikoreduktion
CHOP-INTEND	<i>The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disorders</i>
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SMA	Spinal muskelatrofi
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
SMN	<i>Survival motorneuron</i>

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Avexis, som ønsker, at Medicinrådet vurderer onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) til spinal muskelatrofi. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 2. juni 2020.

2.1 Spinal muskelatrofi

5q spinal muskelatrofi (SMA) er en sjælden genetisk sygdom, der medfører muskelsvind og deraf nedsat muskelkraft. Trods sygdommens sjældenhed er SMA den hyppigste genetisk betingede årsag til dødsfald blandt spædbørn [1]. Incidensen i Skandinavien er estimeret til 1 ud af 6000 fødte børn [2].

Sygdommen skyldes en gendefekt i *survival motorneuron 1 (SMN1)*, der betyder, at patienten ikke danner tilstrækkeligt af det SMN-protein, der sikrer fungerende motorneuroner i rygmarv og hjernestamme [2]. SMN-proteinet dannes dog også via *SMN2*, som er til stede i genomet i et variabelt antal kopier, men kun ca. 10 % af det mRNA, som bliver transskriberet fra *SMN2*, bliver til funktionelt protein. Antallet af *SMN2*-kopier har derfor betydning for symptomdebut og sygdommens sværhedsgrad.

Der er tale om et kontinuum af sværhedsgrader, der spænder fra få ugers overlevelse til progredierende forværring af motoriske funktioner over mange år. I praksis underinddeles sygdommen i fem stadier (SMA type 0-IV) ud fra tidspunkt for symptomdebut, motorisk udvikling og antal *SMN2*-kopier (Tabel 1) [3,4].

Ved SMA type 1 har barnet symptomer, før han/hun er seks måneder. Der er ofte symptomer allerede fra fødslen. Uden medicinsk behandling kommer barnet aldrig til at sidde selv og bliver sjældent mere end et par år. Levealderen er afhængig af, hvor intensiv vejrtrækningshjælp, der bliver iværksat.

Tabel 1. Klinisk klassifikation af spinal muskelatrofi [3]

Type	Antal patienter	Nye per år	Symptomdebut alder	Udviklingstrin	Overlevelse (ubehandlet) [3,4]	<i>SMN2</i> -kopier [5]
0	-	-	Medfødt	Ingen	< 6 måneder	1
1	6 ¹	1-2 ^{1,2}	0-6 måneder	Sidder aldrig	< 2 år	2-3
2	Ca. 100 ²	Ca. 2 ²	6-18 måneder	Går aldrig	Fra 2 år til normal levetid	3-4
3	Ca. 100 ³	1-2 ³	> 18 måneder	Står og går, men bliver permanente kørestolsbrugere inden eller i tidlig voksenalder	Normal levetid	4
4	-	-	Voksenalder	Går i voksenalderen	Normal levetid	4-5

1. Ifølge fagudvalget, februar 2020: 6 patienter i aktuel behandling med nusinersen.

2. Oplyst på refm.dk (RehabiliteringsCenter for Muskelsvind), november 2018.

3. Oplyst på refm.dk (RehabiliteringsCenter for Muskelsvind), april 2019.

2.2 Onasemnogene abeparvovec

Onasemnogene abeparvovec er en genterapi, som erstatter det defekte *SMN1*, så patienten selv kan danne SMN-protein, som er afgørende for funktionen af motorneuronerne. Lægemidlet gives intravenøst som vægtbaseret engangsdosis iht. produktresumé [6]. Behandlingen ændrer sygdomsforløbet, så barnet får et mildere sygdomsforløb eller potentielt udvikler sig inden for normalområdet.

Onasemnogene abeparvovec fik positiv opinion i EMA den 26. marts 2020 og blev godkendt den 18. maj til indikationen patienter med 5q SMA med bi-allelic mutation i *SMN1*-genet og:

- klinisk diagnosticeret SMA type 1 eller
- op til 3 kopier af *SMN2*-genet.

Indikationsteksten rummer således ikke en afgrænsning på alder eller sværhedsgrad af sygdommen. Ifølge det godkendte produktresumé er virkning og sikkerhed på godkendelsestidspunktet ikke klarlagt hos patienter over 2 år eller hos patienter, som vejer over 13,5 kg. Ved fremskreden SMA, hvor der formodes at være sket irreversibel skade af motorneuroner, afhænger effekten af graden af muskelsvækkelse på behandlingstidspunktet. Effekten formodes markant reduceret hos patienter med udtalt muskelsvækkelse og respirationssvigt, patienter i permanent ventilation samt patienter, der ikke kan synke. Benefit/risk-profil hos patienter med fremskreden SMA, der behandles med permanent ventilation, og som ikke tager på, er ikke klarlagt [6].

I produktresuméet fremgår også, at studieopfølgningstiden for patienter med 3 *SMN2*-kopier er for kort til at drage nogen definitive konklusioner om fordelene i denne patientpopulation i øjeblikket.

2.3 Nuværende behandling

Nye patienter med SMA type 1, som ikke er i permanent ventilationsbehandling, samt præsymptomatiske børn, bliver i dag tilbudt behandling med nusinersen iht. Medicinrådets anbefaling fra 2017 [7]. Målet med behandlingen er at nedsætte sygdomsprogressionen og derigennem øge barnets overlevelse, funktionsniveau og livskvalitet.

Behandlingen varetages på tre centre i hhv. København, Aarhus og Odense. I Danmark tilbydes patienter med SMA type 1 almindeligvis ikke invasiv ventilationsbehandling, men der er enkelte SMA type 1 patienter, der efter forældrenes ønske får invasiv respiration.

3 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vores vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, vi undersøger (interventionen), af den behandling, vi sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

De kliniske spørgsmål opdeles i de to populationer: 1: Børn med klinisk diagnosticeret SMA 1. 2: præsymptomatiske spædbørn. Fagudvalget vurderer, at alle nye patienter, som udgangspunkt, bliver tilbudt nusinersen, som dermed er den relevante komparator.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har onasemnogene abeparvovec sammenlignet med nusinersen for børn med klinisk diagnosticeret SMA type 1?

Population

Populationen omfatter børn med klinisk diagnosticeret SMA type 1 defineret iht. den kliniske klassifikation i tabel 1.

Der vil i vurderingen blive taget højde for forskelle i studierne inklusionskriterier og patientkarakteristika, såsom alder ved symptomdebut samt alder og ventilationsbehovs behandlingsstart. En præspecificeret subgruppeanalyse for nusinersen har vist betydelig forskel i effekt ved sygdomsvarighed under 12 uger [8]. Derfor vil populationen så vidt muligt blive yderligere opdelt i subgrupper iht. sygdomsvarighed < 12 uger ift. > 12 uger.

Fagudvalget vil herudover diskutere, om patienter, der allerede har modtaget en eller flere doser af nusinersen, evt. også kan være kandidater til onasemnogene abeparvovec (se afsnit 5 vedr. særlige forhold for denne protokol).

Intervention

Onasemnogene abeparvovec.

Komparator

Nusinersen (dosis iht. produktresumé).

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 2.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har onasemnogene abeparvovec sammenlignet med nusinersen for præsymptomatiske spædbørn?

Population

Præsymptomatiske spædbørn med verificeret 5q SMA-gendefekt og op til 3 *SMN2*-kopier.

Fagudvalget vil herunder vurdere evidensen for subpopulationen med 3 *SMN2*-kopier, hvoraf nogle vil udvikle SMA type 1, men størstedelen vil udvikle SMA type 2., samt nyfødte børn med én *SMN2*-kopi (SMA type 0).

Intervention

Onasemnogene abeparvovec.

Komparator

Nusinersen (dosis iht. produktresumé).

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 2.

3.3 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i tabel 2. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel. I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

Tabel 2. Effektmål

Effektmål	Vigtighed	Effektmål gruppe*	Måleenhed	Klinisk spørgsmål nr.#	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	<i>Kritisk</i>	1	Andel p.t. i live	1 2	5 %-point (efter 10-14 mdr.) (efter 24 mdr.)
Kombineret mortalitet eller permanent ventilationsbehandling	<i>Kritisk</i>	2	Andel p.t., som enten er døde eller anvender respirator > 16 timer/døgn	1 2	15 %-point (10-14 mdr.) (efter 24 mdr.)
Permanent ventilationsbehandling	<i>Vigtigt</i>	2	Andel p.t., som ikke anvender respirator > 16 timer/døgn	1 2	10 %-point (efter 12-18 mdr.) (efter 24 mdr.)
Motoriske milepæle	<i>Kritisk</i>	2	Respondere (andel patienter med min 4 point bedring på CHOP-INTEND)	1	20 %-point (efter 12-18 mdr.)
			Andel p.t., der opnår evnen til at:		
			<ul style="list-style-type: none"> • Sidde uden støtte • Gå uden støtte 	1 2 1 2	10 % efter 12-18 mdr. 5 % efter 24 mdr. 5 % efter 12-18 mdr. 10 % efter 24 mdr.
Alvorlige bivirkninger (relateret til behandlingen)	<i>Vigtigt</i>	2	Andel patienter, som oplever mindst én alvorlig bivirkning	1 2	10 %-point (efter 12-18 mdr.) (efter 24 mdr.)
Livskvalitet	<i>Vigtigt</i>	2	Kun kvalitativ bedømmelse	1 2	-

*Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier i Medicinrådets metodehåndbog, der ligger til grund for kategoriseringen af de relative effektestimater. Effektmålsgruppe 1: Dødelighed. 2: Alvorlige symptomer og bivirkninger eller livskvalitet. 3: Ikkealvorlige symptomer eller bivirkninger.

De kliniske spørgsmål refererer til populationerne.

1. Klinisk diagnosticeret SMA type 1.

2. Præsymptomatiske spædbørn med verificeret 5q SMA-gendefekt og op til 3 SMN2-kopier.

3.3.1 Kritiske og vigtige effektmål

Definitionen af de absolutte mindste kliniske relevante forskelle tager udgangspunkt i hændelsesrater fra studierne af nusinersen hos hhv. børn med klinisk diagnosticeret SMA type 1 (ENDEAR) [8] og præsymptomatiske børn (NURTURE) [9].

Overlevelse (Kritisk)

SMA type 1 patienter har ubehandlet en gennemsnitlig forventet levetid under to år og er derfor et kritisk effektmål. Selvom dødeligheden ved SMA type 1 bliver reduceret markant ved behandling med nusinersen (komparator) er den høj (i ENDEAR-studiet var 16 % døde efter 13 mdr.) [8]. Størrelsen af den mindste klinisk relevante forskel på overlevelse skal ses i forhold til den forventede kvalitet af det liv, man evt. forlænger (funktionsniveau og trivsel). I NURTURE-studiet, hvor der indgik præsymptomatiske spædbørn med 2-3 SMN2-kopier, var alle i live efter 24 mdr. [9]. Fagudvalget vurderer på baggrund af disse hændelsesrater, at en forskel på ARR på 5 %-point i overlevelseshastighed efter hhv. 10-14 mdr. ved SMA type 1 og 24 mdr. for præsymptomatiske spædbørn er klinisk relevant ift. nusinersen som aktiv komparator.

Permanent ventilationsbehandling (vigtigt)

Permanent ventilationsbehandling betyder, at patienten er afhængig af en respirator i mindst 16 timer i døgnet. Det er et udtryk for, at sygdommen er progredieret i så svær grad, at kraften i muskler, der skal sørge for, at patienten kan trække vejret, er svært nedsat. Det gør samtidig patienten mere modtagelig for lungeinfektioner. Effektmålet defineres derfor som vigtigt.

Patienter, som allerede er i permanent ventilationsbehandling, er almindeligvis ekskluderet fra studierne. I ENDEAR-studiet af børn med SMA type 1 endte 22 % i nusinersengruppen og 32 % i kontrolgruppen i permanent ventilationsbehandling efter 13 måneder [8]. I NURTURE opnåede ingen af de præsymptomatiske børn dette effektmål. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at en ARR på 10 %-point efter 12-18 mdr. ved SMA type 1 og 24 mdr. hos præsymptomatiske børn er klinisk relevant.

Kombineret mortalitet eller permanent ventilationsbehandling (Event-free survival) (kritisk)

'Event-free survival' er et kombineret effektmål, der er anvendt som det primære effektmål i hovedstudierne af både onasemnogene abeparvovec og nusinersen. Effektmålet er defineret som død eller permanent ventilationsbehandling. Ved vurdering af relevansen af et kombineret effektmål er det centralt, at de hændelser, der kombineres, har samme grad af alvorlighed. Selvom død som udgangspunkt må anses som mere alvorligt, kan et liv med så svær muskelsvækkelse, at patienten er afhængig af permanent respiratorbehandling, være mindst lige så alvorligt eller endda værre. Fagudvalget vurderer derfor, at effektmålet er kritisk.

I ENDEAR-studiet opnåede 39 % i nusinersengruppen og 68 % i kontrolgruppen dette effektmål [8]. I NURTURE opnåede ingen dette effektmål [9]. Fagudvalget vurderer på baggrund af hændelsesraterne, at en ARR på 15 %-point efter 10-14 mdr. ved SMA type 1 og efter 24 mdr. for præsymptomatiske spædbørn er klinisk relevant.

Motoriske funktioner og milepæle (kritisk)

Motoriske milepæle er evnen til at opnå aldersvarende funktioner såsom hovedkontrol, rulle fra ryg til side, sidde uden støtte, stå og gå med og uden støtte. Patienter med SMA type 1 er klinisk karakteriseret ved aldrig at opnå evnen til at sidde uden støtte.

Måling af motoriske milepæle før siddestadiet

Sværhedsgraden af SMA type 1 måles i studierne med CHOP-INTEND (The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disorders), som er en skala valideret til brug for evaluering af motorfunktion af SMA type 1-patienter. Skalaen måler i praksis på de motoriske milepæle før siddestadiet og er opdelt i 16 aktiviteter, som hver tildeles fra 0-4 point (max 64 point) [5].

Respondere er i studierne defineret som patienter, der opnår min. 4 points stigning. I ENDEAR var responsraten 71 % [8]. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at en forskel i respondere på 20 %-point efter 12-18 mdr. ved SMA type 1 er klinisk relevant. I NURTURE, hvor der ikke er en kontrolgruppe, opnåede 20 ud af 25 børn en maksimal score på 64 point [9]. Fagudvalget har på denne baggrund ikke defineret en mindste klinisk relevant forskel for præsymptomatiske børn på dette effektmål.

Måling af den motoriske milepæl - evne til at sidde uden støtte

Behandling af SMA type 1 gør nu, at flere børn opnår evnen til at sidde uden støtte, hvilket er en vigtig funktion i sig selv. Samtidig er det at kunne sidde selvstændigt et tegn på bedre muskelstyrke, stabilitet og balance.

I praksis måler man i studierne, om barnet kan sidde kortvarigt uden støtte (i 5, 10 eller 30 sekunder). Denne måling er en surrogatmarkør for barnets muskelstyrke og ikke ensbetydende med, at barnet som sådan opnår evnen til at sidde selvstændigt i længere tid. Af hensyn til barnets videre motoriske udvikling og i forventning om, at effekten på denne motoriske milepæl afspejler sig i et bedre funktionsniveau på sigt, vurderer fagudvalget, at effektmålet er kritisk.

Der kan være forskel på, om studierne har målt effekten efter 5, 10 eller 30 sekunder, som kan give en skævhed ved sammenligning af lægemidlerne. Fagudvalget finder, at det er vigtigt, at effekten er målt på samme tidspunkt. Hvis data for begge lægemidler er opgjort på flere tidspunkter (fx både 5 og 30 sekunder), vælges den længste. I ENDEAR-studiet opnåede 8 % af børnene med SMA type 1 evnen til at sidde kortvarigt uden støtte (varighed ikke angivet) [8]. Fagudvalget vurderer, at en forskel i andel patienter, der kan sidde kortvarigt uden støtte på 10 %-point efter 12-18 mdr., er klinisk relevant. I NURTURE opnåede alle præsymptomatiske børn at sidde uden støtte [9]. På denne baggrund sættes den mindste klinisk relevante forskel til 5 %-point.

Måling af den motoriske milepæl - evne til at gå uden støtte

Med nye behandlinger kan der potentielt være både præsymptomatiske børn og patienter med klinisk diagnosticeret SMA type 1, som vil opnå evnen til at gå uden støtte, hvilket vil være helt usandsynligt uden behandling. Dette er derfor også et kritisk effektmål. Raske børn går normalt omkring 12-15-månedersalderen, men der kan være stor variation selv i den raske population. Som udgangspunkt vil næsten alle raske børn kunne gå i en alder af 18 måneder. Derfor vil dette effektmål blive opgjort som andel patienter, der har opnået effektmålet i en alder af 18 mdr.

I ENDEAR opnåede ingen børn med SMA type 1 evnen til at stå eller gå uden støtte [8]. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at en forskel på 5 %-point målt ved alder på 18 mdr. er klinisk relevant.

I NURTURE-studiet med præsymptomatiske børn kunne 88 % gå ved 2-årsalderen [9]. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at en forskel på 10 %-point målt ved en alder på 24 mdr. er klinisk relevant.

Alvorlige hændelser (vigtig)

Alvorlige bivirkninger er defineret som alvorlige hændelser, som i studierne er vurderet relateret til behandlingen. I ENDEAR er alvorlige hændelser opgjort som 'alle hændelser'. Hændelsesraten var på 76 % [8]. I NURTURE-studiet af præsymptomatiske børn var hændelsesraten 48 % [9]. På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at en forskel på 10 %-point er klinisk relevant. Opgjort efter 12-18 mdr. ved SMA type 1 og efter 24 mdr. hos præsymptomatiske børn.

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet er ikke rapporteret, da det ikke er muligt at måle hos så små børn, og vil derfor ikke indgå som et kvantitativt effektmål. Ved vurdering og vægtning af de øvrige effektmål vil en forbedret overlevelse også blive set i lyset af barnets livskvalitet.

4 Litteratursøgning

Der er ingen studier, hvor onasemnogene abeparvovec er sammenlignet direkte med nusinersen. Derfor skal ansøger søge efter artikler til en indirekte sammenligning. Søgestregen fremgår nedenfor. Derudover skal ansøger konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for begge lægemidler.

Søgestrenge til PubMed - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>

#	Søgetermer	Kommentar
#1	onasemnogene abeparvovec[tiab] OR Zolgensma*[tiab] OR avxs-101[tiab] OR avxs101[tiab]	Søgetermer for lægemidler
#2	(adeno-associated vir*[tiab] AND serotype 9[tiab]) OR scAAV9[tiab]	
#3	SMA[tiab] OR SMA1[tiab] OR SMA2[tiab] OR SMA3[tiab] OR spinal muscular atrophy[tiab] OR Spinal Muscular Atrophies of Childhood[mh] OR Muscular Atrophy, Spinal[mh]	
#4	#2 AND #3	
#5	nusinersen[nm] OR nusinersen[tiab] OR Spinraza*[tiab] OR ISIS-SMN*[tiab]	
#6	#1 OR #4 OR #5	
#7	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt]	Eksklusion af specifikke publikationstyper
#8	#6 NOT #7	Linje #8 = endelig søgning

Søgestrenge til CENTRAL – Cochrane Library <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#	Søgetermer	Kommentar
#1	(onasemnogene next abeparvovec or Zolgensma* or "avxs 101" or avxs101):ti,ab,kw	Søgetermer for lægemidler
#2	((adeno next associated next vir* and "serotype 9") or scAAV9):ti,ab	
#3	(nusinersen or nusinersen or Spinraza* or ISIS next SMN*):ti,ab,kw	

#4	#1 or #2 or #3	
#5	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	Eksklusion af specifikke publikationstyper
#6	"conference abstract":pt	
#7	#5 or #6	
#8	#4 not #7	Linje #8 = endelig søgning. Limit to Trials

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler ekskludere først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i PRISMA-Statement (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

5 Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimaterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol), der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jævnfør Appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvis situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Særlige forhold i denne protokol

- Baselinekarakteristika og resultater for patienter med SMA type 1 skal, i det omfang det er muligt, også angives for subpopulationerne med sygdomsvarighed hhv. under og over ca. 12 uger.
- Baselinekarakteristika og resultater for præsymptomatiske børn skal angives for subpopulationerne med hhv. 2 og 3 SMN2-kopier

- Såfremt der er data for patienter, der allerede har modtaget en eller flere doser af nusinersen inden behandling med onasemnogene abeparvovec, bedes baselinekarakteristika og resultater herfor fremlagt.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7 Andre overvejelser

Der er afgørende forskelle på de to behandlingsmodaliteter, som kan have stor betydning for både patienten og omkostningerne til behandlingen. Onasemnogene abeparvovec er éngangsbehandling. Nusinersen skal administreres intratekalt tre gange om året og er i princippet livslang behandling, med mindre patienten ophører pga. manglende effekt eller bivirkninger eller skifter til en ny oral behandling. Udfaldet af den sundhedsøkonomiske analyse vil især afhænge af, hvilke antagelser der gøres ift. forventet levetid på behandlingen. Herunder hvor mange år man forventer, at effekten holder. I forbindelse med ekstrapolering af langtidseffekten er det relevant at inddrage data med længst mulige opfølgningsstid for de to lægemidler.

8 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget vil derfor ikke tage stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

9 Referencer

1. Mitchell R Lunn CHW. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008;371(9630):2120–33.
2. Juul-Hansen F, Rasmussen M, Tulinius M. Skandinavisk referenceprogram for spinal muskelatrofi. 2005.
3. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO, Trela A. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):1027–49.
4. Farrar MA, Park SB, Vucic S, Carey KA, Turner BJ, Gillingwater TH, Swoboda KJ, Kiernan MC. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017 Mar;81(3):355–68.
5. TREAT-NMD SMA Europe. Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe, TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting. Newcastle: TREAT-NMD SMA Europe; 2016.
6. Zolgensma produktresumé https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_da.pdf
7. Medicinrådets anbefaling for nusinersen link <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/m-p/nusinersen-spinraza-5q-spinal-muskelatrofi-revurdering>
8. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT et al. (ENDEAR Study Group). Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *NEJM* 2018; 377: 1723-32. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1702752>
9. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscular Disorder*; 29; 842-56. [https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966\(19\)31127-7/fulltext](https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966(19)31127-7/fulltext)

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende spinal muskelatrofi

Forvaltningslovens § 3, stk. 2/ § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg

Formand	Indstillet af
Kirsten Svenstrup Overlæge, ph.d.	LVS og Dansk Neurologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Lise Lotte Bjerregaard Overlæge	Region Nordjylland
Charlotte Olesen Overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Anette Torvin Møller Overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Niels Illum Specialeansvarlig overlæge	Region Syddanmark
Helle Thagesen Overlæge	Region Sjælland
Peter Born Overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Jón Trærup Andersen Overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Søren Bisgård Johansen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Ulla Werlauff Fysioterapeut, ph.d.	RehabiliteringsCenter for Muskelsvind
<i>Kan ikke udpege kandidat</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Lisbeth Koed Doktor Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Thomas Koed Doktor Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Dorte Glintborg (projekt- og metodeansvarlig) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Skov Christensen (søgespecialist)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	7. juli 2020	Godkendt af Medicinrådet.