

EBM/Spinal muskelatrofi

Ny behandling som godkändes av Food and Drug Administration (FDA) i USA i December 2016 och av European Medicines Agency (EMA) i Maj 2017:

Nusinersen (Spinraza), en antisens oligonukleotid för intratekal tillförsel mot spinal muskelatrofi (spinal muscular atrophy, SMA).

Pris:

Första året 4.800.000 kr, därefter 2.400.000 kr per år (Ett lägre hemligt pris har förhandlats fram)

Spinal muskelatrofi (SMA)

Progressiv förlust av motorneuron orsakar paralytisk av skelettmuskler.

Insändare

Mamman Jenny: "Vem kan rädda mitt barn?"

KALMAR LÄN | Artikeln publicerades 16 december 2017



Barometern

Oskarshamn

Ett år sedan Oskars vändpunkt: "Sprutan känns inte läskigt längre"

GRIMSLÄTT | Artikeln publicerades 7 februari 2019



Barometern

Spinal muskelatrofi (SMA)



Dokument inifrån: Roy måste leva - Avsnitt 1

SVT Play - 10 juni 2019



Dokument inifrån: Roy måste leva - Avsnitt 2

SVT Play - 10 juni 2019

Spinal muskelatrofi (SMA)

Ärftlig autosomal recessiv sjukdom, incidens 1/6.000 - 1/10.000. Bärarfrekvens 1/40 - 1/50.

Orsakas av minskad bildning av proteinet SMN (survival motor neuron).

Förekommer i tre olika varianter, SMA 1-3 med olika svårighetsgrad.

I Sverige insjuknar omkring 4-6 barn per år i SMA typ 1, och 2-3 personer per år diagnostiseras med SMA typ 2 eller 3.

(YTTRANDE NT-RÅDET 2017-12-20, Uppdaterad 2019-06-02)

Spinal muskelatrofi (SMA)

På kromosom 5 finns två SMN-gener, SMN1 och SMN2. SMN1-genen svarar normalt för bildning av SMN-protein. SMN2-genen har en mutation som orsakar felaktig splicing vilket medför att endast lite funktionellt protein bildas.

Spinal muskelatrofi orsakas av deletion av SMN1-genen och/eller mutationer som konverterar SMN1-genen till en SMN2-gen. Större antal kopior av SMN2-genen ger mildare typ av SMA.

Nusinersen (Spinraza) påverkar splicing av SMN2-genen så att mer funktionellt protein bildas.

Spinal muskelatrofi (SMA)

SMA typ 1 (Werdnig-Hoffmanns sjukdom):

Symptom inom 6 månader efter födsel, överlever < 3 år. 80% har en eller två kopior av SMN2.

SMA typ 2:

Symptom 6-18 månader efter födsel, lär sig att sitta utan stöd men vanligtvis inte att stå eller gå, många överlever till vuxen ålder. 82% har tre kopior av SMN2.

SMA typ 3 (Kugelberg-Welanders sjukdom):

Symptom efter 18 månaders ålder, lär sig gå, varierande progression, potential för normal livslängd. 96% har tre eller fyra kopior av SMN2.

Spinal muskeltrofi (SMA)

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy

R.S. Finkel, E. Mercuri, B.T. Darras, A.M. Connolly, C.A. Chiriboga, K. Saito, L. Séralis, E. Tizzano, J. Montes, A.M. Glanzman, K. Bishop, Z.J. Zhong, E. Schneider, W. Farwell, and D.C. De Vivo, for the

PATIENTS Infants at 31 centers were enrolled in the trial. Eligible infants had genetic documentation of a homozygous deletion or mutation in the SMN1 gene. They also had two copies of the SMN2 gene, had had onset of clinical symptoms that were consistent with spinal muscular atrophy at 6 months of age or younger, were 7 months of age or younger at screening, did not have low peripheral oxygen saturation, and met all additional eligibility criteria (see the Supplementary Appendix, available at NEJM.org). A health care proxy for each patient

Finkel et al. (2017) N Engl J Med. 377:1723-1732.

Spinal muskeltrofi (SMA)

Två primära utfallsvariabler:

1. Motorisk utveckling baserat på "Hammersmith Infant Neurological Examination" (HINE). HINE-2 bedömer utvecklingen av motoriska funktioner baserat på uppnådda milstolpar som att sparka, huvudkontroll, rulla, sitta etc.
2. Händelsefri överlevnad definierad som tid till död eller till permanent ventilationshjälp (trakeostomi eller ventilationshjälp ≥ 16 timmar per dag > 21 dagar i rad i frånvaro av akut reversibel orsak).

Spinal muskeltrofi (SMA)

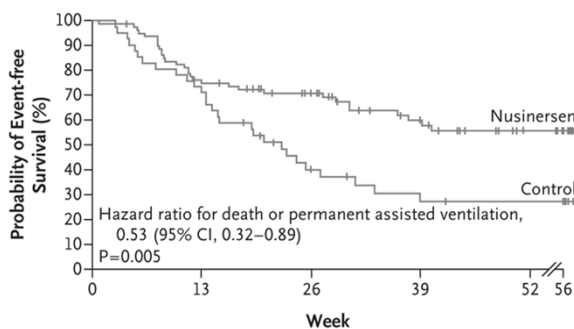
TRIAL PROCEDURES AND OUTCOMES

In the nusinersen group, doses were administered on days 1, 15, 29, and 64 and maintenance doses on days 183 and 302. In the control group, sham procedures were performed on the same days. Efficacy end points were assessed on days 64, 183, 302, and 394 (± 7 days for each visit). Safety-monitoring visits occurred on days 16, 30, 65, 184, and 303. Follow-up after the procedure consisted of weekly assessments by telephone and a visit to the study center on day 394 (± 7 days). A prespecified interim analysis was performed by the sponsor and the data and safety monitoring board when approximately 80 infants had been enrolled for at least 6 months (Fig. S1 in the

Spinal muskeltrofi (SMA)

End Point	Nusinersen Group	Control Group	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no./total no. (%)</i>			
Primary end points				
Motor-milestone response†				
Interim analysis	21/51 (41)	0/27	—	<0.001
Final analysis	37/73 (51)	0/37	—	—
No death or use of permanent assisted ventilation‡	49/80 (61)	13/41 (32)	0.53 (0.32–0.89)	0.005

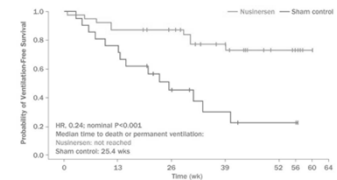
Spinal muskeltrofi (SMA)



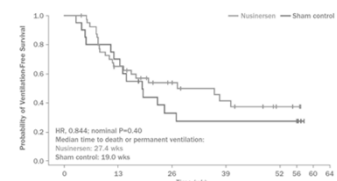
Finkel et al. (2017) N Engl J Med. 377:1723-1732.

Spinal muskeltrofi (SMA)

Spädbarn med sjukdomsduration kortare än median-tiden (13,1 veckor) vid screening.



Spädbarn med sjukdomsduration längre än median-tiden vid screening.



Finkel et al. (2017) N Engl J Med. 377:1723-1732 (supplementary information).

Spinal muskelatrofi (SMA)



Available online at www.sciencedirect.com
ScienceDirect

Neuromuscular Disorders 29 (2019) 842–856



www.elsevier.com/locate/ynbme

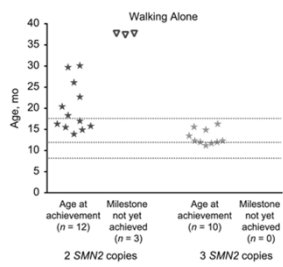
Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study

Darryl C. De Vivo^{a,*}, Enrico Bertini^b, Kathryn J. Swoboda^c, Wuh-Liang Hwu^d, Thomas O. Crawford^e, Richard S. Finkel^f, Janbernd Kirschner^{g,h}, Nancy L. Kuntzⁱ, Julie A. Parsons^j, Monique M. Ryan^k, Russell J. Butterfield^l, Haluk Topaloglu^m, Tawfeg Ben-Omran^{n,o}, Valeria A. Sansone^{o,p}, Yuh-Jyh Jong^q, Francy Shu^r, John F. Staropoli^{s,t}, Douglas Kerr^{u,v}, Alfred W. Sandrock^w, Christopher Stebbins^x, Marco Petrillo^y, Gabriel Braley^z, Kristina Johnson^{aa}, Richard Foster^{ab}, Sarah Gheuens^{ac}, Ishir Bhan^{ad}, Sandra P. Reyna^{ae}, Stephanie Fradette^{af}, Wildon Farwell^{ag}, on behalf of the NURTURE Study Group

Spinal muskelatrofi (SMA)

Vid interimanalysen var barnen 25,7- 45,4 månader (median 34,8) och förbi den förväntade åldern för symptomdebut vid SMA typ 1 eller 2. Alla 25 barn var vid liv och inget krävde permanent andningshjälp.

SMA adderades till "Recommended Universal Screening Panel" för nyfödda i USA i Juli 2018.



De Vivo et al. (2019) Neuromuscul Disord. 29:842-856.

Spinal muskelatrofi (SMA)

Spädbarn med genetiskt bekräftad SMA och två eller tre kopior av SMN2-genen men utan kliniska tecken eller symptom på SMA. Ålder ≤6 veckor vid första dosering av nusinersen.

Primär utfallsvariabel:

Tid till död eller respiratorisk intervention (invasiv eller icke-invasiv ≥6 tim per dag kontinuerligt i ≥7 dagar eller trakeostomi).

Spinal muskelatrofi (SMA)

Journal of Neuromuscular Diseases 6 (2019) 503–515
 DOI 10.1233/JND-190428
 IOS Press

503

Research Report

One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project

Katharina Vill^a, Heike Kölbl^b, Oliver Schwartz^c, Astrid Blaschek^d, Bernhard Olgemüller^d, Erik Harms^e, Siegfried Burggraf^f, Wolf Rösingher^f, Jürgen Durner^f, Dieter Gläser^g, Uta Nennstiel^h, Brunhilde Wirthⁱ, Ulrike Schara^h, Beate Jensen^f, Marc Becker^f, Katharina Hohenfelner^j and Wolfgang Müller-Felber^{a,1,*}

Results: 165,525 children were screened. 22 cases of SMA were identified, meaning an incidence rate of 1:7524. SMN2 copy number analysis showed 2 SMN2 copies in 45% of patients, 3 SMN2 copies in 19% and 4 SMN2 copies in 36%. These

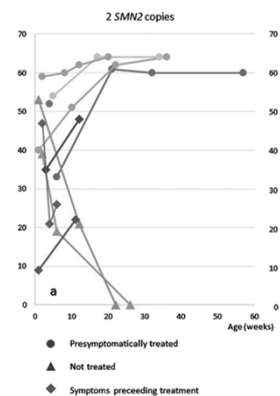
Spinal muskelatrofi (SMA)

2 barn med 2 SMN2 kopior behandlades inte och dog vid ålder 5 månader och 5,5 månader.

10 barn med 2 eller 3 SMN2 kopior behandlades med nusinersen med behandlingsstart 15–39 dagar efter födsel. För 7 av barnen startade behandlingen innan symptomdebut.

Spinal muskelatrofi (SMA)

CHOP INTEND-poäng: Skala upp till 64 poäng som mäter motoriska färdigheter hos små barn med SMA. Högre poäng innebär bättre motoriska färdigheter.



Spinal muskelatrofi (SMA)



On 31 August 2020, the last day of SMA Awareness Month, SMA Europe is proud to announce the launch of a new European Alliance for Newborn Screening (NBS) in Spinal Muscular Atrophy (SMA).

The Alliance demands that by 2025, newborn screening programmes in Europe include a test for spinal muscular atrophy for all newborn children.

Spinal muskelatrofi (SMA)



STATENS BEREDNING FÖR MEDICINSK OCH SOCIAL UTVÄRDERING

Screening för spinal muskelatrofi (SMA) – Vetenskapligt underlag

~~PÅGÅENDE PROJEKT~~

~~Beräknad publicering: Kvartal 2, 2021
Kontakta SBU: registretor@sbu.se
Diariernr: SBU 2020/379~~

PÅGÅENDE PROJEKT

Kontakta SBU >
Beräknad publicering: Kvartal 4, 2021
Diariernr: SBU 2020/379

Alternativ behandling

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma):
Intravenös genterapi med ett modifierat, icke-replikerande, virus (scAAV9, self-complementary adeno-associated virus serotype 9) som innehåller SMN1-genen. Injektionen ges endast en gång. Godkänt maj 2019 i USA för behandling av patienter < 2 år med SMA och biallelisk mutation i SMN1-genen.

Pris: 20 726 870 kr (engångsbehandling)

Alternativ behandling

EMA gav 2020-05-18 ett villkorat försäljningsgodkännande för Zolgensma för behandling av:
-patienter med en biallelisk mutation i SMN1-genen och en klinisk diagnos på SMA typ 1 eller
-patienter med en biallelisk mutation i SMN1-genen och upp till 3 kopior av SMN2-genen.

Rådet för nya terapier (NT-rådet) rekommenderade regionerna 2020-06-23 att avvakta med behandling med Zolgensma tills NT-rådet har genomfört en sammanvägd bedömning av behandlingens värde utifrån den etiska plattformen för prioritering. TLV har publicerat en hälsoekonomisk bedömning (mars 2021).

Alternativ behandling



Start /Nationellt införande av läkemedel /Nyheter /Uppdaterad avvakta-rekommendation om Zolgensma

Uppdaterad avvakta-rekommendation om Zolgensma

NT-rådet tog emot en hälsoekonomisk utvärdering från TLV för genterapin Zolgensma i februari 2021. Sedan dess har förhandlingar på uppdrag av NT-rådet pågått med företaget Novartis Gene Therapies. Den tidigare rekommendationen ligger fortfarande kvar, det vill säga att avvakta med användning av Zolgensma till dess NT-rådets bedömning och rekommendation är klar.

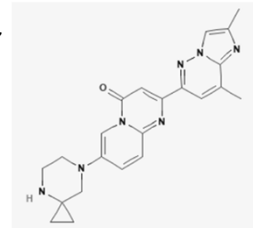
Det råder stor osäkerhet kring långtidseffekten av behandlingen med Zolgensma mot spinal muskelatrofi och det är ett av världens dyraste läkemedel. Ett intensivt arbete pågår för att nå fram till en avtalskonstruktion som baseras på utfallet av behandlingen där risken delas mellan företaget och regionerna.

2021-09-06

Alternativ behandling

Risdiplam (Evrysdi): påverkar splicing liksom nusinersen (Spinraza) men kan ges per oralt (oral lösning). Godkänt av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) i mars 2021.

Prisexempel barn < 2 år, vikt 7 kg, dos 0,2 mg/kg/dygn:
≈ 900 000 SEK/år
Maximal kostnad (> 2 år, ≥ 20 kg, dos 5 mg/dygn):
≈ 3 miljoner SEK/år



Alternativ behandling

• REGIONERNAS
SAMVERKANSMODELL
FÖR LÄKEMEDEL



Evrysdi (risdiplam) vid spinal muskelatrofi (SMA)

NT-rådets yttrande till regionerna 2021-04-26

Rekommendation i väntan på pågående utredning

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att avvakta med behandling med Evrysdi till dess att TLV har beslutat om läkemedlet ska omfattas av förmånerna och NT-rådet avgivit en rekommendation