

Nusinersen (Spinraza)

vid spinal muskelatrofi

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2017-03-06

Datum för leverans: 2017-05-23

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Nusinersen (tidigare ISIS 396443 eller ISIS-SMN_{Rx}) utvecklas av Biogen och Ionis fram till marknadsgodkännande. Biogen kommer att marknadsföra nusinersen under handelsnamnet Spinraza. Nusinersen är en antisensoligonukeotid avsedd för behandling av spinal muskelatrofi (SMA).

SMA är en autosomalt recessiv sjukdom som drabbar ungefär 1/11 000 levande födda. Sjukdomen karakteriseras av nedbrytning av motoriska neuron, vilket leder till symmetrisk proximal muskelsvaghet och tilltagande muskelförtvining. SMA delas in i olika typer utifrån symptomens svårighetsgrad. Gränserna mellan de olika formerna av SMA kan ibland vara flytande. Inom varje grupp kan symptomens svårighetsgrad variera mycket mellan individer. Vid allvarliga former avlider patienten vanligen i andningssvikt [1].

Klassificering av SMA

	Debut	Högsta motoriska nivå	Förväntad överlevnad	Kopior <i>SMN2</i>
SMA 0	före födseln		Veckor - månader	1
SMA 1	< 6 mån	Sitter ej utan stöd	< 3 år, vanligen < 1 år	2
SMA 2	6-18 mån	Sitter utan stöd Vissa står med stöd	Till vuxen ålder	3
SMA 3	> 18 mån	Går, eventuellt rullstol senare i livet	Normal livslängd	3-4
SMA 4	vuxen ålder	Går	Normal livslängd	>4

SMA orsakas av en deletion av, eller mutation i, genen *Survival Motor Neuron 1 (SMN1)* [2]. *SMN1* har en paralog i form av genen *SMN2*. *SMN1* och *SMN2* är i det närmaste identiska. Den avgörande skillnaden mellan generna är en C/T-övergång som avgör om exon 7 ska inkluderas i det färdiga transkriptet [3]. Endast 10-25 % av transkripten från *SMN2* innehåller exon 7. Exon 7 krävs för att transkriptet ska ge upphov till ett funktionellt protein. Hos en patient med SMA kan *SMN2* delvis kompensera för avsaknaden av *SMN1*. *SMN2* förekommer

i olika antal kopior hos olika individer. För patienter som saknar *SMN1* avgör antalet kopior av *SMN2* allvarlighetsgraden av SMA [4]. Nusinersen påverkar splitsningen av prekursor mRNA från *SMN2* så att exon 7 inkluderas i transkriptet. Detta leder till ökade nivåer av mRNA i fullängd från *SMN2*, vilket i sin tur leder till ökad produktion av funktionellt SMN-protein [5].

EMA har fått all tillgänglig data, oavsett form av SMA, för att ta ställning till indikation. I USA är den godkända indikationen för nusinersen SMA, d.v.s. en bred indikation utan specificering av SMA-typ. Om detta kommer att gälla även i Europa, eller om indikationen kommer att begränsas till enbart vissa former av SMA, är inte känt i nuläget [6].

Nusinersen ges intratekalt eftersom oligonukleotider inte kan passera intakt blodhjärnbarriär. Nusinersen har visat dosberoende kinetik i plasma och cerebrospinalvätska (CSF). Halveringstiden i CSF var 4-6 månader, i plasma var nusinersen inte mätbart på dag 8 [7].

I USA är godkänd dos 12 mg. Fyra laddningsdoser ges (dag 1, 15, 29 och 60). Därefter ges underhållsdos var fjärde månad. Detta gäller oavsett form av SMA [6]. I fas III-studierna på SMA 2/3 var doseringen glesare med tre laddningsdoser (dag 1, 15 och 85), och därefter underhållsdos var sjätte månad.

Förväntat godkännande

Ansökan om registrering lämnades till EMA 2016-10-16 och fick positive opinion av CHMP 2017-04-21. Ett godkännande väntas i maj i den accelererade process som nusinersen genomgår.

Biogen erbjuder ett compassionate use programme där företaget bekostar läkemedlet fram till godkännande.

Kliniskt behov och patientpopulation

SMA 1

I Sverige insjuknar 4-6 barn per 100 000 nyfödda, vilket motsvarar en incidens i Sverige på ca 4-6/år [1]. Vid ett antagande om att barn med SMA 1 lever i genomsnitt 1,5 år blir prevalensen i Sverige 6-9 barn. Hur länge barn med SMA 1 som behandlas med nusinersen överlever är inte klarlagt. För varje års förlängd överlevnad ökar prevalensen med 4-6 individer.

SMA 2 och 3

SMA 2 och 3 finns sannolikt hos 2-3 personer per 100 000 invånare i Sverige. Det innebär en sammanlagd prevalens på 200-300 personer. Varje år insjuknar 2-3 personer med vardera formen i Sverige [1]. Ett antagande om en medellivslängd vid SMA 2 på 25 år skulle innebära en prevalens i Sverige på 50-75 personer. Det är oklart i vilken utsträckning livslängd påverkas av nusinersen vid SMA 2. För varje års ökad överlevnad stiger prevalensen med 2-3 personer.

Utifrån ovanstående skulle det finnas 200-250 personer med SMA 3 i Sverige. De har normal förväntad livslängd och prevalensen borde inte öka vid eventuell behandling med nusinersen.

Förskrivarkategori

Främst barn- men även vuxenneurologer. Det vore önskvärt att samla erfarenhet runt behandling med nusinersen på nationella centra för neuromuskulära sjukdomar. Det skulle

också underlätta för registrering av effekter och biverkningar av behandlingen. Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus/Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Astrid Lindgrens barnsjukhus/Karolinska Universitetssjukhuset är de enda två i Sverige som är godkända som nationella centra för neuromuskulära sjukdomar av Socialstyrelsen och som är medlemmar i det Europeiska Nätverket för Neuromuskulära sjukdomar (ERN). I dagsläget sköts patienter med SMA inom de olika regionerna. Det innebär att vårdkvaliteten kan variera.

Tillförsel av nusinansen kan delvis skötas på hemorten i samråd med nationella centra. Start av behandlingen samt regelbundna uppföljningar bör ske på nationella centra.

Rekommenderad behandling idag

Idag finns inga godkända läkemedel för behandling av SMA. All behandling är därför inriktad på att lindra symptom och förebygga funktionsnedsättningar. Ett skandinaviskt referensprogram finns, framtaget 2005 [8]. Vårdrekommendationer vid SMA har tagits fram av patientföreningen Nätverket för spinal muskelatrofi [9]. Dessa bygger på publikationen "Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy", publicerad 2007 av The International Standard of Care Committee for Spinal Muscular Atrophy [10].

Patienter med SMA har förutom kontakten med SMA-team inom specialistvård i Göteborg/Stockholm även kontakt med barnneurolog och habiliteringsteam på hemorten. Även annan sjukvård som kontakt med exempelvis lungläkare, ortoped och akutsjukvård sker på hemorten. Specialiserade lungläkare finns i Göteborg/Stockholm.

Behandling, liksom utprovning av hjälpmedel och anpassning av hem- och skolmiljö, individualiseras utifrån den enskilda patientens situation. En till två gånger per år görs en mer omfattande bedömning av funktionsnivå och hjälpbehov. Vid behov görs tätare bedömningar. Man följer bland annat lungfunktion, motorisk funktion, kontrakturer, skoliosutveckling, sväljförmåga, nutrition, aktivitetsförmåga, sittfunktion, förflyttningar och ADL.

Andningsinsufficiens, ofta i kombination med luftvägsinfektion, är en vanlig dödsorsak hos patienter med SMA. Svagheten i andningsmuskulaturen är den primära orsaken till andningsinsufficiensen. Sekundärt följer förändrad lungmekanik, ökat andningsarbete och försämrad hostfunktion, vilket späder på problemen ytterligare. Icke-invasivt andningsstöd ges vid kronisk andningssvikt. För patienter med SMA 1 och 2 kan trakeostomi och respirator ibland bli aktuellt. Att förebygga och behandla luftvägsinfektioner är en viktig del av behandlingen.

Bulbär insufficiens kan leda till sväljsvårigheter. Slemsug och Hostmaskin (Cough Assist) används för att bli av med saliv och sekret som patienten inte klarar av att själv bli av med, och som ökar risken för luftvägsinfektion. Vid stora svårigheter att svälja föda kan perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) opereras in.

Patienter med SMA drabbas ofta av kontrakturer och deformiteter i extremiteter och rygg (skolios). Behandlingen består av fysioterapi, ortoser och kirurgi.

Barnen och deras familjer behöver också ett gott psykosocialt omhändertagande för att hantera de påfrestningar det innebär att leva med en svår sjukdom med svåra funktionsnedsättningar, och som i många fall förkortar patientens liv [8,9].

Klinisk effekt

Det finns endast två fullängdsartiklar publicerade på nusinersen; en fas I [7] och en fas II [11] studie. Båda är öppna studier utan placebokontroll. Prövningsprogrammet innehåller två placebokontrollerade registreringsstudier i fas III: ENDEAR (SMA 1) och CHERISH (SMA 2). EMBRACE är ytterligare en placebokontrollerad studie för patienter som inte uppfyller inklusionskriterierna för ENDEAR eller CHERISH. Från november 2016 erbjuds alla patienter i pågående studier aktiv behandling och följs i långtidsstudien SHINE. Presymptomatiska barn med homozygot deletion/mutation av *SMN1* studeras i NURTURE som är en öppen okontrollerad studie [12].

Sammanfattningsvis visar dessa studier att behandling med nusinersen hos många barn leder till förbättrad motorisk funktion. Förbättringen är ofta kliniskt relevant och flera barn når milstolpar i den motoriska utvecklingen som normalt inte nås vid den SMA-typ de har. Alla barn förbättras dock inte. Med de data som finns idag vet vi inte om den motoriska utvecklingen fortsätter vid långtidsbehandling, eller om den avstannar och i värsta fall vänder ner. Andelen barn som avlider/behöver kontinuerligt andningsstöd/genomgår trakeostomi är lägre bland nusinersenbehandlade barn. Även för detta utfallsmått saknas långtidsdata.

Data från NURTURE (presymptomatiska barn) antyder att det vid behandling före symptomdebut kan vara möjligt att nå en i det närmaste normal motorisk utveckling hos vissa barn, och att behandlingseffekten generellt är märkbart större vid presymptomatisk behandling än vid senare behandlingsstart. Även här saknas dock långtidsdata.

Resultat studier

Information om studiernas upplägg finns i Tabell 1.

Skalor som används för att bedöma motorisk funktion i studierna är följande:

HFMSE - Hammersmith Functional Motor Scale for SMA, 0-66 poäng [13]

CHOP-INTEND – Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, 0-64 poäng [13]

HINE-2 – Hammersmith Infant Neurological Exam Part 2, 0-26 poäng [15]

I den publicerade fas I-studien sågs i gruppen som fått högst dos (9 mg, singeldos) en statistiskt signifikant förbättring på HFMSE-skalan. Dag 85 var förbättringen i medeltal 3,1 poäng (17,6 %) $p=0,016$. Motsvarande siffror efter 9-14 månader var 5,8 poäng (32,8 %, $p=0,008$) [7].

I den publicerade fas II-studien ($n=20$) var patienterna underdoserade jämfört med fas III-studierna och dosering i den amerikanska produktresumén. Ingen placebogrupp fanns, men jämförelser gjordes mot historiska kontroller (Pediatric Neuromuscular Clinical Research (PNCR) [16]). Under uppföljningstiden var det 7 patienter som avled, fick trakeostomi eller behövde andningsstöd ≥ 16 timmar per dygn i minst 2 veckor utan att det berodde på akut sjukdom. Skillnaden mot PNCR var statistiskt signifikant (log-rank test $p=0,0014$). Tre patienter avled; en patient i 6 mg-gruppen (efter 5 doser) och två i 12 mg-gruppen (båda efter 3 doser). Vid studiestart var medelvärdet på HINE-2 skalan 2 (1-12), och 16/19 utvärderade patienter (15/15 i 12 mg-gruppen) förbättrades under studien. Skillnaden från första till sista mätning var höggradigt signifikant ($p=0,0002$). På CHOP-INTEND-skalan förbättrades 14/18 utvärderade patienter (12/14 i 12 mg-gruppen). Förbättringen var i medeltal 11,5 poäng ($p=0,008$), i 12 mg-gruppen 15,2 poäng ($p=0,0013$). De historiska kontrollerna i PNCR försämrades med i medeltal 1,27 poäng/år (95 % CI 0,21-2,33) på CHOP-INTEND [11].

Data från ENDEAR har hämtats från den amerikanska produktresumén [6] och en kongresspresentation [17]. Det ena primära utfallsmåttet, död eller kontinuerlig ventilation, uppnåddes av 39 % i nusinersengruppen och 61 % i placebogruppen (HR 0,53, $p=0,0046$). Det andra primära utfallsmåttet var andel responders på HINE-2 skalan. HINE-2 studerar åtta motoriska delskalor (huvudkontroll, sitta, greppförmåga, sparka i rygggläge, rulla runt, krypa, stå och gå). Respons definierades som förbättring på fler delskalor än försämring. 41 % i nusinersengruppen uppnådde detta utfallsmått, jämfört med 0 % i placebogruppen ($p=0,000027$). Förbättring på CHOP-INTEND med ≥ 4 poäng uppnåddes av 33/52 (63 %) i behandlingsgruppen och 1/30 (3 %) i placebogruppen. Försämring på CHOP-INTEND med ≥ 4 poäng drabbade 2/52 (4 %) i behandlingsgruppen och 12/30 (40 %) i placebogruppen. Flera barn i nusinersengruppen förvärvade motoriska förmågor som normalt inte ses hos barn med SMA1, exempelvis satt 6 % av barnen utan stöd. 23 % av barnen i nusinersengruppen avled, motsvarande siffra i placebogruppen var 43 %.

Data från CHERISH har hämtats från pressmeddelande [12]. Primärt utfallsmått var förändring på HFMSE-skalan. I behandlingsgruppen sågs en förbättring på i medeltal 4,0 poäng. I placebogruppen sågs en försämring på i medeltal 1,9 poäng. P-värde för skillnaden mellan grupperna (5,9 poäng) var 0,0000002. En förändring med ≥ 3 poäng på HFMSE-skalan anses kliniskt relevant.

NURTURE-studien (presymptomatiska barn) pågår fortfarande men en interrimsanalys föreligger i form av en kongresspresentation av de 13 barn som då varit i studien från 64 dagar upp till 13 månader [18]. Inget barn hade drabbats av det primära utfallsmåttet död eller andningsstöd ≥ 6 timmar/dag, ≥ 7 dagar eller trakeostomi. Liksom i ENDEAR följdes barnen med HINE-2. Man redovisar både antal barn som nått maximal poäng för enskilda delskalor, och totalpoäng. 9/13 barn hade full huvudkontroll, 5/13 barn satt själva, 3/13 barn stod med stöd och 1/13 gick. En analys gjordes också med enbart de barn som uppnått den ålder när dessa milstolpar normalt nås. 8/10 barn ≥ 5 månader hade full huvudkontroll, 5/7 barn ≥ 7 månader satt självständigt, 1/1 barn ≥ 11 månader gick med stöd, och 1/1 barn ≥ 12 månader stod utan stöd. Det barn som varit längst i studien (13 månader) hade 25/26 poäng på HINE-2, dvs i princip normal motorisk nivå för sin ålder. Detta är anmärkningsvärda resultat med tanke på att de flesta barn i NURTURE hade 2 kopior av SMN2, d.v.s. det normala kopietalet vid SMA1. Dock hade 4/10 barn dålig tillväxt vid mätning dag 183, och ett barn fick en PEG. Detta brukar hos barn med SMA vara resultatet av muskelsvaghet som omöjliggör normalt födointag. I presentationen ges dock inga detaljer kring detta.

Kliniska observanda

Nusinersen är generellt vältolererat. De vanligaste biverkningarna är huvudvärk, post-LP huvudvärk och ryggont [7,11,17], vilka alla är vanliga bieffekter vid lumbalpunktion. I ENDEAR-studien bedömdes inga adverse events vara relaterade till nusinersen. I NURTURE bedömdes tre patienter (18 %) ha fått adverse events relaterade till nusinersen: muskelsvaghet ($n=1$), hyperreflexi och takykardi ($n=1$) samt stegring av ASAT och ALAT, och feber ($n=1$).

Från den amerikanska produktresumén

Trombocytopeni och njurtoxicitet nämns under Varningar och Försiktighet. TPK, PK/INR, APTT och urinprotein ska mätas inför varje behandling. Bakgrunden är att 6/56 behandlade i en studie utvecklade TPK under nedre referensvärdet men över 50×10^9 . Ingen fick bestående lågt TPK trots fortsatt behandling. Man noterade också förhöjt urinprotein hos 33 % av

behandlade mot 20 % i placebogrupper i en studie. I studier av andra antioligosensnukleotider har renal toxicitet inklusive glomerulonefrit med dödlig utgång rapporterats.

Hudutslag har rapporterats. Ett barn fick makulära utslag som ulcererade och sedan läkte med skorpbildning. Förloppet sträckte sig över flera månader.

Ett barn med utvecklade allvarlig hyponatremi under nusinersenbehandling, och behandlades med extra salt i 14 månader.

Data från ENDEAR antyder att nusinersen eventuellt kan ge försämrad längdtillväxt [6].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Alla studier finns redovisade under Klinisk effekt.

Andra substanser i pipeline för samma indikation

I nedanstående sammanställning redovisas substanser som för närvarande testas i människa.

SMN-beroende mål för läkemedelsutveckling

1) AVXA-101 (AveXis) är en genterapi riktad mot den defekta *SMN1*-genen. Den ges som intravenös engångsdos. I oktober 2016 presenterades interimsresultat från en pågående fas I-studie i SMA1 vid en kongress. 8/12 barn kunde sitta utan stöd, 2/12 kunde gå utan stöd [19].

2) RG7916 (Roche-Genetech/PTC/SMAF) är en liten molekyl (small molecule) som, liksom nusinersen, påverkar splitsning av *SMN2*. Två fas II-studier har inletts [20].

2) LMI070 (Novartis) är även den en liten molekyl som påverkar splitsning av *SMN2* [21]. LMI070 ges peroralt. En fas I/II-studie pågår [22].

SMN-oberoende mål för läkemedelsutveckling

1) Olesoxime (TRO19622, Roche) skyddar motorneuron från nedbrytning genom påverkan på mitokondrien [23]. En placebokontrollerad fas II-studie (SMA 3) ska ha visat bevarad motorfunktion och färre SMA-komplikationer. Data är ej publicerade. En fas III-studie har inletts på uppmaning av FDA och EMA. Ansökan om godkännande planeras till 2020 [24].

2) CK-2127107 (Cytokinetics/Astellas) förlångsammare kalciumfrisättning från troponin-komplex i snabba muskelfibrer och sensitiserar sarkomeren för kalcium. Förhoppningen är att detta ska förbättra muskelfunktionen. En randomiserad dubbelblind placebokontrollerad fas II-studie (SMA 2-4) genomförs nu [25].

Kostnad

Spinrazas pris i Sverige är ännu inte känt. I USA kommer varje injektion att kosta \$ 125 000 (SEK 1,1 miljoner) [26]. Med rekommenderad dosering blir kostnaden \$ 750 000 (SEK 6,8 miljoner) första året och därefter \$ 375 000 (SEK 3,4 miljoner)/år/patient. Spinraza förväntas bli rekvisitionsläkemedel.

Kostnadmässiga och andra konsekvenser för vården

Behandling fram tills nu har varit symptomatisk och därför ersätts inget läkemedel med nusinersen. Nuvarande riktlinjer för behandling av SMA kommer att behöva uppdateras vid införande av nusinersen. Kriterier för inledande och avslutande av behandling behöver tas fram. Behandlingen behöver följas upp strukturerat, exempelvis genom utveckling av befintligt patientregister. Biverkningar och långtidseffekter av nusinersen måste också följas. Personal kommer att behöva utbildas avseende den nya behandlingen

Nusinersen kommer att administreras i sjukvården. Små barn med SMA 1 sederas inte inför lumbalpunktionen på grund av medicinska risker. Äldre barn med SMA 2 sederas med propofol vilket innebär att narkospersonal måste delta. Barnen stannar i sängen 1-3 timmar före hemgång. Nusinersen ges sex gånger under första året och därefter tre gånger årligen.

Patienter med SMA kräver idag stora insatser från hälso- och sjukvården. Behandling med nusinersen kommer att vara mycket kostsam. Vid god effekt av nusinersen kan kostnaderna för läkemedelsbehandling i större eller mindre utsträckning balanseras av lägre kostnader för annan sjukvård och för hjälpmedel. Nusinersen förlänger livet och ökar alltså antalet patienter med SMA, vilket är ytterligare en faktor att ta med i beräkningarna. Att långtidsdata saknas gör dock att vi i nuläget enbart kan spekulera i vad det sammanlagda resultatet blir. I tillägg till ett scenario där effekten av nusinersen är bestående och vårdbehovet till följd av detta minskar måste man också ha i åtanke scenarion där vårdbehovet fortsatt är stort eller där effekten av nusinersen klingar av på sikt och där naturalförloppet av sjukdomen enbart skjuts på framtiden. Ingen hälsoekonomisk analys av behandling med nusinersen har ännu gjorts.

Data från NURTURE tyder på att effekten kan vara större om nusinersen sätts in presymptomatiskt. I Sverige erbjuds par som fått barn med SMA IVF med preimplantatorisk genetisk diagnostik vid graviditetsönskan för att selektera fram embryon som inte kommer att utveckla SMA. Det är också möjligt att göra fosterdiagnostik efter naturlig befruktning, och besluta om eventuellt avbrytande av graviditeten utifrån resultatet [9]. Det är därför ovanligt att det föds barn i Sverige med känd risk för att ha ärvt två sjukdomsalleler för SMA, och som av den anledningen skulle vara aktuella för presymptomatisk genotypning. De allra flesta fall av SMA i Sverige diagnostiseras kliniskt. För att hitta dessa fall presymptomatiskt måste genetisk neonatal screening genomföras. Neonatal screening för deletion av *SMN1* (men inte mutationer) kan göras på torkad blodsdroppe [27], som i Sverige tas på alla nyfödda för PKU-provet. Kostnad och resurser tillkommer då för att lägga till denna analys i nyföddhetscreeningen. Att införa genetisk diagnostik i PKU-provet, som idag enbart mäter metaboliter och kvoter, innebär att data skulle genereras för om en frisk individ är bärare av deletion på *SMN1*. Hur detta ska hanteras och vilka konsekvenser denna kunskap kan ha för individen måste tas i beaktande vid diskussion kring införande av neonatal screening.

Uppföljningsmöjligheter

Patienter i Sverige med SMA följs sedan 2013 i ett patientregister som föreningen Neuromuskulära sjukdomar i Sverige (NMiS) ansvarar för [28]. Täckningen i registret är god. Detta register ingår i ett internationellt nätverk av register och koordineras av TREAT-NMD, en internationell organisation som arbetar med neuromuskulära sjukdomar. Registret bör kunna byggas ut för att följa upp behandling med nusinersen. För att följa effekt bör hårda utfallsmått som död, behov av andningsstöd, PEG, luftvägsinfektioner, sjukhusvistelser, motoriska milstolpar och skolios finnas med. Bedömning utifrån validerade skalor för motorik ger möjlighet att mer i detalj följa behandlingseffekten. Biverkningar bör också följas. Trombocytantal och förhöjt urinprotein kan följas då det nämns specifikt i den amerikanska produktresumén. Instrument för att mäta livskvalitet hos barn äldre än 2 år, med särskilda instrument för barn med neuromuskulära sjukdomar finns [29], och kan läggas till registret.

Andra marknader

Nusinersen godkändes i USA 2016-12-23.

Troliga framtida försäljningsargument

I marknadsföringen lyfter Biogen fram att detta läkemedel är det första som godkänns på indikation SMA, att effekten är kliniskt relevant och att biverkningarna är få.

Författare

Anna Eriksson,
Överläkare, med dr
Klinisk farmakologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga jävsförhållanden angivna.

Referenser

1. Spinal muskeltrofi [Internet]. [cited 2017 Jan 4]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/spinalmuskeltrofi>
2. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80:155–65.
3. Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1999;96:6307–11.
4. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 2002;70:358–68.
5. Hua Y, Sahashi K, Hung G, Rigo F, Passini MA, Bennett CF, et al. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes Dev.* 2010;24:1634–44.
6. Spinraza [Internet]. Available from: https://www.spinraza.com/content/dam/commercial/specialty/spinraza/caregiver/en_us/pdf/spinraza-prescribing-information.pdf
7. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2016;86:890–7.
8. Skandinaviskt referensprogram för spinal muskeltrofi [Internet]. [cited 2017 Jan 7]. Available from: <http://snpf.barnlakarforeningen.se/vardprogram-2/>
9. Vårdrekommendationer för spinal muskeltrofi (SMA) [Internet]. Nätverket för spinal muskeltrofi; [cited 2017 Jan 9]. Available from: <http://nsma.nu/wp-content/uploads/2016/10/spinal-muskeltrofi-vardrekommandationer.pdf>
10. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J. Child Neurol.* 2007;22:1027–49.
11. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet Lond. Engl.* 2017;388:3017–26.
12. Biogen and Ionis Pharmaceuticals Announce SPINRAZA (nusinersen) Meets Primary Endpoint at Interim Analysis of Phase 3 CHERISH Study in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy | Biogen Media [Internet]. [cited 2017 Jan 8]. Available from: <http://media.biogen.com/press-release/corporate/biogen-and-ionis-pharmaceuticals-announce-spinraza-nusinersen-meets-primary->
13. Expanded Hammersmith Functional Motor Scale for SMA (HFMSE) [Internet]. Available from: <http://columbiasma.org/docs/cme-2010/Hammersmith%20Functional%20Motor%20Scale%20Expanded%20for%20SMA%20Type%20II%20and%20III%20-%20Manual%20of%20Procedures.pdf>

14. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul. Disord. NMD*. 2010;20:155–61.
15. Frisone MF, Mercuri E, Laroche S, Foglia C, Maalouf EF, Haataja L, et al. Prognostic value of the neurologic optimality score at 9 and 18 months in preterm infants born before 31 weeks' gestation. *J. Pediatr.* 2002;140:57–60.
16. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014;83:810–7.
17. Finkel RS. Primary Efficacy and Safety Results From the Phase 3 ENDEAR Study of Nusinersen in Infants Diagnosed With Spinal Muscular Atrophy (SMA). Cambridge, UK; 110117.
18. Bertini E. Nusinersen in Pre-symptomatic Infants With Spinal Muscular Atrophy (SMA): Interim Efficacy and Safety Results From the Phase 2 NURTURE Study. Granada, Spain; 161008.
19. AveXis | Investors + Media | Press Release [Internet]. [cited 2017 Jan 12]. Available from: <http://investors.avexis.com/phoenix.zhtml?c=254285&p=irol-newsArticle&ID=2210279>
20. SMA Support UK [Internet]. [cited 2017 Jan 12]. Available from: <http://www.smasupportuk.org.uk/blog/research/roche-initiate-phase-ii-trial-of-rg7916>
21. Palacino J, Swalley SE, Song C, Cheung AK, Shu L, Zhang X, et al. SMN2 splice modulators enhance U1-pre-mRNA association and rescue SMA mice. *Nat. Chem. Biol.* 2015;11:511–7.
22. An Open Label Study of LMI070 in Type 1 Spinal Muscular Atrophy (SMA) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Jan 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268552?term=spinal+muscular+atrophy&recr=Open&rank=12>
23. Kaczmarek A, Schneider S, Wirth B, Riessland M. Investigational therapies for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2015;24:867–81.
24. Update on the development of Roche's SMA drug Olesoxime [Internet]. [cited 2017 Jan 12]. Available from: <http://www.smatrust.org/olesoxime-development-update/>
25. A Study of CK-2127107 in Patients With Spinal Muscular Atrophy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Jan 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02644668?term=CK-2127107&rank=2>
26. Biogen Sets \$750,000 Initial Price For First-Ever Spinal Atrophy Drug | Xconomy [Internet]. [cited 2017 Jan 10]. Available from: <http://www.xconomy.com/boston/2016/12/28/biogen-sets-750000-initial-price-for-first-ever-spinal-atrophy-drug/>

27. Taylor JL, Lee FK, Yazdanpanah GK, Staropoli JF, Liu M, Carulli JP, et al. Newborn blood spot screening test using multiplexed real-time PCR to simultaneously screen for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency. *Clin. Chem.* 2015;61:412–9.
28. Patientregister spinal muskelatrofi [Internet]. Available from: <http://nsma.nu/vad-ar-sma/patientregister/>
29. Dunaway S, Montes J, Montgomery M, Battista V, Koo B, Marra J, et al. Reliability of telephone administration of the PedsQL Generic Quality of Life Inventory and Neuromuscular Module in spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscul. Disord. NMD.* 2010;20:162–5.

Tabell 1. Översikt över läkemedelsprövningar med nusinersen vid SMA

Namn/ Författare	Chiribonga, et al. [6]	Finkel, et al. [10]	ENDEAR [5,16]	CHERISH [11]	EMBRACE	SHINE [11]	NURTURE [17]
Clinical Trials	NCT01494701	NCT01839656	NCT02193074	NCT02292537	NCT02462759	NCT02594124	NCT02386553
Avslutad	Ja	Ja	I förtid, aug -16	I förtid, nov -16	pågående	pågående	pågående
Publicering	Tidskrift	Tidskrift	Kongressbidrag Produktresumé USA	Pressmeddelande	Inga data	Inga data	Kongress
Typ av studie	Fas I	Fas II	Fas III	Fas III	Fas II	Fas III	Fas II
Studiedesign	Öppen, 4 dosgrupper Ingen placebo	Öppen, 2 dosgrupper Ingen placebo	Placebokontrollerad Dubbelblind Randomiserad 2:1	Placebokontrollerad Dubbelblind Randomiserad 2:1	Placebokontroll Dubbelblind Randomiserad	Öppen Långtidsstudie	Öppen, Singel-arm
Dos(er)	1, 3, 6, 9 mg	1) 6 mg (3 doser), 12 mg 2) 12 mg	12 mg	12 mg	12 mg	12 mg	12 mg
Dosering	singeldos	D1, 15, 85, 253, var 4 månad	D1, 15, 29, 64, var 4 månad	D1, 15, 85, var 6 mån	Som ENDEAR och CHERISH?	Var 4 månad	D1, 15, 29, 64, var 4 mån
SMA-typ (fördelning)	SMA 2 och 3 (15:13)	SMA 1	SMA 1	SMA 2	SMA 1 och 2	SMA 1 och 2	Genetisk diagnos, presymptomatiska
Inklusions- kriterier ¹	Kliniskt stabil > 2 års förväntad överlevnad	Ålder 3 v-7 mån SMA-debut 3 v-6 mån Vikt > 5 percentil för ålder	Ålder ≤ 7 månader, SMA-debut ≤ 6 mån, 2 kopior av <i>SMN2</i> , Vikt ≥ 3 percentil för ålder	Ålder 2-12 år SMA-debut ≥ 6 mån Sitta, ej gå/gått utan stöd HFMSE 10-54 p > 2 års förväntad överlevnad	De som ej passar i ENDEAR och CHERISH	Uppföljning av ENDEAR och CHERISH	Ålder ≤ 6 v Presymptomatisk 2 el 3 kopior <i>SMN2</i> Född v 37-42 CMAP ulnaris ≥ 1mV
Exklusions- kriterier ²	Resp insufficiens ³ Annat studie-lkm < 1 månad sedan	Hypoxemi ⁴	Hypoxemi ⁴	Respiratorisk insufficiens ³ Allvarlig kontraktur Allvarlig skolios	De som ej passar i ENDEAR och CHERISH	Uppföljning av ENDEAR och CHERISH	Hypoxemi ⁴
Primärt utfallsmått	Inget	Inget	Motoriska milstolpar (HINE-2) Tid till död el perma- nent ventilation	HFMSE (förändring från studiestart)		Säkerhet, tolerabilitet	Tid till andningsstöd ≥ 6 h/dygn, ≥ 7dgr, alt död
Sekundära utfallsmått	HFMSE, PedsQL säkerhet, kinetik preliminär klinisk effekt	Död alt permanent ventilation, HINE-2, CHOP-INTEND CMAP, SMN i neuron	CHOP-INTEND, permanent ventilation, överlevnad	≥ 3 p ökning på HFMSE, motoriska milstolpar, stå utan stöd, gå med stöd		Permanent ventilation, död, CHOP- INTEND	Säkerhet, kinetik milstolpar, CHOP- INTEND, HINE WHO, tillväxt, död
<i>SMN2</i> -kopior 2/3/4/5/?	0/25/2/1/0	17/2/0/0/1	Ingen uppgift	Ingen uppgift	Ingen uppgift	Ingen uppgift	12/5/0/0/0

Deltagare	28 (6:6:6:10)	20 (4:16)	121 (80:41)	126 (84:42)	21	oklart	17
Analyserade	28	20	82	126	Ej analyserad	Ej analyserad	13
Ålder: medel (variationsbredd)	6,1 (2-14) år	141 (36-210) dagar	Median 181 (30-262) dagar	Ingen uppgift	Ingen uppgift	Ingen uppgift	Median 19 (8-42) dagar
Uppföljningstid	9-14 mån 1 dos	2-32 månader 2-8 doser	6-13 månader	15 månader	Ej analyserad	Ej analyserad	64 dagar - 13 mån
Sjukdomsduration	oklart	81 (15-151) dagar	Oklart	Ingen uppgift	Ingen uppgift	Ingen uppgift	presymptomatiska

¹ För alla studier gällde följande inklusionskriterier: Kliniskt diagnostiserad SMA (gäller ej NURTURE-studien), homozygot deletion alt deletion+förlustbringande mutation av *SMN1* och att klara av att genomföra interventioner och undersökningar som ingår i studien. För [10], [5] och NURTURE gällde att barnen skulle vara födda i fullgången tid.

² För alla studier där gällde följande exklusionskriterier: anamnes på CNS-sjukdom annan än SMA, CSF-shunt, kliniskt betydelsefulla avvikelser i laboratorieparametrar, medicinsk åkomma som påverkar genomförande eller bedömning av studien och dess resultat, behandling med annat studieläkemedel < 3 månader före studiestart, kliniskt signifikant infektion (gäller ej NURTURE-studien)

³Definierat som behov av invasiv eller icke-invasiv ventilation 6/24 timmar under screening perioden

⁴Definierat som pulsoximetri < 96% på luft

Förkortningar: CMAP = Compound Muscle Action Potential, HFSME = Expanded Hammersmith Functional Motor Scale for SMA; HINE-2 = Hammersmith Infant Neurological Exam Part 2; PedQL = Pediatric Quality of Life Inventory