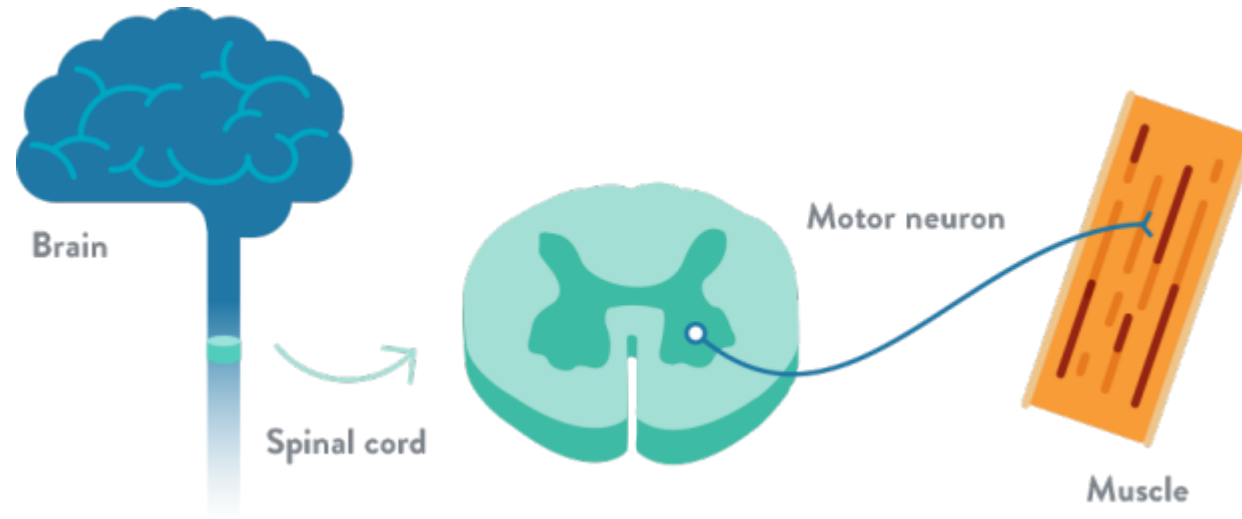




Maria Vollsæter
Barnelege, Postdoktor
NKH
Nasjonalt Fagråd Spinraza

Spinal muskel atrofi SMA



- Død/henfall av motoriske neuroner i forhornet av medulla spinalis
- Progressiv atrofi av muskulatur
 - Først i underekstremitetene
 - Først proksimalt

Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy

Richard S. Finkel, M.D., Eugenio Mercuri, M.D., Ph.D., Basil T. Darras, M.D., Anne M. Connolly, M.D., Nancy L. Kuntz, M.D., Janbernd Kirschner, M.D., Claudia A. Chiriboga, M.D., M.P.H., Kayoko Saito, M.D., Ph.D., Laurent Servais, M.D., Ph.D., Eduardo Tizzano, M.D., Ph.D., Haluk Topaloglu, M.D., Már Tulinius, M.D., Ph.D., *et al.*, for the ENDEAR Study Group*

- **ENDEAR**, Fase 3 studie, N=122
- Motor-milestone respons (41% vs. 0%, $p < 0.001$)
- Redusert risiko for død (OR 0.37, $p = 0.004$) eller permanent ventilasjon (OR 0.53, $p = 0.005$)
- Flere ubehandlede døde eller trengte permanent ventilasjon (68% vs. 39%)
- Intratekalt
- Kostnader

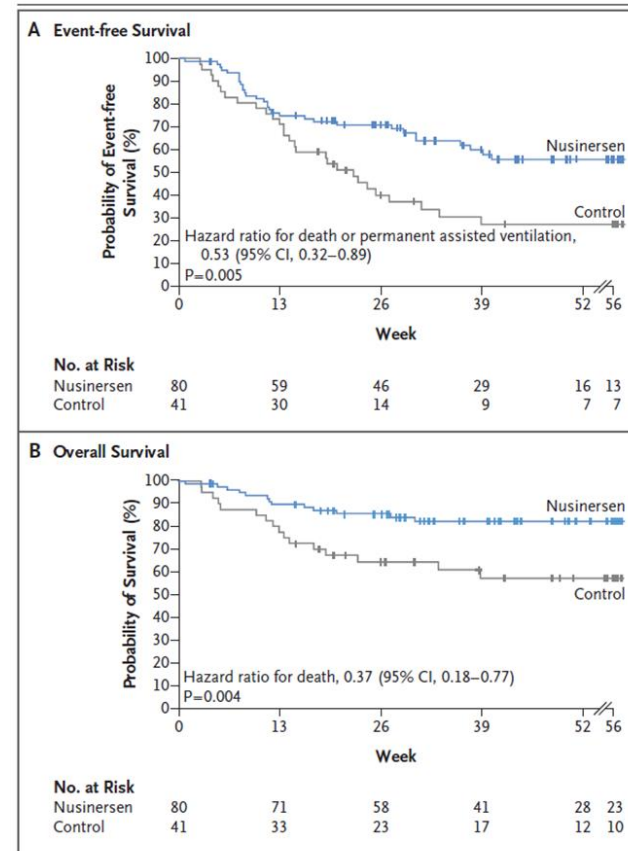


Figure 2. Event-free Survival and Overall Survival.

Panel A shows the probability of event-free survival (the proportion of infants who were alive without the use of permanent assisted ventilation) and Panel B shows the probability of overall survival (the proportion of infants who were alive) in the nusinersen group and the control group. The median time to death or the use of permanent assisted ventilation was 22.6 weeks in the control group and was not reached in the nusinersen group; the median time to death was not reached in either group.

Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy

Eugenio Mercuri, M.D., Ph.D., Basil T. Darras, M.D., Claudia A. Chiriboga, M.D., M.P.H., John W. Day, M.D., Ph.D., Craig Campbell, M.D., Anne M. Connolly, M.D., Susan T. Iannaccone, M.D., Janbernd Kirschner, M.D., Nancy L. Kuntz, M.D., Kayoko Saito, M.D., Ph.D., Perry B. Shieh, M.D., Ph.D., Már Tulinius, M.D., Ph.D., *et al.*, for the CHERISH Study Group*

- **CHERISH**, Fase 3 studie, N = 126
- 12 mg eller placebo (dag 1, 29, 85 og 274)
- 57% vs. 26% hadde øket HFMSE score minst 3 poeng ($p < 0.001$) etter 15 mnd
- «Adverse events» lik

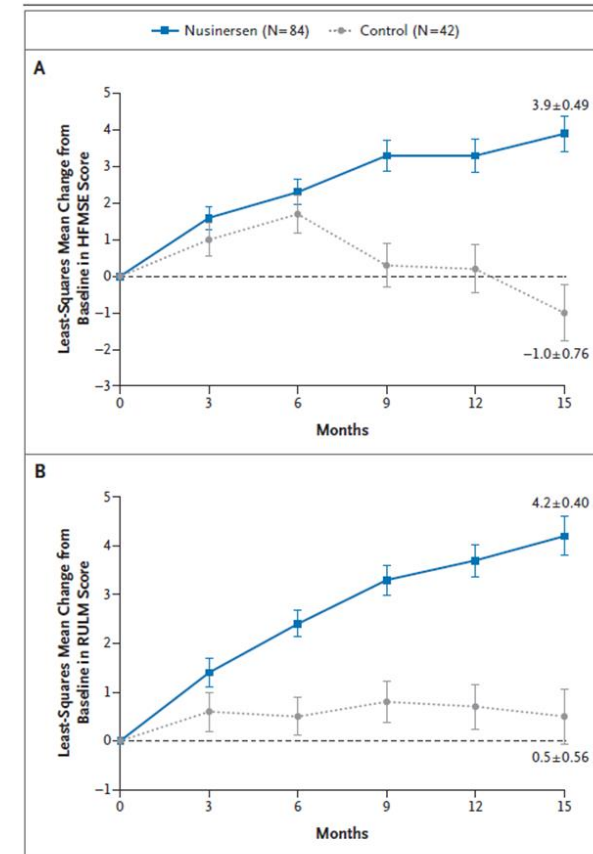


Figure 1. Change Over Time in the Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded Score and the Revised Upper Limb Module Score (Final Analysis). Shown is the least-squares mean change from baseline to the time of each trial assessment in the Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSE) score (Panel A) and in the Revised Upper Limb Module (RULM) score (Panel B) in the final analysis. HFMSE scores range from 0 to 66, with higher scores indicating better motor function¹⁹; a change in the HFMSE score of at least 3 points is considered to be clinically meaningful.²³ RULM scores range from 0 to 37, with higher scores indicating better function.²⁵ Error bars indicate standard errors.

Resultatene vekker oppsikt etter ti uker med Spinraza



12. februar i år ble Spinraza godkjent av norske helsemyndigheter, og de foreløpige resultatene blant de norske barna som går på medisinen, vekker oppsikt.

Norske retningslinjer

- Oppstart av behandling med nusinersen (Spinraza®) skal følge **startkriteriene**.
- Hvert tilfelle skal vurderes særskilt.
- Det åpnes ikke for generell behandling med nusinersen (Spinraza®).
- Effekten av behandlingen skal **evalueres etter første år** og seinere foran hver injeksjon, det vil si hver 4. måned.
- Hvis det er spørsmål om tilstanden forverres, skal beslutning om behandlingen skal videreføres eller ikke, tas i samråd med **nasjonal faggruppe**.
- Uansett respons, skal fortsatt behandling av **hver enkelt pasient vurderes av den nasjonale gruppen minst en gang årlig**, det vil si minst i forbindelse med hver tredje injeksjon etter at oppstartsfasen med tre injeksjoner er fullført.

Startkriterier

Etiske aspekter ved å innlede en invasiv behandling som kan risikere å forlenge lidelse for pasienten, skal være overveiet og diskutert med foresatte og skal ha vært gjenstand for en etisk gjennomgang på respektive klinikk. Dette anføres i pasientens journal.

SMA type 1

- Pasienten skal ikke ha vist klare og vedvarende symptomer på SMA fra fødsel (dvs. ikke ha SMA type 0)
- Pasienten skal uten assistert ventilasjon (gjelder også CPAP) eller ekstra oksygen ha en $SaO_2 > 95\%$
- Pasienten skal ha minst 2 kopier av SMN 2-genet

SMA type 2

- Pasienten er ikke avhengig av assistert ventilasjon eller oksygen for $SaO_2 > 95\%$
- Pasienten har minst 2 kopier av SMN 2-genet

SMA type 3

- Barn med SMA type 3 og dokumentert symptomdebut før 3 års alder (type 3a) kan i visse tilfeller være aktuelle for behandling etter samme kriterier og samme vurdering som for barn med SMA type 2

Stoppkriterier

Etiske aspekter med hensyn til forventet livskvalitet ved fortsatt behandling må vurderes nøye i hvert enkelt tilfelle før beslutning treffes.

12 md. etter oppstart av behandling og deretter hver 4. md. skal det tas konkret stilling til hvorvidt behandlingen skal fortsette. Følgende kriterier, hvorav minst ett må oppfylles, tilsier vurdering av å stoppe behandling:

SMA type 1

- Reduksjon av motorisk score ved Hammersmith Infant Neurol Examination og ved CHOP Intend eller pasienten forverres med hensyn til ernæringsstatus og respirasjonsstatus på tross av behandling. Bedømmelse av respirasjonsstatus baseres på tid med ventilator/døgn og PaO₂/SaO₂ målt uten ekstra tilførsel av oksygen og ev. PaCO₂.
- Pasienten er avhengig av respirator/BiPAP mer enn 16 timer/dag 21 dager i strekk uten samtidig infeksjon av en type som antas å påvirke respirasjonen.

SMA type 2 og 3

- Forverring i grovmotorisk funksjon målt med Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE).
- Forverring i respirasjonsstatus basert på tid med ventilator/døgn, PaO₂/SaO₂ målt uten ekstra tilførsel av oksygen og evt. PaCO₂.

Revisjon?

SMA Type 1

- **Kreve bedring** evt allerede etter 6 mnd?
- Drøfte seponering dersom mindre enn 4 poeng stigning på CHOP intend, evt også manglende oppfyllelse av responskrav for HINE i ENDEAR studien
- BIPAP mer enn 16 t/døgn et selvstendig stopp kriterium?

SMA type 2 og 3

- Eksisterende stopp kriterium tilfredsstillende?
- BIPAP mer enn 16 t/døgn?

Resultater første år Norge

April og utover 2019

- Første pasienter i Norge har fått behandling i forbindelse med dose 7 (ett år)
- Dersom tvil om neste dose, vil 7 dose bli gitt
- Faggruppen evaluerer i samarbeid indikasjon for videre behandling

Pasienter

- **SMA 1 – 12 pasienter**

10 startet allerede i 2017, hvorav 9 i Biogens Expanded Access Program

- **SMA 2 – 23 pasienter**

ytterligere 1 skal starte nå i april

- **SMA 3 – 20 pasienter**

Ytterligere 1 skal starte nå i april

- **Presymptomatisk – 1 pasient (søsken)**

Austria	Reimbursed access – Types I, II and III
Belgium	Negotiations underway Types I, II and III
Bulgaria	Partner in place, preparing for reimbursement dossier submission
Croatia	Reimbursed access – Type I, II, III (<18 yrs)
Cyprus	Access through Individual Reimbursement
Czech Republic	Reimbursed access – Types I, II and IIIa (subject to clinical criteria)
Denmark	Reimbursed access – pre-symptomatic, Type I and II (subject to clinical criteria)
England & Wales	Awaiting NICE Appraisal Committee decision
Estonia	Negotiations underway
Finland	Reimbursed access for patients up to, and including, 17 years old, aligned with PALKO positive recommendation.
France	Negotiations underway; current reimbursed access given to Types I, II and III through post-ATU
Germany	AMNOG process finalized. Reimbursed access in line with the label – 5q spinal muscular atrophy (SMA)
Greece	Reimbursed access for pre-symptomatic, Types I and II; negotiations for Type III underway
Hungary	Biogen & NEAK agreement signed. Final access decisions will be made by NEAK as per the Rare Disease Committee criteria in response to all individual applications
Iceland	Partner in place, preparing for reimbursement dossier submission
Ireland	Negotiations underway
Israel	Reimbursed access – Types I, II and III
Italy	Reimbursed access – Types I, II and III
Kuwait	Negotiations underway; current access through a named patient programme
Latvia	Partner in place, preparing for reimbursement dossier submission
Lithuania	Access through individual reimbursement – Types I, II and III
Luxembourg	Reimbursed access – Types I, II and III
Macedonia	Negotiations underway
Netherlands	Negotiations underway Reimbursed access Type I, II and III (subject to clinical and age criteria)
Northern Ireland	Negotiations underway
Norway	Reimbursed access – Types I, II and III (0 to 18 years of age)
Poland	Negotiations underway
Portugal	Negotiations underway
Qatar	Negotiations underway; current access through a named patient programme
Romania	Spinraza included in the national list of reimbursed medicines and therapeutic protocol published (Types I,II and III)
Russia	Partner in place, preparing for reimbursement dossier submission
Saudi Arabia	Negotiations underway; current access through a named patient programme
Scotland	Reimbursed Access Type I (later onset patients funded via the Individual Treatment Fund); negotiations for Type II and III in preparation
Serbia	Access through a named patient programme
Slovakia	Reimbursed access – Types I, II and IIIa as of August 1st 2018
Slovenia	Reimbursed access – Types I, II and III that are treated in paediatric centres
Spain	Reimbursed access – Types I, II and III
Sweden	Reimbursed access – paediatric (initiated below 18 years old) Types I, II and IIIa
Switzerland	Reimbursed access (pre-symptomatic and Type I, II, III) up to 20 years old; individual reimbursement for patients above 20
Turkey	Negotiations ongoing; current access through a named patient programme
Ukraine	Partner in place, preparing for reimbursement dossier submission
UAE	Negotiations underway; current access through a named patient programme

Uventede uklarheter?

Pasientene som akkurat hadde fylt 18 år i dagene før godkjenning

Ujevn tilgang til Spinraza i Europa

- Utenlandske pasienter er kommet til Norge
- Flyktninger uten opphold

Fortsatt bare barn og ungdom som kan få Spinraza

NTB

22. okt. 2018 19:21 – Oppdatert 22. okt. 2018 19:21

f Del

🐦 Tweet

✉ Epost



Helseminister Bent Høie (H) fikk i mai i år et brev med dokumentasjon og drøfting av lovligheten av vedtaket om å ikke gi medisinen Spinraza til dem som er over 18 år. Brevet ble overrakt av flere personer som har muskelsykdommen spinal muskelatrofi. Foto: Tore Meek / NTB scanpix **Foto: NTB scanpix**



Legemiddelselskapet Biogen og Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) har sendt ut en advarsel til norske leger. (Foto: Terje Bendiksby / NTB scanpix)

Fem pasienter fikk vannhode etter Spinraza-behandling

Leger i Norge blir advart om en ny alvorlig bivirkning ved bruk av Spinraza-medisin. Fem personer har fått vannhode etter Spinraza-behandling.

Etikken i Spinraza?

- Barn født mai 2018
- SMA I diagnose sept
 - Spinraza sept

- Første lungetilsyn oktober 2018
 - Synagis
 - Influenta vaksine
 - Planlagt oppstart hostemaskin samt intermitterende BIPAP høytrykk
 - Bestilt utstyr
 - Informert foreldre

PNEUMONI

«Fra ingenting til alt»

Hostemaskin

Sug

Forstøver

BIPAP

Nattevakt

Avlastning dag

Luftveier

- Innlagt okt, Rhino-virus pneumoni
Akutt oppstart BIPAP, utskrevet med «alt» av behandling
- Innlagt nov, RS-virus pneumoni
Kritisk syk
- Innlagt feb, Rhino-virus pneumoni
Skjoldrespirator
- Innlagt feb, P. aeruginosa i flere luftveisprøver
2 uker iv dobbeltbehandling ab, fire uker po Ciproxin, 3 mnd inhalasjon Tobi



Barn er ikke samtykke-kompetente

Skal noen ikke behandles?