



# Spinal muskelatrofi (SMA)

Beskrivelse af case til Det Ethiske Råds udtalelse om retfærdig prioritering i det danske sundhedsvæsen – se mere på [www.etiskraad.dk/prioritering](http://www.etiskraad.dk/prioritering)

## Indhold

<b>Kort om SMA</b> .....	<b>2</b>
Hyppighed, fordeling og udvikling .....	2
Konsekvenser for individet: .....	2
Samfundskonsekvenser .....	4
<b>Prioritering af SMA i Danmark</b> .....	<b>4</b>
Den aktuelle prioritering .....	4
Forbedringsmuligheder .....	4

Det Ethiske Råd, 2018



## Kort om SMA<sup>1</sup>

### *Hyppighed, fordeling og udvikling<sup>2</sup>*

SMA er en arvelig sygdom, der typisk er et resultat af, at barnet har arvet en defekt kopi af genet SMN-1 fra begge forældre ("5q SMA"), som er raske anlægsbærere. Risikoen for at få sygdommen er da 25 % for hvert barn.

Hyppigheden er 1/6.000 fødsler og sygdommen udgør den vigtigste arveligt betingede årsag til spædbarnsdød i Danmark.

### *Konsekvenser for individet:<sup>3</sup>*

"Spinal muskelatrofi (SMA) er en sygdom i nervecellerne i rygmarven. (...) Sygdommen medfører svind af musklerne, fordi de celler, som via nervebanerne signalerer til musklerne, at de skal trække sig sammen, forsvinder.

Spinal muskelatrofi inddeles i forskellige typer efter tidspunktet for, hvornår symptomerne først viser sig, og hvordan barnet udvikler sig motorisk.

Ved SMA type I har barnet symptomer, før han/hun er seks måneder, og ofte ses symptomerne allerede ved fødslen. Barnet kommer aldrig til at sidde selv og bliver sjældent mere end et par år dog afhængig af hvor intensiv vejtrækningshjælp, der bliver iværksat. (...).

Kriteriet for om der er tale om SMA I eller SMA II er, hvorvidt barnet opnår evnen til at sidde selvstændigt.

Sygdommen er en arvelig sygdom, som skyldes en defekt i SMN1-genet (Survival Motor Neuron 1). I kroppen findes der et lignende gen, SMN2, (SMN2) som delvis kan erstatte SMN1-genets funktion. Aktivitet af dette gen, ofte udtrykt gennem antal kopier, påvirker sværheden af sygdom og dermed hvilken type SMA en person får.

### *Hvordan viser sygdommen sig?*

Sygdommen [type 1] viser sig altid, før barnet er seks måneder, men ofte er symptomerne til stede kort efter fødslen. Barnet ligger i "frøstilling", det vil sige på ryggen med spredte, bøjede ben og med bevægelser, som kun foregår i albueled, håndled og fodled. Barnet kan ikke løfte eller holde hovedet, hverken

---

1 Følgende henviser hvis ikke andet er anført til Medicinrådets grundlag for stillingtagen til Spinraza inkl. bilag (herunder høringsvar fra patientforening mm.)

Notatet er desuden kommenteret af Alfred Peter Born, overlæge, Børne-ungeklinikken, Rigshospitalet

2 Følgende henviser hvis ikke andet er anført til Medicinrådets grundlag for stillingtagen til Spinraza inkl. bilag (herunder høringsvar fra patientforening mm.)

Notatet er desuden kommenteret af Alfred Peter Born, overlæge, Børne-ungeklinikken, Rigshospitalet

3 Fra hjemmesiden for Center for rehabilitering for muskelsvind: rettet til af professor Alfred Peter Born, overlæge, Børne-ungeklinikken, Rigshospitalet

når han/hun ligger på maven, trækkes op fra rygliggende stilling, eller når barnet holdes i lodret stilling. Barnet kan ikke rulle fra side til side.

Slapheden i musklerne starter i kroppen og over skulder- og hofteparti og breder sig ud i arme og ben. Barnet har tidligt en hurtig, dårlig og overfladisk vejrtrækning, som er præget af en relativ stærk mellemgulvsmuskel og svage brystmuskler.

Vejrtrækningen bliver paradoks, det vil sige, at maven buler ud, og de nederste ribben suges indad, når barnet trækker vejret ind. Barnet kan ikke græde ret højt, har udpræget hostebesvær og ofte nedsat suttekraft.”

#### *Hvordan forløber sygdommen?*

Barnet vokser som andre børn, men forbliver slapt som et spædbarn. Kropsmusklerne er så svage, at barnet ikke kan sidde op. Han/hun synker sammen, og det hæmmer vejrtrækningen yderligere.

Barnets nedsatte suttekraft forringes yderligere. På grund af de svage muskler i mund og svælg kan barnet meget nemt få spyt og madrester i “den gale hals”. Barnet har dårlig synkefunktion og vil efterhånden miste evnen til at kunne synke. Den stærkt nedsatte muskelkraft i vejrtrækningsmusklerne og den stærkt nedsatte hostekraft, vil uundgåeligt medføre lungeinfektioner, som afkræfter barnet yderligere. Barnet vil få tiltagende problemer med at trække vejret, og den gennemsnitlige levealder er 12 til 18 måneder, med mindre man iværksætter respirationsstøttende behandling.

Viser symptomerne sig først i fire-seks måneders alderen, er nogle børns synkemuskulatur ikke så påvirket. Barnet bevarer lidt flere kræfter og klarer sig bedre.”

SMA type 1 børn kræver tæt overvågning en stor del af døgnets timer, hvorfor omfattende aflastning ofte er påkrævet. At have et barn med SMA er selvsagt meget krævende, og forældrene kan derfor have et stort behov for bl.a. psykologisk støtte.

SMA type 2 og 3 har svagere symptomer og lever længere; type 3 får de første symptomer efter 18 måneder, kan stå/gå og har typisk normal livslængde. Muskelsvækkelsen medfører en lang række sundhedsproblemer fx luftvejsinfektioner, kredsløbs-, fordøjelses- og rygproblemer. Sværhedsgraden varierer, og det kan generelt være svært at skelne typerne fra hinanden. Behandling består i symptombehandling i form af fx hoste- og vejrtrækningsstøtte.<sup>4</sup>

---

4 Udredning og behandling af nye SMA-patienter. Rehabiliteringscenter for Muskelsvind 2017. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende nusinersen til patienter med 5q spinal muskelatrofi. Medicinrådet 2017.

### *Samfundskonsekvenser*

SMA-patienter og deres forældre behøver en bred vifte af støtte, fra praktisk hjælp til genetisk rådgivning.<sup>5</sup> Amgros opgør omkostningerne ved behandling og pleje inkl. støtte til forældre (men uden produktionstab) af SMA type 1 til knap 7 mio. kr. pr. år pr. patient, type 2 og 3 til knap 3 mio. kr. pr. år pr. patient, dette varierer dog afhængig af den grad af støtte, som familien behøver.

## **Prioritering af SMA i Danmark**

### *Den aktuelle prioritering*

Der er ikke fundet opgørelser af den aktuelle prioritering af SMA-patienter forstået som en beskrivelse, der egner sig til sammenligning baseret på fx sundhedstilstand (alvorlighed) og pris/effekt ved aktuel og mulig behandling. Se dog neden for vedr. Medicinrådets vægtning.

Det er vanskeligt at gennemføre QALY-undersøgelser med børn og især små børn, da metoden som et centralt element rummer spørgeundersøgelser mhp. præferencebeskrivelse.<sup>6</sup> Især SMA type 1 børns livskvalitet kan i sagens natur alene vurderes indirekte. Fx kan spørgeundersøgelsen besvares af læger med relevante ekspertiseområder.

SMA type 1 kan naturligvis være forbundet med stor sorg og på andre måder være krævende for pårørende. Forløbet behøver ikke at være meget lidelsesfuldt for barnet selv, men det afhænger antagelig af det specifikke forløb.<sup>7</sup>

### *Forbedringsmuligheder*

I 2017 har Medicinrådet taget stilling til den første behandling rettet imod SMA-patienter, der ikke blot udgør symptombehandling. Spinraza (nusinersen) påvirker aflæsningen af SMN2-genet og retter delvist op på den mangel på funktionelt SMN-protein, der er årsag til sygdommen. Medicinen ser ud til at påvirke sygdomsforløbet målt ved et højere motorisk score efter 15 måneders behandling, tilsyneladende uden væsentlige bivirkninger. I et studie opnåede to ud af 20 børn, forskerne kategoriserede som SMA1-patienter, gangfunktion, hvilket var uventet i betragtning af sygdommens normale forløb.<sup>8</sup> En selvstændig effekt på livskvalitet er ikke dokumenteret. Det er vanskeligt at skelne mellem at

---

5 Udredning og behandling af nye SMA-patienter. Rehabiliteringscenter for Muskelsvind 2017.

6 Measuring Health Utilities in Children and Adolescents: A Systematic Review of the Literature. Dominic Thorrington, Ken Eames. 2015.

7 Se fx Hvad det kom til at betyde for os. Om at være forældre til et barn med spinal muskelatrofi. Rehabiliteringscenter for Muskelsvind 2013.

8 Peter Born, pers.kom.

Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. Richard S Finkel, Claudia A Chiriboga, Jiri Vajsar, John W Day, Jacqueline Montes, Darryl C De Vivo, Mason Yamashita, Frank Rigo, Gene Hung, Eugene Schneider, Daniel A Norris, Shuting Xia, C Frank Bennett, Kathie M Bishop. The Lancet 2016.

stoppe sygdommen og bedre tilstanden, da motorikken normalt udvikles hurtigt i barnealderen, men alene det, at stoppe sygdomsudviklingen, kan være en betydelig gevinst. Det ser ud som om, behandlingen har dårligere effekt på børn med SMN type 2, når den startes efter de første leveår. Behandlingen antages desuden at forlænge levetiden lidt.<sup>9</sup>

Behandlingen koster ved normal listepriis cirka 3,6 mio. kr. det første år og 1,8 mio. kr. følgende år, men der er – som det er udbredt praksis – tilbudt en hemmelig rabat. Det vurderes, at omkostningerne i det danske sundhedsvæsenet efter 5 år ville være på ca. 250 mio. kr. hvis man behandlede alle ca. 80 SMA-patienter (SMA1-3).<sup>10</sup> Rimeligheden af prisen afhænger naturligvis af effekten. Hvis man sammenligner prisen med effekten, kommer det engelske prioriteringsinstitut NICE frem til en sandsynlig pris på ca. 3,3 mio. kr. pr. QALY (SMA type 1-3), idet behandling antages – over et livsforløb – at kunne redde ca. 2,3 (type 3) og 5,3 (type 1-2) kvalitetsjusterede leveår.<sup>11</sup>

Medicinrådet har i oktober 2017 og igen i januar 2018 (efter yderligere rabat) og maj 2018 afvist at anbefale Spinraza som standardbehandling med henvisning til, at der efter rådets mening ikke er balance mellem pris og dokumenteret effekt. Det er sket på baggrund af en økonomisk analyse foretaget af Amgro, der forhandler prisen med producenten. Amgro konkluderer:

”På trods af, at Biogen i aftalen med Amgro, har reduceret prisen yderligere på Spinraza [...], betyder det meget lidt for konklusionen, som er at meromkostningerne for Spinraza ligger meget langt over et niveau, som kan betragtes som rimeligt i forhold til den merværdi lægemidlet tilbyder.”<sup>12</sup>

Rådet tillægger ikke værdien af den eksisterende behandling betydning, da den ikke overflødiggøres, hvorfor vurderingen ikke beror på en vurdering af merværdien eller ”springet” mellem den eksisterende behandling og Spinraza. Rådet har lagt stor vægt på alvorlighedsprincippet, men heller ikke dette har kunnet opveje prisen.

Rådet anbefaler forsøgsmæssig (”protokolleret”) brug til SMA type 1 børn og til præsymptomatiske spædbørn, på visse betingelser. Evidensen for SMA1 vurderes svag, mens merværdien vurderes ”vigtig” ift. dødelighed og motorisk funktion.

---

9 Nusinersen for treating spinal muscular atrophy. National Institute for Health and Care Excellence 2018.

10 Der er ikke indregnet besparelser pga. mindre behov for pleje eller fordyrelser, der skyldes bedre overlevelse og dermed flere års pleje.

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende nusinersen til patienter med 5q spinal muskeltrofi. Medicinrådet 2017.

11 Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [ID1069]. National Institute for Health and Care Excellence 2018.

12 Der er ikke indregnet besparelser pga. mindre behov for pleje eller fordyrelser, der skyldes bedre overlevelse og dermed flere års pleje.

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende nusinersen til patienter med 5q spinal muskeltrofi. Medicinrådet 2017.

Evidensen for præsymptomatiske SMA1 eller 2 børn vurderes meget svag, men merværdien vigtig. Rådet mener derimod, at der ikke er tilstrækkelig evidens/merværdi, hvad angår SMA type 2 og 3. To medlemmer af Medicinrådet - medlemmerne fra Danske Patienter - udtrykte uenighed om sidstnævnte. Muskelsvindfonden peger i en henvendelse på, at rådet undervurderer værdien for patienterne af selv små fremskridt.<sup>13</sup>

Medicinrådet besluttede i marts 2018 at behandle sagen en tredje gang med udgangspunkt i et møde med de svenske og norske myndigheder. I Norge og Sverige er Spinraza blevet godkendt efter nogenlunde de samme kriterier som i Danmark, men både til SMA type 1, 2 og 3.<sup>14</sup> De skandinaviske lande har ifølge Biogen fået den samme (hemmelige) rabat, mens der synes at være divergerende opfattelser af evidensen. Ifølge firmaet vil det tage op imod et år at samle den nødvendige evidens - hvilket selvsagt er en lang ventetid for patienterne. Firmaet og Muskelsvindfonden kritiserer desuden Medicinrådets beskrivelse af merværdien som "lille", idet man mener, at Medicinrådet alene indregner fremskridt i forhold til status quo og ikke, at patienterne uden behandling bliver dårligere. Ved et møde den 30. maj 2018 har Medicinrådet enstemmigt besluttet at udvide adgangen til også tidlige SMA2 børn (symptomdebut før 24 mdr.) med henvisning til uklarhed i sontringen mellem SMA1 og 2.<sup>15</sup>

Medicinrådet er samtidig blevet opfordret af Muskelsvindfonden til at justere på sin metodehåndbog. I sit indspil til denne justering lægger Muskelsvindfonden især vægt på, at mulighederne for at fremskaffe tilstrækkelig evidens er ringere for sjældne sygdomme. De foreslår, at man fx stiller svagere krav til den statistiske evidens ved sjældne sygdomme (stærk evidens kræver mange patienter), og at man lægger forholdsvis mere vægt på, om en effekt er plausibel ud fra kendskab til virkningsmekanismen (i tilfældet med Spinraza: Formodningen om, at tilførsel af funktionelt SMN-protein har en positiv effekt på sygdomsudviklingen i ikke blot SMA type 1 men også andre SMA-patienter).<sup>16</sup>

---

13 Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende nusinersen til patienter med 5q spinal muskelatrofi. Medicinrådet 2017.

14 Anbefalinger for anvendelse af nusinersen (Spinraza) i Danmark, Norge og Sverige. Medicinrådet 2018.

15 Medicinrådet udvider anbefalingen vedrørende nusinersen (Spinraza). Medicinrådet 2018.

16 Høringssvar til Medicinrådets Metodehåndbog 25. januar 2018. Muskelsvindfonden 2018.