
Start- og stoppkriterier for svært dyre medisiner – spinal muskelatrofi som eksempel

KRONIKK

MAGNHILD RASMUSSEN

marasmus@ous-hf.no

Magnhild Rasmussen er dr.med. og pensjonert overlege ved Barneavdeling for nevrofag og Enhet for medfødte og arvelige nevromuskulære tilstander ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Hun representerte tidligere Oslo universitetssykehus som barnenevrolog i Nasjonal faggruppe for SMA-behandling og ledet denne.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har deltatt i «advisory board»-møter i regi av Biogen (som produserer Spinraza), Novartis (som produserer Zolgensma) og Roche (som produserer Evrysdi), men har ikke mottatt økonomisk kompensasjon for dette.

SEAN WALLACE

Sean Wallace er ph.d. og overlege ved Barneavdeling for nevrofag og Enhet for medfødte og arvelige nevromuskulære tilstander ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Han er sentral i behandlingen av spinal muskelatrofi hos barn og leder sammen med Trine Popperud Nasjonal faggruppe for SMA-behandling.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har deltatt i «advisory board»-møter i regi av Biogen (som produserer Spinraza), Novartis (som produserer Zolgensma) og Roche (som produserer Evrysdi), men har aldri mottatt noen form for økonomisk kompensasjon for dette.

KRISTIN ØRSTAVIK

Kristin Ørstavik er ph.d., overlege og leder av Seksjon for sjeldne nevromuskulære tilstander og Enhet for medfødte og arvelige nevromuskulære tilstander ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

Hun er involvert i arbeidet med etablering av nye, årsaksrettede behandlinger ved spinal muskelatrofi i Norge og er med i Nasjonal faggruppe for SMA-behandling.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TRINE POPPERUD

Trine Popperud er ph.d. og overlege ved Enhet for medfødte og arvelige nevromuskulære tilstander ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Hun leder sammen med Sean Wallace Nasjonal faggruppe for SMA-behandling.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har deltatt i «advisory board»-møter i regi av Biogen (som produserer Spinraza), og Roche (som produserer Evrysdi), men har ikke mottatt honorar for dette.

ANETTE RAMM-PETTERSEN

Anette Ramm-Pettersen er ph.d., overlege og avdelingsleder ved Barneavdeling for nevrofag, Oslo universitetssykehus. Hun har som avdelingsleder vært tungt involvert i drøftinger vedrørende de nye behandlingene ved spinal muskelatrofi. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

REIDUN FØRDE

Reidun Førde er dr.med. og professor emerita ved Senter for medisinsk etikk, Universitetet i Oslo. Hun er tidligere leder av Rådet for legeetikk og har deltatt i offentlig utredning med hensyn til prioritering i helsevesenet. Hun har deltatt på flere av møtene i Nasjonal faggruppe for SMA-behandling.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Nye behandlingsmetoder prioriteres i Norge etter nytte, ressursbruk og tilstandens alvorlighet. Hvordan bruker vi prinsippene i praksis? Skal og kan klinikerne stå for nyttevurderingen og sikre et rimelig forhold mellom effekt og kostnader?

Det er nå fem år siden Beslutningsforum godkjente refusjon av det svært kostbare legemiddelet nusinersen (Spinraza) til et utvalg av pasienter med spinal muskelatrofi (SMA). I denne kronikken drøfter vi våre erfaringer med bruk av start- og stoppkriterier ved slik dyr behandling. Vi mener slike kriterier og oppfølgingen av disse gjennom en nasjonal faggruppe har vært nyttige for å sikre likeverdige vurderinger av pasientene.

Spinal muskelatrofi (1) er en arvelig, progredierende nevrologisk sykdom som rammer motoriske forhornceller, med en forekomst på om lag én per 10 000 levendefødte. Sykdommen skyldes en mutasjon i *SMN1*-genet. Det kliniske spekteret er stort: Spinal muskelatrofi type 1, som utgjør vel halvparten av tilfellene, gir symptomer før seks

måneders alder. Barna lærer aldri å sitte, og uten aktiv intervensjon dør de fleste før to års alder. Ved type 2 merkes symptomene i alderen 6–18 måneder. Disse barna lærer ikke å gå, og de får med tiden økende motoriske vansker, ofte inkludert pusteproblematikk, men de fleste blir voksne. Ved type 3 kommer symptomdebut på ulike tidspunkt etter at barnet har lært å gå. Gangfunksjonen tapes igjen hos mange, men oftest er livslengden normal.

Pasienter med spinal muskelatrofi har tidligere ikke hatt tilgang til effektive legemidler. Tradisjonelt har behandlingstilbudet bestått av tverrfaglig habilitering, inkludert ventilasjonsstøtte, ernæringssonde og ortopediske inngrep. Da nusinersen kom på markedet, var dette et gjennombrudd for både pasienter og behandlere, fordi medisinen var årsaksrettet og kunne bedre motorisk funksjon [\(2, 3\)](#).

Kostbar behandling

Nusinersen påvirker avlesningen av «reservegenet» *SMN2* og øker derved forhorncellenes mulighet for produksjon av et protein som er nødvendig for disse cellenes funksjon. Preparatet gis intratekalt ved spinalpunksjon. Fire oppladningsdoser gis i løpet av to måneder, deretter gis en injeksjon hver fjerde måned.

Svært gunstige resultater ved interimanalyse i utprøvingen av nusinersen ved spinal muskelatrofi [\(2\)](#) førte til omgjøring til åpen studie samt etablering av et «Expanded Access Program», der firmaet betalte for medisinen inntil markedsføringstillatelse forelå i mai 2017. Ni norske pasienter fikk tilgang til medisinen via dette programmet.

Etter at nusinersen hadde fått markedsføringstillatelse, startet prisforhandlinger i Norge med firmaet Biogen. Legemiddelet fikk stor medieoppmerksomhet. I februar 2018 konkluderte Beslutningsforum at nusinersen kunne tas i bruk for pasienter under 18 år, etter nærmere definerte startkriterier (ramme 1). Da mye fortsatt var usikkert med hensyn til effekt, var det viktig også å nedfelle stoppkriterier, slik at behandlingen kunne avsluttes ved for liten effekt [\(4\)](#). Kriteriene ble senere åpnet for å kunne revideres ved ny kunnskap [\(5\)](#).

Ramme 1 Hovedtrekk i norske start- og stoppkriterier for behandling med nusinersen (Spinraza) [\(4\)](#).

Startkriterier

- Pasienten har ikke klare symptomer fra fødsel
- Det er minst to kopier av *SMN2*-genet
- Pasienten er ikke avhengig av assistert ventilasjon eller ekstra oksygen for SaO₂ over 95 %
- Pasienter med spinal muskelatrofi type 3 kan i visse tilfeller behandles dersom sykdomsdebuten var før tre års alder

Stoppkriterier (stopp skal vurderes når minst ett er oppfylt)

Spinal muskelatrofi type 1:

- Redusert skår på definerte motoriske tester eller forverring av ernæringsmessig eller respiratorisk status
- Behov for assistert ventilasjon mer enn 16 timer/døgn

Spinal muskelatrofi type 2 og 3:

- Forverring av skår på definert motorisk test
 - Forverring av respirasjonsstatus, nærmere definert
-

Pasienten og foresatte ble i forkant informert om at det kunne bli aktuelt å stoppe behandlingen dersom stoppkriteriene ble oppfylt. Til grunn for terapeutisk effekt ligger både bedring og stabilisering. Hovedprinsippet i stoppkriteriene er at man skal vurdere å seponere nusinersen ved forverring, spesielt i motorisk funksjon, men også ved dårligere respirasjon eller ernærings situasjon.

Beslutningsforum godkjente i 2021 refusjon av en virusvektorbasert genterapi (Zolgensma) (6), og i 2022 også det perorale preparatet risdiplam (Evrysdi) (7), med lignende virkemåte som nusinersen. Også disse er godkjent kun for en nærmere definert gruppe av pasienter med spinal muskelatrofi.

«Det er ingen tvil om at de nye medikamentene har skapt et sceneskifte i behandlingen av spinal muskelatrofi. Men effekten er ikke like god hos alle, og mulighetene for dyr, årsaksrettet behandling skaper etiske utfordringer»

Det er ingen tvil om at de nye medikamentene har skapt et sceneskifte i behandlingen av spinal muskelatrofi. Men effekten er ikke like god hos alle, og mulighetene for dyr, årsaksrettet behandling skaper etiske utfordringer (8–10). I det vesentlige er drøftingen nedenfor basert på vår erfaring med start- og stoppkriterier for nusinersen, som krever regelmessig injeksjon. Dette er til forskjell fra engangsbehandling med genterapi, som er blitt et svært aktuelt alternativ etter at nyfødtscreening for spinal muskelatrofi ble innført i 2021.

Nasjonal faggruppe

Da Beslutningsforum godkjente refusjon av behandlingen, ble det bestemt at den innledningsvis skulle skje ved Oslo universitetssykehus, men etter hvert i regional regi. En nasjonal faggruppe bestående av barnenevrologer fra alle helseregioner samt en barnelungelege og en barneanestesilege skulle vurdere pasientene opp mot de nedfelte startkriterier og evaluere behandlingseffekt ved spørsmål om seponering. En gang i året skulle de uansett vurdere effekten opp mot stoppkriteriene hos hver enkelt pasient. Effekten skulle også registreres i et medisinsk kvalitetsregister. Senere er voksennevrologer kommet til i faggruppen, og en medisinsk etiker har deltatt på noen av møtene.

Dilemmaer ved startkriteriene

Nusinersen var en ny medisin der det forelå begrenset dokumentasjon av effekt. God effekt var vist ved tidlig oppstart hos barn med spinal muskelatrofi type 1 (2), og bedring var også sett hos yngre barn med type 2 og tidlig debuterende type 3 (3). Det forelå lite dokumentasjon av effekt ved oppstart hos barn eldre enn 9–10 år. Men det var stor optimisme rundt preparatet, og fagpersoner som laget utkast til kriteriene, mente det var rimelig også å la eldre barn få prøve behandlingen. De som hadde symptomer allerede ved fødsel, skulle ikke behandles. Sverige hadde bestemt seg for tilsvarende aldersgruppe som Norge, mens man i Danmark satte en øvre grense på seks år for pasienter med spinal muskelatrofi type 2, og pasienter med type 3 fikk ikke tilgang til preparatet. I etterkant har vi sett at eldre barn også kan oppleve noe bedring ved behandling.

Ved oppstart hadde vi kanskje overdreven tillit til at vi med de etablerte stoppkriteriene kunne skille ut pasienter som ikke hadde klar nytte av behandlingen. Det var også en stor utfordring å gi adekvat informasjon til forhåpningsfulle foresatte i denne situasjonen der så mye var ukjent. De norske startkriteriene gav tilgang til medisinen også for eldre barn og ungdommer, uten solid vitenskapelig dokumentasjon av effekt. Det ble derfor vanskelig å begrunne hvorfor ikke også unge voksne skulle få tilgang.

For spinal muskelatrofi type 3 kunne behandlingen i Norge «i visse tilfeller» gis ved symptomdebut før tre års alder, altså ved en relativt alvorlig type 3. Da begrepet «i visse tilfeller» ikke var nærmere definert, fikk denne begrensningen i praksis liten betydning, såfremt debuten var før tre år. Nylig er treårsgrensen fjernet, og dessuten kan voksne starte behandling på visse premisser (11).

«Vi erfarte at de aller fleste fikk noe fremgang, iallfall initialt, i seg selv bemerkelsesverdig ved en progredierende sykdom»

Startet vi hos for mange? Vi erfarte at de aller fleste fikk noe fremgang, iallfall initialt, i seg selv bemerkelsesverdig ved en progredierende sykdom. Hvorvidt nytten for alle har svart til ressursbruken, er imidlertid et vanskelig spørsmål. Et annet spørsmål, aktuelt for enkelte av pasientene, er om det er etisk forsvarlig å gi livsforlengende behandling med liten effekt til svært dårlige barn og på den måten kanskje forlenge lidelse.

Krevende å stoppe

Motorisk funksjon vurderes ved internasjonalt definerte skårbare tester, utført av trenede fysioterapeuter. Ikke sjelden ser man diskrepans i skåringene, for eksempel mellom grov- og finmotorikk. Man kan også se klar motorisk bedring, men økende problemer med respirasjon. Skjønn blir da nødvendig i spørsmålet om behandlingen skal stoppes.

Stoppkriteriene bygger på at både stabilitet og bedring er uttrykk for effekt. Noen pasienter med type 3 og til dels type 2 kan imidlertid holde seg relativt stabile i ett til to år uten årsaksrettet behandling (12). Om stabilitet da bare er en del av det naturlige

forløpet, blir umulig å si, men slik vi ser det, er det mest nærliggende å la tvilen komme pasienten til gode og fortsette behandlingen.

Flere pasienter vi har behandlet, har rapportert bedring av funksjoner som ikke fanges opp av de definerte testene. Det kan for eksempel gjelde mulighet for å styre rullestolen selv eller bruke mobiltelefonen, noe som er viktig for en betydelig funksjonshemmet person. Ofte rapporteres det også om økt energi og mindre utmattelse. Dette er vanskelig å måle, men viktig for den det gjelder. I praksis har det vist seg vanskelig å stoppe behandlingen hos slike pasienter som opplever bedring i livskvalitet, selv om de definerte testene skulle vise redusert motorisk skår.

Den jevnlige vurderingen av effekt og muligheten for at behandlingen stoppes, har skapt stress hos mange foresatte. Ved forhold som kan påvirke testresultatene negativt, for eksempel nylig gjennomgått infeksjon eller kirurgisk inngrep, er det nærliggende å gi pasienten en ny sjanse ved å gjenta testen på et senere tidspunkt.

Da nusinersen ble tilgjengelig i 2017/2018, visste vi ikke mye om potensialet medisinen hadde for pasienter med langtkommen sykdom. Selv om vår erfaring er at svært svake pasienter også har vist noe bedring, har behandlingen ikke i særlig grad bedret funksjonshemmingen. Nedfelling av stoppkriterier skulle bidra til at ineffektiv, svært dyr behandling kunne avbrytes. Vi har imidlertid erfart at det er problematisk å praktisere stoppkriteriene i slike situasjoner, dels da de ikke tar hensyn til all effekt som pasienten opplever som svært nyttig, dels fordi man frykter en problematisk forverring hos de aller svakeste ved seponering. Hos noen slike pasienter ville det trolig være nyttig å koble inn et barnepalliativt team på et tidlig stadium av behandlingen.

Alt i alt møter klinikere ofte situasjoner der stoppkriteriene ikke gir entydige svar på om behandlingen bør fortsette. Drøftingene i den nasjonale faggruppen har vært helt nødvendige for å sikre en likeverdig vurdering og behandling nasjonalt og for å få innspill også fra fagpersoner som står fjernere fra pasienten, for eksempel medisinsk etiker, se også Magelssen og medarbeidere (9). Konklusjonen i tvilstilfeller er ofte at behandlingen skal fortsette til neste effektvurdering. Ikke sjelden har man da sett litt bedring igjen. Medisinen er ennå ikke blitt aktivt seponert hos noen av våre pasienter. Selv med etablerte stoppkriterier har det altså vist seg krevende å avslutte behandlingen. Det gjør definisjonen av startkriterier desto viktigere.

Nasjonale kriterier gir nyttig veiledning

De nye, dyre behandlingene av spinal muskelatrofi er banebrytende fremskritt, men ikke alltid for den enkelte pasient. Selv om det har vist seg vanskelig å formulere dekkende start- og stoppkriterier, mener vi det er viktig at slike kriterier finnes. I flere tilfeller blir det nødvendig å bruke skjønn, men kriteriene gir likevel viktig veiledning for avgjørelsene. Et forum for å sikre likeverdig vurdering og behandling av pasientgruppen nasjonalt er da svært nyttig. Et slikt forum kan også drøfte kriteriene fortløpende etter hvert som ny kunnskap og erfaring med behandlingseffekt etableres. Den nasjonale faggruppen er egnet for dette – i dialog med besluttende myndigheter. Våre erfaringer med nusinersen kan trolig være nyttige også ved innføring av nye, kostbare legemidler for andre alvorlige lidelser.

REFERENCES

1. Mercuri E, Sumner CJ, Muntoni F et al. Spinal muscular atrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2022; 8: 52. [PubMed][CrossRef]
2. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1723–32. [PubMed][CrossRef]
3. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018; 378: 625–35. [PubMed][CrossRef]
4. Nye metoder. Kriterier for behandling med nusinersen Spinraza for barn 0-18 år. <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Kriterier%20for%20behandling%20med%20nusinersen%20Spinraza%20for%20barn%200-18%20%C3%A5r.pdf> Lest 8.5.2023.
5. Nye metoder. Spinraza til barn. <https://nyemetoder.no/nyheter/spinraza-til-barn> Lest 20.7.2023.
6. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1713–22. [PubMed][CrossRef]
7. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2022; 21: 42–52. [PubMed][CrossRef]
8. Yeo CJJ, Simmons Z, De Vivo DC et al. Ethical perspectives on treatment options with spinal muscular atrophy patients. *Ann Neurol* 2022; 91: 305–16. [PubMed][CrossRef]
9. Magelssen M, Rasmussen M, Wallace S et al. Priority setting at the clinical level: the case of nusinersen and the Norwegian national expert group. *BMC Med Ethics* 2021; 22: 54. [PubMed][CrossRef]
10. Magelssen M, Førde R. Prioritering i helsetjenesten: Ni dilemmaer i kjølvannet av Spinraza-saken. *Nytt Norsk Tidsskrift* 2018; 35: 279–88. [CrossRef]
11. Nye metoder. Beslutningsforum for nye metoder. https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2011042023_Protokoll.pdf Lest 20.7.2023.
12. Coratti G, Pera MC, Lucibello S et al. Age and baseline values predict 12 and 24-month functional changes in type 2 SMA. *Neuromuscul Disord* 2020; 30: 756–64. [PubMed][CrossRef]

