

Sundhedsstyrelsen vil gerne indstille til at der indføres screening af nyfødte for spinal muskel atrofi (SMA) i Danmark jf vedhæftede indstilling og baggrundsnotat.



SUNDHEDSSTYRELSEN

Dato 20-04-2021

CKR

Sagsnr. 03-0502-2

+4520526429

Indstillingsnotat

Screening af nyfødte for spinal muskeltrofi (SMA)

Indstilling

Sundhedsstyrelsen anbefaler Sundhedsministeriet, at der indføres screening af nyfødte for spinal muskeltrofi (SMA) i Danmark.

Spinal muskeltrofi (SMA) er en arvelig sygdom med muskelsvækkelse og muskelsvind pga. tiltagende tab af de nerveceller i rygmargen, der forsyner musklerne i arme, ben og krop. SMA følger autosomal recessiv arvegang, hvilket betyder at begge forældre bærer på anlæg for sygdommen (men ingen af dem er syge). Risikoen for at barnet får sygdommen, når begge forældre er bærere, er 25 %. Der fødes ca. 6 børn årligt med SMA, og sygdommen udgør den hyppigste arveligt betingede årsag til spædbarnsdød i Danmark.

Den væsentligste begrundelse for, at Sundhedsstyrelsen anbefaler neonatalscreening for SMA er, at diagnosen hermed kan stilles helt tidligt og børn med SMA kan identificeres inden de udvikler symptomer, så de kan behandles inden irreversibel skade indtræder.

Sundhedsfaglig vurdering

Diagnosetidspunktet for SMA er afgørende for behandlingsmulighederne. Indførelse af neonatal screening for SMA vil give mulighed for at diagnosticere og behandle disse børn før de udvikler symptomer og i værste fald dør af sygdommen. Behandlingsresultaterne for SMA synes at være overbevisende, hvis der behandles tidligt.

Med hensyn til gavnlige versus skadelige virkninger af screeningsprogrammet vurderer Sundhedsstyrelsen, at den reduktion af alvorlig sygelighed, der kan opnås ved tidlig behandling, er væsentlig og opvejer mulige skadevirkninger.

Screeningen for SMA skal indgå i samme organisatoriske logistik som den øvrige neonatalscreening. Statens Serum Institut udfører analysen for SMA. Testmetoden anvendes også til andre af de neonatale screeninger og den er både simpel, sikker, præcis, valideret og acceptabel.

Der forventes 94-96% sensitivitet (testmetodens evne til at "finde" de syge) og 99,97% specificitet (testmetodens evne til at "frikende" de raske).

Ved positiv screening vil diagnosen blive bekræftet ved en rutine analyse på Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet som vil give diagnostisk afklaring efter max 4 dage.

I forhold til informationen til forældrene forud for screeningsundersøgelsen vil der ved indførelse af et nationalt screeningsprogram for SMA være behov for at revidere det nuværende informationsmateriale.

På baggrund af ovenstående samt gennemgang af de 10 screeningskriterier (se bilag 1) er det Sundhedsstyrelsens samlede vurdering, at neonatal screening for SMA opfylder kriterierne for nationale screeningsprogrammer, og at screeningen bør indføres i Danmark.

Der henvises til vedlagte baggrundsnotat (bilag 1) for en mere detaljeret beskrivelse af sygdommen samt gennemgang af de 10 screeningskriterier.

Organisering af screeningsprogrammet

Screening for SMA vil indgå i den eksisterende neonatale biokemiske screening af nyfødte, som foretages på hælblodprøven.

Screeningen skal indgå i samme organisatoriske infrastruktur og metodologisk indgå i samme prøve-flow, som de øvrige sygdomme i det udvidede danske neonatale screenings-program. Der anvendes prøvemateriale fra samme filterpapirblodprøve (hælblodprøven), som allerede tages til screening for andre sygdomme i 3. levedøgn og indsendes til Statens Serum Institut.

Den neonatale biokemiske screening er veletableret og velfungerende med hurtig opfølgning på de screeningspositive resultater. Screeningsanalysen vil blive foretaget af Center for Neonatal Screening på Statens Serum Institut på samme måde som for svær kombineret immundefekt (SCID). Resultatet foreligger på samme tidspunkt, som det gør for de andre sygdomme, der screenes for i det neonatale screeningsprogram, dvs. dagen efter at Statens Serum Institut modtager prøven.

I dag deltager over 99% af alle ca. 62.000 nyfødte/år i Danmark i neonatalscreeningen. Ved tidligere udvidelser af det neonatale screeningsprogram har der ikke været ændringer i deltagelsesprocenten.

De børn der udkommer med et positivt screeningsresultat (screen-positive) meddeles straks til Center for Medfødte Stofskiftesygdomme, Rigshospitalet, som aftaler den videre udredning med den lokale børneafdeling.

De børn der viser sig med sikkerhed at have SMS (sandt screen-positive) behandles livslangt på neuropædiatriske afdelinger samt rehabiliteringscenter for muskelsvind.

Økonomi

De estimerede økonomiske omkostninger forbundet med screeningsprogrammet er på ca. 1,6 mio. kr. årligt. Sundhedsstyrelsen vurderer, at de økonomiske omkostninger forbundet med indførelse af SMA screeningsprogrammet står i rimeligt forhold til det sundhedsmæssige udbytte.

Prisen for Spinraza er omkring 750.000 kr. pr. dosis. Der gives 4 startdoser i løbet af de første 2 måneder og derefter en dosis hver 4. måned.

Hvis screening for SMA indføres, vil det bevirke, at børnene kommer tidligere i behandling. Det resulterer formentlig i øgede medicinudgifter, men vil også nedsætte omkostninger til bl.a. indlæggelser og støttende behandling som hjælp til vejrtrækning, ernæring, personlige hjælpere, hjælpemidler, skinner/korset samt operative procedurer, som seneforlængelser og skolioseoperationer.

Det er ikke muligt at tilvejebringe et sikkert og sufficient datagrundlag til beregning af konkrete udgifter og besparelser, bl.a. pga. det beskedne antal patienter og de forskelligartede patientforløb.

Implementering

Regionerne forestår den nuværende biokemiske screening af nyfødte og vil også skulle varetage implementeringen og driften af programmets udvidelse med undersøgelse for SMA. Screeningen vil indgå i det allerede eksisterende tilbud om biokemisk screening af nyfødte, hvorfor indførelse af screening for SMA ikke får organisatoriske konsekvenser for selve blodprøvetagningen.

Ændringen vil primært være i form af yderligere information om resultatet til forældrene, som regionernes fødesteder vagetager.

Det vurderes, at der vil gå 3-6 mdr. fra en endelig godkendelse og finansiering af screeningsprogrammet, til det kan implementeres.

Bilag

Bilag 1

Dansk Pædiatrisk Selskabs Udvalg for Klinisk Genetik og Screening har stillet forslag om indførelse af screening af nyfødte for alvorlige former af 5q spinal muskeltrofi (SMA). Forslaget blev forelagt Sundhedsstyrelsens Rådgivende Udvalg for Nationale Screeningsprogrammer den 21. september 2020, hvor baggrunden for ansøgningen blev kvalificeret af repræsentanter fra Dansk Pædiatrisk Selskab samt Dansk Center for Neonatal Screening, Statens Serum Institut.

På det rådgivende udvalgs møde var der generelt enighed om at rådgive til fordel for at indføre et nationalt screeningsprogram for SMA. Dette blev begrundet med, at behandlingsresultaterne for disse børn synes at være overbevisende, og at screeningen kan indgå som en del af den eksisterende neonatale biokemiske screening, som foretages på hælprøven. Såfremt behandlingen via screeningsprogrammet kan fremrykkes til tidligere og iværksættes før symptomer opstår, forventes det, at man kan opnå bedre behandlingsresultater end aktuelt, hvor behandling først iværksættes, når patienterne udvikler symptomer.

På udvalgs mødet blev der også diskuteret en problematik omkring præsymptomatisk diagnose af patienter med den undertype af SMA, der består af 4 SMN2-kopier, da disse børn jf. Medicinrådets hidtidige anbefaling ikke ville opfylde kriterierne for at komme i betragtning til behandling.

Per 27. oktober 2020 har Medicinrådet ændret deres anbefaling således, at præsymptomatiske nyfødte med 4 SMN2 kopier diagnosticeret ved en eventuel neonatal screening nu indgår i behandlingsmålgruppen på lige fod med præsymptomatiske nyfødte med 2 eller 3 SMN2-kopier. For opdateret behandlingsvejledning se Medicinrådets hjemmeside:

<https://medicinraadet.dk>

Det indsendte forslag om et screeningsprogram, der blev præsenteret for det rådgivende udvalg, rummede en anbefaling om, at der for patienter med 4 SMN2-kopier skulle iagttages

'watchful waiting' og kontrol med henblik på tidlig symptomdiagnostik. Forslagsstiller har ændret anbefalingen, således at der anbefales præsymptomatisk behandling til patienter med 4 SMN2-kopier på lige fod med patienter med 2 og 3 SMN2-kopier.

Medicinerådets og forslagsstillers ændrede anbefalinger betyder altså, at alle patienter, der vil blive diagnosticeret som led i et nationalt screeningsprogram af nyfødte for alvorlige former for 5q spinal muskelatrofi, vil være omfattet af et behandlingstilbud.

Forslagsstiller foreslår, at screeningen tilføjes det eksisterende neonatale biokemiske screeningsprogram, som foretages på hælpøven. Screeningen skal indgå i samme organisatoriske infrastruktur og metodologisk indgå i samme prøve-flow, som de øvrige sygdomme i det udvidede danske neonatale screeningsprogram. Der anvendes prøvemateriale fra samme filterpapirblodprøve (hælpøven), som allerede tages til screening for andre sygdomme.

Diagnosetidspunktet for SMA er afgørende for behandlingsmulighederne. Børn med SMA kan på nuværende tidspunkt ikke identificeres før symptomdebut, og der kan gå tid før, der foreligger en diagnose. Udover ved type 0 (meget sjælden) er sygdommen uden symptomer ved fødslen. Muligheden for screening giver mulighed for tidlig behandling, som angiveligt reducerer både sygelighed og dødelighed. Nusinersen (Spinraza) er en medicinsk behandling af SMA, der er godkendt i EU. Resultaterne er ganske lovende, og der er vist størst effekt hos de yngste børn, inden irreversibel skade er sket på motorneuronerne, hvorimod der er mindre effekt hos ældre børn.

I Danmark er incidensen af SMA ved fødslen på ca. 4-6 børn årligt, dvs. ca. 40-60 børn med SMA på en 10-årig periode. Over halvdelen har den mest alvorlige form med symptomdebut i de første levemåned. I alt findes der ca. 150 børn og voksne med SMA i Danmark. Børn med SMA har en lang række problemer med bevægeapparat, vejrtrækning, ernæring (sondeernæring), kæbe/tænder mm. De fleste får behov for diverse hjælpemidler, som kørestol, skinner/korset, respirationsstøtte, personlige hjælpere/respirationshjælpere, regelmæssige lægebesøg, operative procedurer, som seneforlængelser og skolioseoperationer samt særlig ernæring. Der er udviklet en række retningslinjer til optimal håndtering, "standards of care", både internationalt og i skandinavisk regi.

Spinal muskelatrofi (SMA) er en arvelig sygdom med muskelsvækkelse og muskelsvind pga. tiltagende tab af de nerveceller i rygmarven, der forsyner musklerne i arme, ben og krop. SMA følger autosomal recessiv arvegang, hvilket betyder at begge forældre bærer på anlæg for sygdommen (men ingen af dem er syge). Risikoen for at barnet får sygdommen, hvis begge forældre har anlæg, er 25 %. Sygdommen udgør den vigtigste arveligt betingede årsag til spædbarnsdød i Danmark.

SMA er en neurodegenerativ sygdom forårsaget af defekter i begge kopier af "survival motor neuron 1" (SMN1) genet på kromosom 5q. Sygdommen forekommer i forskellige sværhedsgrader typer afhængig af antallet af kopier af det sygdomsmodificerende SMN2 gen, der til en vis grad kan kompensere for inaktivt SMN1 gen. De forskellige typer af SMA inddeles efter hvornår symptomerne først viser sig, og hvordan barnet udvikler sig motorisk.

Ved SMA type 0 (meget sjælden) er muskelsvagheden så udtalt, at barnet har synkebesvær og svigt af vejrtrækningen helt fra fødslen og derfor kun lever kort.

Ved SMA type I får barnet symptomer før seks måneders alderen. Børnene kommer aldrig til at sidde selv, og uden behandling med sygdomsmodificerende medicin eller respiratorbehandling overlever de sjældent mere end to år.

Ved SMA type 2 lærer børnene at sidde, men ikke at gå, og de bliver således permanente kørestolsbrugere. De fleste med SMA type 2 mister deres motoriske evner i løbet af barndommen, mange får respiratoriske problemer og behov for respirationsstøtte eller respirator. Desuden får børn med SMA type 2 som oftest spise- og synkeproblemer og behov for sondeernæring. De fleste får endvidere behov for flere ortopædkirurgiske indgreb inklusiv skolioseoperation. Med den rette støtte kan personer med SMA type 2 have en normal eller nær-normal levetid.

Ved SMA type 3 lærer børnene at gå, men mister ofte deres gangfunktion senere i barndommen.

SMA type 4, også kaldet voksenstart SMA, diagnosticeres normalt i det andet eller tredje årti af livet. Symptomer på SMA type 4 inkluderer mild muskelsvaghed i ben og hofter, der kan udvikle sig til arme og skuldre. De fleste patienter er normalt i stand til at gå, og kun et lille antal har brug for kørestol.

Fordelingen mellem de forskellige typer er ca. 60% type 1; 20% type 2 og 20% type 3. SMA type 0 og 4 er ekstremt sjældne og udgør mindre end 1% af det samlede antal SMA-tilfælde.

Den vigtigste faktor for den kliniske fænotype, dvs barnets fremtoning og de synlige egenskaber, er antallet af SMN2 kopier. Alle børn med SMA har således defekter i SMN1-genet (95-96% har homozygot deletion), men fænotypen bestemmes af antal kopier af det analoge SMN2-gen. Børn med SMA type 1 har 2-3 SMN2 kopier, børn med SMA type 2 har oftest 3 og af og til 4 SMN2 kopier, og børn med SMA type 3 har oftest 4 SMN2 kopier, men i nogle

tilfælde 3 SMN2 kopier. Der er et betydeligt overlap, og det er ikke muligt med fuld sikkerhed at kunne forudsige fænotypen ud fra antallet af SMN2 kopier.

SMA type 1 diagnosticeres i dag oftest ved 2-5 måneders alderen, hvorimod den mindre alvorlige SMA type 2 som regel først diagnosticeres, når barnet er mere end 1 år. I et review af 21 studier af SMA-diagnostik var gennemsnitsalderen ved diagnose af SMA type 1, 2 og 3 hhv. 6,3; 20,7 og 50,3 måneder¹. Gennem neonatal screening kan børn med SMA blive hurtigt diagnosticeret og sat i behandling. Ved screening kan børnene identificeres, inden motorneu-

ronerne degenerer, og de udvikler symptomer. Nusinersen er en medicinsk behandling af SMA, der er godkendt i EU. Nusinersen øger funktionelt SMN-protein og har medført klinisk signifikant motorisk bedring hos nogle patienter med SMA^{2,3}. [...]

I et nyligt publiceret studie blev Nusinersen-behandling af børn med præsymptomatisk SMA type 1 og 2 undersøgt (De Vivo, 2019)⁴. [...]

Den intravenøse genterapi (Zolgensma) erstatter det defekte SMN1, så patienterne selv kan danne SMN-protein, som er afgørende for funktionen af motorneuronerne. Behandlingen er en engangsdosis. Behandlingen er godkendt af FDA men endnu ikke af EU. Flere publicerede studier viser lovende resultater ^{5,6}, og også for Zolgensma vedkommende opnås den bedste effekt ved tidlig behandling.

Alle studier er netop gennemgået af Dangouloff T og Servais L, 2019⁷, med fokus på effekt af tidlig behandling. Uanset behandlingsmetode konkluderer forfatterne, at der er bedre effekt ved præsymptomatisk/tidlig symptomatisk behandling end ved sen behandling⁸.

Der findes ingen publicerede studier omkring danske forhold vedrørende SMA, men der er publicerede studier fra Spanien og Tyskland^{9,10}. Det angives i Dangouloff et al. (2019)¹¹, at livs-udgiften til SMA type 2 og type 3 er hhv. 8,4 millioner hhv. 6,4 millioner US dollars, mens den for SMA type 1 er 120.000 US dollar grundet den høje dødelighed (< 2 år forventet levetid).

Al behandling af SMA i Danmark foregår i henhold til en protokol med regelmæssige og systematiske vurderinger af behandlingseffekt. Der planlægges et nationalt register for danske SMA patienter, hvor data samles.

Screening for SMA i andre lande

Der findes i øjeblikket kun få publicerede studier om SMA screening. I et arbejde fra Taiwan¹² blev 120.267 nyfødte undersøgt, og diagnosen kunne bekræftes hos 7 med 2, 3 eller 4 SMN2 kopier. I et arbejde fra New York¹³ blev 3.825 nyfødte screenet, og man fandt ét barn med SMA type 1. I et nyligt publiceret studie fra Tyskland¹⁴ blev 165.525 børn screenet, og der blev identificeret 22 børn med SMA (45% med 2, 19% med 3 og 36% med 4 SMN2 kopier). Sidstnævnte studie sammenlignede incidensen af SMA før screening og under screening og fandt sammenlignelig incidens på ca. 1:7500. Screening for SMA øgede således ikke incidensen af sygdommen.

Flere lande har indført screening for SMA, bl.a. i USA, hvor SMA nu er på det såkaldte RUSP-panel (The Recommended Uniform Screening Panel), som er en national guideline for neonatal screening. Flere delstater har allerede indført screeningen. I Tyskland, Holland og dele af Belgien har man accepteret SMA screening som nationale/regionale (Belgien) tiltag, mens der i mange andre lande kører eller er ved at blive iværksat pilotprojekter. Det drejer sig om hhv. Italien, Spanien, Frankrig, Østrig, Polen og Slovakiet. Australien kører pilotprojekt, som forventes konverteret til rutineprogram. I Taiwan kører ligeledes pilotprojekt. Blandt de nordiske lande er ansøgning om tillæg af SMA til rutinepanelet indsendt i Norge og bliver det snart i Sverige og Finland.

Referencer

- ¹ Lin et al. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol.* 2015 Oct;53(4):293-300. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002.
- 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.
- 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.
- ⁴ De Vivo et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study, *Neuromuscular Disorders* (2019), Nov;29(11):842-856; doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>
- ⁵ Mendell et al Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017 Nov 2;377(18):1713-1722
- ⁶ Lowes et al. Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. *Pediatr Neurol.* 2019 May 13. pii: S0887-8994(19)30280-2
- ⁷ Dangouloff T and Servais L. Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2019 Oct 2;15:1153-1161. doi: 10.2147/TCRM.S172291
- ⁸ https://medicinraadet.dk/media/ryqh1rxr/medicinr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-nusinersen-til-patienter-med-5q-spinal-muskelatrofi-vers-4-0_adlegacy.pdf
- ⁹ López-Bastida et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Aug 18;12(1):141.
- ¹⁰ Klug et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 May 4;11(1):58
- ¹¹ Dangouloff T and Servais L. Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2019 Oct 2;15:1153-1161. doi: 10.2147/TCRM.S172291
- ¹² Chien et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *J Pediatr.* 2017 Nov;190:124-129.
- ¹³ Kraszewski et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med.* 2018 Jun;20(6):608-613. doi: 10.1038/gim.2017.152.
- ¹⁴ Vill et al. One year of newborn screening for SMA - Results of a German pilot project. *Neuromuscul Dis.* 2019 Sep 28. doi: 10.3233/JND-190428.