

# Nyföddhetscreening för spinal muskelatrofi (SMA)

Vetenskapligt underlag

# Förord

Detta vetenskapliga underlag om nyföddhetscreening för spinal muskelatrofi (SMA) har tagits fram av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) på uppdrag av Socialstyrelsen. Underlaget ska ligga till grund för bedömning av kriterier 1 till 9 i Socialstyrelsens modell för bedömning, införande och uppföljning av nationella screeningprogram. Arbetet har genomförts av en separat projektorganisation på SBU där flera sakkunniga deltagit i arbetet.

Underlaget innehåller en sammanställning av den litteratur som SBU identifierat och som belyser kriterierna 1 till 9 i Socialstyrelsens screeningmodell. Det är endast för kriterium 6 (Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet) där ansatsen var att bedöma det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet.

Underlaget är begränsat till SMA orsakad av homozygot deletion i Survival Motor Neuron 1 (*SMN1*) genen exon 7.

## *Sakkunniga*

Malin Kvarnung, Med Dr, Överläkare, Klinisk Genetik, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Karin Naess, Med Dr, Överläkare, Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar och Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Thomas Sejersen, Professor, Överläkare, Barnneurologen, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

## *Från SBU*

Margareta Hedner, projektledare

Naama Keenan Modén, biträdande projektledare

Klas Moberg, informationsspecialist

Anneth Syversson, projektadministratör

Emma Wernersson, projektadministratör

Jenny Odeberg, projektansvarig chef

# Innehåll

Förord.....	1
Sammanfattning .....	3
1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem .....	4
2. Tillståndets naturlförlopp ska vara känt .....	8
3. Tillståndet ska ha en symtomfri fas som går att upptäcka .....	13
4. Det ska finnas en lämplig testmetod .....	15
5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt .....	17
6. Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet.....	22
7. Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd population.....	24
8. Åtgärder vid tillståndet ska vara klarlagda och accepteras av avsedd population .....	26
9. Hälsovinster ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet.....	28
Ordförklaringar.....	30
Referenser .....	31
Bilaga 1. Kliniska behandlingsstudier av nusinersen, onamsemnogene och risdiplam .....	36
Bilaga 2. Deskriptiv information från publicerade screeningprogram för SMA .....	42
Bilaga 3. Sökdokumentation .....	44

# Sammanfattning

Spinal muskelatrofi (SMA) är en medfödd sjukdom där motoriska nervceller i ryggmärgen, samt i allvarigare fall hjärnstammen, bryts ned. De nervceller som försvinner ersätts inte av nya och det är denna förlust som orsakar den fortskridande muskelsvagheten hos personer med SMA. Fokus i detta vetenskapliga underlag ligger på SMA orsakad av en homozygot deletion i Survival Motor Neuron 1 (*SMN1*) -genen exon 7 (cirka 95 % av fallen). Incidensen för denna typ ligger mellan 4 och 17 per 120 000 nyfödda barn enligt data från publicerade screeningprogram.

SMA har ett brett sjukdomsspektrum och baserat på första symtom, högsta motoriska färdighet och sjukdomens svårighetsgrad delas SMA upp i fem olika former, SMA typ 0 till 4. Den vanligaste formen, som näst efter SMA typ 0 har allvarligast svårighetsgrad, är SMA typ 1, som förekommer hos spädbarn och ger symtom redan vid födsel eller inom de första sex månaderna. Muskelsvagheten (och efterföljande symtom) blir mer tilltagande ju längre sjukdomen fortskrider och utan behandling avlider de flesta barn med SMA typ 1 i andningssvikt före två års ålder. Den mildaste formen är SMA typ 4 där patienterna får symtom först i vuxen ålder och har en normal förväntad livslängd. Antalet kopior på *SMN2*-genen är en känd modifierare av sjukdomens svårighetsgrad, men sambandet är inte perfekt.

För att fastställa att en person har SMA krävs en genetisk analys. I klinisk verksamhet används presentation av symtom, klinisk undersökning och neurofysiologiska undersökningar samt DNA-analys vid diagnostisering av SMA. Det finns etablerade och tillförlitliga metoder för nyföddhetscreening av en homozygot deletion i *SMN1* exon 7. I screeningprogram för SMA som hittills startats i världen analyseras, som ett andra steg i testet, även antalet *SMN2*-kopior. Detta ökar det samlade informationsvärdet av screeningtestet och ger stor hjälp i bedömningen av vilken svårighetsgrad av SMA barnet mest sannolikt kommer att utveckla.

Hitintills finns det tre godkända genbaserade terapier som kan stoppa eller bromsa sjukdomsförloppet vid SMA: nusinersen, onasemnogene (abeparvovec) och risdiplam. Tio kliniska studier visar på en positiv effekt av behandling på motorisk funktion och överlevnad utan permanent andningsstöd. Det saknas dock långtidsuppföljningar som kan bekräfta att effekten är stabil över tid. Då behandlingarna är nya saknas det, av naturliga skäl, kontrollerade studier som kan påvisa om nyföddhetscreening för SMA minskar dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning jämfört med klinisk utredning och behandling vid symtom. Det finns dock data från publicerade program som visar på att nyföddhetscreening för SMA är praktiskt genomförbart.

# 1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem

Tillståndet (det som screeningprogrammet avser att upptäcka) ska leda till allvarliga konsekvenser, till exempel leda till för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning. Screening kan också vara aktuellt för tillstånd med mindre allvarliga konsekvenser, men som på andra sätt är viktiga för samhället eller individen genom att en tidig åtgärd kan leda till sparade resurser eller minskat lidande. Tillståndets konsekvenser ska alltså sammantaget vara ett viktigt hälsoproblem men det kan vara viktigt ur olika aspekter för den enskilda individen och för samhället.

Spinal muskelatrofi (SMA) är en medfödd sjukdom där motoriska nervceller i ryggmärgen, samt i allvarligare fall hjärnstammen, bryts ned vilket leder till muskelsvaghet och muskelförtvinning (muskelatrofi). Sjukdomen orsakas oftast av en homozygot deletion i Survival Motor Neuron 1 (*SMN1*)-genen exon 7, det vill säga förlust av genetiskt material i båda kopior av nämnda gen. SMA är en autosomt recessivt ärftlig sjukdom och i den absoluta majoriteten av fallen är båda föräldrarna friska bärare av varsin muterad genkopie. Sannolikheten vid varje graviditet är då 25 procent att de får ett barn med två muterade kopior av *SMN1*. Detta underlag är avgränsat till nyfödda barn med en homozygot deletion i *SMN1* exon 7, vilket är cirka 95 procent av alla fallen (Socialstyrelsens databas för sällsynta diagnoser). Hos ett mindre antal patienter med SMA orsakas sjukdomen av en punktmutation i den ena kopian av *SMN1* och en deletion av den andra kopian. Det finns även andra, ovanliga, former av SMA som orsakas av mutationer i andra gener än *SMN1*. Ingen av dessa fall kommer att beröras ytterligare i detta underlag.

## Typer av SMA

SMA har ett brett sjukdomsspektrum, vissa patienter dör av sjukdomen redan i nyföddhetsperioden medan den för andra patienter yttrar sig som muskelsvaghet först vid vuxen ålder. Alla typer är progressiva men skiljer sig åt hur snabbt sjukdomen fortskrider och när den kliniska försämringen startar. Generellt kan man se att ju tidigare de första symtomen av SMA uppträder desto allvarligare blir svårighetsgraden av sjukdomen (1).

I litteraturen delas SMA in i fem olika former baserat på bland annat ålder vid första symtom, klinisk allvarlighetsgrad och den högsta förvärvade motoriska färdigheten: SMA typ 0, SMA typ 1, SMA typ 2, SMA typ 3 och SMA typ 4 (Tabell 1 för mer detaljerad beskrivning av de olika formerna). Den vanligaste formen, som näst efter SMA typ 0 har allvarligast svårighetsgrad, är SMA 1. Utan behandling får de flesta av barnen med SMA typ 1 symtom

inom de första sex levnadsåren och genomsnittsåldern för död eller behov av permanent ventilatorstöd är 13,5 månader (2).

I samband med nya terapier för SMA har en annan indelning föreslagits: icke-sittare, sittare och gångare (3). Vid behandling kan överlappen mellan de olika typerna av SMA bli stort och den nya indelningen fokuserar därför på sjukdomens nuvarande status för de motoriska färdigheterna (Figur 1).

*SMN2*, en gen belägen på samma kromosom som *SMN1*, är en viktig modifierare av sjukdomens svårighetsgrad. Ju fler *SMN2* kopior en person har desto mer SMN protein produceras. Studier visar att ju färre genkopior av *SMN2* en person med SMA har desto allvarigare är formen av SMA (1). Dock är sambandet inte perfekt och dessutom bygger studierna på data där patienterna identifierats via kliniska symtom (4).

**Tabell 1. De olika formerna av SMA: debut, symtom, sjukdomsförlopp och förväntad livslängd (5).**

Typ	Symtomdebut	Symtom och högsta motoriska färdighet	Förväntad livslängd	Andel av alla kliniskt upptäckta SMA fall*
SMA 0	Före födsel	Svaga fosterrörelser och felställda leder. Muskel-släpphet och svårigheter med andning och amning vid födelsen.	Dör några månader efter födsel.	Inga data presenterad
SMA 1	<6 månader	Normal muskelfunktion vid födelsen. Tilltagande muskelsvaghet och hypotoni. Svag bröstmuskulatur och svårt att svälja. Kan aldrig sitta utan stöd.	Utvecklar andningssvikt och avlider oftast innan 2 års ålder utan behandling.	60 %
SMA 2	~6–18 månader	Tappar muskelfärdigheter. Kan drabbas av svälj- och andningssvårigheter. Kan aldrig stå/gå utan stöd.	Progressiv och omfattande muskelsvaghet. Avlider i tidig vuxenålder utan behandling.	21 %
SMA 3	>18 månader – ungdom	Kan sitta och stå/gå men dessa färdigheter kan förloras med tilltagande muskelsvaghet. Andningssvårigheter kan uppstå.	Normal förväntad livslängd.	19 %
SMA 4	Vuxen ålder	Kan gå. Muskelsvaghet kan uppstå i vuxen ålder.	Normal förväntad livslängd.	<1 %

\* Information är hämtat från Veerhart och medarbetare (6) samt Calchou och medarbetare (7) som sammanställt data från olika sjukhusregister världen över.

### Incidens av kliniskt upptäckt SMA

SMA är en sällsynt sjukdom men dock en av de vanligaste ärftliga neuromuskulära sjukdomarna. Enligt registerbaserade data ligger förekomsten av kliniskt upptäckta fall av SMA på omkring 10 fall på 100 000 nyfödda barn men siffran varierar mellan studier (8). Denna variation kan bero på olika studiedesigner och skilda diagnostiska förfaranden, men kan även reflektera en sann skillnad i förekomst av SMA mellan regioner/länder. Ovan nämnda siffror bygger på rapporterade fall av SMA och kan betraktas som

minimumnivåer då det troligtvis finns relativt symtomfria patienter, eller fel-diagnostiserade fall, som inte finns i något sjukhusregister. Det finns även en osäkerhet om fördelningen av de olika SMA-typerna. En översiktsstudie estimerar att SMA typ 1 står för ungefär 60 procent av alla upptäckta SMA-fall (8). För SMA typ 0 och SMA typ 4 är det svårare att uppskatta några incidenstal då dessa former inte alltid får en diagnos då patienterna kan dö redan i fosterstadiet (SMA typ 0) eller är relativt symtomfria genom livet (SMA typ 4).

#### Incidens av SMA identifierad via screening

Det har hitintills publicerats data från sex program med nyföddhetscreening för SMA (Tabell 2) (9-14). Alla utom New Yorks program (som är obligatoriskt) bygger på informerat samtycke från föräldrarnas sida. Uppföljningstiden för dessa screeningprogram är relativt kort så det går inte att veta vilken form av SMA som barnen skulle ha utvecklat, dessutom har merparten av de identifierade nyfödda barnen fått behandling i symtomfri fas. Om man relaterar publicerade data från screeningprogrammen till en svensk kontext skulle man upptäcka i medeltal 10 (med ett spann på 4 till 17) nyfödda med en homozygot deletion i *SMN1* exon 7 per år. Det går dock inte att med exakthet förutse vilken form av SMA ett nyfött barn kommer att utveckla. De publicerade screeningprogrammen har använt antal kopior på *SMN2*-genen som proxy för att estimeras svårighetsgraden av SMA. Relaterar man även dessa siffror till en svensk kontext kan man grovt uppskattat tänka sig att, per år, finna: 4 (med ett spann på 2 till 7) nyfödda barn med 2 *SMN2*-kopior, 3 (med ett spann på 1 till 4) nyfödda med 3 *SMN2*-kopior och 3 (med ett spann på 1 till 6) nyfödda med 4 eller fler *SMN2*-kopior. De publicerade screeningprogrammen har visat att det är relativt ovanligt att nyfödda med en homozygot deletion i *SMN1* har 5 eller fler kopior av *SMN2* vilket gör det svårt att göra en uppskattning hur många sådana fall som skulle hittas i en svensk kontext (9-14).

**Tabell 2. Incidens för SMA (begränsad till en homozygot deletion i *SMN1* exon 7). Data kommer från publicerade program med nyföddhetscreening för SMA. Studierna är sorterade efter datumet när screeningprogrammet startade.**

Region	Tidsperiod	Antal upptäckta fall /antal screenade nyfödda	Incidens	Incidens av 120 000	<i>SMN2</i> kopior (andel patienter)	Referens
Taiwan	November 2014 – december 2019	20/364 000	1: 18 200	7/120 000	2 (45 %) 3 (25 %) ≥4 (30 %)	Weng (2020) (14)
Tyskland	Januari 2018 – Januari 2020	43/297 163	1: 6 910	17/120 000	2 (40 %) 3 (23 %) ≥4 (37 %)	Vill (2021) (13)
Belgien	Mars 2018 – Februari 2021	9/136 339	1: 15 149	8/120 000	2 (44 %) 3 (33 %) ≥4 (22 %)	Boemer (2021) (10)

Austra- lien	Augusti 2018 – Januari 2021	21/252 081	1: 12 004	10/120 000	2 (57 %) 3 (38 %) ≥4 (5 %) <sup>1</sup>	D'Silva (2022) (11)
New York	Oktober 2018 – september 2019	8/225 093	1: 28 137	4/120 000	2 (38%) 3 (38 %) ≥4 (25 %)	Kay (2020) (12)
Wiscon- sin	Oktober 2019 – Oktober 2020	6/60 984	1: 10 164	12/120 000	2 (33 %) 3 (33 %) ≥4 (33 %)	Baker (2022) (9)

<sup>1</sup> Programmet screenade endast 3 eller färre SMN2 kopior. Det är oklart varför detta enda fall hittades.



## 2. Tillståndets naturalförlopp ska vara känt

Tillståndets naturalförlopp, och framför allt utvecklingen från latent till symtomgivande sjukdom, ska vara beskrivet på gruppnivå. För tillstånd som inte är progressiva är det i stället konsekvenserna av tillståndet som ska vara kända. Tillståndet ska hos flertalet personer leda till allvarliga problem om ingen åtgärd sätts in.

Spinal muskelatrofi (SMA) är en neuromuskulär sjukdom. De kännetecknande symtomen är muskelsvaghet, muskelförtvining (muskelatrofi) och, vid mer uttalad muskelsvaghet, en nedsatt andningsfunktion (15). Det är bristen på proteinet SMN (Survival Motor Neuron protein) som gör att motoriska nervceller i mellanhjärnan, förlängda märgen och ryggmärgen bryts ned och orsakar sjukdomssymtomen. De nervceller som försvinner ersätts inte av nya och det är denna förlust som orsakar den fortskridande muskelsvagheten hos personer med SMA (se Socialstyrelsens databas för sällsynta diagnoser).

Naturalförlopp för de olika formerna av SMA

Det kliniska spektrumet för SMA är brett och trots försök att dela in sjukdomen i olika former så finns det inte några helt distinkta gränser mellan de olika formerna. Baserat på ålder vid första symtom, högsta motoriska färdighet och sjukdomens svårighetsgrad delas SMA upp i fem olika former i litteraturen, SMA typ 0 till 4. Sjukdomen kan ytterligare klassificeras inom dessa former baserat på förmågan att bibehålla de motoriska färdigheterna och patienternas svårighetsgrad och sjukdomsprogression kan variera även inom dessa subgrupper (1, 16). En alternativ uppdelning som är mer fokuserad på de färdigheter patienten har i nuläget är icke-sittare, sittare och gångare (se Figur 1).

*SMA typ 0*

SMA typ 0 (medfödd SMA, prenatal SMA) ger symtom redan i fosterstadiet. Barnen behöver oftast andningshjälp redan vid födseln och avlider inom några månader.

*SMA typ 1*

SMA typ 1 (även kallad Werdnig-Hoffmanns sjukdom) förekommer hos spädbarn och ger, efter en varierande tid av symtomfrihet, symtom i form av muskelsvaghet inom de första sex månaderna och ibland redan snart efter födseln. Kännetecknen för SMA typ 1 är att barnen aldrig lär sig att sitta utan stöd. Sjukdomen har en hög svårighetsgrad och är den vanligaste formen av SMA. De flesta barnen med denna form har svårt att lyfta huvudet och extremiteterna mot gravitation samt svårigheter att suga och svälja. De kan också

tidigt ha problem med att andas på grund av svag bröstorgsmuskulatur. Muskelsvagheten (och efterföljande symtom) tilltar ju längre sjukdomen fortskrider och flertalet barn med SMA typ 1 avlider i andningssvikt före två års ålder (Socialstyrelsens databas för sällsynta diagnoser, (2, 17)).

#### *SMA typ 2*

SMA typ 2 karaktäriseras av en tilltagande muskelsvaghet som uppstår hos barn i åldern 6 till 18 månader. Barn med denna form lär sig att sitta utan stöd (och en del kan stå/gå med hjälp). Det är vanligt med skakningar (tremor) i fingrar och händer, nedsatt andningsfunktion och sned rygg (skolios). Sjukdomsprogression i form av en tilltagande muskelsvaghet varierar inom gruppen av patienter och majoriteten uppnår vuxen ålder (Socialstyrelsens databas för sällsynta diagnoser (18)).

#### *SMA typ 3*

Kännetecknen för SMA typ 3 (även kallad Kugelberg-Welanders sjukdom) är muskelsvaghet som uppkommer efter 1,5 års ålder. Beroende på när de första symtomen uppstår ställs oftast diagnosen någon gång från två års ålder upp till tonår. Barn med denna form lär sig att gå utan stöd. Med åldern ökar även svårigheten med att gå på grund av långsam progress av sjukdomen och flera patienter förlorar gångförmågan senare i livet. Det finns även personer med SMA typ 3 som har mycket lindriga symtom. Personer med denna form har vanligtvis en normal förväntad livslängd. (Socialstyrelsens databas för sällsynta diagnoser, (19)).

#### *SMA typ 4*

SMA typ 4 ger symtom först i vuxen ålder. Patienterna upplever då ofta mild till medelsvår muskelsvaghet och darrningar samt milda andningssvårigheter. Den förväntade livslängden för dessa patienter är normal (Socialstyrelsens databas för sällsynta diagnoser).

#### Biomarkörer för sjukdomsförlopp

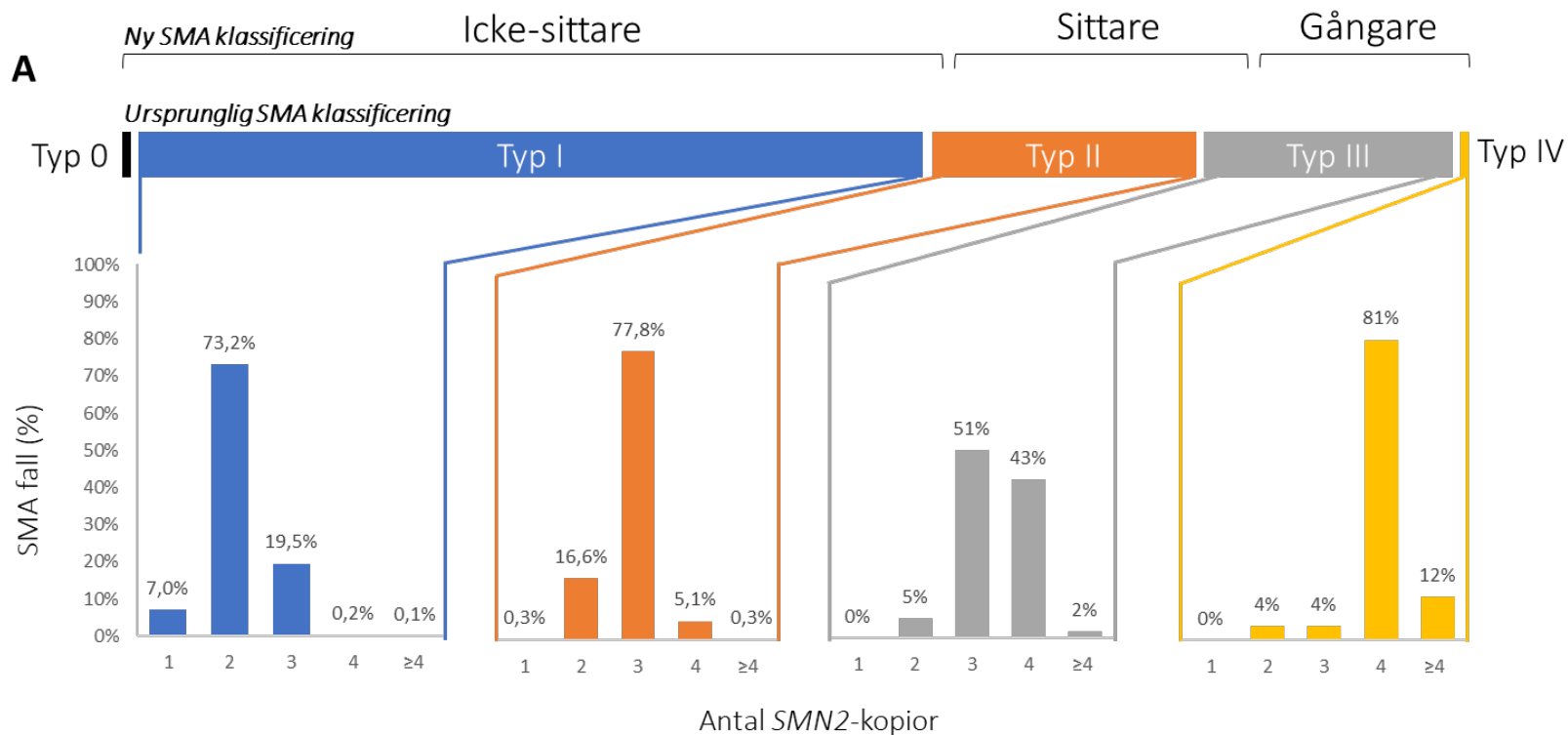
Det finns ett flertal möjliga biomarkörer för sjukdomsprogression och svårighetsgrad hos SMA-patienter (20). Den tydligaste markören, som också används som riktmärke för sjukdomsprogression i klinisk verksamhet, är antalet kopior på den till *SMN1* närbelägna genen *SMN2*.

#### *SMN-relaterade biomarkörer*

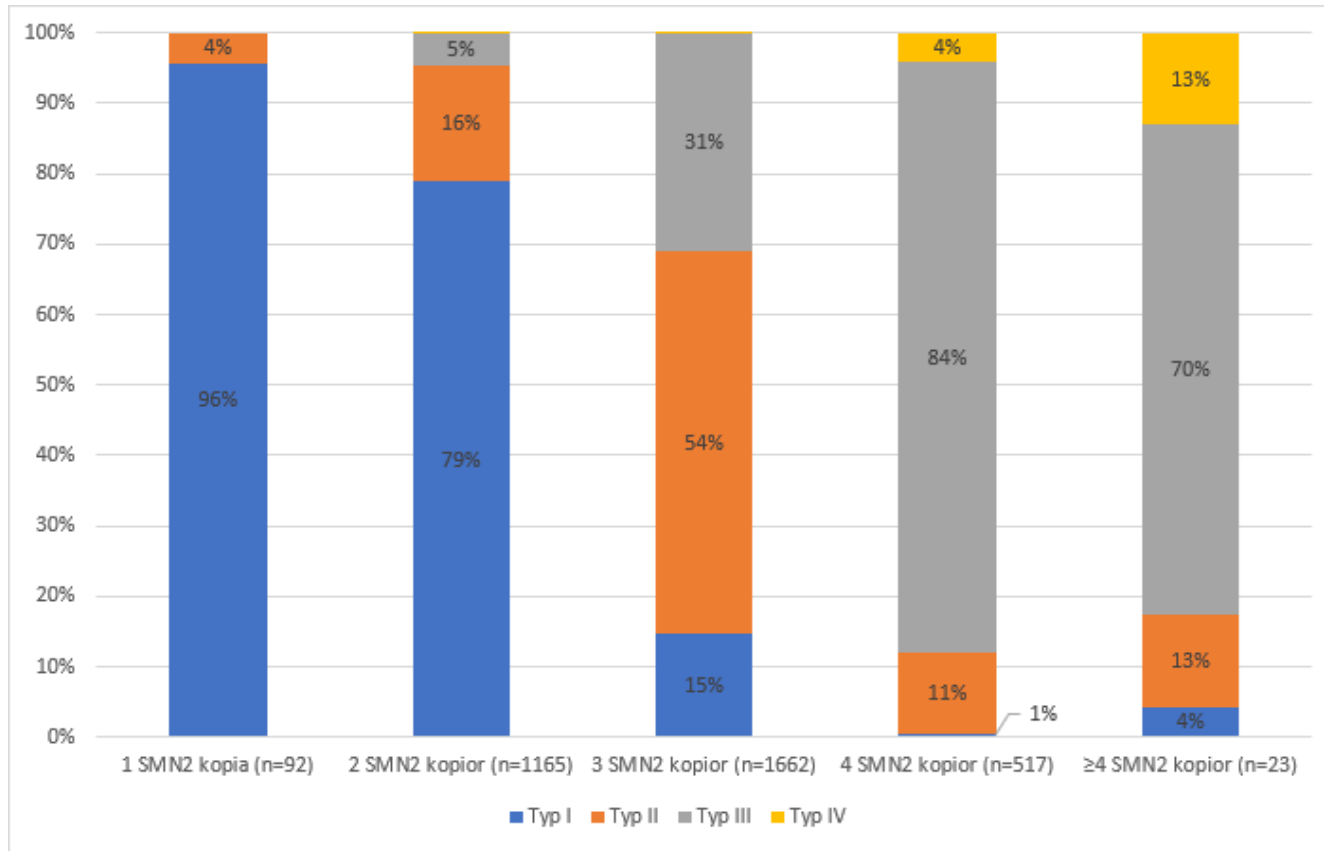
*SMN2* är en gen som kodar för ett protein med samma funktion som det *SMN1*-kodade proteinet, men det bildas väldigt liten mängd fungerande protein från varje *SMN2* genkopia. *SMN2*-proteinet kan till viss del kompensera för bristen på *SMN1*-protein. Man har normalt 0 till 5 kopior av *SMN2* och genen är en känd modifierare av svårighetsgraden för SMA - så att ju fler genkopior av *SMN2* desto lindrigare form av sjukdomen. Studier har visat att individer med SMA typ 1 och typ 2 oftast har 2 kopior av *SMN2* medan SMA typ 3 har 3 till 4 genkopior (Tabell 1). Dock är sambandet inte perfekt och det har förekommit att patienter med SMA typ 1 haft 4 *SMN2*-kopior och

patienter med SMA typ 3 med 1 till 2 *SMN2*-kopior (se Figur 1) (4, 7). Baserat på en systematisk översikt från år 2020 (20) finns det inte tillräckligt med evidens för att SMN-relaterade biomarkörer (nivåer av SMN-protein eller kopior av *SMN2*-genen) ensamt kan predicera sjukdomens progression eller svårighetsgrad hos SMA-patienter. Bestämning av antal kopior av *SMN2* anses dock för närvarande vara den bäst lämpliga prognostiska markören för nyfödda barn med konstaterad SMA som ännu ej utvecklat symtom (21).

**Figur 1 A och B.** Figurerna visar på relationen mellan antal kopior på *SMN2*-genen och de olika SMA typerna hos patienter som identifierats kliniskt. Siffrorna är baserade på en studie av Calucho och medarbetare (7) som sammanställt registerdata världen över. **Figur A** visar fördelningen av antal kopior på *SMN2*-genen över de olika SMA typerna. Då det finns överlapp i motoriska färdigheter mellan de olika typerna av SMA har en alternativ indelning föreslagits: icke-sittare, sittare och gångare (anpassad från Wirth och medarbetare (3)) **Figur B** illustrerar fördelningen av SMA typer utifrån antalet kopior på *SMN2*-genen.



**B**



### 3. Tillståndet ska ha en symtomfri fas som går att upptäcka

Tillståndet ska ha ett diagnostiserbart latent eller symtomfritt stadium. Om det finns en symtomfri fas i vilken tillståndet går att åtgärda, måste det finnas en möjlighet att diagnostisera det i denna fas. Vid progressiva sjukdomar med ett snabbt förlopp kan denna latent eller symtomfria fas vara relativt kort. Screeningen kan därför komma att göras för tidigt eller för sent vilket leder till mindre nytta av programmet. Om den symtomfria fasen däremot är längre finns en risk att screening leder till överdiagnostik och överbehandling av tillstånd som ändå aldrig skulle ha lett till för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning.

Spinal muskelatrofi (SMA) är en medfödd genetisk sjukdom så patienterna bär på anlaget för sjukdomen redan som nyfödda. Längden av den symtomfria fasen varierar dock mellan de olika formerna av SMA. Patienter med SMA typ 0 utvecklar symtom redan i fosterstadiet och för patienter med SMA typ 4 uppstår symtom på sjukdomen först vid vuxen ålder. Det finns även en stor individuell variation i längden på den symtomfria fasen inom SMA-formerna. Första symtomen för SMA typ 1 uppkommer inom sex månader efter födseln. Patienter med SMA typ 2 får första symtomen mellan ett halvår och 1,5 års ålder och för SMA typ 3 kan symtomen uppkomma efter 1,5 års ålder upp till ungdom.

En systematisk översikt från år 2015 rapporterade att genomsnittsåldern vid symtomdebut för SMA var (standardavvikelse inom parentes): 2,5 (0,6), 8,3 (1,6) och 39,0 (32,6) månader för SMA typ 1, SMA typ 2 respektive SMA typ 3 (22). Samma översikt visade att det fanns en fördröjning mellan ålder när första symtomen på SMA uppträder till att patienten får en bekräftad diagnos. Vid klinisk detektion låg snittet för fördröjningen på 3,6 månader för SMA typ 1, 14,3 månader för SMA typ 2 och 43,6 månader för SMA typ 3.

Nuvarande diagnosförlopp i Sverige

Barn med SMA upptäcks i olika åldrar och via olika första vårdkontakter. De svåraste formerna (SMA typ 0 och en del SMA typ 1) kan upptäckas redan på neonatalavdelning. Vid SMA typ 1, den vanligaste formen av SMA, initieras utredning oftast via BVC eller Barnläkarmottagning. Barn med SMA typ 2 söker oftast först till Barnläkarmottagning. Detsamma gäller SMA typ 3 som på grund av sitt mildare förlopp är svårast att diagnosticera. Initiala vårdgivare remitterar vid misstanke om eller säkerställd SMA till Barnneurologisk mottagning, antingen tidigt på misstanke om SMA eller efter att de först själva ombesörjt genetisk utredning avseende SMA. Således

finns det med nuvarande rutiner en fördröjning av diagnos från det att symptom debuterat. Genetisk vägledning erbjuds alltid till familjen när diagnosen SMA har ställts hos en individ. Ibland vill även syskon till föräldrarna genomgå testning för anlagsbärarskap inför familjebildning.

## 4. Det ska finnas en lämplig testmetod

Testmetoden ska ha en vetenskapligt bevisad förmåga att med stor precision (utifrån sensitivitet, specificitet samt positivt och negativt prediktivt värde) hitta eller utesluta det aktuella tillståndet. Testmetoden ska ha utvärderats i den aktuella populationen. Om det efter ett initialt positivt screeningtest behövs kompletterande tester för att säkerställa diagnos eller behovet av åtgärder, ska även dessa testmetoder vara klarlagda och utvärderade. I ett screeningprogram ska testresultatets gränsvärden för efterföljande åtgärder vara väldefinierade.

För screening avseende SMA krävs en genetisk metod. Samtliga av publicerade screeningprogram för SMA som införts i världen använder Realtids Polymerase Chain Reaction (rtPCR) för påvisande av en homozygot deletion i *SMN1*, exon 7 (9-14). Detta test använder samma metod som screeningstestet för svår kombinerad immunbrist (SCID). Barn med SCID identifieras genom analys av antal kopior av ett DNA-fragment; T-cell receptor excision circle (TREC) i blodprov. Metodologin finns redan i drift på PKU-laboratoriet eftersom nyföddhetscreening för SCID infördes i augusti 2019. Analysen avseende en homozygot deletion i *SMN1* exon 7 kan ske i samma blodfläck som SCID-analysen så inget ytterligare material förbrukas (23, 24). Screeningmetoden kan dock inte identifiera barn med en deletion i endast en *SMN1*-gen och med en punktmutation i den andra *SMN1*-genen (cirka 5 % av alla SMA-fall). Det finns inga studier som har utvärderat alla aspekter av diagnostisk träffsäkerhet, vilket inte är konstigt då screeningstesten är nya relativt SMA-formernas olika naturförlopp. Publicerade screeningprogram visar att PCR-testet i princip endast sorterar fram de nyfödda som har en homozygot deletion i *SMN1* exon 7 då det inte förekommer några falskt positiva fynd (vilket innebär nästan 100 % specificitet). Det finns ingen information om antalet falskt negativa, det vill säga om det kommer förekommer någon individ med en homozygot deletion i *SMN1* exon 7 som PCR-testet har missat. Det är därför inte uttala sig om screeningstestets sensitivitet. Givet den låga prevalensen av kliniskt upptäckta fall av SMA så har diagnostiska utvärderingar dragit slutsatsen att testet ändå är passande att använda vid nyföddhetscreening för SMA (orsakad av en homozygot deletion i *SMN1* exon 7)(25).

I flera av de screeningprogram för SMA som hittills startats i världen analyseras, som ett andra steg i testet, även antalet *SMN2*-kopior. Detta ökar det samlade informationsvärdet av screeningstestet och ger stor hjälp i bedömningen av vilken svårighetsgrad av SMA barnet mest sannolikt kommer att utveckla. Praktisk innebär detta att vid positivt utfall för en homozygot deletion i *SMN1* exon 7 utförs ett andra test i samma blodfläck. En metod för detta



är digital droplet PCR. Utvärderingar av denna metod har i studier visat på god testprestanda för att bestämma antal kopior av *SMN2* (26, 27).

## 5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt

Det måste finnas effektiva åtgärder vid det tillstånd som screeningen avser upptäcka. Dessutom ska effekten av åtgärden i tidig fas vara bättre än vid symtom för att screening ska vara aktuellt. Även åtgärdens negativa effekter (biverkningar och komplikationer) ska beaktas. Åtgärder som utförs vid ett screeningupptäckt tillstånd kan i vissa fall ha färre negativa effekter än åtgärder som utförs efter klinisk upptäckt

Fram till år 2016 har insatserna för SMA-patienter varit funktionsstödjande och/eller inriktade på symtomlindring. Nu finns det tre godkända behandlingar av SMA med syfte att stoppa själva sjukdomsprogressen. Behandlingar bygger på samma princip, att öka SMN i motornerverna, men genom två olika verkningsmekanismer (Faktaruta 1). Ingen av behandlingarna förefaller kunna reversera redan befintliga motoriska förluster.

Detta vetenskapliga underlag är avgränsat till dessa tre godkända läkemedlen för SMA: nusinersen, onasemnogene (abeparvovec) och risdiplam. SBU har gjort en kartläggning av alla publicerade kliniska studier med ett registrerat studieprotokoll (*clinical trials*), vi har inte bedömt tillförlitligheten av resultaten.

### Faktaruta 1: Godkända läkemedel för SMA

**Nusinersen** verkar genom att öka andelen fungerade SMN- protein från den till *SMN1* närliggande och nästan identiska genen *SMN2*, vilket i sin tur minskar förlusten av motorneuron. Läkemedlet ges i ryggmärgsvätskan via en lumbalpunktion, vanligen med fyra doser de första två månaderna av behandlingen och sedan en gång var fjärde månad, resten av livet. Indikationer för nusinersen är alla patienter med SMA, oavsett ålder, typ av SMA eller antal *SMN2*-kopior<sup>1</sup>.

**Risdiplam** har en liknande verkningsmekanism som nusinersen och höjer halten av proteinet SMN genom att modifiera funktionen hos *SMN2*. Läkemedlet intas dagligen i form av en oral lösning. Risdiplam är indicerat för att behandla SMA-patienter från 2 månaders ålder med en klinisk diagnos av SMA typ 1, typ 2 eller typ 3 eller med en till fyra *SMN2*-kopior<sup>1</sup>.

**Onasemnogene (abeparvovec)** använder ett genetiskt modifierat virus för att leverera en funktionell kopia av *SMN1*-genen tillbaka till motorneuronerna och återställer därigenom normal produktion av SMN- proteinet. Behandlingen syftar till att påverka grundorsaken till SMA och läkemedlet injiceras som engångsdos i blodet. Onasemnogene är enligt EMA:s

godkännande indicerat för behandling av patienter med SMA och en klinisk diagnos på SMA typ 1 eller upp till 3 kopior av *SMN2*-genen<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> <https://www.lakemedelsverket.se> hämtat 2022-06-28

I litteratursökningen identifierades 11 kliniska studier som undersöker effekten av behandling med nusinersen, onasemnogene och risdiplam hos barn med SMA orsakad av en homozygot deletion i *SMN1* exon 7 (28-38). Åtta av studierna undersöker effekterna av behandling vid symtom (28-30, 32-36): tre studier på nusinersen (ENDEAR, EMBRACE och CHERISH), tre på onasemnogene (START, STRIVE, STRIVE-EU) och två på risdiplam (FIREFISH och SUNFISH). Tre studier undersöker effekterna av behandling i symtomfri fas (presymtomatisk behandling) (31, 37, 38): en studie på nusinersen (NURTURE) och två på onasemnogene (SPRINT). Att det finns få kliniska studier som har studerat effekterna av behandling är rimligt då sjukdomen är ovanlig och läkemedlen relativt nya. Fyra av studierna var randomiserade och resterande sex var enarmade (det vill säga de inkluderade inte någon matchad kontrollgrupp). De tidigast utförda studierna var kontrollerade och visade på en positiv effekt av behandling. Då allvarlighetsgraden av SMA typ 1 och typ 2 är så stor har det därefter inte genomförts fler studier där kontrollgruppen inte fått tillgång till behandling. För att kompensera för brist på kontrollgrupp används i flera studier data från historiska patientkohorter som inte fått någon behandling som alternativ jämförelse (17, 39, 40).

## Övergripande summering av de kliniska studierna

I Bilaga 1 listas studiernas karaktäristiska och huvudresultat. Samtliga studier visar på en positiv effekt av behandling på överlevnad utan permanent andningsstöd och/eller motorisk funktion jämfört med naturalförloppet av SMA. Även om behandlingarna visar på en positiv effekt är det viktigt att notera att alla barn i behandlingsgrupperna inte svarade lika bra på behandling. Studierna har kort uppföljningstid (relativt sjukdomsutvecklingen för SMA) så det går inte att uttala sig om behandlingarnas effekter över lång tid och om eventuella tilltagande biverkningar. Litteratursökningen har inte identifierat några studier med huvudsyfte att jämföra effekten av behandling baserat på i vilken fas av sjukdomen den initieras. I tre av de kliniska studierna finns det dock subgruppsanalyser där de jämfört utfall för de som fått behandling vid tidiga symtom jämfört med de som fått behandling i ett senare skede av sjukdomen (28, 32, 41).

## "Real-world" data

Utöver kartläggningen av kliniska behandlingsstudier presenteras nedan slutsatser från tre översikter som sammanfattat publicerade studier med "real-world data" (42-44). Dessa studier saknar kontrollgrupp och är oftast små. De är dock, inom detta område med begränsad kunskap, värdefulla bidrag till att ge en bredare bild av behandlingarnas effekter och bieffekter. Översikternas syfte och slutsatser presenteras i Tabell 3. Ett observandum från översikternas författare är att studierna är väldigt heterogena så det är svårt att tolka

behandlingseffekter separat för olika patientgrupper. Dessutom finns det en osäkerhet kring effekter på längre sikt.

**Tabell 3** Översikter som sammanfattat effekter av behandling för SMA baserat på real-world data.

Översikt (sökdatum)	Syfte	Slutsatser
Coratti och medarbetare (42) (januari 2021)	Undersöka effekter av nusinersen på motorisk funktion för patienter med SMA typ 2 och 3.	Nusinersen har en positiv effekt på motorisk förmåga även om dessa förändringar var små.  Alla studier på obehandlade patientkohorter visade på motoriska försämringar.
Erdos och Wild (43) (maj 2021)	Undersöka långtidsuppföljning för behandling med nusinersen, onasemnogene eller en kombination av de båda.	Behandlingsresultaten visar på en påfallande kontrast mot sjukdomens naturliga utveckling.  Behandlingarna förbättrade motorisk förmåga för patienter med SMA typ 1 medan effekterna hos patienter med SMA typ 2 till 4 var små och snarare stabiliserande.
Hjartarson och medarbetare (44) (ej angett)	Undersöka behandlingseffekter på motorisk funktion och säkerhetsrisker för nusinersen, onasemnogene eller risdiplam för patienter med SMA typ 1.	Nusinersen har lovande behandlingseffekter på motorisk funktion och de flesta avvikande händelser är kopplade till den återkommande lumbalpunktionen.  Onasemnogene har effekt på motorisk förmåga men ökningen gäller främst barn som fått behandling innan 8 månaders ålder. Generella biverkningar är förhöjda leverenzymmer och kräkningar. Det finns även en risk för allvarliga händelser såsom leversvikt och trombotisk mikroangiopati så behandling bör övervakas noga.

Nuvarande behandling i Sverige

I Sverige baseras vården generellt på internationella riktlinjer för vård av SMA som omfattar diagnostik, nutrition, andningsvård, ortopedi, habilitering, och etiska frågor (45, 46). NT-rådets (Rådet för nya terapier) har tagit

fram rekommendationer till landets regioner kring behandling med onasemnogen, nusinersen och risdiplam<sup>1</sup>. Dessa rekommendationer utgår från klinisk detektion av SMA och det finns hitintills inga rekommendationer kring presymtomatisk behandling för barn som identifieras i ett eventuellt screeningprogram. Enligt NT-rådet ska onasemnogen erbjudas till patienter med en klinisk bild som SMA typ 1 och upp till 3 kopior av *SMN2*, samt en vikt understigande 13,5 kilo. För barn med SMA typ 2, och i vissa fall typ 3, med minst 2 kopior av *SMN2* rekommenderar NT-rådet i första hand behandling med risdiplam, i andra hand nusinersen. För samtliga typer av SMA gäller att behandlande läkare ska säkerställa att kriterier för behandlingsstart ska vara uppfyllda. I startkriterier ingår genetiska fynd i *SMN1* och antal kopior av *SMN2*, vikt, symtomdebut, andning och resultat av etisk diskussion om värde av behandlingen på kliniken samt med föräldrarna. I de fall barnen inte är aktuella för behandling med onasemnogen (till exempel på grund av höga nivåer av AAV9 antikroppar) bör risdiplam eller nusinersen erbjudas i stället. Behandlingen skall initieras och följas upp på barnneurologiska/neurologiska kliniken i Stockholm eller Göteborg, och ett första beslut om behandling skall ske före 18 års ålder. Vid årlig uppföljning är kriteriet för fortsatt behandling att det inte skett en försämring. Utöver insatser från sjukvården är kontinuerligt stöd och behandlingsinsatser av Barn- och ungdomshabiliteringen en betydande del i behandling av SMA.

#### Internationella behandlingsrekommendationer

Det finns få studier kring behandlingseffekter för att stoppa eller bromsa sjukdomsutvecklingen av SMA så nyttillkommen forskning kan ha stor påverkan kring vilka åtgärder som kan komma att erbjudas vid de olika formerna av SMA. Det finns internationella behandlingsrekommendationer framtagna av neuromuskulära experter på SMA genom konsensusförfarande i samband med nusinersen och onasemnogene godkänts som läkemedel. Dessa rekommendationer baserar sig på barn som identifieras i nyföddhetscreening för SMA och de utgår från antal kopior av *SMN2*-genen. Nyfödda med två eller tre *SMN2*-kopior rekommenderas omedelbar behandling (47). För barn med en *SMN2*-kopia rekommenderas omedelbar behandling om barnen är presymtomatiska. Om barnet uppvisar symtom redan vid födsel måste ansvarig läkare göra en bedömning om barnet kommer att få nytta av behandlingseffekterna. Även till barn med fyra *SMN2*-kopior rekommenderas direkt behandling även om gruppen inte uppnådde full konsensus (48).

För onasemnogene har strikta kriterier för behandling föreslagits. Enligt dessa ska man vid behandlingsstart för de symtomatiska patienterna ta hänsyn till ålder vid symtomdebut, sjukdomsutveckling och motorisk funktion (21). Vid behandling av barn äldre än 6 månader eller i en långt framskriden fas av sjukdomen bör man tydligt informera om bristen på data som kan påvisa en behandlingseffekt och vilka biverkningar behandlingen kan ge. För de barn som visar symtom redan vid födseln och är i en långt framskriden fas av sjukdomen vid behandlingsstart, ska föräldrarna informeras om att barnen,

---

<sup>1</sup> Evrysdi (risdiplam), Spinraza (nusinersen) och Zolgensma (onasemnogen-abeparvovek) vid spinal muskeltatrofi. NT-rådets yttrande till regionerna 2022-02-01, hämtat på <https://www.janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/rekommendationer>

trots behandling kan få leva med grava funktionsnedsättningar och att palliativ vård kan vara ett alternativ i vissa svåra fall. Patienter som väger mer än 13,5 kilo ska endast i undantagsfall få genterapi och andra behandlingar bör övervägas.

## 6. Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet

Screeningprogrammets effekt ska ha utvärderats i väl genomförda randomiserade populationsbaserade studier. Programmet ska ha visat effekt på dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning i tillståndet i befolkningen. Vissa screeningprogram kan av praktiska eller etiska skäl inte utvärderas i randomiserade studier. För dessa kan dokumentation från flera, oberoende, vetenskapliga studier av förloppen med och utan screening vara ett alternativ.

Litteratursökningen identifierade inga interventionsstudier som jämförde nyföddhetscreening för SMA mot klinisk detektion av SMA. En förklaring kan vara att behandlingarna (nusinersen, onasemnogene och risdiplam) nyligen blev godkända.

### Information från publicerade screeningprogram

I Bilaga 2 samt i Tabell 1 ovan redovisas publicerad information från screeningprogram runt om i världen. De flesta av screeningprogrammen gör ett tvåstegstest i samma torkade blodfläck genom kvantitativ PCR som mäter antal kopior av *SMN1* i exon 7. Vid positivt fynd används en digital droplet PCR för att bestämma antal kopior av *SMN2*-genen, detta för att underlätta vidare uppföljning och val av behandling. De publicerade screeningprogrammen har valt att använda informationen om antal kopior på *SMN2*-genen olika, delvis beroende på behandlingsstrategi i respektive länder. Australien återkallar endast nyfödda med en homozygot deletion i *SMN1* och 3 eller färre *SMN2* kopior medan Norge<sup>2</sup> och USA återkallar alla barn oavsett antal kopior på *SMN2*-genen (9, 11). I Tyskland mäts antal kopior på *SMN2* först efter att barnen har remitterats till behandlingscenter för SMA (13).

Screeningprogrammen för SMA som beskrivs i Bilaga 2 identifierar endast nyfödda med en homozygot deletion i *SMN1*-genen exon 7. I Norges screeningprogram har de utvidgat algoritmen för SMA-screening genom att även leta efter en heterozygot deletion i *SMN1* och en specifik mutation på den andra allelen (*den norska varianten*, NM\_000344.3(SMN1): c.93\_96dup, p.(Ile33\*))<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Sökning om a utvide tilbudet om genetiske masseundersøkelser av nyfødte i Norge til a inkludere spinal muskelatrofi (SMA), <https://www.regjeringen.no/contentassets/0995afa3a18045088e56c4e1e93f18d9/rapport-fra-helsedirektoratet-utvidelse-av-tilbudet-om-genetiske-masseundersokelser-av-nyfodte-i-norge.pdf>

Rapporterade behandlingsstrategier i Bilaga 2 bör läsas i ljuset av att flera av screeningprogrammen är pilottester som inleddes innan behandlingarna (nusinersen, onasemnogene och risdiplam) var godkända.



## 7. Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd population

Screeningprogrammets testmetod och eventuella fortsatta utredning ska vara av en art som majoriteten av den avsedda populationen accepterar. Detta innebär dels en rimlig tidsåtgång, dels att testet och den eventuella vidare utredningens fysiska och psykiska påverkan är rimlig. Vanligen kan individernas acceptans av test och utredning bland annat bedömas utifrån deltagande och erfarenheter från de studier som ligger till grund för screeningprogrammet.

### Attityder till nyföddhetscreening

Nedan rapporteras resultat från sex studier som undersökt attityder till nyföddhetscreening för SMA (49-54). Merparten av dessa studier genomfördes i USA och före det fanns en godkänd behandling som kan stoppa sjukdomsprogressionen för SMA (nusinersen godkändes av FDA i slutet av 2016). Rimligtvis förändras attityderna till tidigarelagd diagnos avsevärt när det finns en tillgänglig behandling, därmed kan resultaten inte riktigt överföras till de attityder som råder idag. Det kan även finnas ytterligare brister i överförbarhet till en svensk kontext, då attityder kring genetisk testning och screening kan skilja sig åt mellan olika länder.

### Patienter med SMA och familjemedlemmar

Wood och medarbetare (54) undersökte föräldrars (n=72, varav fem hade ett barn med SMA) och blivande föräldrars (n=22) attityder till nyföddhetscreening för flera olika muskelsjukdomar i en enkätstudie från 2014 (SMA, Beckers och Duchennes muskeldystrofi). Studien utfördes i USA och de föräldrar som deltog i studien hade själva ett barn med någon av sjukdomarna. Resultaten visade att 95,9 procent av alla föräldrar hade en positiv inställning till nyföddhetscreening för SMA och motsvarande siffra för blivande föräldrar var 92,6 procent.

I en studie av Lawton och medarbetare (52) studerades familjemedlemmars upplevelse av vägen till en SMA diagnos. Semi-strukturerade intervjuer (n=8) och enkätdata (n=20) samlades in via ett självselekerat urval av medlemmar i Spinal Muscular Atrophy Association of Australia (SMAAA). Resultaten visade att flera av familjerna önskade att de hade fått diagnosen tidigare för att minska den emotionella bördan i familjen.

Boardman och medarbetare (50) har undersökt attityden till nyföddhetscreening för SMA hos drabbade familjer och vuxna patienter med hjälp av

intervjuer (n=37) och enkätutskick (n=337). Studien utfördes i Storbritannien. Av de tillfrågade var 70 procent positiva till ett program för nyföddhetscreening för SMA oavsett om det fanns en tillgänglig behandling eller om testmetoden kunde förutse formen av SMA. Huvudargumenten för screening var möjligheten till bättre stöd samt en chans att barnen kunde ingå i en kliniskt prövningsstudie för presymtomatiska barn med SMA. För de personer som var negativt inställda till nyföddhetscreening (30 %) var huvudskälet att det skulle påverka anknytningen mellan barn och föräldrar samt att det var oetiskt att screena om det inte fanns någon tillgänglig botande behandling.

En studie av Deng och medarbetare (51) undersökte attityden till nyföddhetscreening hos 18 föräldrar till barn som identifierats i ett av USA:s program för nyföddhetscreening av SMA. Majoriteten av föräldrarna (94,4%) tyckte att det var positivt att inkludera SMA i nyföddhetscreening då det gav möjlighet till tidig behandling. Det fanns dock skilda åsikter kring när screeningen skulle äga rum: 5 föräldrar önskade att screening gjorts innan graviditet, 6 föräldrar tyckte screeningen ska erbjudas under graviditeten och 7 föräldrar var nöjda med nuvarande tidsperiod (vid nyföddhetsperioden).

#### Den allmänna befolkningen

De personer som drar mest nytta av screeningprogrammet utgör bara en liten del av dem som kommer att omfattas av screeningen. Nyföddhetscreening för SMA skulle rikta sig till alla nyfödda i Sverige och deras vårdnadshavare.

I samband med initieringen av ett pilotprogram för nyföddhetscreening för SMA satte Rothwell och medarbetare (53) ihop fokusgrupper med deltagare ur den allmänna befolkningen (n=70) från två olika amerikanska delstater. Deltagaren fick se informationsvideos om pilotprojektet, nyföddhetscreening, samtyckesmodeller och SMA innan diskussionerna startade. Generellt ansåg deltagarna att pilotstudien var av låg risk och hade troliga fördelar för barnen och deras familjer. När det gällde samtycke var majoriteten positiv till att den som erbjuds screeningen skulle kunna välja att inte delta (opt-out approach) jämfört med att man aktivt skulle behöva välja att delta (opt-in).

Ytterligare en studie av Boardman om medarbetare (49) studerade attityderna till nyföddhetscreening för SMA och denna enkätstudie riktade sig till personer i Storbritanniens generella population (n=232). Deltagarna fick information om SMA (ärftheten och hur sjukdomen ter sig) vid enkätstart. Av de tillfrågade var 84 procent positiva till nyföddhetscreening för SMA. Deras huvudargument var att det skulle leda till bättre stöd och sjukvård för barnen och dess familjer, att det skulle bidra till behandlingsforskningen samt att det skulle göra det möjligt för föräldrar att göra informerade val om framtida graviditeter. Huvudargumentet för de som var emot ett screeningprogram var att det skulle förhindra att man njöt av den symtomfria tiden samt risken att påverka anknytningen till barnet.

## 8. Åtgärder vid tillståndet ska vara klarlagda och accepteras av avsedd population

Det ska finnas allmänt accepterade riktlinjer för hur tillståndet ska åtgärdas när det upptäcks av screeningprogrammet. Åtgärderna måste accepteras av de allra flesta individer som har tillståndet, oavsett om den enskilda individen har symtom eller inte. Om en stor andel av individerna inte genomgår de rekommenderade åtgärderna förrän de får symtom, finns det få fördelar med att diagnostisera tillståndet i ett tidigt skede.

### Acceptans för behandlingen

Det finns i dagsläget tre godkända behandlingar av SMA med syfte att stoppa själva sjukdomsprogressen: nusinersen, onasemnogene och risdiplam. Då behandlingarna är nya så finns det bara ett fåtal studier som undersöker patienters/vårdnadshavares inställning till behandling. Nedan rapporteras resultat från fyra studier som undersökt inställningen till behandling för SMA, samtliga studier är utförda i USA (51, 55-57).

En prospektiv longitudinell studie med två års uppföljning undersökte livskvalitet (PedsQL) hos barn med SMA typ 1, 2 eller 3 (57). Sondmatning och andningsstöd hade negativ effekt på livskvalitet medan resultaten inte uppvisade någon statistiskt säkerställd skillnad i livskvalitet mellan barn som har fått nusinersen (n=22) och de som inte har fått (n=36). Dock hade flera patienter nyss påbörjat behandling med nusinersen och det är möjligt att längre uppföljning skulle förändra resultaten.

I en enkätstudie från 2019 undersökte uppfattningen om risk-nytta balansen kring val av behandling hos 298 personer (28 % vuxna med SMA och 72 % vårdnadshavare) (56). För att öka kunskapen hur dessa grupper värderar risker och nytta användes bästa/värsta-skalan som innehåller 12 kliniskt meningsfulla behandlingseffekter och 11 möjliga risker (som varierade i svårighetsgrad och omedelbarhet). Som "minst tolererbar" risk till följd av behandling rankade deltagarna: livshotande allergisk reaktion, försämrad livskvalitet och 1/10 000 risk för livshotande bieffekter som leder till organsvikt. Som "högst tolererbar" risk rankades: invasiv administrering av behandlingen, yrsel som bieffekt och andra vanliga bieffekter som illamående, kräkningar, aptitlöshet, huvudvärk, ryggsmärta eller trötthet. Det fanns ingen korrelation mellan risktolerans och SMA typ eller nivå av sjukdomsprogress. En anledning till detta kan vara att majoriteten (67 %) av deltagarna diagnostiserades för över fem år sedan och de flesta var vuxna med SMA 2 och 3 (75 %).

En annan enkätstudie från 2020 tittade på tidiga erfarenheter av nusinersenbehandling hos 101 personer (56 % vuxna med SMA och 45 % vårdnadshavare till barn med SMA) (55). Generellt visade svaranden en hög nöjdhet med behandlingen och högst var nöjdheten hos de som fick behandling för SMA typ 1. Lägst på nöjdhetsskalan låg administrationen och tidsaspekten kring behandling.

En studie av Deng och medarbetare (51) undersökte inställningen till behandling hos 18 föräldrar till barn som identifierats i ett av USA:s program för nyföddhetscreening av SMA. Sexton av barnen blev erbjudna behandling. Tretton av föräldrarna valde behandling med onasemnogene för barn, två valde risdiplam och en förälder valde nusinersen. De vanligaste rapporterade faktorerna som influerade behandlingsval var behandlingens frekvens samt metod för administrering.

I Bilaga 2 redovisas acceptans för behandling i de publicerade programmen för nyföddhetscreening för SMA runt om i världen. Dessa siffror ska dock tolkas med försiktighet då flera av de identifierade barnen behandlades inom ramen för kliniska studier.

## 9. Hälsovinster ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet

Screening har både positiva och negativa effekter. Dessa effekter ska belysas så att balansen mellan nytta och skada kan bedömas för varje enskilt screeningprogram. Ur ett etiskt perspektiv är denna balans central – de positiva effekterna måste överväga de negativa för att ett screeningprogram ska kunna rekommenderas.

Det saknas randomiserade och kontrollerade (RCT) studier på nyföddhetscreening för SMA. Det går därför inte att systematiskt belysa nyttan eller skadan ett sådant program skulle ha för populationen eller för de som drabbas av SMA. I tabellen nedan har vi gjort en sammanställning av möjliga positiva och negativa aspekter av införande av nyföddhetscreening för SMA med utgångspunkt i kriterium 1 till 8 för detta vetenskapliga underlag.

**Tabell 4 Aspekter kring nyföddhetscreening för SMA**

Del i screeningen	Positiv/Negativ aspekt	Kommentar
Testmetodens träffsäkerhet att sortera ut patienter som kommer att utveckla SMA	<p><i>Positiv aspekt</i> Testet har hög sensitivitet för att identifiera nyfödda med en homozygot deletion i <i>SMN1</i> genen, exon 7.</p> <p><i>Negativ aspekt</i> Testet kommer att missa 2 – 5 % av alla SMA patienter där sjukdomen orsakas av en punktmutation i den ena kopian av <i>SMN1</i> och en deletion i den andra kopian</p>	Se kriterium 4.
Testmetodens träffsäkerhet att sortera ut olika former av SMA	<p><i>Positiv aspekt</i> Testet kan även analysera antal kopior av <i>SMN2</i>-genen.</p> <p><i>Negativ aspekt</i> Testet kan inte med säkerhet sortera ut vilken form av SMA en person kommer att utveckla.</p>	<p><i>SMN2</i> är en viktig modifierare av sjukdomsförloppet hos SMA patienter, där lägre antal kopior ger en högre svårighetsgrad (se kriterium 2).</p> <p>Antal kopior på <i>SMN2</i> ger ingen perfekt prediktion för vilken form av SMA en person har (se kriterium 2).</p>
Tidig identifiering av personer som kommer att utveckla någon form av SMA	<p><i>Positiv aspekt</i> Identifiering av en homozygot deletion i <i>SMN1</i>-genen exon 7 via nyföddhetscreening möjliggör att barnen kan erbjudas behandling och stödjande insatser i ett presymtomatiskt eller tidigt skede av sjukdomen.</p> <p><i>Negativ aspekt</i></p>	De motoriska nervceller som brutits ner ersätts inte av nya (se kriterium 2).

	Tidig diagnos av sjukdomen kan orsaka stress och möjlig överbehandling	
Identifiering av personer som kommer att utveckla SMA typ 1	<i>Positiv aspekt</i> Kliniska studier visar på en positiv effekt av behandling på överlevnad utan permanent andningsstöd och/eller motorisk funktion om den ges före symtomdebut (se punkt 5).	Utan behandling uppnår sällan dessa patienter 2 års ålder (se kriterierna 1 och 2).
Tidig identifiering av personer som kommer att utveckla SMA 2	<i>Positiv aspekt</i> Kliniska studier visar på en positiv effekt av behandling på överlevnad utan permanent andningsstöd och/eller motorisk funktion (se punkt 5).  <i>Negativ aspekt</i> Behandlingen har biverkningar och det saknas långtidsuppföljningar kring dess effekt.	Utan behandling utvecklar patienterna grava funktionsnedsättningar och avlider ofta innan vuxen ålder (se kriterierna 1 och 2).
Tidig identifiering av personer som kommer att utveckla SMA 3	<i>Positiv aspekt</i> Om patienten får symtom senare i livet behöver utredning inte göras.  <i>Negativ aspekt</i> Oro under presymtomatiska fasen som kan vara lång för vissa. Risk för överbehandling.	Utan behandling får patienterna motoriska nedsättningar senare i livet och möjligtvis förkortad livslängd (se kriterierna 1 och 2).
Tidig identifiering av personer som kommer att utveckla SMA 4	<i>Positiv aspekt</i> Om patienten får symtom senare i livet behöver utredning inte göras.  <i>Negativ aspekt</i> Oro under långa presymtomatiska fasen. Risk för överbehandling.	Dessa personer har en normal förväntad livslängd men muskelsvaghet kan uppstå i vuxen ålder (se kriterierna 1 och 2).

# Ordförklaringar

**Deletion (inom genetik):** Är mutationer där en del av kromosomen eller sektion av DNA-sekvensen förloras eller raderas.

**Genterapi:** Genterapi syftar till att överföra en gen till relevanta målceller för att rätta till eller förbättra funktionen hos felande gener.

**Heterozygot (inom genetik):** Betecknar individer som har två olika varianter av en gen.

**Homozygot (inom genetik):** Betecknar individer som har två likadana varianter av en gen.

**Prospektivt prediktivt värde (PPV):** Andelen av dem som testas positiva för en sjukdom som verkligen är positiva ( $a/(a+b)$ ) (se tabell nedan))

**Prospektiv:** Tidsmässigt framåtblickande. Studie som går framåt i tiden, det vill säga man börjar samla in data om varje deltagare vid den tidpunkt personen tas in i undersökningen.

**Retrospektiv:** Tidsmässigt bakåtblickande, studie som studerar redan inträffade händelser. Data samlas ofta från journaler, ur register, etcetera.

**Screening:** Systematisk undersökning av hela eller en definierad del av befolkningen med avsikt att sålla fram dem som har en viss sjukdom eller tillstånd.

**Sensitivitet:** Känslighet, egenskap hos diagnosmetod: andelen av sjuka som metoden identifierar korrekt genom att utfalla positivt.

**Specificitet:** Träffsäkerhet, egenskap hos diagnosmetod: andelen av friska som metoden identifierar korrekt genom att utfalla negativt.

# Referenser

1. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* 2015;33(4):831-46.
2. Finkel RSM, M. P.Kaufmann, P.Darras, B. T.Chung, W. K.Sproule, D. M.Kang, P. B.Foley, A. R.Yang, M. L.Martens, W. B.Oskoui, M.Glanzman, A. M.Flickinger, J.Montes, J.Dunaway, S.O'Hagen, J.Quigley, J.Riley, S.Benton, M.Ryan, P. A.Montgomery, M.Marra, J.Gooch, C.De Vivo, D. C. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014;83(9):810-7.
3. Wirth B, Karakaya M, Kye MJ, Mendoza-Ferreira N. Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2020;21:231-61.
4. Saffari A, Kölker S, Hoffmann GF, Weiler M, Ziegler A. Novel challenges in spinal muscular atrophy - How to screen and whom to treat? *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(1):197-205.
5. Markowitz JA, Singh P, Darras BT. Spinal muscular atrophy: a clinical and research update. *Pediatr Neurol.* 2012;46(1):1-12.
6. Verhaart IECR, A.Leary, R.McMacken, G.Konig, K.Kirschner, J.Jones, C. C.Cook, S. F.Lochmuller, H. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *Journal of Neurology.* 2017;264(7):1465-73.
7. Calucho MB, S.Alias, L.March, F.Vencesla, A.Rodriguez-Alvarez, F. J.Aller, E.Fernandez, R. M.Borrego, S.Millan, J. M.Hernandez-Chico, C.Cusco, I.Fuentes-Prior, P.Tizzano, E. F. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders.* 2018;28(3):208-15.
8. Verhaart IECR, A.Wilson, I. J.Aartsma-Rus, A.Cameron, S.Jones, C. C.Cook, S. F.Lochmuller, H. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet Journal Of Rare Diseases.* 2017;12(1):124.
9. Baker MW, Mochal ST, Dawe SJ, Wiberley-Bradford AE, Cogley MF, Zeitler BR, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy: The Wisconsin first year experience. *Neuromuscul Disord.* 2022;32(2):135-41.
10. Boemer F, Caberg JH, Beckers P, Dideberg V, di Fiore S, Bours V, et al. Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium. *Sci Rep.* 2021;11(1):19922.
11. D'Silva AM, Kariyawasam DST, Best S, Wiley V, Farrar MA. Integrating newborn screening for spinal muscular atrophy into health care systems: an Australian pilot programme. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(5):625-32.
12. Kay DM, Stevens CF, Parker A, Saavedra-Matiz CA, Sack V, Chung WK, et al. Implementation of population-based newborn screening reveals low incidence of spinal muscular atrophy. *Genetics in Medicine.* 2020;18:18.



13. Vill K, Schwartz O, Blaschek A, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):153.
14. Weng WC, Hsu YK, Chang FM, Lin CY, Hwu WL, Lee WT, et al. CMAP changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients: lessons learned from newborn screening. *Genet Med.* 2021;23(2):415-20.
15. Wadman RIW, C. A.Stam, M.Bartels, B.Otto, L. A. M.Lemmink, H. H.Schoenmakers, M.Cuppen, I.van den Berg, L. H.van der Pol, W. L. Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4. *European Journal of Neurology.* 2018;25(3):512-8.
16. Kaneko KA, R.Urano, M.Aoki, R.Saito, K. Relationships between long-term observations of motor milestones and genotype analysis results in childhood-onset Japanese spinal muscular atrophy patients. *Brain & Development.* 2017;39(9):763-73.
17. Kolb SJC, C. S.Yankey, J. W.Krossschell, K.Arnold, W. D.Rutkove, S. B.Swoboda, K. J.Reyna, S. P.Sakonju, A.Darras, B. T.Shell, R.Kuntz, N.Castro, D.Parsons, J.Connolly, A. M.Chiriboga, C. A.McDonald, C.Burnette, W. B.Werner, K.Thangarajh, M.Shieh, P. B.Finanger, E.Cudkowicz, M. E.McGovern, M. M.McNeil, D. E.Finkel, R.Iannaccone, S. T.Kaye, E.Kingsley, A.Renusch, S. R.McGovern, V. L.Wang, X.Zaworski, P. G.Prior, T. W.Burghes, A. H. M.Bartlett, A.Kissel, J. T.Neuro, N. C. T. N. o b o t N. N. S. M. A. B. I. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Annals of Neurology.* 2017;82(6):883-91.
18. Mercuri EL, S.Pera, M. C.Carnicella, S.Coratti, G.de Sanctis, R.Messina, S.Mazzone, E.Forcina, N.Fanelli, L.Norcia, G.Antonaci, L.Frongia, A. L.Pane, M. Long-term progression in type II spinal muscular atrophy: A retrospective observational study. *Neurology.* 2019;93(13):e1241-e7.
19. Mercuri EF, R.Montes, J.Mazzone, E. S.Sormani, M. P.Main, M.Ramsey, D.Mayhew, A.Glanzman, A. M.Dunaway, S.Salazar, R.Pasternak, A.Quigley, J.Pane, M.Pera, M. C.Scoto, M.Messina, S.Sframeli, M.Vita, G. L.D'Amico, A.van den Hauwe, M.Sivo, S.Goemans, N.Kaufmann, P.Darras, B. T.Bertini, E.Muntoni, F.De Vivo, D. C. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscular Disorders.* 2016;26(2):126-31.
20. Navarrete-Opazo A, Garrison S, Waite M. Molecular biomarkers for spinal muscular atrophy: A systematic review. *Neurology: Clinical Practice.* 2020;10.1212/CPJ.0000000000000872.
21. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2020;9:09.
22. Lin CWK, S. J.Yeh, W. S. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatric Neurology.* 2015;53(4):293-300.
23. Gutierrez-Mateo C, Timonen A, Vaahtera K, Jaakkola M, Hougaard DM, Bybjerg-Grauholm J, et al. Development of a Multiplex Real-Time PCR Assay

for the Newborn Screening of SCID, SMA, and XLA. *Int J Neonatal Screen*. 2019;5(4):39.

24. 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(2):412-9.

25. Institute for Q, Efficiency in Health C. Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Extracts. Newborn screening for 5q-linked spinal muscular atrophy: IQWiG Reports – Commission No S18-02. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) © IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care). 2020.

26. Park S, Lee H, Shin S, Lee ST, Lee KA, Choi JR. Analytical validation of the droplet digital PCR assay for diagnosis of spinal muscular atrophy. *Clin Chim Acta*. 2020;510:787-9.

27. Vidal-Folch N, Gavrilov D, Raymond K, Rinaldo P, Tortorelli S, Matern D, et al. Multiplex Droplet Digital PCR Method Applicable to Newborn Screening, Carrier Status, and Assessment of Spinal Muscular Atrophy. *Clin Chem*. 2018;64(12):1753-61.

28. Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, Shieh PB, Richardson R, Natarajan N, et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. *Muscle Nerve*. 2021;63(5):668-77.

29. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, et al. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med*. 2021;385(5):427-35.

30. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(4):284-93.

31. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, 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. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(11):842-56.

32. Finkel RSM, E.Darras, B. T.Connolly, A. M.Kuntz, N. L.Kirschner, J.Chiriboga, C. A.Saito, K.Servais, L.Tizzano, E.Topaloglu, H.Tulinius, M.Montes, J.Glanzman, A. M.Bishop, K.Zhong, Z. J.Gheuens, S.Bennett, C. F.Schneider, E.Farwell, W.De Vivo, D. C.Group, E. S. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(18):1723-32.

33. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(18):1713-22.

34. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, 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(1):42-52.

35. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2021;20(10):832-41.
36. Mercuri ED, B. T.Chiriboga, C. A.Day, J. W.Campbell, C.Connolly, A. M.Iannaccone, S. T.Kirschner, J.Kuntz, N. L.Saito, K.Shieh, P. B.Tulinus, M.Mazzone, E. S.Montes, J.Bishop, K. M.Yang, Q.Foster, R.Gheuens, S.Bennett, C. F.Farwell, W.Schneider, E.De Vivo, D. C.Finkel, R. S.Group, C. S. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(7):625-35.
37. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med*. 2022;28(7):1381-9.
38. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med*. 2022;28(7):1390-7.
39. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(11):754-9.
40. 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(9):810-7.
41. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, Shell R, Prior TW, McColly M, 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. *Pediatric Neurology*. 2019;98:39-45.
42. Coratti G, Cutrona C, Pera MC, Bovis F, Ponzano M, Chieppa F, et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):430.
43. Erdos J, Wild C. Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022;39:1-10.
44. Hjartarson HT, Nathorst-Böös K, Sejersen T. Disease Modifying Therapies for the Management of Children with Spinal Muscular Atrophy (5q SMA): An Update on the Emerging Evidence. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:1865-83.
45. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(3):197-207.
46. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(2):103-15.

47. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J, et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(2):145-58.
48. Glascock J, Sampson J, Connolly AM, Darras BT, Day JW, Finkel R, et al. Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(2):97-100.
49. Boardman FKS, C.Young, P. J. Newborn genetic screening for spinal muscular atrophy in the UK: The views of the general population. *Molecular Genetics & Genomic Medicine.* 2018;6(1):99-108.
50. Boardman FKY, P. J.Griffiths, F. E. Newborn screening for spinal muscular atrophy: The views of affected families and adults. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2017;173(6):1546-61.
51. Deng S, Lee BH, Cialfoni E. Parent Perceptions in Choosing Treatment for Infants With Spinal Muscular Atrophy Diagnosed Through Newborn Screening. *Journal of Child Neurology.* 2022;37(1):43-9.
52. Lawton SH, C.Archibald, A. D.McClaren, B. J.Metcalf, S. A. A mixed methods exploration of families' experiences of the diagnosis of childhood spinal muscular atrophy. *European Journal of Human Genetics.* 2015;23(5):575-80.
53. Rothwell E, Anderson RA, Swoboda KJ, Stark L, Botkin JR. Public attitudes regarding a pilot study of newborn screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A.* 2013;161a(4):679-86.
54. Wood MFH, S. C.Hache, L. P.Naylor, E. W.Abdel-Hamid, H. Z.Barmada, M. M.Dobrowolski, S. F.Stickler, D. E.Clemens, P. R. Parental attitudes toward newborn screening for Duchenne/Becker muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve.* 2014;49(6):822-8.
55. Chen E, Dixon S, Naik R, Noone JM, Buchenberger JD, Whitmire SM, et al. Early experiences of nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy: Results from a large survey of patients and caregivers. *Muscle & Nerve.* 2021;63(3):311-9.
56. Cruz RB, L.Wasnock, M.Nazarelli, A.Jarecki, J. Evaluating Benefit-risk Decision-making in Spinal Muscular Atrophy: A First-ever Study to Assess Risk Tolerance in the SMA Patient Community. *Clinical Therapeutics.* 2019;41(5):943-60.e4.
57. Weaver MSH, R.Hetzel, S.Patterson, K.Yuroff, A.Sund, S.Schultz, M.Schroth, M.Halanski, M. A. A Prospective, Crossover Survey Study of Child- and Proxy-Reported Quality of Life According to Spinal Muscular Atrophy Type and Medical Interventions. *Journal of Child Neurology.* 2020;883073819900463.
58. Blaschek A, Kölbl H, Schwartz O, Köhler C, Gläser D, Eggermann K, et al. Newborn Screening for SMA - Can a Wait-and-See Strategy be Responsibly Justified in Patients With Four SMN2 Copies? *J Neuromuscul Dis.* 2022.

# Bilaga 1. Kliniska behandlingsstudier av nusinersen, onamsemnogene och risdiplam

Tabell 1. Effekter på överlevnad eller överlevnad utan permanent ventilatorstöd och motoriska milstolpar. Studierna är grupperade efter typ av behandling.

Behandlingsstart <sup>1</sup>	Studie	Symtomdebut Medelvärde (95 % KI)	Jämförelse Uppföljningstid	Antal barn	Kopior av SMN2	Ålder vid behandlingsstart Medelvärde (spridning)	Resultat
	presymtomatisk	Nusinersen					
NURTURE (31)		-	Ingen (single-arm)  Median 2,9 år	Nusinersen: n=25	2: 60 % 3: 40 %	22 dagar (3–42)	Överlevnad, antal (%): 25/25 (100 %)  Motoriska milstolpar: Sitta utan stöd: 25/25 Gå med stöd: 23/25 Gå utan stöd: 22/25  Inga allvarliga avvikande händelser ansågs vara relaterade till behandlingen.

Tidig	ENDEAR (32)	Nusinersen: 7,9 veckor (2–18) Sham: 9,6 veckor (1–20)	Sham <sup>2</sup> 6 månader	Nusinersen: n=80 Sham: n=41	2: 100 %	Nusinersen: 23,4 veckor (7,4–34,6)  Sham: 25,9 veckor (4,3–34,4)	Överlevnad, antal (%): Nusinersen: 67/80 (84 %) Kontrollgrupp: 25/41 (61 %) HR (för ingen död) 0,37 (95 % KI, 0,18–0,77)  Motoriska milstolpar, (%): Nusinersen: 51 % Kontrollgrupp: 0 %  Allvarliga avvikande händelser: Nusinersen: 16 % Kontrollgrupp: 39 %
	EMBRACE (28)	Tidig (n=13) och sen (n=8) 5,1 månader (1,8–11)	Sham <sup>2</sup> 14 månader	Nusinersen: n=14 Sham: n=7	Nusinersen 2: 21 % 3: 79 %  Sham: 2: 57 % 3: 43 %	Nusinersen: 18,5 månader (15,3–53,3)  Sham: 16,7 månader (7,3–48,6)	Inga allvarliga avvikande händelser ansågs vara relaterade till behandlingen. HINE-2 motoriska milstolpar: Nusinersen: 79 % (52–92 %) Kontrollgrupp: 29 % (8–64 %)  Allvarliga avvikande händelser: Nusinersen: 64 % Kontrollgrupp: 43 %
	CHERISH (36)	Nusinersen: 10 månader (6–20) Sham: 11 månader (6–20)	Sham <sup>2</sup> 6 månader	Nusinersen: n=84 Sham: n=42	Nusinersen 2: 10 % 3: 88 % 4: 2 % Okänt: 2 %  Sham: 2: 10 % 3: 88 % 4: 2 %	Nusinersen: 4 år (2–9 år)  Sham: 3 år (2–7 år)	Inga allvarliga avvikande händelser ansågs vara relaterade till behandlingen. Förändring från baslinje i HFMSE poäng, least-squares mean (95 % KI): Nusinersen: 3,9 (3,0 till 4,9) Kontrollgrupp: -1 (-2,5 till 0,5)  Skillnad: 4,9 (3,1 till 6,7)  Allvarliga avvikande händelser: Nusinersen: 17 % Kontrollgrupp: 29 %

Onasemnogene							
Presymtomatisk	SPRINT (37, 38)	-	Ingen (single-arm)  Jämförelse med historisk kohort (40)  18 månader (för barn med 2 SMN2 kopior)  24 månader (för barn med 3 SMN2 kopior)	n=29  historisk kohort = 81	2: 48 % 3: 52 %	2 SMN2 kopior: 21 dagar (8–34) 3 SMN2 Kopior: 32 dagar (9–43)	Inga allvarliga avvikande händelser ansågs vara relaterade till behandlingen.  Överlevnad utan permanent ventilatorstöd, vid 18 månader: 29/29 (100 %) Historisk kohort: 26 %  Motoriska milstolpar: Sitta utan stöd (2 kopior): 14/14 Sitta utan stöd (3 kopior): 14/15 Stå utan stöd (2 kopior): 11/14 Stå utan stöd (3 kopior): 15/15 Gå utan stöd (2 kopior): 9/14 Gå utan stöd (3 kopior): 14/15  Inga patienter med SMA typ 1 i den historiska kohorten har uppnått dessa motoriska milstolpar.
	Tidig	START (33, 41)	Medelvärde Låg dos: 1,7 månader (1–3) Hög dos: 1,4 månader (0–3)	Låg vs hög dos  Jämförelse med historisk kohort (40)  2 år	Låg dos n= 3 Hög dos n=12	2: 100 %	Medelvärde Låg dos: 6,3 månader (5,9–7,2). Hög dos: 3,4 månader (0,9–7,9).  Inga allvarliga avvikande händelser ansågs vara relaterade till behandlingen. Överlevnad: 15/15 (100 %) Historisk kohort: 8 %  Motoriska milstolpar (hög dos): Sitta utan stöd för minst 30 sekunder: 9/12 Hålla huvudet utan stöd: 11/12 Kunde prata: 11/12

Tidig	STRIVE (30)	1,8 månader (1–3)	Ingen (single-arm)	n=22 historisk kohort = 23	2: 100 %	3,5 månader (2,7–5,3)	Inga patienter i den historiska kohorten har uppnått dessa motoriska milstolpar eller haft pratförmåga
			Jämförelse med historisk kohort (40)				Allvarliga avvikande händelser relaterade till behandlingen var avvikande laboratorievärden i form av förhöjda levervärden (transaminaser). Överlevnad utan permanent ventilatorstöd: 91 % (79–100 %) Historisk kohort: 26 % (8–44%)
Tidig	STRIVE-EU (35)	1,5 månader (1–2)	Ingen (single-arm)	n=33 historisk kohort = 23	2: 100 %	4,1 månader (3,0–5,2)	Sitta utan stöd för minst 30 s: 59 % (97,5 % KI 36–100) Historisk kohort: 0 %
			Jämförelse med historisk kohort (40)				Allvarliga avvikande händelser relaterade till behandlingen transaminasstegring, hydrocefalus, rhinovirus infektion, annan virusinfektion, matningssvårigheter, förhöjda natriumvärden, trombocytopeni och koagulationsavvikelse. Överlevnad utan permanent ventilatorstöd: 97 % (91–100 %) Historisk kohort: cirka 25%
			Barnen följdes upp tills de var minst 18 månader gamla				Sitta utan stöd för minst 10 s: 44 % (97,5 % KI, 26–100 %) Historisk kohort: 0 %
			Barnen följdes upp tills de var minst 14 månader gamla				Allvarliga avvikande händelser relaterade till behandlingen transaminasstegring, hydrocefalus, rhinovirus infektion,



							annan virusinfektion, matningssvårigheter, förhöjda natriumvärden, trombocytopeni och koagulationsavvikelse.
<b>Risdiplom</b>							
Tidig	FIREFISH, part 2 (29)	1,5 månader (1,0–3,0)	Ingen (single-arm)	n=41 historisk kohort = 30	2: 100 %	5,3 månader (2,2–6,9)	Överlevnad utan permanent ventilatorstöd: 85 % (70–93 %) Historisk kohort: 42 %
			Jämförelse med historisk kohort (17, 39)				Sitta utan stöd för minst 5 s: 29 % (16 – 46 %) Historisk kohort: 5%
			12 månader				HINE-2 motormilestone response: 78 % (62 – 89 %) Historisk kohort: 12 %
Sen	SUNFISH (34)	Medelvärde (SD) Risdiplom: 14,1 månader (8,4) Placebo: 18,5 månader (21,1)	Placebo 12 månader	Risdiplom n=120 Placebo n=60	Risdiplom 2: 3 % 3: 89 % 4: 8 %	Risdiplom: 9 år (2–25) Placebo: 9 år (2–24)	Vanligaste allvarliga händelserna var relaterade till andningssystemet. Ingen av dessa ledde till avbrytande av behandling. Least squares mean change from baseline in MFM32 total score (95 % KI): Risdiplom: 1,36 (0,61 to 2,11) Placebo: -0,19 (-1,22 to 0,84)
					Placebo 2: 1 % 3: 83 % 4: 13 % Okänt: 2 %		Behandlingskillnad: 1,55 (0,30 to 2,81)  Andel patienter med minst en allvarlig avvikande händelse: Risdiplom: 20 % Kontrollgrupp: 18 %
							Inga allvarliga avvikande händelser ansågs vara relaterade till behandlingen.

<sup>1</sup> Med avseende på symtomdebut

<sup>2</sup> Proceduren för “sham” (*Svenska*: bluff) bestod utav en nålprick på huden ovanför ländryggen och täcktes för av ett bandage för att ge sken av en lumbalpunktionsinjektion utförts.

## Bilaga 2. Deskriptiv information från publicerade screeningprogram för SMA

**Tabell 1. Beskrivning av publicerade screeningprogram för att detektera nyfödda med en homozygot deletion i SMN1 exon (se Tabell 2 i huvuddokumentet för tidsperiod och antal fall som identifierades)**

Region	Screeningtest	Behandlingsstrategi	Acceptans för behandling	Referens
Taiwan	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Extraherad DNA från torkad blodfläck med hjälp av kvantitativ PCR . Vid positivt utfall mättes antal kopior för SMN2 i samma blodfläck.</li> <li>2. Oklar kedja kring remittering</li> </ol>	<p><i>För nyfödda med 2 SMN2 kopior:</i> fick behandling direkt efter diagnos</p> <p><i>För nyfödda med 3 SMN2 kopior:</i> Följdes upp månadsvis för symtomdebut innan behandling påbörjades</p> <p><i>För nyfödda med 4 SMN2 kopior:</i> Utvärderades i öppenvården eller följdes upp via telefon var 4 till 6 månad</p>	Inga uppgifter rapporterade	Weng (2020) (14)
Tyskland	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Extraherad DNA från torkad blodfläck med hjälp av kvantitativ PCR.</li> <li>2. Vid positivt resultat remitterades barnen till behandlingscenter för SMA för konfirmering av diagnos och för att fastställa antal SMN2 kopior</li> </ol>	<p><i>För nyfödda med 2 eller 3 SMN2 kopior:</i> erbjöds behandling med nusinersen</p> <p><i>För nyfödda med 4 eller fler SMN2 kopior:</i> "watchful waiting"</p>	<p>4 familjer tackade nej till behandling. En familj erbjöds inte behandling pga avsaknad av tyskt medborgarskap. Restande 21 familjer tackade ja till behandling.</p> <p>En senare uppföljning av 7 obehandlade barn med 4 SMN2 kopior visade att 5 utvecklade tecken på sjukdomen mellan 1.5 och 4 års ålder (58)</p>	Vill (2021) (13)
Belgien	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Extraherad DNA från torkad blodfläck med hjälp av PCR. Vid positivt utfall</li> </ol>	<i>För nyfödda med 2 till 4 SMN2 kopior:</i> erbjöds behandling med nusinersen, onasemnogene eller risdiplam	Alla familjer som erbjöds behandling tackade ja (en familj tackade först nej men ändrade sig)	Boemer (2021) (10)

	<p>mättes antal kopior för SMN2 i samma blodfläck</p> <p>2. Vid positivt utfall remitterades barnen till specialistcentrum för neuromuskulära sjukdomar för vägledning och konfirmering av diagnos.</p>			
Australien	<p>1. Extraherad DNA från torkad blodfläck med hjälp av PCR. Vid positivt utfall mättes antal kopior för SMN2 i samma blodfläck (samt ett ytterligare konfirmerande test för de fall med 3 eller färre SMN2 kopior).</p> <p>2. Barn med SMA och 3 eller färre SMN2 kopior remitterades till specialistcentrum för neuromuskulära sjukdomar för vägledning och konfirmering av diagnos.</p>	<p><i>För nyfödda med 2 SMN2 kopior:</i> Erbjuds behandling</p> <p><i>För nyfödda med 3 SMN2 kopior:</i> Behandling är beroende av tillgängliga behandlingsalternativ. Tidig behandling förespråkas</p>	Inga uppgifter rapporterade	D'Silva (2022) (11)
New York	<p>1. Extraherad DNA från torkad blodfläck med hjälp av PCR. Vid positivt utfall mättes antal kopior för SMN2 i samma blodfläck</p> <p>2. Vid positivt utfall remitterades barnen till specialistcentrum för neuromuskulära sjukdomar för vägledning och konfirmering av diagnos.</p>	<p><i>För nyfödda med 2, 3 eller 4 SMN2 kopior:</i> erbjuds behandling med nusinersen eller onasemnogene</p> <p><i>För nyfödd med 5 SMN2:</i> inget erbjudande om behandling</p>	Alla familjer som erbjuds behandling tackade ja	Kay (2020) (12)
Wisconsin	<p>1. Extraherad DNA från torkad blodfläck med hjälp av multiplex real-time PCR test . Vid positivt utfall mättes antal kopior för SMN2 i samma blodfläck (samt ett ytterligare konfirmerande test).</p> <p>2. Vid positivt utfall (alla barn med SMA oavsett antal kopior på SMN2) remitterades barnen till specialistcentrum för neuromuskulära sjukdomar, för vägledning och konfirmering av diagnos.</p>	<p><i>För nyfödda med 2, 3 eller 4 SMN2 kopior:</i> erbjuds behandling med onasemnogene (ett barn fick nusinersen på grund av höga nivåer av AAV9 antikroppar)</p>	Alla familjer som erbjuds behandling tackade ja	Baker (2022) (9)

## Bilaga 3. Sökdokumentation

Litteratursökningen genomfördes den 10 juni 2020 med senaste uppdatering den 23 juni 2022. Den utfördes primärt i följande databaser:

- CINAHL (Ebsco)
- Cochrane Library (Wiley)
- Embase (Elsevier)
- Ovid MEDLINE(R) ALL
- Scopus (Elsevier)

Sökningarna genomfördes med ett sökblock bestående av kontrollerad vokabulär och fritextord för populationen spinal muskelatrofi samt mediciner som används för att behandla denna sjukdom. Sökningen är begränsad till språken engelska, svenska, danska och norska men ingen sökavgränsning har skett till studietyp eller publikationsår.

Kompletterande sökningar efter systematiska översikter har gjorts i databaserna Epistemonikos, Evidence search, International HTA Database och KSR Evidence. Sökning efter registerprotokoll har genomförts i ClinicalTrials.gov samt International Clinical Trials Registry Platform.

Sökstrategierna togs fram av en av SBU:s informationsspecialister i samverkan med sakkunniga och projektledaren. Litteratursökningen i databaser kompletterades med manuell genomgång av referenslistor i originalstudier och systematiska översikter.

### CINAHL via EBSCO 23 June 2022

#### Title: Spinal muscular atrophy

Search terms	Items found
<i>Population: Spinal muscular atrophy</i>	
1. (MH "Muscular Atrophy, Spinal")	808
2. TI spin* N5 musc* N5 atroph*	899
3. TI Werdnig N2 Hoffman	2
4. TI kugelberg N2 welander	5
5. TI (SMA or SMAI or SMA1 or SMAII or SMA2 or SMAIII or SMA3 or SMAIV or SMA4) and AB (musc* N5 atroph*)	53
6. TI ( ((infantile or juvenile) N3 "musc* atroph*") or "Dubowitz disease" or "kugelberg disease" )	19
7. TI ( Branaplan or "branaplan hydrochloride" or LMI070 or "LMI-070" ) OR AB ( Branaplan or "branaplan hydrochloride" or LMI070 or "LMI-070" )	0
8. TI ( Olesoxime or TRO19622 or "TRO 19622" ) OR AB ( Olesoxime or TRO19622 or "TRO 19622" )	7
9. TI ( Reldesemtiv or "CK-107" or CK107 ) OR AB ( Reldesemtiv or "CK-107" or CK107 )	3
10. TI ( Risdiplam or Evrysdi or "rg 7916" or rg7916 or "ro 7034067" or ro7034067 ) OR AB ( Risdiplam or Evrysdi or "rg 7916" or rg7916 or "ro 7034067" or ro7034067 )	19
11. TI ( Spinraza or Nusinersen or "ASO-10-27" or "ISIS 396443" or isis396443 or "ISIS-SMN(Rx)" or ISIS-SMNRx or "biib 058" or biib058 or ionis-smnrx ) OR AB ( Spinraza or Nusinersen or "ASO-10-27" or "ISIS 396443" or isis396443 or "ISIS-SMN(Rx)" or ISIS-SMNRx or "biib 058" or biib058 or ionis-smnrx )	182

12.	TI ( zolgensma* or "onasefnogene abeparvovec*" or "avxs 101" or avxs101 ) OR AB ( zolgensma* or "onasefnogene abeparvovec*" or "avxs 101" or avxs101 )	37
13.	TI (smn1* or smn2* or (smn* N1 ("1" or "2")))	32
14.	TI (survival* N3 ((motor* N1 neuron*) or motoneuron*))	0
<i>Combined sets</i>		
15.	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14	1,360
<i>Final result</i>		
	<b>S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14</b>	
16.		<b>1,335</b>
<b><i>Limiters - Language: Danish, English, Norwegian, Swedish</i></b>		

The final search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

**AB** = Abstract; **AU** = Author; **DE** = Term from the thesaurus; **KW** (Available in Academic Search Premiere / SocINDEX / PsycInfo) = Author keyword; **MH** = Exact Subject Heading from CINAHL Subject Headings; **MM** = Major Concept; **SU** = Searches for a part of or an entire subject heading; **TI** = Title; **TX** = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields; **ZC** = Methodology Index; \* = Truncation; " " = Citation Marks; searches for an exact phrase; # = replaces one or no letters; ? = replaces one letter; **N** = Near Operator (N) finds the words if they are a maximum of x words apart from one another, regardless of the order in which they appear.; **W** = Within Operator (W) finds the words if they are within x words of one another, in the order in which you entered them

Search terms	Items found
<i>Population: Spinal muscular atrophy</i>	
1. MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] this term only	77
2. MeSH descriptor: [SMN Complex Proteins] this term only	2
3. MeSH descriptor: [Spinal Muscular Atrophies of Childhood] this term only	27
4. MeSH descriptor: [Survival of Motor Neuron 1 Protein] this term only	5
5. MeSH descriptor: [Survival of Motor Neuron 2 Protein] this term only	7
6. (spin* NEAR/5 musc* NEAR/5 atroph*):ti	224
7. (werdnig NEAR/2 hoffman):ti	0
8. (kugelberg NEAR/2 welander):ti	0
9. ((SMA or SMAI or SMA1 or SMAII or SMA2 or SMAIII or SMA3 or SMAIV or SMA4) and (musc* NEAR/5 atroph*)):ti	64
10. (((infantile or juvenile) NEAR/3 (musc* NEXT/1 atroph*)) or "Dubowitz disease" or "kugelberg disease"):ti	15
11. (Branaplam or "branaplan hydrochloride" or LMI070 or "LMI-070"):ti,ab,kw	3
12. (Olesoxime or TRO19622 or "TRO 19622"):ti,ab,kw	30
13. (Reldesemtiv or "CK-107" or CK107):ti,ab,kw	23
14. (Risdiplam or Evrysdi or "rg 7916" or rg7916 or "ro 7034067" or ro7034067):ti,ab,kw	39
15. (Spinraza or Nusinersen or "ASO-10-27" or "ISIS 396443" or isis396443 or "ISIS-SMN(Rx)" or ISIS-SMNRx or "biib 058" or biib058 or ionis-smnrx):ti,ab,kw	70
16. (zolgensma* or "onasemnogene abeparvec*" or "avxs 101" or avxs101):ti,ab,kw	7
17. (smn1* or smn2* or (smn* NEAR/1 ("1" or "2"))):ti	5
18. (survival* NEAR/3 ((motor* NEAR/1 neuron*) or motoneuron*)):ti	2
<i>Final result</i>	
19. <b>(17-#18)</b>	<b>CDSR/3 Cochrane Protocols/1 CENTRAL/313</b>

The final search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

**:au** = Author; **MeSH** = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy; **this term only** = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy; **:ti** = Title; **:ab** = Abstract; **:kw** = Keyword; \* = Truncation; " " = Citation Marks; searches for an exact phrase; **CDSR** = Cochrane Database of Systematic Review; **Cochrane Protocols** = Protocols of systematic reviews registered in Cochrane Library; **CENTRAL** = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"; ? = replaces one letter; **NEAR/n** = Requests terms that are within 'n' words of each other in either direction; **NEXT/n** = Requests terms that are within 'n' words of each other in the order specified

## Embase via Elsevier 23 June 2022

## Title: Spinal Muscular Atrophy

Search terms	Items found
<i>Population: Spinal Muscular Atrophy</i>	
1. 'spinal muscular atrophy'/mj	5,110
2. 'hereditary spinal muscular atrophy'/mj	464
3. 'werdnig hoffmann disease'/mj	798
4. 'spinal muscular atrophy type 2'/mj	256
5. 'kugelberg welander disease'/mj	406
6. 'spinal muscular atrophy type 4'/mj	18
7. 'juvenile muscular atrophy'/mj	12
8. 'branaplam'/de	59
9. 'nusinersen'/de	1,302
10. 'olesoxime'/de	261
11. 'onasemnogene abeparovec'/de	538
12. 'reldesemtiv'/de	50
13. 'risdiplam'/de	263
14. 'survival motor neuron protein'/mj	612
15. 'survival motor neuron protein 1'/mj	313
16. 'survival motor neuron protein 2'/mj	250
17. 'smn1 gene'/mj	45
18. 'smn2 gene'/mj	46
19. (spin* NEAR/5 musc* NEAR/5 atroph*):ti	5,673
20. (werdnig NEAR/2 hoffman):ti	46
21. (kugelberg NEAR/2 welander):ti	126
22. (sma:ti OR smai:ti OR sma1:ti OR smaii:ti OR sma2:ti OR smaiii:ti OR sma3:ti OR smaiv:ti OR sma4:ti) AND ((musc* NEAR/5 atroph*):ti,ab,kw)	1,085
23. (((infantile OR juvenile) NEAR/3 'musc* atroph*'):ti) OR 'dubowitz disease':ti OR 'kugelberg disease':ti	280
24. branaplam:ti,ab,kw OR 'branaplan hydrochloride':ti,ab,kw OR lmi070:ti,ab,kw OR 'lmi-070':ti,ab,kw	22
25. olesoxime:ti,ab,kw OR tro19622:ti,ab,kw OR 'tro 19622':ti,ab,kw	120
26. reldesemtiv:ti,ab,kw OR 'ck-107':ti,ab,kw OR ck107:ti,ab,kw	24
27. risdiplam:ti,ab,kw OR evrysdi:ti,ab,kw OR 'rg 7916':ti,ab,kw OR rg7916:ti,ab,kw OR 'ro 7034067':ti,ab,kw OR ro7034067:ti,ab,kw	200
28. spinraza:ti,ab,kw OR nusinersen:ti,ab,kw OR 'aso 10 27':ti,ab,kw OR 'isis 396443':ti,ab,kw OR isis396443:ti,ab,kw OR 'isis-smn(rx)':ti,ab,kw OR 'isis smnrx':ti,ab,kw OR 'biib 058':ti,ab,kw OR biib058:ti,ab,kw OR 'ionis smnrx':ti,ab,kw	1,095
29. zolgensma*:ti,ab,kw OR 'onasemnogene abeparovec*':ti,ab,kw OR 'avxs 101':ti,ab,kw OR avxs101:ti,ab,kw	393
30. smn1*:ti OR smn2*:ti OR ((smn* NEAR/1 ('1' OR '2')):ti)	466
31. (survival* NEAR/3 ('motor* neuron*' OR motoneuron*)):ti	651
<i>Combined sets</i>	
32. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	9,522
<i>Final result</i>	
33. #32 NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	7,398



The final search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

**/de** = Term from the EMTREE controlled vocabulary; **/exp** = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy;  
**/mj** = Major Topic; **:ab** = Abstract; **:au** = Author; **:kw** = Author keyword ; **:ti** = Article Title; **:ti,ab** = Title or abstract; **\*** = Truncation; **' '** = Citation Marks; searches for an exact phrase; **NEAR/n** = Requests terms that are within 'n' words of each other in either direction; **NEXT/n** = Requests terms that are within 'n' words of each other in the order specified; **\$** = replaces one or no letters; **?** = replaces one letter

**Medline via OvidSP 23 June 2022**  
**Title: Spinal muscular atrophy**

Search terms	Items found
<i>Population: Spinal muscular atrophy</i>	
1. Muscular Atrophy, Spinal/	4520
2. SMN Complex Proteins/	895
3. Spinal Muscular Atrophies of Childhood/	1592
4. Survival of Motor Neuron 1 Protein/	1138
5. Survival of Motor Neuron 2 Protein/	706
6. nusinersen.rn.	298
7. olesoxime.rn.	37
8. risdiplam.rn.	31
9. zolgensma.rn.	33
10. (spin* adj5 musc* adj5 atroph*).ti,bt.	4091
11. (Werdnig adj2 Hoffman).ti,bt.	36
12. (kugelberg adj2 welander).ti,bt.	105
13. (SMA or SMAI or SMA1 or SMAII or SMA2 or SMAIII or SMA3 or SMAIV or SMA4).ti,bt. and (musc* adj5 atroph*).ab,kf.	407
14. (((infantile or juvenile) adj3 "musc* atroph*") or Dubowitz disease or kugelberg disease).ti,bt.	244
15. (Branaplam or branaplan hydrochloride or LMI070 or LMI-070).ti,bt,ab,kf.	12
16. (Olesoxime or TRO19622 or TRO 19622).ti,bt,ab,kf.	51
17. (Reldesemtiv or CK-107 or CK107).ti,bt,ab,kf.	7
18. (Risdiplam or Evrysdi or rg 7916 or rg7916 or ro 7034067 or ro7034067).ti,bt,ab,kf.	71
19. (Spinraza or Nusinersen or ASO-10-27 or ISIS 396443 or isis396443 or "ISIS-SMN(Rx)" or ISIS-SMNRx or "biib 058" or biib058 or ionis-smnrx).ti,bt,ab,kf.	534
20. (zolgensma* or onasemnogene abeparvovec* or avxs 101 or avxs101).ti,bt,ab,kf.	148
21. (smn1* or smn2* or (smn* adj1 ("1" or "2"))).ti,bt.	361
22. (survival* adj3 ((motor* adj1 neuron*) or motoneuron*)).ti,bt.	566
<i>Combined sets</i>	
23. or/1-22	7797
24. 23 not (animals not humans).sh.	7140
<i>Final result</i>	
25. <b>limit 24 to (danish or english or norwegian or swedish)</b>	<b>6275</b>

The final search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

**.ab.** = Abstract; **.ab.ti.** = Abstract or title; **.af.** = All fields; **.bt.** = Book title; **exp** = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy; **.fs.** = Floating sub-heading, does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy; **.kf.** = Author keyword; **.sh.** = Term from the Medline controlled vocabulary; **.ti.** = Title; **.xs.** = Floating sub-heading, includes terms found below this term in the MeSH hierarchy; **/** = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy; **\*** = Focus (if found in front of a MeSH-term); **\* or \$** = Truncation (if found at the end of a free text term); **.mp.** = Text, heading word, subject area node, title; **" "** = Citation Marks; searches for an exact phrase; **adjn** = Positional operator that lets you retrieve records that contain your terms (in any order) within a specified number (n) of words of each other; **?** = replaces one or no letters; **#** = replaces one letter

#### Scopus via Elsevier 23 June 2022

##### Title: Spinal Muscular Atrophy

Search terms	Items found
<i>Population: Spinal Muscular Atrophy</i> ((TITLE(spin* W/5 musc* W/5 atroph*) OR TITLE(werdnig W/2 hoffman) OR TITLE(kugelberg W/2 we- lander) OR TITLE((infantile or juvenile) W/3 "musc* atroph*") OR TITLE("Dubowitz disease" ) OR TITLE("kugelberg disease") OR TITLE(smn1* or smn2* or (smn* W/1 ("1" or "2"))) OR TITLE(survival* W/3 ((motor* W/1 neuron*) or motoneuron*))) OR ((TITLE(SMA or SMAI or SMA1 or SMAII or SMA2 or SMAIII or SMA3 or SMAIV or SMA4) AND TITLE-ABS-KEY(musc* W/5 atroph*)) OR ((TITLE-ABS- KEY(Branaplam or "branaplan hydrochloride" or LMI070 or LMI-070) or TITLE-ABS-KEY(Olesoxime or TRO19622 or "TRO 19622") or TITLE-ABS-KEY(Reldesemtiv or "CK-107" or CK107) or TITLE-ABS- KEY(Risdiplam or Evrysdi or "rg 7916" or rg7916 or "ro 7034067" or ro7034067) or TITLE-ABS- KEY(Spinraza or Nusinersen or "ASO-10-27" or "ISIS 396443" or isis396443 or "ISIS-SMN(Rx)" or ISIS- SMNRx or "biib 058" or biib058 or ionis-smnrx) OR TITLE-ABS-KEY(zolgensma* or "onasemnogene abeparvovec*" or "avxs 101" or avxs101))) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE,"English" ) OR LIMIT-TO ( LANGUAGE,"Swedish" ) OR LIMIT-TO ( LANGUAGE,"Danish" ) OR LIMIT-TO ( LANGUAGE,"Norwegian" ) ) )	<b>5,663</b>

The final search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

**TITLE-ABS-KEY** = Title or abstract or keywords; **ALL** = All fields; **PRE/n** = "precedes by". The first term in the search must precede the second by a specified number of terms (n).; **W/n** = "Within". The terms in the search must be within a specified number of terms (n) in any order.; **\*** = Truncation; **" "** = Citation Marks; searches for a phrase; **?** = replaces one letter; **LIMIT-TO (SRCTYPE, "j"** = Limit to source type journal; **LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar"** = Limit to document type article; **LIMIT-TO (DOCTYPE, "re"** = Limit to document type review

**Title: Spinal Muscular Atrophy**

Search terms	Items found
<p><i>Population: Spinal Muscular Atrophy</i></p> <p>title:(spin* AND musc* AND atroph*) OR title:(Werdnig AND Hoffman) OR title:(kugelberg AND we- lander) OR title:(SMA OR SMAI OR SMA1 OR SMAII OR SMA2 OR SMAIII OR SMA3 OR SMAIV OR SMA4) OR title:((infantile OR juvenile) AND "musc* atroph*") OR title:("Dubowitz disease" OR "kugel- berg disease") OR (title:(Branaplam or "branaplan hydrochloride" or LMI070 or "LMI-070") OR ab- stract:( Branaplam or "branaplan hydrochloride" or LMI070 or "LMI-070")) OR (title:(Olesoxime or TRO19622 or "TRO 19622") OR abstract:( Olesoxime or TRO19622 or "TRO 19622")) OR (ti- tle:(Reldesemtiv or "CK-107" or CK107) OR abstract:( Reldesemtiv or "CK-107" or CK107)) OR (ti- tle:(Risdiplam or Evrysdi or "rg 7916" or rg7916 or "ro 7034067" or ro7034067) OR abstract:(Risdiplam or Evrysdi or "rg 7916" or rg7916 or "ro 7034067" or ro7034067)) OR (title:(Spinraza OR Nusinersen OR ASO-10-27 OR "ISIS 396443" OR isis396443 OR "ISIS-SMN(Rx)" OR ISIS-SMNRx OR "biib 058" OR biib058 OR ionis-smnrx) OR abstract:(Spinraza OR Nusinersen OR ASO-10-27 OR "ISIS 396443" OR isis396443 OR "ISIS-SMN(Rx)" OR ISIS-SMNRx OR "biib 058" OR biib058 OR ionis-smnrx)) OR (title:(zolgensma* OR "onasemnogene abeparovec*" OR "avxs 101" OR avxs101) OR abstract:(zolgensma* OR "onasemnogene abeparovec*" OR "avxs 101" OR avxs101)) OR title:(smn1* OR smn2* OR "smn 1" OR "smn 2") OR title:(survival* AND ("motor* neuron*" OR motoneuron*))</p> <p>Publication Type: Systematic Review</p>	<b>56</b>

**The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of ab-  
stracts.**

- title = Title**
- abstract = Abstract**
- \* = Truncation**
- “ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase**

**Evidence Search 9 March 2022**  
**Title: Spinal Muscular Atrophy**

Search terms	Items found
<p><i>Population: Spinal Muscular Atrophy</i></p> <p>"spinal muscular atrophy" OR Spinraza OR Nusinersen OR zolgensma OR "onasemnogene abepar- ovec" OR Branaplam OR Olesoxime OR Reldesemtiv OR Risdiplam OR Evrysdi</p>	<p>Systematic Reviews – 30 Health Tech- nology As- sessments – 3</p>

**The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of ab-  
stracts.**

- “ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase**

**International HTA Database 23 June 2022**  
**Title: Spinal Muscular Atrophy**

Search terms	Items found
<p><i>Population: Spinal Muscular Atrophy</i></p> <p>(Muscular Atrophy, Spinal)[mh] OR (SMN Complex Proteins)[mh] OR (Spinal Muscular Atrophies of Childhood)[mh] OR (Survival of Motor Neuron 1 Protein)[mh] OR (Survival of Motor Neuron 2 Protein)[mh] OR (spinal muscular atrophy)[Title] OR (Werdnig OR Hoffman OR kugelberg OR welander OR Dubowitz)[Title] OR (SMA OR SMAI OR SMA1 OR SMAII OR SMA2 OR SMAIII OR SMA3 OR SMAIV OR SMA4)[Title] OR (infantile muscular atrophy)[Title] OR (infantile neurogenic muscle atrophy)[Title] OR (infantile progressive muscular atrophy)[Title] OR (juvenile progressive muscular atrophy)[Title] OR (Branaplam)[Title] OR (Branaplam)[abs] OR (Olesoxime)[Title] OR (Olesoxime)[abs] OR (Reldesemtiv)[Title] OR (Reldesemtiv)[abs] OR (Risdiplam OR Evrysdi)[Title] OR (Risdiplam OR Evrysdi)[abs] OR (Spinraza OR Nusinersen)[Title] OR (Spinraza OR Nusinersen)[abs] OR (zolgensma)[Title] OR (zolgensma)[abs] OR (onasemnogene abeparovvec)[Title] OR (onasemnogene abeparovvec)[abs] OR (smn1 OR smn2)[Title] OR (survival of motor neuron)[Title] OR (survival of motoneuron)[Title]</p>	19

**The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.**

**[abs] = Abstract**  
**[mh] = Medical Subject Headings**  
**[Title] = Title**

**KSR Evidence 23 June 2022**  
**Title: Spinal Muscular Atrophy**

Search terms	Items found
<p><i>Population: Spinal Muscular Atrophy</i></p> <p>26. spin* AND musc* AND atroph* [title] 35</p> <p>27. Werdnig AND Hoffman [title] 0</p> <p>28. kugelberg AND welander [title] 0</p> <p>29. SMA OR SMAI OR SMA1 OR SMAII OR SMA2 OR SMAIII OR SMA3 OR SMAIV OR SMA4 [title] 8</p> <p>30. (infantile OR juvenile) AND "musc* atroph*" [title] 0</p> <p>31. "Dubowitz disease" OR "kugelberg disease" [title] 0</p> <p>32. Branaplam or "branaplan hydrochloride" or LMI070 or "LMI-070" 0</p> <p>33. Olesoxime or TRO19622 or "TRO 19622" 1</p> <p>34. Reldesemtiv or "CK-107" or CK107 0</p> <p>35. Risdiplam or Evrysdi or "rg 7916" or rg7916 or "ro 7034067" or ro7034067 2</p> <p>36. Spinraza OR Nusinersen OR ASO-10-27 OR "ISIS 396443" OR isis396443 OR "ISIS-SMN(Rx)" OR ISIS-SMNRx OR "biib 058" OR biib058 OR ionis-smnrx [all text] 18</p> <p>37. zolgensma* OR "onasemnogene abeparovvec*" OR "avxs 101" OR avxs101 [all text] 7</p> <p>38. smn1* OR smn2* OR "smn 1" OR "smn 2" [title] 0</p> <p>39. survival* AND ("motor* neuron*" OR motoneuron*) [title] 0</p> <p><i>Final result</i></p> <p>40. <b>#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14</b> <b>40</b></p>	

The final search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[all text] = All text  
[title] = Title

**ClinicalTrials.gov 23 June 2022**  
**Title: Spinal Muscular Atrophy**

Search terms	Items found
<i>Population: Spinal Muscular Atrophy</i> <b>(AREA[ConditionSearch] ( spinal muscular atrophy OR Werdnig OR Kugelberg OR SMA OR SMAI OR SMA1 OR SMAII OR SMA2 OR SMAIII OR SMA3 OR SMAIV OR SMA4 OR infantile muscular atrophy OR juvenile muscular atrophy OR infantile neurogenic muscle atrophy OR infantile progressive muscular atrophy OR juvenile progressive muscular atrophy )) OR (AREA[InterventionSearch] ( Spinraza OR Nusinersen OR zolgensma* OR onasemnogene abeparovvec OR Branaplam OR Olesoxime OR Reldesemtiv OR Risdiplam OR Evrysdi ))</b>	<b>248</b>

The search was performed in the Expert Search mode

The final search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

**International Clinical Trials Registry Platform 23 June 2022**  
**Title: Spinal Muscular Atrophy**

Search terms	Items found
<i>Population: Spinal Muscular Atrophy</i> <b>spinal muscular atrophy OR Werdnig OR Kugelberg OR SMA OR SMAI OR SMA1 OR SMAII OR SMA2 OR SMAIII OR SMA3 OR SMAIV OR SMA4 OR infantile muscular atrophy OR juvenile muscular atrophy OR infantile neurogenic muscle atrophy OR infantile progressive muscular atrophy OR juvenile progressive muscular atrophy OR Spinraza OR Nusinersen OR zolgensma* OR onasemnogene abeparovvec OR Branaplam OR Olesoxime OR Reldesemtiv OR Risdiplam OR Evrysdi</b>	<b>411</b>

The final search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstract