

Fagudvalgets afrapportering af data for nusinersen og indstilling om revurdering af anbefalingen

April 2020

Baggrund

På rådsmødet den 25. september 2019 besluttede Rådet og fagudvalget at gå sammen om at efterlyse flere data, som kan belyse effekt og bivirkninger af nusinersen (Spinraza) hos de større børn og voksne, som ikke i dag er omfattet af Medicinrådets anbefaling.

Baggrunden var bl.a., at der ifølge oplysninger fra Biogen i september 2019 var over 8.400 patienter i behandling med Spinraza på verdensplan [1]. Spinraza har været markedsført i USA siden december 2016 og i Europa siden juni 2017, og der er på nuværende tidspunkt patienter, som har været behandlet i op til 3 år. Samtidig fandt Rådet og fagudvalget det relevant at undersøge, om der er publiceret opfølgingsdata fra de tidligere randomiserede studier. Opfølgningstiden ved tidspunktet for Medicinrådets anbefaling var for de studier lidt over 1 år.

Det blev aftalt, at når fagudvalget vurderede, at der er tilstrækkelige data til at belyse de ubesvarede spørgsmål, vil Rådet diskutere, om sagen skal tages op på ny.

Fagudvalget vurderer nu, at der er indsamlet tilstrækkelige nye data, og indstiller derfor, at Medicinrådet revurderer anbefalingen for nusinersen. Ét fagudvalgsmedlem kunne ikke tilslutte sig denne indstilling.

I det følgende gennemgås fremgangsmåden og resultatet af fagudvalgets dataindsamling samt fagudvalgets konklusion og indstilling.

Metode

Fremgangsmåde

Fagudvalget har anvendt følgende fremgangsmåde for dataindsamlingen:

- Litteratursøgning efter nyere publicerede data
- Gennemgang af konferenceabstracts
- Kontakt til kollegaer i andre lande, som fagudvalget kender via deres faglige netværk.

Litteratursøgning

Litteratursøgninger er løbende foretaget ved simple søgninger i Pubmed og CENTRAL med søgeordene: *nusinersen OR Spinraza* (Seneste søgning er foretaget den 23. marts 2020 kl. 8.00).

Gennemgang af konferenceabstracts

Fagudvalget har indsamlet abstracts, som man har kendskab til via fx egen kongresdeltagelse, og kontaktet forfatterne for adgang til data fra studierne i form af poster eller kongrespræsentationen. Biogen har herudover bidraget med en liste over udvalgte abstracts præsenteret på internationale kongresser fra 2017 til den 30. september 2019. Fagudvalget har gennemgået listen og udvalgt de abstracts, hvor effekten af nusinersen hos patienter med SMA type 2 og 3 var belyst.

Kontakt til kollegaer i andre lande

De lande, som fagudvalget har kontaktet via deres kollegiale netværk, er valgt ud fra, at patienter med SMA type 2 og 3 har haft adgang til behandlingen med nusinersen i mindst 1 år. Dette drejer sig om følgende lande: Belgien, Holland, USA, Tyskland, Frankrig, Italien og Norge.

Inklusionskriterier

Patienter med type 2 og 3 – særligt alder > 6 år, da de i praksis ikke er omfattet af Medicinrådets anbefaling pga. kriteriet om max 4 års sygdomsvarighed.

Studierne er udvalgt efter følgende kriterier:

- Der er rapporteret selvstændige data for patienter med SMA type 2 eller 3.
- Der er rapporteret kliniske effektmål målt på en valideret skala (fx HFSME, RULM, 6MWT).
- Data for min. et års opfølgning.

Da der blev fundet meget få studier af voksne, blev det besluttet også at medtage studier med kun 10 måneders opfølgning.

Eksklusionskriterier

- Case reports
- Upublicerede data (abstracts), hvis data indgår i en senere fagfællebedømt publikation.

Resultater

Der blev fundet i alt syv nye publicerede artikler, hvoraf de to blev ekskluderet. Et Cochranereview fra 2020 blev ekskluderet, fordi der ikke var medtaget nye data [2]. Et studie af 12 patienter med SMA type 3 blev ekskluderet, da opfølgningstiden kun var 6 måneder [3].

Fagudvalget har fået adgang til data fra seks conferenceabstracts samt fortrolige data fra Belgien. Fagudvalget afventer i skrivende stund flere detaljer om data fra Holland. En samlet oversigt ses nedenfor. Fagudvalget har desuden taget kontakt til kollegaer i USA, Tyskland, Frankrig, Italien og Norge, men disse kunne (eller ønskede) ikke aktuelt at dele deres data med Medicinrådet.

Tabel 1: Oversigt over nye studier

Kilde	Population #	SMA type	Opfølgningstid	Status
Børn og unge				
Darras 2019 [4] CHERISH-SHINE	125 børn: 2-9 år	2	3,2 år	Kongresposter ANN 2019
Birsak 2019 [5] Østrig	8 børn: 3-13 år	3	6-22 mdr.	Kongresposter WMS 2019
Wahlgren 2019 [6] Sverige	36 børn: 1- 18 år	2 og 3	9-14 mdr.	Kongresposter WMS 2019
Kichula 2019 [7] USA	45 børn og unge: ca. 1-18 (36)* år	2 og 3	12 mdr.	Kongresposter ANN 2019
Scheljmans 2020 [8] Holland	45 børn	2 og 3a	18 mdr.	Kongrespræs. SMA EU 2020
Større børn, unge og voksne				
Delstance 2020 [9] Belgien	9 børn og voksne: 10-51 år	2 og 3	13 mdr.	Fortrolige Data-on-file

Veerapandiyam 2020 [10] USA	11 børn og voksne: 12-52 år	2 og 3	17,4 mdr. (4-26)	Publiceret artikel
Voksne				
Walter 2019 [11] Tyskland	17 voksne: 18-59 år	3	10 mdr.	Publiceret Artikel
Kessler 2020 [12] Tyskland	10 voksne: 18-51 år	3	10 mdr.	Publiceret artikel
Drory 2019 [13] Israel	18 voksne: 19-68 år	2 og 3	10 mdr.	Kongrespræs. ANN 2019
Hagenacker 2020 [20] Tyskland	57^ voksne: 16-59 år	2 og 3	14 mdr.	Publiceret artikel
Jockmann 2020 [21] Tyskland	7 voksne: 20-68 år	2 og 3	10 mdr.	Publiceret artikel

Kun de patienter med SMA type 2 og 3, som der er data for ved den angivne opfølgningstid er medtaget i oversigten

*Gennemsnitsalder (SD) 9,0 år (+8,2) for patienter med SMA type 2 og 9,5 år (+5,3) for SMA type 3. Kun 3 patienter var over 18 år

^Studiet inkluderer i alt 173 patienter, hvoraf 61 er behandlet i 14 mdr. 4 patienter blev ekskluderet pga. manglende baseline-værdier.

Da studierne primært er opdelt i hhv. børn/unge og voksne (som typisk har haft længere sygdomsvarighed), har fagudvalget fundet det hensigtsmæssigt at opdele gennemgangen af data i disse to populationer. Data fra studier, som er en blanding af børn og voksne, vil blive rapporteret i det omfang, der er separate data rapporteret for de to grupper.

Børn og unge

SMA type 2:

Studier: I de fire studier, hvor der indgår børn og unge med SMA type 2, er effekten rapporteret på funktionsskalaen HFSME [4,6,7,8]. I litteraturen rapporterer man almindeligvis 3 point som mindste klinisk relevante forskel [14].

Den gennemsnitlige forbedring var i alle fire studier ca. 4-5 point ift. baseline [4,6,7,8]. Det svarer til den forbedring, der blev målt i det oprindelige randomiserede studie. Pga. manglende kontrolgruppe skal forbedring ift. baseline ses i lyset af et forventet fald uden behandling (se bilag 1). I opfølgingsstudiet CHERISH-SHINE var den gennemsnitlige forbedring ift. baseline 3,7 point efter 3,2 års behandling med nusinersen. Til sammenligning vil man forvente et fald på 2-4 point uden behandling [15,16].

Veerapandiyam et al. omfatter tre unge med SMA type 2 (16-17 år). Effekten er rapporteret på funktionsskalaen RULM, der måler armfunktionen og er mere sensitiv overfor ændringer hos personer med SMA type 2 (ingen gangfunktion). Almindeligvis betragtes en stigning > 2 point som klinisk relevant. Effektmålet indgik ikke i Medicinrådets oprindelige protokol. De tre unge opnåede forbedringer i RULM-score på mellem 3 og 8 point efter 12-23 mdr. behandling [10].

Fortrolige data fra Belgien for to børn fremgår af bilag 2 [9].

Alder og sygdomsvarighed ved behandlingsstart

De nye data for børn og unge med SMA type 2 bekræfter, at sygdomsvarigheden har betydning for effekten [4,6,7].

Data fra Sverige og USA viser, at stort set alle børn under 6 år (og max 4 års sygdomsvarighed) opnåede mere end 3 point forbedring i HFSME. I gruppen af børn over 6 år var der få, der oversteg 3 point [6,7].

I opfølgingsstudiet CHERISH SHINE, hvor der indgår 125 patienter fra det oprindelige studie, var den gennemsnitlige ændring i HFSME efter ca. 2 års behandling:

- + 8,6 point ved alder < 3,69 år
- + 3 point i aldersgruppen 3,69-4,92 år
- -2 point ved alder > 4,92 år.

I modsætning til HFSME stabiliserede RULM sig i den ældste gruppe (< 3,69 år: 7,9. 3,69-4,92 år: 3,4. > 4,92 år: 0,6) [4].

SMA type 3:

Studier: I fire studier af børn og unge var der en gennemsnitlig forbedring på HFSME på ca. 5 point [5,6,7,8], hvilket er på niveau med den forbedring, man ser i studierne med børn og unge med SMA type 2.

Et studie fra Østrig med 8 børn har målt effekten ved 6 min. gangtest (6MWT) hos de 7 børn, som havde bevaret gangfunktion. En forbedring på 30 meter er den mindste forskel, der er korreleret til en klinisk relevant forbedring. I studiet opnåede 3 ud af de 7 børn en forbedring på mere end 30 meter. Den gennemsnitlige forbedring for alle 7 børn var 35 meter (-4 til 95 meter) [5]. Resultatet skal holdes op mod en forventet spontan stigning på 9,8 meter i den yngste aldersgruppe og et fald på -20,8 meter i den ældste aldersgruppe (uddybet i bilag 1) [17].

Alder og sygdomsvarighed ved behandlingsstart

I studiet fra USA indgår i alt 45 patienter i aldersspektret fra ca. 18 måneder til 22 år, heraf 21 med SMA type 2 og 24 med SMA type 3. I en samlet analyse for SMA type 2 og 3 opnåede 14 børn med alder under 5,55 år i gennemsnit 9 point forbedring i HFSME efter 12 måneder, og alle forbedrede sig mere end 3 point. De 31 børn og unge, som var ældre end 5,55 år, opnåede i gennemsnit 1,9 point forbedring. Heriblandt var dog en stor del, som opnåede 3 point eller mere [7]. Der er ingen oplysninger om sygdomsvarighed i studiet.

Der er ikke vist den samme korrelation mellem alder og effekt ved SMA type 3, som man ser ved SMA type 2. Da der ved SMA type 3 er et længere aldersspænd, hvor sygdommen kan debutere, vurderer fagudvalget, at man ikke kan anslå sygdomsvarigheden ud fra patientens alder på samme måde som ved SMA type 2.

Voksne

SMA type 2:

Studier: Der er fundet to studier med resultater for voksne med SMA type 2 [20,21].

I studiet af Hagenacker et al indgik 45 patienter med SMA type 2, hvoraf 20 havde modtaget behandling i mindst 14 måneder. Der var en signifikant gennemsnitlig forbedring i HFSME efter 14 måneder (n = 20) på 1,1 point [0,4; 1,7]. Det skal ses ift., at man ubehandlet ville forvente et gennemsnitligt fald på ca. 0,4 point. [15]. En ud af de 20 patienter opnåede en forbedring på mere end 3 point. Der var også en signifikant gennemsnitlig forbedring i RULM på 1,6 point [0,7; 2,5] [20].

I studiet af Jockmann et al indgik 4 patienter med SMA type 2 i alderen 22 til 57 år. To af de fire patienter (alder 22 og 31 år) opnåede forbedringer i HFSME (hhv. 6 og 5 point) og også markante forbedringer i RULM (16 og 11 point) efter 14 måneders behandling. Der var ingen ændring for de to sidste patienter (alder 50 og 57 år). Begge havde en baseline HFSME-score på 0 [21].

SMA type 3:

Studier: Der er fundet fire studier med resultater for voksne med SMA type 3.

Studiet af Walter et al. inkluderede 17 patienter i alderen 18-59 år (sygdomsvarighed 6-53 år) med 10 måneders opfølgning. HFSME var i gennemsnit uændret, og 5 ud af de 17 patienter opnåede en forbedring på > 3 point. Data for de 11 ambulante patienter, som gennemførte 6MWT, viste en gennemsnitlig forbedring på 8,25 meter. Heriblandt opnåede 7 af 11 patienter en forbedring på over 30 meter [11]. Resultaterne, som er nået på 10 måneder, skal ses ift. et forventet årligt fald i 6MWT på 9,7 meter og et fald i HFSME på ca. 0,5 point [15].

I studiet af Hagenacker et al indgik 77 voksne med SMA type 3, hvoraf 38 havde modtaget behandling i mindst 14 måneder, og 37 havde fået målt HFSME. Efter 14 måneders behandling med nusinersen var der en signifikant gennemsnitlig (n = 37) forbedring i HFSME på 4,2 point [2,7; 5,7]. Ubehandlet vil man i gennemsnit forvente ingen ændring eller et meget lille fald i denne aldersgruppe. 15 ud af de 37 (41 %) opnåede en forbedring på mere end 3 point og 5 patienter (14 %) opnåede en forbedring på over 10 point. De 5 patienter med bedst effekt var i alderen 28-59 år. To var non-ambulante og tre var ambulante. Der var også en signifikant gennemsnitlig forbedring i RULM (n = 38) på 0,7 point [0,2; 1,3]. De 25 patienter, som gennemførte 6MWT efter 14 måneder, øgede i gennemsnit deres gangdistance signifikant med 46 meter, [25,4; 66,6] [20]. Hos ubehandlede patienter vil man til sammenligning forvente et fald på ca. 11 meter [17].

I studiet af Jockmann et al indgik tre patienter med SMA type 3. En 68-årig patient opnåede en betydelig forbedring efter 10 måneder i både HFSME (+17 point) og RULM (+20 point), mens de to sidste ikke opnåede kliniske relevante ændringer [21].

I de belgiske data indgik 6 voksne patienter med SMA type 3. Data er fortrolige (se bilag 2) men synes i tråd med de øvrige data [9].

Alder og sygdomsvarighed ved behandlingsstart

Der er ikke fundet korrelation mellem alder og effekt hos voksne, når resultaterne for SMA type 2 og 3 opgøres samlet. Det er heller ikke forventeligt, da det generelt er patienter med mange års sygdom. Det er værd at bemærke, at der er flere patienter ældre end 45 år med SMA type 3, som opnår betydelige forbedringer [20,21].

Tilbagemeldinger med erfaringer fra øvrige lande

Magnhild Rasmussen, som behandler børn og unge med SMA i Norge, har sendt en kort opsummering af deres erfaringer med at behandle 21 børn over 6 år. Resultaterne er fortrolige og forventes senere publiceret (se bilag 2) men synes at være i tråd med de øvrige data for SMA type 2 og 3.

Diskussion

Resultaterne for børn og unge med SMA type 2 og 3 tyder i gennemsnit på en lille forbedring i funktionsniveau.

Resultater for voksne med SMA type 2 viser i gennemsnit en lille forbedring, men enkelte patienter opnår klinisk relevante forbedringer på HFSME eller RULM.

Resultater for voksne med SMA type 3 viser i gennemsnit små eller ingen ændringer ift. baseline i ét studie men klinisk relevante forbedringer i et andet studie, og en væsentlig del af patienterne opnår betydelige forbedringer. Det gælder både yngre og ældre patienter.

Der er overvejende tale om ukontrollerede data med et relativt lille patientgrundlag. Effekten i de ukontrollerede studier skal ses i lyset af, at SMA er en progredierende sygdom, hvorfor selv en lille forbedring eller uændret status kan være klinisk relevant set ift. sygdommens spontane forløb. En af udfordringerne hermed er, at sygdommens spontanforløb i de respektive SMA-typer og aldersgrupper er forskellig. Fagudvalget har ved gennemgang af data derfor så vidt muligt forsøgt at sammenholde resultaterne med data fra en sammenlignelig historisk kontrolgruppe. Udover forskelle i alder og SMA-type ses der stor variation såvel inden for grupperne som hos den enkelte patient, og sygdomsprogressionen er ikke lineær over tid. I nogle tilfælde forbliver patienternes score på funktionskalaen stabil over længere tid, og nogle oplever endda midlertidigt forbedringer. Resultaterne for nusinersens effekt ift. en historisk kontrolgruppe skal derfor tolkes med forsigtighed.

En del data stammer fra conferenceabstracts (ikke fagfællebedømt), og det er sjældent oplyst, hvordan patienterne er allokeret til behandlingen (fx er der rapporteret data for alle patienter, som har modtaget min. 1 dosis, er der patienter, der er valgt fra? Etc.).

Fagudvalgets Konklusion

Børn og unge med SMA type 2:

- Tilgængelige data for børn under 6 år bekræfter de tidligere positive resultater.
- Tilgængelige data for børn over 6 år viser ikke solide gennemsnitlige forbedringer på motoriske skalaer over kort tid men udelukker ikke en mulig stabilisering, når resultaterne sammenholdes med det forventede spontanforløb af sygdommen, hvor der gennemsnitligt ses et fald. Enkelte børn opnår en lille forbedring.

Børn og unge med SMA type 3:

- Effektstørrelsen målt med HFSME hos børn og unge med SMA type 3 synes i gennemsnit at være på niveau med effektstørrelsen målt hos børn og unge med SMA type 2.
- Børn under 6 år med SMA type 3 synes i gennemsnit at opnå større effekt, men en del børn og unge over 6 år opnår også betydelige effekter målt på HFSME eller 6MWT.

Voksne:

- Effekten hos voksne med SMA type 2 er i gennemsnit signifikant, men lille. Enkelte patienter opnår klinisk relevante forbedringer på HFSME eller RULM.
- SMA type 3 hos voksne progredierer langsomt, og grundet den ofte korte opfølgningstid er det ikke altid muligt at konkludere, om resultaterne er udtryk for en stabilisering af sygdommen. Det nyeste studie viser dog i gennemsnit en signifikant og klinisk relevant forbedring hos voksne med SMA

type 3 efter 14 måneders behandling, og der er patienter, som opnår betydelige effekter på HFSME eller 6MWT.

Fagudvalgets indstilling til Medicinrådet

Fagudvalget indstiller, at Medicinrådet revurderer anbefalingen for patienter med SMA type 2 og 3.

Fagudvalget bemærker, at real world data for børn og unge med SMA type 2 bekræfter den effekt på HFSME, man tidligere har set i det randomiserede studie. Data bekræfter også, at der er størst forbedring ved tidligt indsættende behandling men viser også, at der er større børn og unge med længere sygdomsvarighed, der opnår en forbedring eller stabilisering af de motoriske funktioner.

For SMA type 3, hvor der ikke findes randomiserede studier, bemærker fagudvalget, at real world data viser forbedringer på både HFSME og gangdistance. Der er i gennemsnit en tendens til større effekt ved tidlig indsættende behandling (mindre tydelig end ved SMA type 2), men der er også voksne, som opnår betydelige forbedringer.

Fagudvalget bemærker, at de fleste studier er upublicerede og omfatter et forholdsvist lille patientgrundlag, men at resultaterne fra de forskellige lande peger i samme retning.

Fagudvalget vurderer derfor, at der er belæg for, at der er patienter i Danmark med SMA type 2 og 3, som vil kunne opnå betydelig effekt, hvis de får tilbudt behandling med nusinersen. Fagudvalget indstiller derfor, at Medicinrådet revurderer anbefalingen for patienter med SMA type 2 og 3.

Ét fagudvalgsmedlem kunne ikke tilslutte sig fagudvalgets indstilling.

Referencer

1. Press release from Biogen. 18. september 2019. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-advances-spinal-muscular-atrophy-sma-clinical-research>
2. Wadman R, van der Pol LW, Bosboom WM et al. Drug Treatment for Spinal Muscular Atrophy Types II and III. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 Jan 6
3. Faravelli I, Meneri M, Saccomanno D et al. Nusinersen Treatment and Cerebrospinal Fluid Neurofilaments: An Explorative Study on Spinal Muscular Atrophy Type 3 Patients. *J Cell Mol Med* 2020 Feb 7[Online ahead of print]
4. Darras et al. Interim Report on the Safety and Efficacy of Longer-term Treatment With Nusinersen in Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): Results From the SHINE Study. Poster presented at the American Academy of Neurology – Annual meeting. May 2019
5. Birsak T, Ille A, Weiss S et al. Nusinersen improves motor function in ambulatory SMA III patients. Poster presented at the World Muscle Society Congress 2019
6. Wahlgren L, Henriksson I, Alberg L. Experiences from a 12 month period of treatment with nusinersen on motor function in Swedish patients with spinal muscular atrophy. Poster presented at the World Muscle Society Congress 2019
7. Kichula EA et al. Single site outcomes with nusinersen treatment. Poster presented at the American Academy of Neurology – Annual meeting. May 2019
8. Scheljmans et al. One year follow up on treatment with intrathecal nusinersen and its effect on motor, respiratory and bulbar function in children with type 1B-3a. Abstract (oral presentation) at the 2nd International Scientific Congress. SMA Europe. Feb 2020
9. Delstance S. Belgium Data-on-file received in feb 2020
10. Veerapandiyan A, Eichinger K, Guntrum D et al. 2 Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle and Nerve* 2020; Jan 16
11. Walter MC, Wenninger S, Thiele S et al. Safety and Treatment Effects of nusinersen in longstanding adults 5q-SMA positive type 3: A prospective observational study. *J Neuromuscul Dis* 2019; 6 (4), 453-465
12. Kessler T, Latzer P, Schmid D et al. 2020 Cerebrospinal Fluid Proteomic Profiling in Nusinersen-Treated Patients With Spinal Muscular Atrophy. *J Neuro Chem* 2020; Jan 6 online ahead of print
13. Drory et al. Nusinersen treatment in adult with SMA – the first year experience in a large center. Abstract (oral presentation) presented at the American Academy of Neurology – Annual meeting. May 2019. https://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/S5.007
14. Williams V, Stull D, Houghton K et al.. Minimal clinically important differences of the expanded hammersmith functional motor scale in later-onset spinal muscular atrophy: results from the phase 3 cherish trial Annual Meeting of the Academy of Managed Care and Specialty Pharmacy, AMCP 2019. San Diego, CA. United States. 2019
15. Mercuri E, Finkel R, Montes J et al. Patterns of Disease Progression in Type 2 and 3 SMA: Implications for Clinical Trials. *Neuromuscul Disord* 2016; 26: 126-31
16. Mercuri E, Lucibello S, Pera MC et al. Long-term Progression in Type II Spinal Muscular Atrophy: A Retrospective Observational Study. *Neurology* 2019; 93: e1241-e1247
17. Montes J, McDermott MP, Mirek E et al. Ambulatory Function in Spinal Muscular Atrophy: Age-related Patterns of Progression. *PLoS One* 2018; 13, Jun 26
18. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA et al. (CHERISH Study Group) Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *NEJM* 2018; 378: 625-35.

19. Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT et al. Prospective Cohort Study of Spinal Muscular Atrophy Types 2 and 3. *Neurology* 2012; 79: 1889-97.
20. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurology* 2020; 19: 317-25.
21. Jockmann E, Steinback R, Jockmann T et al. Experiences From Treating Seven Adult 5q Spinal Muscular Atrophy Patients With Nusinersen. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; marts 5. eCollection

Bilag 1: Ændring i motorfunktion for ubehandlede patienter

Ændring i HFSME hos ubehandlede patienter

I CHERISH-studiet, hvor der indgik patienter i alderen 2-9 år med karakteristika svarende til SMA type 2, var der et fald i HFSME i den ubehandlede kontrolgruppe på 1,0 point efter 15 mdr. [18].

I et prospektivt kohortestudie af 79 børn og unge med både SMA 2 (alder 9,1 +/- 7,4 år) og 3 (alder 13,7 +/- 10,8 år) var det observerede fald i HFSME -0,54 efter 2 år og -1,71 efter 3 år. Opdeles resultaterne i de to typer, ses et mindre fald for patienter med SMA type 2 (aflæst på graf ca. -0,8 point over 3 år). For patienterne med SMA type 3 var HFSME stort set uændret (+0,2 point) efter 2 år, men faldt derefter til ca. -3,2 point efter 3 år [19].

I et større internationalt kohortestudie med 268 ubehandlede patienter med SMA type 2 eller 3 blev ændringer i HFSME observeret over 12 måneder. Inden for hele gruppen var den gennemsnitlige ændring efter 12 mdr. -0,56 point (range -14 til +9 point). De fleste (77 %) havde en ændring mellem -2 og +2 point. 15 % faldt mere end 2 point og 8 % steg mere end 2 point.

I gruppen af non-ambulante patienter (næsten alle type 2) patienter var der en sammenhæng mellem alder og ændring i HFSME over 12 måneder (se tabel). Der var stort set ingen ændring i aldersgruppen < 5 år, et fald i aldersgruppen 5-15 år og et mindre fald i aldersgruppen 15 år og opefter. Sandsynligheden for at opnå mere end 2 point forbedring (outliers) var også størst i aldersgruppen < 5 år, mens sandsynligheden for at opnå mere end 2 point fald var størst i aldersgruppen 5-15 år [15]. I et studie med 73 børn og unge med SMA type 2 med op til 5 års opfølgningstid var den gennemsnitlige årlige ændring -2,15 point i aldersgruppen 5-13 år [16].

Aldersgruppe (n = 200)	Årlig ændring i HFSME (point)
< 5 år	+0,04
5-15 år	-0,96
> 15 år	-0,35

Kilde: Mercuri 2016 [15].

For de 68 ambulante patienter, blev der ikke vist en sammenhæng mellem alder og ændring i HFSME over tid, men der var kun få patienter i de enkelte alderskategorier. Data i appendix tyder dog på en trend. [15].

Ændring i gangdistance hos ubehandlede patienter

I et kohorte af 73 patienter med SMA type 3 har man analyseret den årlige ændring i 6MWT i de forskellige aldersgrupper. Her ses en øget gangdistance for patienter under 6 år og en progression hos de ældre grupper. Progressionen er mest udtalt i aldersgruppen 11-19 år (se tabellen nedenfor). [17]

Aldersgruppe (n = 73)	Årlig ændring i 6MWT (meter)
< 6 år (n = 24)	+9,8 (-6,2; 25,9)
6-10 år (n = 24)	-7,9 (-15,7; -0,1)
11-19 år (n = 10)	-20,8 (-31,1; -10,6)
≥ 20 år (n = 15)	-9,7 (-19,3; -0,1)
<u>Alle (n = 73)</u>	-7,8 (-13,6; -2,0)

Kilde: Montes 2018 [17].

Bilag 2: Fortrolige data/oplysninger fra Norge og Belgien

Norge

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Belgien

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]