

## Yhteenveto Nusinerveen SMA-taudin hoidossa suositusluonnoksen kommentteista

Palko hyväksyi kokouksessaan alustavasti 27.10.2021 nusinerveen koskevan suositusluonnoksen. Tämän jälkeen luonnos oli julkisesti kommentoitavana otakantaa.fi-sivustolla 1.11-28.11.2021. Kommentteja antoi 8 tahoja, jotka ilmoittivat edustavansa seuraavia taustatahoja:

- Potilas tai asiakas taikka heidän omaisensa 3/8
- Potilaita tai asiakkaita edustava järjestö 2/8
- Sosiaali- ja terveysalan työntekijä 1/8
- Terveystieteiden tutkimuskeskuksen edunvalvontajärjestö 1/8
- Muu 1/8

Vastaukset kysymykseen, kuinka hyödyllisenä pidät ehdotettua suositusta, jakautuvat seuraavasti (1=huonoin, 5=paras). Vastausten keskiarvo oli 2,5.

- 1 2/8
- 2 2/8
- 3 2/8
- 4 2/8
- 5 0/8

### Suosituksen kohden, rajaukset ja tietopohja

Kommenteissa tuotiin esille huoli suositusluonnoksen rajauksesta koskien kävelykykyä, joka jättäisi ne lapset ja nuoret, jotka ovat menettäneet kävelykykynsä, väliinpuotoajiksi. Tuotiin esille hoidon vaikutusta arkipäiväiseen elämään, jossa pienikin muutos voinnissa parempaan, on SMA-tautia sairastavalle henkilölle merkittävä etu. Esitettiin, että SMA3 lapset ja aikuiset tulee saada hoidon piiriin Suomessa. Lisäksi todettiin, että hoidon saatavuuden yhdenvertaisuuteen tulee kiinnittää huomiota

### Terveysongelma

Kommentoitiin suositusluonnoksen tekstiä: "SMA johtuu molemmilta vanhemmilta perittyjen SMN1-geenien puutoksesta ja mutaatiosta SMN2 geeneissä kromosomissa 5q. SMA-taudissa on useita alaryhmiä, jotka määritellään SMA2-geenin kopioiden lukumäärän, kliinisen kuvan ja sairastumisiän perusteella." Huomautettiin, ettei SMA-sairaus johdu mutaatioista SMN2-geeneissä eikä SMA-taudin alaryhmiä määritellä minkään geenin kopioiden lukumäärän mukaan, vaan kliinisen kuvan perusteella.

Kiinnitettiin jälleen huomio kävelykyvyn menetyksen saamaan merkitykseen suosituksessa, jota pidettiin liian suppeana muotoiluna. SMA3 lapsien ja aikuisten lukumäärä jäi epäselväksi, samoin se, kuinka monen kävelykyky on uhattuna tai menetetty, kun he eivät ole saaneet nusinerseeni-hoitoa.

### **Arvioitava menetelmä**

Tuotiin esille, että nusinerseeni on hyväksytty käyttöön noin 26 Euroopan maassa SMA1:n ja SMA2:n hoidossa, ja noin 23 maassa SMA3:n hoidossa. Liian tiukat hoidon rajauskriteerit nusinerseeni-hoidon saamiseksi Suomessa tulisi korjata oikea-aikaiseksi ja jokaisella SMA3 lapsella (12 lasta) ja aikuisillakin olisi oltava oikeus hoitoon. Osa SMA3 potilaista ovat saaneet menetetyn kävelykyvyn takaisin. esitettiin, että nusinerseeni-hoidolla voitaisiin saada säästöjä mm. avustajakustannusten vähenemisen kautta.

### **Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan**

Tuotiin esille, ettei hoidon saatavuutta tulisi rajata alle 2 vuoden iässä diagnosoituihin, koska perheiden hakeutuminen hoitoon vaihtelee ja harvinaissairaudessa diagnoosiin pääsy voi viivästyä. SMA-sairaus on yksilöllisesti etenevä eikä tiukkoja diagnoosi-ikä kriteereitä voi asettaa hoidon saamisen edellytykseksi.

Tuotiin esille, että Palkon aikaisempien nusinerseeniä koskevien suositusten jälkeen kaikilla nusinerseeniä saaneilla lapsilla oli todettu hoitovastetta, joka on vaihdellut yleisen jaksavuuden paranemisesta uusien motoristen taitojen oppimiseen. Sen sijaan Palkon suositusten ulkopuolelle jääneiden SMA3 lasten (12) tilanne on heikentynyt.

Esitettiin näkemys, että hoito tulisi olla saatavilla esim. kaikille alle 20-vuotiaille SMA1-3 potilaille. Näkemyksen mukaan hoidon avulla SMA3-ihmiset pystyisivät käymään koulua, opiskelemaan ja tekemään töitä täysimääräisenä yhteiskunnan jäsenenä vaikeasta, etenevästä lihassairaudesta huolimatta.

### **Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi**

Todettiin, että suosituksen perustaksi tulisi hyväksyä myös vertailuryhmättömät tutkimukset. Tutkimusten pientä kokoa ei pidetty ongelmana, koska niitä on useita ja yhteenlaskettu potilaspopulaatio on merkittävä. Lisäksi tutkimusten tulokset vaikuttivat olevan hyvin sopuoinnussa keskenään.

Lääkkeen havaittuja hoitovasteita pidettiin erittäin hyvinä. Listattiin positiivisia tutkimustuloksia: SMA3 lapsilla, nuorilla ja aikuisilla merkittävää ja jatkuvaa liikuntakyvyn paranemista mitaten kävelykykyä ja kokonaisvaltaista liikuntakykyä. SMA2-aikuisilla

todettiin merkittävää tai lievää liikuntakyvyn paranemista. Vielä oireettomilla SMA-vauvoilla todettu erittäin hyviä hoitovasteita. Huomautettiin, että tutkimustuloksia tarkastellessa on huomioitava, että SMA on kaikissa tyypeissä ja kaikenikäisillä potilailla hoitamattomana etenevä sairaus, joten toimintakyvyn vakiona pysyminen ja erityisesti paraneminen on kiistaton merkki merkityksellisestä hoitovasteesta.

Kiinnitettiin huomio erityisesti Darras ym. (2020) tutkimuksen kävelykykyä koskeviin tuloksiin. Suosituksen lause: ”Puolet (2/4) kävelykyvyn menettäneistä potilaista saavutti sen uudestaan tutkimuksen aikana”, ei tuo riittävästi esille, että tutkimuksessa neljästä kävelykykynsä jossain vaiheessa elämäänsä menettäneestä kaksi alkoi kuitenkin uudelleen kävellä itsenäisesti hoidon aikana. Näyttöä pidettiin vahvana, vaikka tutkimuksessa ei ollut mukana lumeryhmää. Lisäksi huomautettiin, ettei käytetty HFMSE-toimintakykymittari sovellu hyvin ”vahvoille” SMA3-potilaille ja 6-minuutin kävelytesti on tälle potilasryhmälle paremmin toimintakykyä kuvaava mittari.

Osredkar ym. tutkimuksen tuloksista olisi kommentoijien mielestä pitänyt tuoda esille, että sen lisäksi että ”puolet (6/13) SMA3-potilaista oli käveleviä, eikä heistä yksikään menettänyt kävelykykyä seurannan aikana”, yksi SMA3-potilas, joka oli menettänyt kävelykykynsä ennen tutkimuksen alkua, alkoi uudelleen kävellä hoidon aikana. Lisäksi todettiin, että Szabó ym. 23 SMA3-lastaa koskevan tutkimuksen tulokset olisi aiheellista tuoda suositusluonnoksessa esille, koska tutkimusjoukko vastasi Darras ym. (2020) tutkimusta.

Tuotiin esille nusinerseeni-hoidon etuja SMA3-potilaalle. SMA-potilasjärjestöt ja yksityiset henkilöt ovat aktiivisesti jakaneet somessa videoita lääkkeen positiivisista vaikutuksista SMA3 fyysiseen vointiin. Näitä kokemuksia ei ole suosituksessa hyödynnetty. SMA3-potilaiden taidot ovat ennen sairauden etenemistä olleet hyvin lähellä ”ei sairaiden tasoa”. SMA3 kohdalla lääkehoito mahdollistaa potilaalle omatoimisemman elämän. Jos SMA3-potilaat eivät saa nusinerseeni-hoitoa, heidän sairaus etenee yksilöllisesti, kävelykyky menetetään, käsivoimat hiipuvat ja he joutuvat luopumaan omatoimisesta elämästä ja joutuvat vuosien saatossa turvautumaan avustajan apuun kaikissa päivittäisissä toimissaan. Ja mitä varhaisemmassa vaiheessa hoito aloitetaan, niin sairauden etenemisestä aiheutuneet kulut mm. apuvälineet, kuntoutukset, Kelan tuet, sairaalahoidot, avustajapalkkiot, perheen tukitoimet yms. jäävät muodostumatta.

### **Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset**

Suosituksista pidettiin oikeansuuntaisina, kun hoidon saantikriteereitä on jonkin verran lievennetty alkuperäisestä suosituksesta. Todettiin, että harvinaissairauksien lääkkeiden terveyshyöty-kustannus-suhde tulee aina olemaan huonompi kuin yleisten sairauksien

lääkkeillä, eikä kustannushyödyn laskemista ja käyttämistä suosituksen laadinnassa pidetty mielekkäänä.

Todettiin lääkkeen korkea hinta, mutta tuotiin esille kulut, jotka aiheutuvat yhteiskunnalle, kun SMA3-potilaan kunto heikkenee. Kieltämällä SMA3 potilaalta elintärkeä lääkehoito, on eettisesti sama kuin jättää potilas kokonaan ilman hoitoa.

### **Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat**

SMA on kaikissa tyypeissä ja kaikenikäisillä potilailla hoitamattomana etenevä ja itsenäistä toimintakykyä laskeva sairaus. Siksi riittävänä hoitovasteena ja hoidon jatkamisen kriteerinä tulisi olla taudin etenemisen pysäyttäminen.

Taudin luonnollinen kulku johtaa siihen, että SMA3-potilas menettää kävelykykynsä jossain vaiheessa elämäänsä. Tämä on jokaiselle potilaalle ja heidän läheisilleen henkilökohtainen tragedia. Koska taudinkulku on vaikeasti ennustettava, ei ole perusteltua pitää kävelykyvyn menettämisen uhkaa kriteerinä hoidolle. Potilasryhmä, jota uhkaa kävelykyvyn menetys, on vaikeasti tunnistettavissa. Lisäksi muidenkin motoristen kykyjen kuin kävelykyvyn menettäminen vaikuttaa suuresti yksilön elämään ja toimintakykyyn. Kävelykyvyn menettämisen jälkeenkin on tärkeää saada pysäytettyä sairauden kulun eteneminen lääkehoidon avulla. Toisaalta muistutettiin, että on potilaita, jotka ovat nusinerseeni-hoidon aikana uudelleen saavuttaneet jo kerran menetetyn kävelykyvyn. Lisäksi todettiin, ettei yksikään Euroopan maa käytä potilaan kävelykykyä nusinerseeni-hoidon kriteerinä.

Tuotiin esille YK:n Vammaissopimuksen yleissopimuksen 10 artiklan (Oikeus elämään) ja artiklan 25 (Terveys) alakohta b, joiden perusteella todetaan, että nusinerseeni-hoidolla voidaan vaikuttaa SMA-tautia sairastavien lasten ja aikuisten toimintakykyyn ja hidastaa taudin etenemistä YK:n vammaissopimus huomioon ottaen. Vedottiin myös YK:n lasten oikeuksien sopimukseen, jossa mm. artikloissa 23 ja 24 tuodaan esille vammaisten lasten oikeudet hoitoon ja täysipainoiseen elämään. Tämän sopimuksen valossa kaikki SMA:ta sairastavat lapset tulisi olla lääkehoidon piirissä, ilman keinotekoisia rajoituksia liittyen esimerkiksi kävelykykyyn tai SMN2-kopioiden lukumäärään.

SMA-potilaiden määrää (n. 125 potilasta) pidettiin suhteellisen pienenä.

Terveystalot mukaisesti vaikuttavaa vakavan sairauden hoitoa ei voi jättää kustannusten takia hoitamatta.

Tuotiin esille, että kaikki hoitoa vailla olevat SMA-potilaat elävät toimintakyvyn menetyksen pelossa. Tieto taudin pysähtymisestä lisäisi elämäniloa ja auttaisi suunnittelemaan

tulevaisuutta. Lääkkeen olemassaolo, mutta sen epääminen aiheuttaa puolestaan voimakkaan negatiivisen vaikutuksen elämänlaatuun.

Palkon vuonna 2018 ja 2019 nusinerseeni-hoitoa koskevia suosituksia pidettiin ihmisarvoa eriarvoistavina ja epäinhimillisinä huomioiden sairauden laatu ja yksilöllinen eteneminen. Kun nusinerseeniä on Suomessa 3,5 vuoden aikana saanut pieni SMA1-2 lapsiryhmä tiukoilla kriteereillä, on samaan aikaan hoidon ulkopuolelle jääneiden usean lapsen lihassairaus edennyt, vaikka lapset olisivat hyötynneet nusinerseeni-hoidosta. Tilanne on aiheuttanut kärsimystä ja voinnin heikkenemistä lapsille ja heidän perheille.

Jatkossa hoitokäytännöt tulisi yhtenäistää kaikissa sote-alueiden hoitopaikoissa. Näkemyksen mukaan hyvin suunnitelluilla hoitoprosesseilla ja hoitotoimenpiteiden LEANAamisella sekä vanhempien ottamisesta aktiivisesti hoitoon mukaan voidaan alentaa hoitokustannuksia. Standardoitujen potilaslähtöisten mittareiden kehittämistä haluttaisiin edistää.

### **Johtopäätökset**

Huomautettiin, että kaikkien SMA-potilaan oireet aiheutuvat liian alhaisesta SMN-proteiinin tasosta. Oireiden vakavuusaste on jatkumo ja SMA:n eri tyypit ovat vain keinotekoisilla rajoilla toisistaan erotetut. Pidettiin erittäin todennäköisenä, että nusinerseeni-hoito vähintään pysäyttää oireiden etenemisen kaikilla potilailla. Siksi olisi perusteltua hoitaa kaikkia SMA-potilaita tyyppiluokasta riippumatta.

SMA-sairauden tyypit ovat erilaisia ja jokaisella SMA1-3 taudin eteneminen on yksilöllistä. Tämä vaikeuttaa hoitokriteerien asettamista, sillä sairauden kululla ei ole selkeää ennustettavuutta. Tämän vuoksi nusinerseeni-hoidolle ei voi asettaa tiukkoja rajoja.

Hoitoon pääsyn kriteerejä tulisi helpottaa. Diagnoosin määrittämistä kahteen ikävuoteen mennessä pidettiin utopistisena, sillä kehitysviivästymiä on muillakin lapsilla kuin SMA-lapsilla. Neuvoloissa saatetaan seurata tilannetta ja pitkittää jatkohoitoon lähettämistä.

Hoidon laajentamista SMA3-tautimuotoon pidettiin perusteltuna. Toimintakyvyn paraneminen on ollut voimakkaampaa lapsilla ja nuorilla, mutta merkittävää myös aikuisilla. Pidemmissä seurantatutkimuksissa paraneminen on ollut lisäksi jatkuvaa.

Kävelykykyä ei tulisi käyttää minkäänlaiseen hoidon rajaamiseen. Potilaan tai hoitovasteen tarkastelu mittarilla "kävelee / ei kävele" ei kerro vaikutuksesta potilaan toimintakykyyn ja elämänlaatuun. Yksikään Euroopan maa ei käytä kävelykykyä nusinerseeni-hoidon kriteerinä.

Tutkimusnäyttöön liittyviä rajoitteita, kuten vertailuhoidon puutetta ja pieniä potilasjoukkoja, pidettiin harvinaissairauden lääkelle normaaleina. Tutkimusten tulokset olivat yhteneviä. Todettiin, että nusinerseenin hoitovasteesta saatu tutkimustieto on niin hyvää kuin ikinä voisi odottaa, sekä tulosten että tutkimusten laadun suhteen.

Viittaamista myös Kanadan tehdyn arvioinnin (CADTH) esiin nostamiin tutkimusten puutteisiin pidettiin tarkoitushakuisena, kun suurin osa koko Euroopan maista hoitaa SMA3-lapset ja suurin osa myös kaikki SMA-aikuiset.

Pidettiin hyvänä, että suosituksessa on mainittu jaksavuuden paraneminen käytettynä kliinisenä hoitotuloksen mittarina, koska se on hyvin todellinen arkeen ja elämänlaatuun vaikuttava asia. Toteamus siitä, että jaksavuuteen on voinut vaikuttaa muun hoidon tehostuminen vaikuttaa spekulatiiviselta.

Hoidon kohdentamista tarkasti tutkimusnäytön perusteella tiettyyn potilasryhmään SMA-taudin kaltaisella harvinaissairauden kohdalla ei pidetty tarpeellisena. Vaikka hoidot ovat kalliita, myös potilasmäärät ovat pieniä. Yleisempien sairauksien hoidoissa voitaisiin kohdentamisella saavuttaa vastaavia tai huomattavasti suurempia säästöjä kuin harvinaissairauksien hoidoissa. Huomion kiinnittäminen tässä yksittäisen potilaan hoidon korkeaan hintaan ei ole perusteltua.

Pidettiin hyvänä, että suosituksessa tuotiin esille palvelujärjestelmästä johtuvat viiveet diagnoosin teossa. Ehdotettiin, ettei kahden vuoden rajaa diagnoosille käytettäisi suosituksessa lainkaan, koska diagnoosiin vaikuttaa muutkin kuin potilaan taudinkulusta johtuvat seikat.

Potilasjärjestön kommentoissa ei pidetty hoidon laajentamiseen tarvittavia henkilöstölisäresursseja merkittävinä.

Seulontaohjelman edistäminen ja käytäntöön saattaminen pidettiin ensiarvoisen tärkeinä.

### **Yhteenveto suosituksesta**

Kohta uudet diagnosoidut SMA1- ja SMA2-potilaat: Suositettiin, että SMN2-geenikopioiden määrä otetaan pois, koska ne eivät viittaa sairauden vaikeusasteeseen. SMN2-kopiolukumäärällä on ainoastaan tilastollinen korrelaatio taudin vakavuusasteen kanssa.

Jäi epäselväksi saavatko aiemmin nusinerseeniä saaneet SMA1-2 potilaat hoitoa myös silloin kun täyttävät 18-vuotta vai loppuuko hoito.

Kohta SMA3-potilaat: Hoidon rajaamista SMA3-potilailla ei voida perustella. Suurin epäkohta liittyy rajaamiseen käyttäen potilaan kävelykykyä kriteerinä. Näkemyksen mukaan lääkehoito tulisi aloittaa SMA3-sairastaville lapsipotilaille mahdollisimman varhain, heti kun viitteitä toimintakyvyn heikkenemisestä todetaan, ei vasta kun tauti on edennyt ja kävelykyky on uhattuna.

Tuotiin esille, että Suomessa on tällä hetkellä 12 lasta, jolla on SMA3. Kaikki SMA3-lapset eivät enää kävele. Muutaman lapsen sairauden taso on hyväkuntoisen SMA2 kaltainen, mutta heidän diagnoosinsa on SMA3, sillä he ovat pystyneet kävelemään usean vuoden ajan. Suosituksessa tulisi huomioida, että jokaisen SMA3-lapsen tulisi kuulua nusinerseeni-hoidon piiriin, on hän sitten menettänyt kävelykyvyn jo, tai hänen kävelykyky on vaikeutunut ja kyky saatetaan menettää.

Kohta SMA1- ja SMA2- potilaiden oireettomat, nuoremmat sisarukset: Kyseenalaistettiin suositusluonnoksen rajaukset (sisaruksella pitäisi olla tietyn alaryhmän SMA), koska sisarusten SMA-alaryhmät vaihtelevat. Tällöin esimerkiksi vauvalle kehittynyt SMA2 jäisi hoitamatta, jos sisaruksella olisi SMA3. Lisäksi tuotiin esille, että on mahdollista, että joku saa tietää SMA:han johtavasta geenivirheestä muuta kautta kuin sisaruuteen perustuvasta testauksesta. Tällöinkin hoidon pitäisi olla lääketieteellisesti perusteltua.

Jatkohoitokriteerit: Näkemyksen mukaan mahdollisimman suuren vasteen, toiminta- ja/tai kävelykyvyn paranemisen saavuttamiseksi kaikkien SMA -potilaiden hoito tulee aloittaa mahdollisimman varhain. Jatkokriteerinä tulisi olla sairauden etenemisen pysähtyminen. Jatkohoidon kriteereitä (2019) koskevaa suositusta pidettiin tarkkana ja selkeänä eikä sitä olisi tarpeen muuttaa. Erityisen tärkeänä siinä oli iän, toimintakykyä rajoittavien rakenteellisten muutosten sekä taudin luonnollisen kulun huomioon ottaminen hoitovasteen arvioinnissa. Teksti soveltuu sellaisenaan myös SMA3-potilaisiin.

Koska hoito vähintään pysäyttää oireiden etenemisen kaikilla potilasryhmillä, nusinerseeni-hoitoa voidaan pitää lääketieteellisesti perusteltuna vakavan, ja kaikissa potilasryhmissä etenevän, taudin vaikuttavana hoitona riippumatta SMA-tyypistä ja hoidettavan potilaan iästä, mukaan lukien vastasyntyneet vielä oireettomat potilaat.

Toivottiin positiivista erityiskohtelua SMA -tautia sairastavien aseman saattamiseksi yhdenvertaiseen asemaan muiden kanssa sallimalla nusinerseenin käyttö kaikissa SMA -tautia sairastavissa tautiryhmissä (1-3). Jos Palko ei hyväksy käyttöä kaikilla potilasryhmillä, ehdotettiin lääkkeen hallitun käyttöönoton sopimuksia hoidon mahdollistamiseksi.

Esitettiin näkemys, jonka mukaan SMA:ssa potilasmäärä on sen verran pieni, että vaikka kaikki tautityypit hoidettaisiin, ei sillä olisi merkittävää vaikutusta terveydenhuollon kokonaiskustannuksiin.

Kannatusta sai kansallisen asiantuntijaryhmän perustamista päättämään harvinaissairauksien hoidon jatkamiskriteereistä kunkin Palkon suosituksen osalta.

### **Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta**

Tuotiin esille kansainvälistä yhteistyötä, SMA-järjestöjen hyödyntäminen sekä yhteisten mittareiden kehittäminen arvioinnin tueksi.

## **Muut kommentit**

### **Kommenttien perusteella tehdyt muutokset**

Palkon lääkejaosto teki kommenttien perusteella suositukseen useita muutoksia. Näistä tärkeimpiä olivat, että vaatimus diagnoosista ennen kahden vuoden ikää poistettiin. Myös SMN2-geenikopioden lukumäärää koskeva kohta poistettiin suosituksesta. Lisäksi täsmennettiin, että SMA1–2-potilaiden hoitoa voidaan jatkaa myös heidän täytettyään 18 vuotta, jos jatkohoidon kriteerit täyttyvät. SMA3-potilaiden kohdalla kävelykykyä koskeva kriteeri hoidon rajaamisessa poistettiin. Näiden muutosten lisäksi oireettomien sisarusten hoitoa koskeva kohta on kokonaan poistettu lastenneurologeilta myöhemmin saatujen kommenttien perusteella. Suositukseen on tehty myös täsmennyksiä mm. liittyen potilaiden siirtymiseen aikuisneurologian puolelle sekä lastenneurologien ja aikuispuolen neurologien yhteistyöhön liittyen.