



Hyväksytty Palkon kokouksessa 4.2.2022

## Palveluvalikoimaneuvoston suositus

# Nusinerseeni SMA-taudin hoidossa – päivitetty suositus

Nusinerseeni kuuluu julkiseen palveluvalikoimaan seuraavin edellytyksin:

### **Uudet diagnosoidut SMA1- tai SMA2-potilaat**

Potilaalla on kliinisesti ja geneettisesti todettu SMA1- tai SMA2-tauti.

Potilas ei ole pysyvän hengitystuen tarpeessa tai ei ole muuta lääketieteellistä estettä hoidon toteuttamiselle.

### **Jo hoitoa saavat SMA1- ja SMA2-potilaat**

Potilas ei ole pysyvän hengitystuen tarpeessa tai ei ole muuta lääketieteellistä estettä hoidon toteuttamiselle ja jatkohoidon kriteerit täyttyvät.

Hoitoa voidaan jatkaa potilaan täyttäessä 18 vuotta, jos jatkohoidon kriteerit täyttyvät.

## **SMA3-potilaat**

Alle 18-vuotiaat SMA3-potilaat, joiden oireet ovat alkaneet lapsuusiässä, tauti on varmistettu geenitutkimuksella ja taudin kulku on nopeasti etenevä (esimerkiksi HFMS-toimintakykymittarin pisteiden lasku vähintään kolmella pisteellä vuodessa). Hoidon vaikuttavuus on arvioitava vuoden hoitokokeilun jälkeen.

Lisäksi edellytetään erittäin merkittävää hinnanalennusta nykyiseen hintaan verrattuna.

### **Jatkohoitokriteerit**

Hoidon vaikutuksia tulee arvioida vuosittain. Ennen hoidon aloitusta on arvioitava mahdollisuus lääkkeen tuomaan muutokseen huomioiden potilaan toimintakyky ja rakenteelliset rajoitteet. Ensimmäisen hoitovuoden aikana on saavutettava objektiivisesti varmistettu ja selkeästi toimintakykyä parantanut kliinisesti merkittävä hoitovaste. Myöhemmin hoitovasteen säilyminen on vähimmäisvaatimus, jotta hoitoa on lääketieteellisesti perusteltua jatkaa.

Palko suosittaa, että lastenneurologien ja aikuisneurologien yhteinen työryhmä laatii yhdenmukaisen validoituihin ja objektiivisiin mittareihin perustuvan toimintakyvyn arviointikuvauksen, jota käytetään tulevaisuudessa hoidon vaikuttavuuden seurannassa ja hoidon jatkamisesta päätettäessä. Erityisesti tulee kiinnittää huomiota siihen, miten tässä heterogeenisessä potilasryhmässä määritetään vaikuttavan hoidon kriteerit yksilötason hoitopäätöksiä varten. Lisäksi Palko suosittaa elämänlaatumittarin käyttöönottoa. Vaikuttavuutta arvioitaessa on huomioitava myös muut hoitomenetelmien muutokset kuten ravitseminen ja yöaikainen hengitystukihoito, joilla myös voi olla myönteinen vaikutus esimerkiksi yleiseen jaksavuuteen.

Tämä suositus korvaa Palkon aiemmin hyväksymät suositukset 15.3.2018 ja 4.9.2019, jotka koskivat nusinerseeniä SMA-taudin hoidossa ja nusinerseeni-jatkohoidon kriteereitä.

## Sisällys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja .....	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	2
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan .....	2
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi .....	4
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset .....	7
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat .....	8
8	Johtopäätökset.....	10
9	Yhteenveto suosituksesta .....	13
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta .....	15
11	Suosituksen valmisteluun osallistuneet .....	15
12	Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet .....	16
13	Suosituksen valmistelun vaiheet .....	17
14	Viitteet .....	17

## Lyhenteet

CHOP INTEND	Toimintakykyä kuvaava mittari erityisesti imeväisikäisille (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease)
HFMSE	Toimintakykyä kuvaava mittari (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded)
ICER	<a href="#">inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde</a> (incremental cost-effectiveness ratio)
LV	luottamusväli
QALY	<a href="#">laatupainotettu elinvuosi</a> (quality-adjusted life year)
RULM	Muutettu yläraajan moduulitesti (Revised Upper Limb Module/Measure)
SMA	Spinaalinen lihasatrofia (Spinal Muscular Atrophy)



## Palkon suosituksista

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveyspalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveydenhuollon menetelmä terveydenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveysongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen Palkon [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suosituksot perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveydenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveydenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveydenhuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.

## 1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Nusinerseeni (Spinraza®) on tarkoitettu spinaalisen lihasatrofian eli SMA-taudin hoitoon. Suositus on Palkon vuonna [2018](#) ja [2019](#) nusinerseeni-hoitoa koskevien suositusten päivitys. Suositus korvaa aiemmat suositukset. Se perustuu Fimean (2021) laatimaan vastaukseen Palkon tietopyyntöön, uusimpiin tutkimusjulkaisuihin sekä muuhun materiaaliin, kuten suomalaisten SMA-tautipotilaita hoitavien lastenneurologien antamiin tietoihin.

## 2 Terveysongelma

Spinaalinen lihasatrofia (SMA) on harvinainen perinnöllinen neuromuskulaarinen sairaus, jossa selkäytimen hermosolujen vaurioituessa toimintakäskyt eivät etene lihaksiin. SMA-potilaan oireet aiheutuvat liian alhaisesta SMN-proteiinin tasosta. SMA-tautia on luokiteltu alaryhmien mukaan, jotka määritellään SMA2-geenin kopioiden lukumäärän, kliinisen kuvan ja sairastumisiän perusteella. Mitä nuorempana oireet alkavat, sitä vakavammasta tautimuodosta on kyse.

Vaikeinta (tyypin 0) tautimuotoa sairastavat potilaat elävät vain muutaman viikon syntymän jälkeen. Tyypin 1 SMA-taudissa (SMA1) oireet alkavat alle kuuden kuukauden iässä, lapsi ei opi istumaan, elinajanodote on alle kaksi vuotta ilman pysyvää hengitystukihoitoa ja SMN2-geenin kopiota on 1–3, yleensä 2. Tyypin 2 SMA-taudissa (SMA2) oireet alkavat 6–18 kuukauden iässä, lapsi ei opi kävelemään, elinajanodote on 20–40 vuotta ja SMN2-geenin kopiota on 2–4, yleensä 3. Tyypin 3 SMA-taudissa (SMA3) oireet alkavat 1,5–10-vuotiaana, lapsi oppii kävelemään, mutta lihasvoiman heikentyessä voi menettää kävelykyvyn jossain elämänvaiheessa, elinajanodote on normaali ja SMN2-geenin kopioita on 3–5, yleensä 4. Oireiden vakavuusaste on kuitenkin jatkumo ja SMA:n tyypit ovat keinotekoisia rajoja ja toimivat diagnoosin apuvälineinä.

SMA-taudin esiintyvyyden on arvioitu olevan noin 9,4 tapausta per 100 000 elävänä syntynyttä lasta. Suomessa on SMA Finland -yhdistyksen arviomana 125 ja Fimean arvion mukaan enintään 180 SMA-diagnoosin saanutta henkilöä. THL:n hoitoilmoitusrekisteritietojen perusteella ei ollut mahdollista saada luotettavaa kuvaa käytetyistä diagnoosinumeroista ja potilasmääristä.

Vuosittain on arvioitu syntyvän korkeintaan kahdeksan SMA-diagnoosin elinaikanaan saavaa henkilöä, heistä SMA1 on 2–4:llä, SMA2 0–3:lla ja SMA3 1–3:lla (Härkönen ym. 2017). Keväällä 2021 SMA-potilaita hoitavien lastenneurologien mukaan alle 18-vuotiaita SMA1-potilaita oli kahdeksan, SMA2-potilaita 26 ja SMA3-potilaita 12. Kaikille SMA1- ja SMA2-potilaille oli aloitettu nusinerseeni-hoito. Potilasjärjestö SMA Finlandin mukaan SMA3-potilaita olisi yhteensä noin 50.

### **3 Arvioitava menetelmä**

Nusinerseeni on antisense-oligonukleotidi, joka lisää SMN2-geenin mahdollisuuksia tuottaa selkäytimessä sijaitsevan liikehermosolun tarvitsemaa proteiinia. Nusinerseeni annetaan lannepistolla selkäydinnesteeseen ja hoito aloitetaan neljällä latausannoksella päivinä 0, 14, 28 ja 63. Tämän jälkeen annetaan ylläpitoannos neljän kuukauden välein, kunnes hoitovastetta ei ole todettavissa.

Nusinerseeni on hyväksytty käyttöön yli 20 Euroopan maassa SMA1:n ja SMA2:n hoidossa. Keväällä 2021 NICE suositteli nusinerseenin käytön laajentamista osana Managed Access Agreement -ohjelmaa myös niille SMA3-potilaille, jotka eivät pysty kävelemään (NICE 2021). Pohjoismaista Ruotsissa ja Norjassa nusinerseeniä voidaan käyttää tietyissä tilanteissa SMA3-potilaille. Tanskassa on valmisteilla SMA-taudin hoitosuositus.

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

Palkon 15.3.2018 antaman suosituksen mukaan nusinerseeni-hoidon aloitus kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan SMA-taudin hoidossa kun:

- potilaan SMA-diagnoosi on tehty ennen kahden vuoden ikää ja
- potilaan lääkärin toteamat oireet ovat alkaneet ennen 20 kuukauden ikää ja
- potilas on korkeintaan 17-vuotias, eikä
- potilas ole pysyvän hengitystuen tarpeessa tai ei ole muuta lääketieteellistä estettä hoidon toteuttamiselle

Palkon 20.9.2019 antaman suosituksen mukaan nusinerseeni-hoidon jatkamisen edellytykset arvioidaan ensimmäisen kerran 12 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta kansallisen asiantuntijaryhmän toimesta. Hoidon jatkaminen edellyttää, että lääkkeen voidaan luotettavasti todeta ensimmäisen hoitovuoden aikana parantaneen potilaan toimintakykyä huomioiden hänen ikänsä, toimintakykyä rajoittavat rakenteelliset muutokset sekä taudin luonnollinen kulku. Ensimmäisen hoitovuoden jälkeen nusinerseeni-hoidon jatko arvioidaan 12 kuukauden välein. Ensimmäisen hoitovuoden aikana saavutetun hoitovasteen säilyminen on vähimmäisvaatimus, jotta hoitoa on lääketieteellisesti perusteltua jatkaa. Suosituksessa edellytettiin, että kliiniset asiantuntijat keräävät systemaattisesti tietoa nusinerseeniä saaneiden toimintakyvystä nimettyjen arviointimittareitten avulla ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen.

Suomessa hoidettujen (tilanne marraskuu 2021) 34 potilaan aloitusikä on ollut 4 viikkoa – 17 vuotta. Kolmella potilaalla hoito on jouduttu lopettamaan sen antamiseen liittyvien teknisten vaikeuksien vuoksi, kaksi potilasta on menehtynyt ja yhdellä SMA1-potilaalla hoito on keskeytetty geenihoidon saamisen vuoksi. Kaikilla lapsilla on todettu hoitovaste, joka on vaihdellut yleisen jaksavuuden paranemisesta uusien motoristen taitojen oppimiseen. Jatkohoitokriteerejä koskevan suosituksen sisältämistä validoiduista mittareista pienillä lapsilla on parhaiten toiminut yleistä motorista toimintaa kuvaava CHOP-INTEND ja isommilla lapsilla yläraajojen toimintaa mittaava RULM. Lisämittareina on käytetty hengitysfunktion mittaamista sekä strukturoituja haastatteluja. Jaksamisen paraneminen on kliinisen kokemuksen myötä todettu keskeiseksi hyödyksi.



Asiantuntijalääkärit kertoivat, että taudin tunnistamiseen liittyvien haasteiden ja diagnostisten viiveiden vuoksi Palkon suosituksen asettama yläikäraja lääkärin toteamille oireille ja diagnoosin varmistumiselle on tällä hetkellä liian tiukka SMA2-taudin kohdalla.

Nusinerseenin vaihtoehtoisia hoitomuotoja ovat onasemnogeneeniabeparvoveekki (Zolgensma®), jonka Palko on 27.10.2021 hyväksynyt ehdollisesti käyttöön otettavaksi tyyppin 1 SMA-taudissa. Uusin hoitovaihtoehto on vuonna 2021 myyntiluvan saanut suun kautta otettava avohoitolääke risdiplaami (Evrysdi®). Myyntiluvan mukaan Evrysdi on tarkoitettu kromosomiin 5q liittyvän SMA:n hoitoon vähintään kahden kuukauden ikäisille potilaille, joilla on SMA1, SMA2 tai SMA3 spinaalisen lihasatrofian kliininen diagnoosi tai yhdestä neljään SMN2-kopiota. Valmisteen korvattavuushakemuksen käsittely on tällä hetkellä (24.1.2022) kesken lääkkeiden hintalautakunnassa.

## 5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Fimean vastauksessa Palkon tietopyyntöön kartoitettiin tutkimuksia, joiden avulla olisi mahdollista arvioida Palkon aiemmin määrittämän kohderyhmän mahdollista laajentamista. Erityisesti kartoitettiin vaikuttavuustietoa oireettomilla, sekä tilanteissa jotka eivät täytä aikaisemman suosituksen kriteereitä oireiden alkamisiän (20 kuukauden raja), diagnoosin (alle 2 vuotta) tai ikärajan (alle 18 vuotta) suhteen. Palkon aikaisempien suositusten jälkeen on julkaistu useampia seurantatutkimuksia (Duong ym. 2021, Acsadi ym. 2021, De Wel ym. 2021, Maggi ym. 2020, Hagenacker ym. 2020, Moshe-Lilie ym. 2020, Szabo ym. 2020, Osredkar ym. 2020, Darras ym. 2019, Walter ym. 2019). Acsadin ym. (2021) tutkimus oli kaksoissokkoutettu faasin II EMBRACE-tutkimus, jossa verrattiin nusinerseeniä saaneita (n=14) lumeryhmään (n=7). Muissa tutkimuksissa ei ollut mukana vertailuryhmää. Lisäksi on julkaistu meta-analyysi (Coratti ym. 2021), jossa oli mukana 19 tutkimusta, joissa oli mitattu toimintakykyä nusinerseeniä saaneilla lapsilla tai aikuisilla, sekä 12 tutkimusta, joissa oli raportoitu niiden SMA-potilaiden toimintakykyä, jotka eivät olleet saanut hoitoa.

Corattin ym. (2021) meta-analyysin mukaan toimintakyky parani tilastollisesti merkitsevästi HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) -toimintakykymittarilla

arvioituna sekä SMA2 että SMA3-potilailla. SMA2 potilailla yhteenlaskettu pistemäärä parani keskimäärin 2,54 (pooled mean change, 95 %:n luottamusväli LV 1,00–4,09) ja SMA3-potilailla 2,26 (95 %:n luottamusväli 1,06–3,47). SMA2- ja SMA3-potilaiden tulokset eivät eronneet tilastollisesti merkitsevästi toisistaan. Kliinisesti merkittävänä muutoksena pidetään vähintään 3 pisteen lisäystä HFMSE-mittarilla, mikä ei keskimäärisesti ylittynyt, mutta osa potilaista sai kliinisesti merkittävän vasteen. Potilaan kävelykyky ei vaikuttanut merkitsevästi tuloksiin ja sekä kävelevät (1,99, 95 %:n LV 0,24–3,74) että ei-kävelevät (2,39, 95%:n LV 0,99–3,79) hyötyivät hoidosta.

Myönteisiä muutoksia oli nähtävissä myös yläraajojen toimintakykyä arvioivalla RULM (Revised Upper Limb Measure) -toimintakykymittarilla, jonka mukaan SMA2-potilaiden yhteenlaskettu keskimääräinen muutos pistemäärässä (2,05, 95 %:n LV 0,88–3,22) parani tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin SMA3-potilaiden (0,55, 95 %:n LV 0,12–0,98). RULM-mittarin kahden tai kolmen pisteen paraneminen arvioidaan kliinisesti merkittäväksi muutokseksi.

Toimintakyky parani Corattin ym. (2021) meta-analyysin mukaan HFMSE-mittarilla arvioituna sekä lapsi- että aikuispotilailla, mutta lapsilla enemmän kuin aikuisilla (lapset: yhteenlaskettu keskiarvon muutos 2,98, 95 %:n LV 0,97–4,99; aikuiset: 1,87, 95 %:n LV 1,05-2,68). RULM-mittarin mukaan toimintakyky parani lapsilla keskimäärin 2,31 (95 % LV 0.49-4.14) ja aikuisilla 0,64 (95%:n LV 0,27-1,01). Kuuden minuutin kävelytestissä (6MWT) sekä lasten että aikuisten kävelymatka parani keskimäärin noin 20 metriä, kun kliinisesti merkittävänä tuloksena pidetään vähintään 30 metriä.

Koska meta-analyysin tulokset ilmoitetaan keskiarvioina, ne eivät tuo esille yksilöllistä vaihtelua hoitotuloksissa. Hagenackerin ym. tutkimuksessa (2020) 30 % SMA2- ja 32 % SMA3-aikuispotilaista sai kliinisesti merkittävän vasteen HFMSE-toimintakykymittarilla lyhyessä, 10 kuukauden, seurannassa. Maggin ym. (2020) 18-72-vuotiaita potilaita koskevassa tutkimuksessa 20 %:lla SMA2-potilaista ja 52 %:lla kävelevistä ja 58 %:lla ei-kävelevistä SMA3-potilaista todettiin kliinisesti merkittävä muutos HFMSE-

toimintakykymittarilla 14 kuukauden seurannassa. Tulosten hyödynnettävyyttä heikentää se, että yli puolet potilaista oli pudonnut pois seurannan aikana.

Oireettomien, geneettisesti diagnosoitujen SMA-potilaiden hoitoa nusinerseenillä on tutkittu faasin II yksihaarisessa NURTURE-tutkimuksessa (De Vivo ym. 2019) sekä saksalaisessa vastasyntyneiden seulonnan pilottihankkeessa (Vill ym. 2019). NURTURE-tutkimuksen noin kolmen vuoden seurantatietojen perusteella potilaat (n=25) saavuttivat taitoja, joita SMA1- tai SMA2-potilaat eivät tyypillisesti saavuta, mutta SMA3-potilaat saavuttavat: kaikki oppivat istumaan ilman tukea ja 80 % (12/15) kahden SMN2-geenikopion ja kaikki (10/10) kolmen SMN2-geenikopion potilaista oppivat kävelemään itsenäisesti. 24 kuukauden iässä kaikki (10/10) kolme SMN2-geenikopiota omaavat potilaat olivat oireettomia, kun taas seitsemällä (7/15) kahden SMN2-geenikopion omaavista potilaista oli kliinisesti havaittavia oireita ja neljä heistä tarvitsi jossain vaiheessa hengitystukihoitoa.

Saksalaisessa pilottiseulontaprojektissa (Vill ym. 2019) 165 525 seulotusta lapsesta 22:lta löytyi SMA-tauti: 10 vastasyntyneellä oli kaksi SMN2-geenikopiota, neljällä kolme geenikopiota ja kahdeksalla neljä geenikopiota. Kymmenelle lapselle aloitettiin nusinerseeni-hoito keskimäärin 24 päivän sisällä syntymästä. Neljällä (kaikilla heistä oli kaksi SMN2-geenikopiota) todettiin oireita ensimmäisten elinviikkojen aikana. Kaikki oireettomat lapset (6/6, geenikopioiden lukumäärä 2–4) säilyivät motorisesti oireettomina lyhyen, 1–13 kuukauden, seurannan aikana.

Tutkimuksissa ei tullut esille merkittäviä uusia lääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia. Nusinerseeniin liittyy tavanomaisia lannepiston yhteydessä esiintyviä haittoja. Haittavaikutuksina on raportoitu erilaisia hengitysteihin liittyviä oireita, joiden erottaminen SMA-taudin luonnollisesta oirekuvasta on haastavaa.

Nusinerseenia koskevien tutkimusten tulosten luotettavuutta vähentää vertailuryhmän puuttuminen, pienet potilasmäärät ja lyhyet seuranta-ajat. Tutkimusten vertailu on ongelmallista eri tutkimusten potilasryhmien erilaisuudesta johtuen. Meta-analyysissä

todettiin erittäin suurta heterogeenisuutta (jopa 80-90 %). Ongelmana oli myös potilaiden toimintakykytietojen puuttuminen ennen tutkimuksen aloitusta.

## 6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Fimea arvioi vuoden 2017 raportissaan (Härkönen ym. 2017) silloisen myyntihinnan, esiintyvyyden ja oletetun käytön perusteella nusinerseeni-hoidon budjettivaikutuksia, mutta tosiasiallisesti mikään mallin oletuksista ei ole pitänyt paikkaansa. Suomessa nusinerseeni-hoitoa on annettu kaikille Palkon suosituksen kohderyhmää määrittävät kriteerit täyttävälle ja jatkohoidon kriteereissä määritelty objektiivisesti todettu toimintakyvyn paraneminen on tulkittu toteutuvan kaikkien hoitoa saaneiden kohdalla. Fimea oletti, että kolmen vuoden kohdalla (vuonna 2020) hoitoa saisi viisi SMA1- ja kahdeksan SMA2-potilasta ja hoitojen yhteiskustannukset olisivat 5,6 miljoonaa euroa. Tosiasiallisesti hoitoa sai vuonna 2020 noin 34 potilasta, joista kahdeksan oli SMA1-potilaita ja 26 SMA2-potilaita. Nusinerseeni-hoitojen lääkekustannukset olivat vuonna 2020 noin 7 miljoonaa euroa. Nusinerseenivalmisteen julkinen listahinta on 83 000 euroa/annos, joten potilaskohtaiset vuosikustannukset olisivat listahinnan mukaan ensimmäisenä vuotena noin 500 000 euroa (kuusi annosta)\* ja seuraavina vuosina noin 250 000 euroa (kolme annosta). Huolimatta hintaneuvottelujen ilmeisestä myönteisestä vaikutuksesta, on hoitojen budjettivaikutus merkittävästi arvioitua korkeampi ja vaikuttavuudeksi on kliinisessä käytännössä hyväksytty Palkon suositusta vähäisempiä muutoksia. Tämä heikentää merkittävästi nusinerseenin aiemmin arvioitua kustannusvaikuttavuutta. Lisäksi on huomioitava hoitojen annon ja vaikutusten seurannan edellyttämät erikoissairaanhoidon merkittävät resurssit.

\*Kirjoitusvirhe korjattu 11.2.2022 hallintolain 51 §:n nojalla

Kustannusvaikuttavuuden perusta on luotettavat taustatiedot, erityisesti vaikuttavuuden ja hoidon keston osalta. Tietoihin liittyvän epävarmuuden vuoksi kustannusvaikuttavuuden mallintaminen on epäluotettavaa. Huomioiden nusinerseenin kliininen käyttö ja jatkohoitokriteerien soveltaminen on kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) todennäköisesti saavutetusta alennuksesta huolimatta merkittävästi korkeampi kuin Fimean vuonna 2017 tekemissä laskelmissa.

Nusinerseeni-hoidon kustannusvaikuttavuudesta on julkaistu useita kansainvälisiä laskelmia (mm. Dangoulof ym. 2021, Jalali ym. 2020, Zuluaga-Sanchez ym. 2019, CADTH 2019). Niihin liittyy paljon epävarmuustekijöitä. Erityisesti SMA3-tautityypin mallinuksissa on suurta epävarmuutta. Ruotsalaisessa kustannusvaikuttavuusanalyysissä (Zuluaga-Sanchez ym. 2019) nusinerseeni-hoidon ICER oli 551 000 euroa/QALY, kun oireet olivat alkaneet ennen kuuden kuukauden ikää, ja 312 000 euroa/QALY, kun oireet olivat alkaneet myöhemmin. Hoito ei ollut kustannusvaikuttavaa Ruotsissa harvinaissairauksille ehdotetun maksuhalukkuus kynnyksen (196 000 euroa/QALY) mukaan. Kustannuksiin vaikuttaa erityisesti arvio ylläpito-hoidon kestosta koko eliniän ajan.

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

SMA on kaikissa tyypeissä ja kaikenikäisillä potilailla hoitamattomana etenevä ja itsenäistä toimintakykyä vähentävä sairaus. Vaikka nusinerseeni-hoito ei paranna itse tautia, voi se paitsi pysäyttää taudin etenemisen myös mahdollistaa uusien motoristen taitojen oppimisen. Tämä on erityisen arvokasta tautimuodoissa, joissa luonnollinen kulku johtaa itsenäisen toimintakyvyn menetykseen ja ennenaikaiseen kuolemaan. SMA1- ja SMA2-tautimuodoissa vaikuttava hoito vähentää hengitystukihoidon tarvetta ja parantaa motorista suoriutumista ja ainakin SMA1:ssa parantaa elinaikaennustetta. SMA2:n osalta ei ole vielä tutkimusnäyttöä hoidon vaikutuksesta elinaikaan. Kliinisen kokemuksen mukaan hoitovaste on SMA1- ja SMA2-tautimuodoissa todettavissa vuoden seurannassa ja se vaihtelee yleisen jaksavuuden paranemisesta merkittäviin uusiin motorisiin taitoihin. On kuitenkin huomioitava, että SMA-tautiin liittyy pysyviä tukielinten rakenteellisia muutoksia, kuten nivelkontraktuuraa (nivelten jäykistymistä) ja skolioosia, jotka voivat estää potilaan motoristen taitojen paranemisen. Vanhemmille tulee kertoa hoitovaikutuksiin liittyvä epävarmuus ennen hoidon aloitusta sekä se, miten hoidon jatkamisen edellytyksiä arvioidaan. Tämä auttaa ymmärtämään hoidon mahdollisen lopettamispäätöksen.

Koska hoito on erittäin kallista ja henkilökuntaresursseja vievää, on tärkeää, että hoito kohdistetaan niille SMA1- ja SMA2-potilaille, joiden positiivinen hoitovaste on objektiivisesti todettu ja kliinisesti merkittävä. Palko on aiemmin todennut, että hoitovasteena on oltava itsenäisen toimintakyvyn paraneminen huomioiden hoidon aloitusvaiheessa todetut taudista aiheutuvat yksilölliset rajoitukset. SMA1- ja SMA2-potilaiden hoito on muuttunut kokonaisvaltaisesti aktiivisemmaksi, ja esimerkiksi ravitsemuksen tehostamisen sekä hengityksen tukihoidon varhaisemmalla aloittamisella on todennäköisesti myös merkitystä vireystilan ja jaksamisen paranemiseen. Tieto hoidon pitkäaikaisvaikutuksista on edelleen puutteellista.

SMA3-potilaiden kliininen kuva oireiden alkamisiän, toimintakyvyn sekä taudin etenemisen suhteen on hyvin vaihteleva. Tutkimusten mukaan joillakin SMA3-potilailla nusinerseeni-hoito pidentää kävelymatkaa tai ylläpitää kävelykykyä, parantaa hengitysfunktiota ja motorista toimintakykyä. Sen sijaan ei ole tutkimusnäyttöä siitä, että hoito vaikuttaisi sairaalahoitoa vähentävästi, tai että se vaikuttaisi avuntarpeeseen tai elinaikaan. Ääritapauksissa SMA3-potilas muistuttaa taudinkulultaan hyvätasoista SMA2-potilasta, ja nämä potilaat menettävät kävelykykynsä jo lapsuusiässä. Keskeinen ero SMA2- ja SMA3-tautien välillä on se, että SMA2-taudissa lapsi saavuttaa yleensä parhaan mahdollisen karkeamotorisen tason kahden vuoden ikään mennessä eikä opi kävelemään tuetta.

SMA-taudit ovat harvinaisia ja potilaiden diagnosointi-ikäen vaikuttaa oikea-aikainen erikoissairaanhoidon ohjaus eli oireiden tunnistaminen perusterveydenhuollossa. Tautimuodot muodostavat heterogeenisen kokonaisuuden, jossa keskeinen ennusteeseen vaikuttava tekijä on oireiden alkamisikä ja paras saavutettu karkeamotorinen taito. SMN1-geenien deleetio ja SMN2-geenikopioiden määrä vahvistaa diagnoosin, mutta ei määritä taudin kulkua.

Hoidettavien SMA-potilaiden määrä ja kustannukset ovat jatkuvassa kasvussa, sillä hoitoja ei ole toistaiseksi juurikaan lopetettu. Nusinerseeni-hoitojen toteutus on jo tähän mennessä vaatinut runsaasti resursseja. Diagnosointi sekä toimintakyvyn ja hoitovasteen arviointia on yhdenmukaistettu yliopistosairaaloiden välillä. Keskeinen ero

hoitokäytännöissä liittyä lannepistoksina annettavien hoitojen antajatahoon (lastenanestesiologi, lastenneurologi tai hematologinen yksikkö). Potilaiden siirtymisiä aikuispuolelle ei ole vielä toteutettu eikä ole tiedossa, miten hoitojen anto sekä vaikuttavuuden seuranta tulee tosiasiallisesti toteutumaan ja miten se vaikuttaa neurologian yksiköiden resurssien jakoon sekä koulutustarpeeseen. Tarvetta on erityisesti aikuispotilaiden toimintakyvyn arviointiin sopivien mittareiden kehittämiseen ja käyttöönottoon. Potilaiden hoidon siirtymisessä aikuispuolelle tarvitaan lastenneurologien ja neurologien yhteistyötä. Toimintakäytännöistä ja koulutustarpeista on sovittava.

Harvinaissairauksien kalliiden lääkkeiden, kuten nusinerseenin, vaikutusten seuranta edellyttää yhtenäistä tiedonkeruuta. Tällä hetkellä seurantatiedon keruu ei toteudu optimaalisesti, jotta arkivaikuttavuudesta saataisiin luotettavaa tietoa. Haasteena on myös standardoitujen potilaslähtöisten mittareitten kehittäminen, joissa voidaan huomioida yhdenmukaisesti myös potilaiden arvottamia laadullisia muutoksia, kuten vireystilaa.

## 8 Johtopäätökset

Spinaalinen lihasatrofia on geneettinen sairaus, jonka eri muodot poikkeavat toisistaan alkamisiältään ja vaikeusasteeltaan. Sairaus on yksilöllisesti etenevä ja luonnollisessa kulussa on huomattavia eroja myös eri alaryhmien sisällä. Tämä vaikeuttaa hoitokriteerien asettamista ja sairauden kulun ennustamista.

Tutkimusnäyttöön liittyy puutteita. Tutkimuksissa ei ole ollut yleensä vertailuryhmiä, potilasmäärät ovat olleet pieniä ja seuranta-ajat lyhyitä. Arkivaikuttavuustiedon tulkintaa vaikeuttaa se, että potilaiden taudinkuva on vaihteleva, käytetyt mittarit vaihtelevat ja seuranta on puutteellista. Tutkimusten tulokset olivat kuitenkin yhteneviä ja potilaiden toimintakyky ainakin jollakin motorisen toiminnan alueella pääsääntöisesti parantui tutkimusten aikana.

SMA1- ja SMA2-potilasryhmissä on tutkimustietoa vertailevassa tutkimusasetelmissä (Finkel ym. 2017, Mercuri ym. 2018) ja vaikuttavuuden edellytykseksi oli tutkimuksissa asetettu ja todettu merkittävä ero motorisessa suoriutumisessa. Palkon aiemmassa (2019)

suosituksessa jatkohoidon edellytyksenä oli, että voidaan luotettavasti todeta ensimmäisen hoitovuoden aikana potilaan toimintakyvyn parantuneen huomioiden hänen ikänsä, toimintakykyä rajoittavat pysyvät tukielinten rakenteelliset muutokset sekä taudin luonnollisen kulun vaihe. Kliinisessä käytännössä on kuitenkin hyväksytty myös jaksavuuden paraneminen, johon on voinut vaikuttaa myös muun hoidon tehostuminen. Pitkäaikaisvaikuttavuustieto vaikutuksista elinikään tai myöhempään hengitystukihoidon tarpeeseen SMA2-ryhmässä puuttuu edelleen.

Tutkimustulosten mukaan vain osa potilaista hyötyy nusinerseenistä kliinisesti merkittävästi. Aikuisilla toimintakyvyn paraneminen oli vähäisempää kuin lapsilla ja nuorilla. Palkon näkemyksen mukaan myöhemmässä vaiheessa diagnosoitujen nuorten ja aikuisten SMA2- ja SMA3-potilaiden hoidon aloitusta nusinerseenillä ei voida suositella tutkimusnäyttöön liittyvien rajoitteiden takia. Arkivaikuttavuusaineistoista kootuissa tiedoissa seurantamittaukset sisältävät mm. paljon puuttuvaa tietoa. Lisäksi tutkimuksissa potilaat ovat keskenään hyvin erilaisia niin iän kuin motorisen toimintakyvyn suhteen. Kalliin ja hoitoresursseja merkittävästi tarvitsevan hoidon kohdentamisessa on tärkeää, että hoito kohdistetaan siihen potilasryhmään, jonka kohdalla on tutkimusnäytön perusteella mahdollista kliinisesti merkittävästi vaikuttaa taudin luonnolliseen kulkuun ja ennusteeseen. Tämä edellyttää objektiivisin mittareiden avulla tehtyä arviointia ja seurantaa, mutta myös potilaslähtöisten mittareiden kehittämistä.

SMA-potilaita hoitavat lastenneurologit ovat tuoneet esille palvelujärjestelmästä johtuvia viiveitä diagnoosiin pääsemisessä, jolloin Palkon aikaisemman suosituksen asettama kahden ikävuoden diagnoosiraja nusinerseeni-hoidon ehtona voi ylittyä. Lisäksi on potilaita, joilla diagnoosin antoikä ei voida varmentaa. Osalla SMA3-diagnoosin saaneista lapsista taudin kliininen kulku diagnoosin jälkeen lähestyy hyvätasoisien SMA2-lapsen kliinistä kuvaa ja he menettävät kävelykyvyn jo lapsuusiällä.

Nusinerseeni-hoito tulisi aloittaa mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Oireettomien, geenitestillä todettujen lasten hoidosta on alustavaa näyttöä ja nämä potilaat saavuttivat taitoja, joita SMA1- ja SMA2-potilaat eivät yleensä saavuta. Toisaalta, kun



seulontatutkimuksessa löytyy 3–4 SMN2-geenikopiota, ei voida oireettomassa vaiheessa tietää, mihin SMA-alaryhmään he tulisivat kliinisen kulun mukaan kuulumaan, eli missä iässä tauti tulisi aiheuttamaan oireita. SMA:n seulonta tulisi arvioida kansallisten seulontakriteerien mukaisesti. Seulontaohjelmien arviointi ja niistä päättäminen on STM:n vastuulla.

Nusinerseenin turvallisuudessa ei ole tullut esille uusia huolenaiheita.

Nusinerseeni-hoitojen toteuttaminen kuormittaa erikoissairaanhoidon, eikä nuorten SMA2-potilaiden siirtymiseen noin 18 vuoden iässä aikuisneurologiseen hoitoon ole valmistauduttu. Vaikka kyseessä tulee olemaan usean vuoden ajan vain yksittäisiä potilaita, on potilaiden siirtymiseen varauduttava, koska SMA-taudin hoitoa ja potilaiden hoidon arvioinnissa käytettäviä menetelmiä ei tunneta aikuisneurologian puolella.

Nusinerseeni-hoidon laajentaminen kattamaan nykyisen kohderyhmän lisäksi muita SMA-potilasryhmiä edellyttää merkittäviä henkilöstölisäresursseja erikoissairaanhoidossa. Korkeiden kustannusten takia on tärkeää, että hoito kohdistetaan vain niille SMA-potilaille, joiden on todettu hyötyvän hoidosta kliinisesti merkittävästi. SMA1- ja SMA2-potilailla hoitovaste on objektiivisesti todettu vertaisasetelmassa, ja kliinisesti merkittävä tulos tarkoitti muutoksia validoiduissa motorisissa arviointimenetelmissä (vähintään 3 pisteen muutos HFMSE). Kliininen asiantuntijaryhmä on Palkon suosituksen mukaisesti arvioinut hoidon jatkamisen edellytykset yhtenäisin periaattein, joissa on kuitenkin hyväksytty hoitovasteeksi myös sellaisia laadullisia muutoksia, jotka eivät näy itsenäisen toimintakyvyn muutoksena, kuten vireystilan muutos.

Kokemukset Palkon vuosina 2018 ja 2019 antamien nusinerseeni-suositusten jälkeen ovat osoittaneet, että käyttäjien määrä ja kustannukset ovat olleet arvioitua korkeammat ja vaikutukset odotettua pienemmät, mikä heikentää merkittävästi kustannusvaikuttavuutta. Jos käytön piiriin otettaisiin laajasti myös kaikki aikuiset SMA3-potilaat, kasvaisivat käyttäjien määrä, kustannukset ja hoitoresurssin tarve merkittävästi, sillä SMA3:ssa elinajanodote on normaali. Palkon näkemyksen mukaan käytön laajentaminen tähän ryhmään ei ole odotettavissa olevan terveyshyödyn ja kokonaiskustannukset huomioiden

perusteltua. Poikkeuksena ovat sellaiset SMA3-lapsipotilaat, joilla tauti etenee nopeasti lapsuudessa. Tämän potilasryhmän kohdalla voisi olla perusteltua arvioida nusinerseeni-hoidon mahdollisuudet ylläpitää toimintakykyä, ja hoidon vaikutus olisi myös arvioitavissa ensimmäisen hoitovuoden aikana.

Onasemnogeneeniabeparvovekki (Zolgensma®) -hoitoa koskevassa tutkimuksessa (Mendell ym. 2021) on tullut esille, että osa kertahoidoksi tarkoitetun Zolgensma-hoidon saaneista sai myös nusinerseeni-hoitoa Zolgensma-hoidon jälkeen. Ei ole luotettavaa lääketieteellistä näyttöä siitä, että Zolgensman ja nusinerseenin yhdistelmä olisi parempi kuin kumpikaan hoito yksin, eikä tällaista hoitomuotojen yhdistelmää voida pitää tällä hetkellä perusteltuna. Kustannusvaikuttavuusvertailua Zolgensmaan on tehty ainoastaan epäsuorasti, ja arvio on riippuvainen kummastakin hoidosta saatavista alennuksista sekä pitkällä aikavälillä kertyvistä kustannuksista ja säästöistä. Vertailua uuteen hoitovaihtoehtoon, risdiplaamiin, ei ole saatavilla.

## 9 Yhteenveto suosituksesta

Nusinerseeni kuuluu julkiseen palveluvalikoimaan seuraavin edellytyksin:

### Uudet diagnosoidut SMA1- tai SMA2-potilaat

- Potilaalla on kliinisesti ja geneettisesti todettu SMA1- tai SMA2-tauti.
- Potilas ei ole pysyvän hengitystuen tarpeessa tai ei ole muuta lääketieteellistä estettä hoidon toteuttamiselle.

### Jo hoitoa saavat SMA1- ja SMA2-potilaat

- Potilas ei ole pysyvän hengitystuen tarpeessa tai ei ole muuta lääketieteellistä estettä hoidon toteuttamiselle ja jatkohoidon kriteerit täyttyvät
- Hoitoa voidaan jatkaa potilaan täyttäessä 18 vuotta, jos jatkohoidon kriteerit täyttyvät.

### SMA3-potilaat

- Alle 18-vuotiaat SMA3-potilaat, joiden oireet ovat alkaneet lapsuusiässä, tauti on varmistettu geenitutkimuksella ja taudin kulku on nopeasti etenevä (esimerkiksi HFMS-toimintakykymittarin pisteiden lasku vähintään kolmella pisteellä vuodessa). Hoidon vaikuttavuus on arvioitava vuoden hoitokokeilun jälkeen.

Lisäksi edellytetään erittäin merkittävää hinnanalennusta nykyiseen hintaan verrattuna.

### **Jatkohoitokriteerit**

Hoidon vaikutuksia tulee arvioida vuosittain. Ennen hoidon aloitusta on arvioitava mahdollisuus lääkkeen tuomaan muutokseen huomioiden potilaan toimintakyky ja rakenteelliset rajoitteet. Ensimmäisen hoitovuoden aikana on saavutettava objektiivisesti varmistettu ja selkeästi toimintakykyä parantanut kliinisesti merkittävä hoitovaste. Myöhemmin hoitovasteen säilyminen on vähimmäisvaatimus, jotta hoitoa on lääketieteellisesti perusteltua jatkaa.

Palko suosittaa, että lastenneurologien ja aikuisneurologien yhteinen työryhmä laatii yhdenmukaisen validoituihin ja objektiivisiin mittareihin perustuvan toimintakyvyn arviointikuvauksen, jota käytetään tulevaisuudessa hoidon vaikuttavuuden seurannassa ja hoidon jatkamisesta päätettäessä. Erityisesti tulee kiinnittää huomiota siihen, miten tässä heterogeenisessä potilasryhmässä määritetään vaikuttavan hoidon kriteerit yksilötason hoitopäätöksiä varten. Lisäksi Palko suosittaa elämänlaatumittarin käyttöönottoa. Vaikuttavuutta arvioitaessa on huomioitava myös muut hoitomenetelmien muutokset, kuten ravitseminen ja yöaikainen hengitystukihoito, joilla myös voi olla myönteinen vaikutus esimerkiksi yleiseen jaksavuuteen.

Palko ehdottaa, että Suomessa perustetaan kansallinen, erikoissairaanhoitopiirien yhdessä muodostama asiantuntijaryhmä päättämään harvinaissairauksien hoidon jatkamiskriteereistä kunkin Palkon harvinaissairautta koskevan suosituksen osalta. Tämä varmistaa harvinaissairauksia koskevien suositusten yhdenvertaisen toimeenpanon sekä objektiivisten kriteerien ennakolta sopimisen vaikuttavuuden määrittämiseksi kussakin

potilas-valmiste yhdistelmässä. Ryhmä arvioisi säännöllisesti myös annettujen hoitojen vaikuttavuutta ja raportoisi tuloksista.

Tämä suositus korvaa Palkon aiemmin hyväksymät suositukset 15.3.2018 ja 4.9.2019, jotka koskivat nusinerseeniä SMA-taudin hoidossa ja nusinerseeni-jatkohoidon kriteereitä.

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

Nusinerseenin vaikutuksia tulee seurata kansallisesti yhdenmukaisin mittarein, jotta hoidon pitkäaikaisvaikutuksista ja mahdollisista haitoista kertyy lisänäyttöä. Tietoa tulee olla yhdistettävissä kansallisesti, jotta vaikuttavuutta voidaan arvioida objektiivisesti. Lisäksi tulee kerätä tietoa myös muista interventioista (ravitsemukseen vaikuttavat tekijät, hengitystukihoito ja muut uudet aktiiviset hoitomuodot), jotka voivat myös vaikuttaa potilaan vireystilaan, toimintakykyyn sekä elämänlaatuun.

## **11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet**

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 14.8.2020–30.6.2023) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Professori, tutkimus- ja arviointiyli lääkäri Miia Turpeinen, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

Ylilääkäri, Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala

Toimialuejohtaja, Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Linjajohtaja, infektiotaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala (ei osallistunut tämän suosituksen valmisteluun)

Lääketieteellinen johtaja, Vesa Kataja, KaikuHealth

Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM

Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

Asiantuntija:

Ylilääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet Palkon sihteeristön erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisesti vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup (Kela). Tämän suosituksen laatimiseen on osallistunut myös Palkon pääsihteeri Ilona Autti-Rämö.

## 12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Lääkintöneuvos Sirkku Pikkujämsä, sosiaali- ja terveysministeriö, puheenjohtaja; Juha Auvinen, professori, Oulun yliopisto, Duodecim; Tapani Hämäläinen, lääkintöneuvos, sosiaali- ja terveysministeriö; Janne Leinonen, varapuheenjohtaja, johtava ylilääkäri, Kansaneläkelaitos; Ismo Linnosmaa, professori, Itä-Suomen yliopisto; Mirva Lohiniva-Kerkelä, apulaisprofessori, Lapin yliopisto; Minna-Liisa Luoma, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos; Anu Maksimow, arviointiylilääkäri, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri; Sari Mäkinen, ylilääkäri, Pirkamaan sairaanhoitopiiri; Marja Pöllänen, dosentti, Turun yliopisto; Kari Punnonen, jaostopäällikkö, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus; Sari Raassina, hallintoylilääkäri, Suomen Kuntaliitto; Valpuri Taulasalo, ylilääkäri, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto; Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri; Katri Vehviläinen-Julkunen, professori, Itä-Suomen yliopisto.

### 13 Suosituksen valmistelun vaiheet

20.9.2021 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa

18.10.2021 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa

27.10.2021 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi otakantaan.fi-palveluun kommentoitavaksi.

1.11-28.11.2021 suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa.

13.12.2021 suositusluonnoksen 3. käsittely lääkejaostossa

15.12.2021 suositusluonnoksen ja otakantaa kommenttien käsittely Palkossa.

18.1.2022 verkkotapaaminen lastenneurologien ja neurologien kanssa

24.1.2022 suositusluonnoksen 4. käsittely lääkejaostossa

4.2.2022 Palko hyväksyi suosituksen

### 14 Viitteet

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. DOI:10.1002/mus.27187

CADTH. CADTH COMMON DRUG REVIEW. [Pharmacoeconomic Review Report \(Resubmission\). NUSINERSEN \(SPINRAZA\).](#) April 2019

Coratti G, Cutrona C, Pera MC, Bovis F, Ponzano M, 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) 16:430. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02065-z>.

Dangouloff T, Botty C, Beaudart C, Servais L, Hilgsmann M. [Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments](#). Orphanet J Rare Dis. 2021; 16(1):47.

Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, et al. [Nusinersen in lateronset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies](#). Neurology 2019; 92(21):e2492-e506.

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.

De Wel B, Goosens V, Sobota A, Van Camp E, Geukens E, Van Kerschaver G, et al. [Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4](#). J Neurol. 2021 Mar; 268(3):923-935. doi: 10.1007/s00415-020-10223-9

Duong T, Wolford C, McDermott MP, Macpherson CE, Pasternak A, et al. [Nusinersen Treatment in Adults With Spinal Muscular Atrophy](#). Neurology: Clinical practice 2021; 11 (3); e317-e327. DOI: <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000001033>.

Fimea. Nusinerseeni spinaalisen lihasatrofian hoidossa. Fimean vastaus Palkon tietopyyntöön nusinerseenia koskevien suositusten päivittämistä varten. Helmikuu 2021. <https://palveluvalikoima.fi/nusinerseeni-sma-taudin-hoidossa-paivitetty-suositus>

Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al.; ENDEAR Study Group. [Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy](#). N Engl J Med. 2017; 377(18):1723-1732. doi: 10.1056/NEJMoa1702752.

Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. [Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study](#). Lancet Neurol. 2020; 19(4):317-25.

Härkönen U, Kiviniemi V, Lipponen A, Oravilahti T. [Nusinerseeni spinaalisen lihasatrofian hoidossa](#). Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2017.

Jalali A, Rothwell E, Botkin JR, Anderson RA, Butterfield RJ, Nelson RE. [Cost-Effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy](#). J Pediatr. 2020; 227:274-80e2.

Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. [Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3](#). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; 91(11):1166-74.

Mendell JR, Al-Zaidy SA, et al. [Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparvovec in Spinal Muscular Atrophy](#). JAMA Neurol. 2021; 78(7):834

Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al.; CHERISH Study Group. [Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy](#). N Engl J Med. 2018 Feb 15; 378(7):625-635. doi: 10.1056/NEJMoa17110504.

Moshe-Lilie O, Visser A, Chahin N, Ragole T, Dimitrova D, Karam C. [Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy: Observations from a single center](#). Neurology 2020; 95(4):e413-e6.

NICE. [Nusinersen for treating spinal muscular atrophy](#). NICE announces more people eligible for nusinersen following review of Managed Access Agreement. May 2021.

Osredkar D, Jílková M, Butenko T, Loboda T, Golli T, Fuchsová P, et al. [Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen](#). Eur J Paediatr Neurol. 2020; 30:1-8.

Szabó L, Gergely A, Jakus R, Fogarasi A, Grosz Z, Molnár MJ, et al. [Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients](#). Eur J Paediatr Neurol 2020; 27:37-42.





Vill K, Kölbl H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E, et al. [One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project](#). J Neuromuscul Dis. 2019; 6(4):503-15.

Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, et al. [Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study](#). J Neuromuscul Dis. 2019; 6(4):453-65.

Zuluaga-Sanchez S, Teynor M, et al. [Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden](#). Pharmacoeconomics (2019) 37:845–865.