

Nusinerseeni spinaalisen lihasatrofian hoidossa

Fimean vastaus Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvoston tietopyyntöön, nusinerseeniä koskevien suositusten päivittämistä varten

Laadittu helmikuussa 2021

Arviointiryhmä

Ulla Härkönen

LL, TtM, terveydenhuollon erikoislääkäri

Tutkijalääkäri

Lääkealan turvallisuus- ja

kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Jarno Kotajärvi

Proviisori, TtM

Lääketaloustieteilijä

Lääkealan turvallisuus- ja

kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Sisällysluettelo

Johdanto	4
Kysymys 1: Mitä vaikuttavuusnäyttöä on nusinerseenin aloittamisesta oireettomassa vaiheessa?	5
NURTURE-tutkimus	5
Saksalainen pilottiprojekti vastasyntyneiden seulonnasta	6
Kysymys 2: Mitä näyttöä on nusinerseenin aloittamisesta niille oireisille SMA-potilaille, jotka eivät täytä nykyisen suosituksen kriteereitä oireiden alkamisiän, diagnoosin tai 17 vuoden ikärajan suhteen? 8	8
CADTH:n julkaisema katsaus	8
Fimean täydentävä kirjallisuushaku	8
Kysymys 3: Jos nusinerseenin kohdentaminen laajenisi, niin kuinka suuri kohderyhmä saattaisi olla? Mikä olisi hoitojen mahdollinen budjettivaikutus?.....	10
SMA3-potilaat	10
Oireettomat potilaat	11
Kysymys 4: Jos kohderyhmä laajenee, niin miten erilaiset vaikuttavuudet voidaan huomioida kustannusvaikuttavuusanalysissa?	13
Oireettomat potilaat	13
SMA3-potilaat	14
Kysymys 5: Onko olemassa tutkimustietoa muiden maiden jatkohoitokriteereiden toimivuudesta ja arkivaikuttavuudesta?	16
Kysymys 6: Mitä näyttöä on nusinerseeni-hoidon lisähyödyistä Zolgensma-hoidon jälkeen? Jos lisähyötyä on, niin missä tilanteessa hoito tulisi aloittaa?	17
Lähteet.....	18
Liitteet.....	21

Johdanto

Fimea julkaisi syyskuussa 2017 arviointiraportin (1), joka käsitteli nusinerseenin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia spinaalisen lihasatrofian (SMA-taudin) hoidossa. Maaliskuussa 2018 valmistui Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston (Palkon) suositus nusinerseenistä (2), ja syyskuussa 2019 Palkon suositus nusinerseeni-jatkohoidon kriteereistä (3). Näiden suositusten päivittämiseksi, Palko on pyytänyt Fimealle osoittamassaan tietopyynnössä (18.12.2020) vastauksia seuraaviin kysymyksiin:

- 1) Mitä vaikuttavuusnäyttöä on nusinerseenin aloittamisesta oireettomassa vaiheessa. Tätä tietoa tarvitaan, kun arvioidaan, onko perustetta SMA-taudin seulonnan arvioinnille.
- 2) Mitä näyttöä on nusinerseenin aloittamiselle niille oireisille SMA potilaille, jotka eivät täytä nykyisen suosituksen kriteereitä oireiden alkamisiän, diagnoosin tai 17 vuoden ikärajan suhteen. Pyydämme erityisesti selvittämään, onko olemassa nykyisen suosituksen ulkopuolelle jotain spesifiä ryhmää, jossa vaikuttavuusnäyttö olisi vahvempi.
- 3) Jos nusinerseenin kohdentaminen laajenisi, niin kuinka suuri kohderyhmä saattaisi olla? Mikä olisi hoitojen mahdollinen budjettivaikutus?
- 4) Jos kohderyhmä laajenee, niin miten erilaiset vaikuttavuudet voidaan huomioida kustannusvaikuttavuusanalyyseissä? Onko tätä mahdollista arvioida?
- 5) Nusinerseenin aloitus ja jatkohoitoa koskevat suositukset tullaan yhdistämään. Tämä vuoksi toivomme arviointikoosteeseen tietoa siitä, onko olemassa tutkimustietoa muiden maiden jatkohoitokriteereiden toimivuudesta ja arkivaikuttavuudesta.
- 6) Mitä näyttöä on nusinerseeni hoidon lisähyödyistä Zolgensma-hoidon jälkeen. Jos lisähyötyä on, niin missä tilanteessa hoito tulisi aloittaa?

Tässä dokumentissa pyritään vastaamaan näihin kysymyksiin siltä osin kuin se kirjallisuuden tai muiden julkisten lähteiden perusteella on tämänhetkisen tiedon perusteella mahdollista.

Kysymys 1: Mitä vaikuttavuusnäyttöä on nusinerseenin aloittamisesta oireettomassa vaiheessa?

Tuoreessa systemaattisessa katsauksessa (4) etsittiin satunnaistettuja tutkimuksia tai prospektiivisiä kohorttitutkimuksia nusinerseenista SMA-taudin hoidossa, pois lukien faasin I tutkimukset ja kongressiabstractit. Systemaattisen katsauksen kirjallisuushaussa tunnistettiin kaksi oireettomaan vaiheeseen liittyvää julkaisua: faasin II NURTURE-tutkimus (5) ja saksalainen vastasyntyneiden seulontaan liittyvä pilottiprojekti (6). Fimean tekemässä täydentävässä kirjallisuushaussa¹ ei löytynyt muita hakukriteereihin sopivia tutkimuksia.

NURTURE-tutkimus

NURTURE (5) on meneillään oleva yksihaarainen faasin II tutkimus, josta on julkaistu alustavia tuloksia. Tutkimukseen hyväksyttiin mukaan 25 potilasta, joilla oli geneettisesti diagnosoitu kromosomiin 5q liittyvä SMA-tauti. 15 potilaalla (60 %) oli kaksi SMN2-geenikopiota ja 10 potilaalla (40 %) kolme SMN2-geenikopiota. Potilaat olivat tutkimushoidon alkaessa enintään kuuden viikon ikäisiä vauvoja, ja SMA-tautiin liittyviä oireita tai löydöksiä ei saanut olla. Ensisijainen tulostuotto oli aika kuolemaan tai hengityshoitoon. Hengityshoitoa tarkoitettiin trakeostomiaa tai invasiivista tai non-invasiivista hengitystukea ≥ 6 h/vrk, vähintään seitsemän päivän ajan. Nusinerseeni-hoidon kesto oli tutkimuksessa enintään viisi vuotta. Tutkimuksen odotetaan valmistuvan eli tiedonkeruun päättyvän helmikuussa 2025 (7).

Tutkimuksessa ei ollut vertailuryhmää, mutta tuloksia verrattiin mahdollisuuksien mukaan potilaiden sisäisiin. 19/25 potilaalla (76 %) oli vähintään yksi sisarus, jolla oli SMA-tauti (5).

Tuloksia on julkaistu ajankohdasta 29.3.2019, jolloin seuranta-ajan mediaani oli 2,9 vuotta. Potilaiden iän mediaani oli 34,8 kuukautta (vaihteluväli 25,7–45,4), eli he olivat ohittaneet iän, jolloin SMA1- ja SMA2-taudin oireet tyypillisesti alkavat.

NURTURE-tutkimuksen keskeiset tulokset

- Kaikki potilaat olivat elossa eikä kukaan tarvinnut trakeostomiaa tai pysyvää ventilaatiota
- Kaikki oppivat istumaan ilman tukea
- 23/25 (92 %) oppi kävelemään avustettuna ja 22/25 (88 %) itsenäisesti
- Neljä potilasta (16 %), joilla oli kaksi SMN2-kopiota, tarvitsi hengitystukea vähintään kuusi tuntia vuorokaudessa, vähintään seitsemänä peräkkäisenä päivänä. Tuen tarve oli alkanut akuutin, paranevan, sairauden yhteydessä.
- 24 kuukauden iässä, kliinisiä SMA-taudin oireita ei ollut kenelläkään kolmen SMN2-kopion omaavista lapsista. Kahden SMN2-geenikopion potilaista seitsemällä (7/15) oli kliinisesti havaittavia SMA-oireita. Kaikki nämä seitsemän potilasta oppivat

¹ PubMed-haku 15.1.2021: ("nusinersen" OR "spinraza") and ("asymptomatic" OR "presymptomatic" OR "genetically diagnosed" OR "newborn screening"). 29 hakutulosta.

kuitenkin istumaan ilman tukea ja viisi heistä oppi kävelemään avustettuna tai itsenäisesti.

- Kaikki potilaat (100 %) kokivat vähintään yhden haittatapahtuman. Vakavan haittatapahtuman (serious AE) koki 48 % potilaista, ja ne olivat yleisempiä kahden SMN2-geenikopion potilailla (60 %, 9/15) kuin kolmen SMN2-geenikopion omaavilla (30 %, 3/10). (5)

Saksalainen pilottiprojekti vastasyntyneiden seulonnasta

Seulontaprojektiin osallistui kaksi saksalaista maakuntaa, Bavaria ja North Rhine Westphalia. SMA-seulonta tehtiin osana normaalia vastasyntyneiden seulontaa tammikuun 2018 ja helmikuun 2019 välisenä aikana. Seulontaan osallistui noin 80 % Bavarian ja 40 % North Rhine Westphalian vastasyntyneistä. Mikäli seulontanäytteessä todettiin positiivinen löydös, se varmistettiin toisella verikokeella. Kaikille kahden tai kolmen SMN2-geenikopion omaaville suositeltiin nusinerseeni-hoitoa. Jos geenikopioita oli neljä tai enemmän, lasten kehitystä seurattiin tarkasti, mutta nusinerseeni-hoitoa ei rutiiniluontoisesti aloitettu. Lapset luokiteltiin oireettomaksi, mikäli kliinisessä tutkimuksessa todettiin normaalit raajojen liikkeet ja pikkusormen CMAP-mittauksen (Compound Muscle Action Potential) tulos oli > 1 mV. (6)

Keskeiset tulokset

Seulontaan osallistui 165 525 lasta, joista 22:lla varmistettiin SMA-tautiin sopiva löydös (insidenssi 1 : 7 524²). Kymmenellä lapsella oli kaksi SMN2-kopiota (45 %), neljällä oli kolme SMN2-kopiota (18 %) ja kahdeksalla oli neljä SMN2-kopiota (36 %). Nusinerseeni-hoitoa suositeltiin kahden ja kolmen geenikopion omaaville (n = 14), mutta kaksi kahden geenikopion lasta ja kaksi kolmen geenikopion lasta jäivät hoidon ulkopuolelle. Hoitamattomuuden syitä olivat vanhemman päätös (n = 3) ja korvattavuuden puute (n = 1). (6)

- Nusinerseeni-hoitoa sai kymmenen lasta, joista kahdeksalla oli kaksi SMN2-kopiota ja kahdella kolme SMN2-kopiota
- Mediaani-ikä hoidon aloitushetkellä oli 24 päivää (vaihteluväli 15–39 päivää)
- Neljä lasta (40 %) todettiin oireiseksi jo ensimmäisessä CMAP-mittauksessa (ulnaarinen CMAP < 1 mV). Lisäksi heillä todettiin SMA-tautiin viittaavia kliinisiä löydöksiä ensimmäisten elinviikkojen aikana. Kaikilla neljällä lapsella oli kaksi SMN2-kopiota.
- Kaikki oireettomat lapset, jotka saivat nusinerseeni-hoitoa (6/10), säilyivät motorisesti oireettomina seuranta-ajan puitteissa (6). Seuranta-aika on toistaiseksi kuitenkin liian lyhyt (1–13 kk), jotta nusinerseenin vaikutuksista voisi tehdä lopullisia johtopäätöksiä oireettomien tai oireisten lasten hoidossa.

² Elokuun 2019 loppuun jatkuneessa seulonnassa insidenssi oli 1 : 7 096 (241 270 seulottua lasta, 34 SMA-positiivista löydöstä)

- **Liitteeseen 1** on taulukoitu joitakin keskeisiä löydöksiä tästä 22 potilaan aineistosta. Lisäksi CHOP Intend³-, HINE 2⁴- ja CMAP-tuloksia on esitetty visuaalisesti (Fig. 1–3) julkaisussa Vill ym. 2019 (6).

Tutkimusnäyttöä on toistaiseksi vain pienistä aineistoista, ilman satunnaistettua vertailuasetelmaa. Tämä johtaa siihen, että minkäänlaista robustia näyttöä oireettomien potilaiden nusinerseeni-hoidosta ei ole. Kuitenkin NURTURE-tutkimuksessa potilaat saavuttivat taitoja, joita SMA-potilaat tyypillisesti eivät saavuta. Esimerkiksi kaikki kahden SMN2-geenikopion potilaat oppivat 24 kuukauden ikään mennessä istumaan ilman tukea, ja suurin osa oppi myös kävelemään joko avustettuna tai itsenäisesti (vrt. luonnollinen taudinkulku olisi, että eivät opi istumaan).

³ CHOP Intend = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease

⁴ HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, section 2

Kysymys 2: Mitä näyttöä on nusinerseenin aloittamisesta niille oireisille SMA-potilaille, jotka eivät täytä nykyisen suosituksen kriteereitä oireiden alkamisiän, diagnoosin tai 17 vuoden ikärajan suhteen?

Nykyisen suosituksen ulkopuolelle jäävät esimerkiksi potilaat, joiden oireet ovat alkaneet 20 kuukauden iässä tai myöhemmin, SMA-diagnoosi on tehty 2 vuoden iässä tai myöhemmin ja jotka ovat yli 17-vuotiaita. Tutkimusnäytön etsiminen juuri näiden kriteereiden mukaisesta potilasjoukosta on haasteellista, koska yleensä tuloksia raportoidaan esimerkiksi SMA-tautityypin (SMA 0, 1, 2, 3 tai 4) mukaan tai mahdollisesti muiden ikärajojen tai muiden kriteerien perusteella.

CADTH:n julkaisema katsaus

Kanadan arviointiviranomainen CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) on laatinut tuoreen katsauksen nusinerseeni-hoidosta yli 12-vuotiailla SMA-potilailla (8). Aikavälille 1.1.2016–21.5.2020 kohdennettu kirjallisuushaku tunnisti viisi kuvailevaa tutkimusta eikä yhtään satunnaistettua tutkimusta (**liitetaulukko 2A**). Yhdessä tutkimuksessa oli mukana 172 potilasta, ja muissa tutkimuksissa potilasmäärät olivat pieniä, 6–19. Keskeiset tulokset on koottu **liitetaulukkoon 2B**.

Johtopäätöksenä CADTH:n raportissa todetaan, että tutkimusnäyttöön liittyvien merkittävien rajoitteiden vuoksi näytön perusteella ei ole mahdollista arvioida nusinerseeni-hoidon kliinistä vaikuttavuutta nuorilla ja aikuisilla. Keskeisiä rajoitteita ovat tutkimusasetelmat (havainnoiva, ei vertailuryhmää), puuttuva data (erityisesti suurimman tutkimuksen osalta), pienet populaatiot sekä useat harhan lähteet (selection bias, expectation bias, attrition bias). (8)

Fimean täydentävä kirjallisuushaku

Fimea toteutti täydentävän kirjallisuushaun⁵, jossa etsittiin 21.5.2020 jälkeen julkaistua tietoa. Tavoitteena oli löytää tuoreita julkaisuja, jotka eivät olleet mukana CADTH:n katsauksessa. Täydentävässä haussa ei käytetty 12-vuoden ikärajaa, vaan haku rajattiin aikuisiin, nuoriin, later-onset-tautiin tai tyyppiin 3 SMA-tautiin. Yksittäisten potilaiden tapausselostuksia ei huomioitu, mutta muita rajoitteita ei asetettu tutkimuksen tyyppiin suhteen. Sekä prospektiiviset että retrospektiiviset asetelmat hyväksyttiin mukaan. 42 hakutuloksen joukosta lähempään tarkasteluun valikoitui kahdeksan julkaisua, joiden tutkimusasetelmat ja populaatiot on kuvattu lyhyesti **liitteessä 3**. Lisäksi tarkasteluun otettiin mukaan kaksi systemaattisesta katsauksesta (4) tunnistettua julkaisua (9, 10), jotka eivät sisällyneet CADTH:n tekemään katsaukseen (8) tai Fimean täydentävään kirjallisuushakuun.

Kymmenestä tarkastellusta tutkimuksesta kuudessa (9, 11-15) oli mukana potilaita, joiden ikä (keskiarvo tai mediaani) oli oireiden alkaessa yli 20 kuukautta, diagnoosihetkellä yli 2 vuotta tai hoidon alkaessa yli 17 vuotta. Nämä tutkimukset voivat siis potentiaalisesti tarjota uutta tietoa nusinerseeni-hoidosta potilailla, jotka eivät täytä nykyisen suosituksen kriteereitä.

⁵ PubMed-haku 27.1.2021: ("nusinersen" OR "spinraza") AND ("sma" OR "spinal muscular atrophy") AND ("late onset" OR "later onset" OR "adult" OR "adolescent" OR "sma 3" OR "type 3") Filters: From 2020/5/21 to 2021/1/27. Hakutuloksia 42.

Tutkimukset olivat kuitenkin luonteeltaan havainnoivia tapausarjoja, eikä mukana ole yhtään satunnaistettua tutkimusasetelmaa. Lisäksi tutkimuspopulaatiot ovat pieniä – vain yhdessä tutkimuksessa oli mukana yli 100 potilasta. (**Liite 3**)

Nusinerseeni-hoidosta on useita julkaisuja potilasjoukossa, joka ei täytä Palkon nykyisen suosituksen kriteereitä. Näytön aste on kuitenkin vaatimaton näissä tutkimuksissa, ja siten myös tietopohja päätöksentekoa ajatellen on rajoittunut.

Kysymys 3: Jos nusinerseenin kohdentaminen laajenisi, niin kuinka suuri kohderyhmä saattaisi olla? Mikä olisi hoitojen mahdollinen budjettivaikutus?

Vuonna 2017 Fimean arvioinnissa pyrittiin arvioimaan nusinerseeni-hoitoon soveltuvien SMA-potilaiden määrää THL:n ylläpitämän HILMO-rekisterin perusteella sekä kirjallisuuden avulla. Tässä yhteydessä esitetään poimintoja näistä tiedoista. Lisäksi havainnollistetaan oireettomien potilaiden seulontaan liittyviä haasteita kirjallisuuteen pohjautuen.

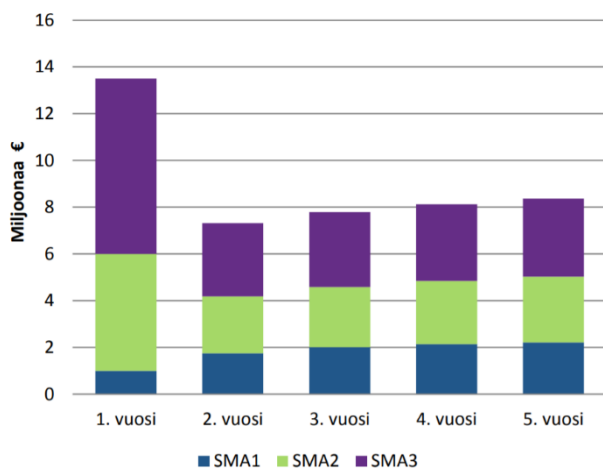
SMA3-potilaat

Vuosina 2011–2015 kirjattiin HILMO-rekisteriin diagnoosilla G12.0 tai G12.1 vähintään yksi terveydenhuollon käynti tai hoitajakso yhteensä 247 erilliselle henkilölle, joista 182 oli elossa vielä 1.1.2016. Diagnoosi G12.0 vastaa karkeasti SMA1-tautia ja G12.1 kattaa tautityypit SMA2 ja SMA3. Edelleen elossa olevia SMA1-potilaita oli vuoden 2016 alussa HILMO-rekisterin käyntikirjausten mukaan 42 ja SMA2- tai SMA3-potilaita 155 (joillakin henkilöillä saattoi olla molemmat diagnoosikoodit). (16)

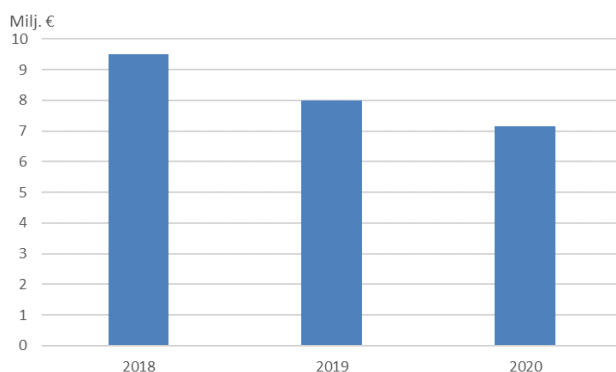
Vuonna 2017 Fimea arvioi, että nusinerseeni-hoitoon soveltuvia potilaita olisi kolmantena vuonna hoidon käyttöönoton jälkeen seuraavasti: SMA1-potilaita viisi, SMA2-potilaita kahdeksan ja SMA3-potilaita 11 (1). Näillä potilasmäärillä arvioituna kolmannen vuoden lääkekustannusten ennustettiin olevan tukkuhinnoin 7,8 miljoonaa euroa (**kuvio 1**). Arvio perustui oletukseen, että nusinerseeni-hoitoa annettaisiin kaikille uusille SMA2- ja SMA3-potilaille sekä noin puolelle niistä potilaista, joilla oli SMA2- tai SMA3-diagnoosi nusinerseenin käyttöönoton ajankohtana. SMA1-potilaiden osalta oletettiin, että aiemmin diagnosoiduista potilaista hieman alle puolet ja uusista potilaista suurin osa (5/7 vuosittain) aloittaisi nusinerseeni-hoidon. Laskelmassa ei huomioitu geneettisesti diagnosoituja oireettomia potilaita.

SMA-tauti on jatkumo, ja jako tautityyppeihin 0–4 on vain yksi luokittelutapa. Esimerkiksi Palkon suositus vuodelta 2018 perustuu lähinnä kliinisiin kriteereihin eikä siinä suoranaisesti mainita SMA-tautityyppejä. Suositus rajaa nusinerseeni-hoidon ulkopuolelle esimerkiksi potilaat, joilla oireet ovat alkaneet 20 kuukauden iässä tai myöhemmin ja SMA-diagnoosi on tehty 2 vuoden iässä tai myöhemmin (2). Käytännössä tämä tarkoittaa suurinta osaa SMA3-potilaista. Tästä rajauksesta huolimatta nusinerseenin toteutunut tukkumyynti vuonna 2020 oli 7,2 miljoonaa euroa (**kuvio 2**), eli samaa suuruusluokkaa kuin Fimean arvio tilanteesta, jossa myös SMA3-potilaat olisivat hoidon piirissä (Fimean ennusteen mukaan lähes puolet vuonna 2020 hoidetuista potilaista olisivat SMA3-potilaita). Lisäksi toteutuneen tukkumyyntin laskeva/tasautuva trendi (**kuvio 2**) ei täysin vastaa Fimean ennustetta (**kuvio 1**).

Edellä esitettyjen tietojen perusteella voidaan todeta lähinnä se, että jos nusinerseeni-hoito aloitettaisiin kaikille SMA3-potilaille, potilasmäärä kasvane huomattavasti. Tarkkaa arviota potilasmäärästä tai budjettivaikutuksesta ei ole mahdollista esittää käytettävissä olevien tietojen perusteella.



Kuvio 1. Nusinerseeni-hoidon lääkekustannukset yhteensä tautityypeittäin. Fimean arvio vuodelta 2017. Lähde: (1)



Kuvio 2. Nusinerseenin (Spinraza®) toteutunut tukkumyynti Suomessa vuosina 2018–2020. Lähde: (17)

Oireettomat potilaat

Geenitestin perusteella diagnosoitujen oireettomien potilaiden määrän arvioiminen on vielä haasteellisempaa kuin kliinisesti diagnosoitujen. Vastasyntyneiden SMA-seulontoja on jo tehty tai kokeiltu useissa maissa, ja nusinerseeni-hoito on pääasiassa aloitettu lapsille, joilla on kaksi tai kolme SMN2-geenikopiota (6, 18-21).

Esimerkiksi Saksassa nusinerseeni-hoitoa sai kymmenen geneettisen seulonnan perusteella tunnistettua lasta, joista kuusi oli oireettomia ja neljällä ilmeni oireita ensimmäisten elinviikkojen aikana, ennen hoidon aloitusta (6). Australiassa taudin kulkua muokkaavaa hoitoa sai kahdeksan geenitestin perusteella tunnistettua lasta, joista viisi oli oireettomia ja kolmella ilmeni oireita ensimmäisen neljän elinviikon aikana (18). Käytävissä olevien tietojen perusteella ei tiedetä, olisiko oireettomina hoidetuille lapsille ilmaantunut oireita siten, että he olisivat jossain vaiheessa tulleet hoidon piiriin myös ilman geneettistä seulontaa.

Saksalaisen pilottiprojektin johtopäätöksenä kuitenkin todettiin, että aiempiin ilmaantuvuustietoihin verrattuna SMA-taudin insidenssi ei kasvanut seulonnan myötä (6). SMA-taudin diagnostiikassa ja seulonnassa voi kuitenkin olla huomattavia eroja maiden välillä, ja siksi ei ole mahdollista tehdä luotettavia johtopäätöksiä pelkästään yhden maan pilottiprojektiin nojautuen. Esimerkiksi New Yorkin osavaltiossa pilotoidun SMA-seulonnan tulokset vastasivat varsin huonosti aiempia ilmaantuvuustietoja: 225 093 seulotun lapsen

joukosta löytyi vain kahdeksan varmistettua SMA-tautitapausta, kun niitä odotettiin löytyvän 20–38 (19).

Käytävissä olevan tiedon perusteella ei ole mahdollista vastata luotettavasti kysymykseen, millä tavoin potilasmäärä ja nusinerseeni-hoidon budjettivaikutus muuttuisivat, jos potilaat tunnistettaisiin seulonnan perusteella jo oireettomassa vaiheessa. Seulonnan perusteella kohdennettava hoito edellyttäisi myös uudenlaisia hoidon kohdentamisen kriteereitä (esim. SMN2-geenikopioiden määrään perustuva raja), jotka myös voivat vaikuttaa potilasmäärään.

Kysymys 4: Jos kohderyhmä laajenee, niin miten erilaiset vaikuttavuudet voidaan huomioida kustannusvaikuttavuusanalyysissä?

Tuoreessa systemaattisessa katsauksessa (22) etsittiin tietoa SMA-taudin hoidon kustannuksista ja kustannusvaikuttavuudesta. Katsauksessa identifioitiin kuusi kustannusvaikuttavuutta käsittelevää julkaisua (23-28), joissa kaikissa nusiinreseeni on mukana joko interventiona tai vertailuvalmisteenä.

Kustannusvaikuttavuutta arvioitaessa on potilaspopulaatio pääsääntöisesti jaettu osiin ja mallinnettu täysin erillisinä. Tyypillisimmin jako on tehty varhain diagnosoidun (SMA1) ja myöhemmin ilmenneen taudin (SMA2 ja SMA3) välille (22, 26-28). Kustannusvaikuttavuutta oireettomassa vaiheessa on arvioitu kahdessa julkaisussa (23, 27), ja Kanadan hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnissa SMA3 potilaat on mallinnettu erikseen (25).

Dangouloff ym. (22) systemaattisessa katsauksessa esiteltyjen julkaisujen lisäksi tietoa kustannusvaikuttavuudesta on saatavilla myös yksittäisten maiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinneista, jotka eivät julkaisufooruminsa vuoksi olleet mukana kyseisessä katsauksessa. Myös näissä viranomaisten arviointiraporteissa SMA1-potilaat on eroteltu omaan mallinnukseensa, mutta myöhemmin ilmenneen taudin arviointi perustuu joko pelkästään SMA2-potilasjoukkoon tai yhdistettyyn SMA2- ja SMA3-potilasjoukkoon (29-32). Esimerkiksi Ruotsissa SMA3-mallinnus on Kanadan tapaan suoritettu erillisenä, mutta sen tuloksia ei ole julkaistu ollenkaan osana arviota, koska tuloksia pidettiin liian epävarmoina (32).

Arviot kustannusvaikuttavuudesta vaihtelevat julkaisuittain, ja tuloksiin onkin syytä suhtautua kriittisesti. Arvioon vaikuttavat osaltaan arvioinnin perspektiivi ja terveydenhuoltojärjestelmien eroavaisuudet. Lisäksi on huomioitava, että aikaperspektiivi voi olla erilainen saman arvioinnin eri potilastyhmien mallinnuksissa. Tätä aikaperspektiivin vaihtelua selittää osaltaan se, että taudin luonnollinen kulku vaihtelee SMA-tautityypin mukaan.

Toistaiseksi julkaistut kustannusvaikuttavuusanalyysit perustuvat pääsääntöisesti samoihin vaikuttavuustietoihin (22). Eroavaisuudet muodostuvat kustannusten lisäksi toteutetusta mallinnuksesta. Eri kohderyhmien kustannusvaikuttavuutta lienee parasta arvioida suhteessa samassa arvioinnissa esitettyihin muiden kohderyhmien tuloksiin. Tätä vertailua kuitenkin heikentää käytettävissä olevien analyysien määrä.

Oireettomat potilaat

Institute for Clinical and Economic Review on omassa Yhdysvaltain Uuden-Englannin arvioinnissaan toteuttanut oireettomien potilaiden kustannusvaikuttavuusanalyysin, joka perustuu NURTURE-tutkimuksen tuloksiin (27). Arviointiraportissa on mukana myös SMA1- ja SMA2/3-mallinnukset nusiinreseeni-hoidon osalta. Lisäksi SMA1-mallinnus on tehty myös Zolgensma-geeniterapiahoidolle, mutta tutkimustulosten puuttuessa sen kustannusvaikuttavuutta oireettomilla potilailla ei ole voitu arvioida.

Taulukossa 1 on esitetty lääkehoitojen kustannusvaikuttavuus eri SMA-potilaspopulaatioissa Institute for Clinical and Economic Review toteuttamassa arvioinnissa. Esitettyjen tulosten perusteella, oireettomien potilaiden hoidon aloittaminen mahdollistaisi suurimman

inkrementaalisen hyödyn laatupainotettuja lisäelinvuosia mitattaessa. Tämän seurauksena kustannusvaikuttavuutta kuvaava ICER-arvo vaikuttaisi laskevan muita potilaspopulaatioita alhaisemmaksi. On huomioitava, että oireettomien potilaiden tulos perustui mallinnuksessa jakoon, jossa 60 %:lle kehittyisi SMA1, 30 %:lle SMA2 ja 10 %:lle SMA3. Mallinnuksen tulos ei ole suoraan yleistettävissä muihin mahdollisiin potilasjoukon jakaumiin tautityyppien välillä.

Taulukko 1. SMA-hoidon kustannusvaikuttavuus potilasryhmittäin terveydenhuollon näkökulmasta Yhdysvaltain Uudessa-Englannissa (27: Taulukot 4.12, 4.12, 4.28 ja 4.32)

	Hoidon kustannus (\$)	QALY	LYs	ICER (\$/QALY) vs. BSC
Oireettomat SMA potilaat				
BSC	801 000	6,25	9,51	-
Spinraza	11 929 000	21,94	26,58	709 000
SMA1				
BSC	789 000	0,46	2,40	-
Spinraza	3 884 000	3,24	7,64	1 112 000
Zolgensma	3 657 000	12,23	18,17	243 000
SMA2/3				
BSC	1 442 000	11,34	18,90	-
Spinraza	9 148 000	12,28	18,90	8 156 000

BSC: tukihoito, LY: elinvuosi, QALY: laatupainotettu elinvuosi, ICER: inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde, \$: Yhdysvaltain dollari, 2017 arvossa

Vastaavasti Jalali ym. (23) mallinsivat ENDEAR- ja NURTURE-tutkimusten tuloksiin perustuen nusinerseenin kustannusvaikuttavuutta ottaen huomioon vastasyntyneiden yleisen seulonnan vaikutuksen. Vastasyntyneiden SMA-seulonnan kustannukset määriteltiin Utahin vuoden 2018 hinnannousun mukaan (seulontapakettin hinnannousu \$112,16 → \$115,07, SMA:n nimellinen osuus \$2,91).

Artikkelin mukaan nusinerseeni-hoidon ICER-arvo ilman seulontaa olisi 522 118 \$/QALY (Yhdysvaltain dollari), verrattuna tilanteeseen ilman hoitoa (23). Samassa vertailuasetelmassa kustannukset olivat 508 481 \$ saavutettua lisäelinvuotta (LY) kohden. Nämä luvut kuvastavat potilasjoukkoa, jolla on oireinen SMA-tauti.

Artikkelissa ei raportoitu ICER-arvoa saavutetulle laatupainotetulle elinvuodelle nusinerseeni-hoidon ja seulonnan kanssa (eli oireettomilla potilailla) verrattuna tilanteeseen, jossa kumpaakaan ei olisi. Vastaava tulos on annettu ainoastaan saavutettujen lisäelinvuosien osalta, 330 558 \$/LY (23). Tuloksia arvioitaessa on hyvä ottaa myös huomioon kyseisessä mallinnuksessa käytetty lyhyt, 30 kuukauden, aikaperspektiivi.

SMA3-potilaat

Kanadan arviointiviranomainen CADTH on arviossaan julkaissut arviot inkrementaalista kustannusvaikuttavuussuhteesta erikseen SMA1-, SMA2- ja SMA3-potilaille (25). Arviossa SMA3-potilaiden osalta saavutettavaan ICER-arvoon vaikuttaa merkittävästi mallinnettu laatupainotettujen lisäelinvuosien saavuttaminen (**taulukko 2**). Ruotsin raportissa tuloksia SMA3-potilaille ei julkaistu, koska niitä pidettiin liian epävarmoina (32). Samoin

kanadalaisessa arvioinnissa SMA3-tautityypin kustannusvaikuttavuustuloksia pidetään erittäin epävarmoina ja esitettyihin tuloksiin tuleekin suhtautua erityisellä varauksella.

Taulukko 2. Nusinerseenin kustannusvaikuttavuus SMA-tyypeittäin terveydenhuollon näkökulmasta kanadalaisessa hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnissa (25: Taulukko 3)

	Hoidon kustannus (\$)	QALY	LYs	ICER (\$/QALY) vs. BSC
SMA1				
BSC	341 060	0,65	3,90	-
Nusinerseeni	2 410 906	0,90	5,39	9 161 397
SMA2				
BSC	704 769	4,64	26,26	-
Nusinerseeni	7 653 525	4,93	26,26	24 387 4220
SMA3				
BSC	1 096 196	10,82	44,17	-
Nusinerseeni	5 271 475	11,38	44,17	7 429 834

BSC: tukihoido, LY: elinvuosi, QALY: laatu-painotettu elinvuosi, ICER: inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde, \$: Kanadan dollari, 2017 arvossa

Nusinerseeni-hoidon kustannusvaikuttavuudesta on julkaistu useita erilaisia laskelmia SMA-tautityypin mukaisissa potilasjoukoissa. Laskelmiin liittyy kuitenkin useita epävarmuustekijöitä, ja tulokset vaihtelevat suuresti eri julkaisujen välillä. Erityisesti SMA3-tautityypin liittyvissä mallinuksissa on suurta epävarmuutta, joka johtuu pääasiassa tutkimusnäytön puutteesta.

On viitteitä siitä, että erityisesti oireettomien potilaiden hoidossa nusinerseenillä saavutetaan lisäelinvuosia. Samalla kustannukset kasvavat. Kustannusvaikuttavuuden arviointiin oireettomien potilaiden hoidossa liittyy huomattavaa epävarmuutta. Keskeinen epävarmuustekijä on, missä suhteessa eri SMA-tautimuotojen oletetaan kehittyvän potilaille.

Kysymys 5: Onko olemassa tutkimustietoa muiden maiden jatkohoitokriteereiden toimivuudesta ja arkivaikuttavuudesta?

Fimea teki täydentävän kirjallisuushaun nusinerseeni-hoidon lopetuksesta SMA-potilailla. Haku tehtiin PubMed-tietokantaan 28.1.2021. Hakutermit: ("nusinersen" OR "spinraza") AND ("sma" OR "spinal muscular atrophy") AND ("Stopping criteria" OR stop* OR (treatment* AND disconti*)). Hakutuloksia 12, jotka abstraktitarkastelun perusteella eivät vastanneet esitettyyn kysymykseen.

Jatkohoidon kriteereiden arkivaikuttavuuden tutkimisessa on haasteena vertailuryhmän puuttuminen, mikäli kriteereitä on noudatettu kaikilla potilailla. Jatkohoidon kriteerien määrittely poikkeaa maittain (33-37). Niiden toimivuudesta ja arkivaikuttavuudesta ei ole tietoa.

Tutkimustietoa muiden maiden jatkohoitokriteereiden toimivuudesta ja arkivaikuttavuudesta ei tiettävästi ole.

Kysymys 6: Mitä näyttöä on nusinerseeni-hoidon lisähyödystä Zolgensma-hoidon jälkeen? Jos lisähyötyä on, niin missä tilanteessa hoito tulisi aloittaa?

Tällaisesta lisähyödystä ei tiettävästi ole tutkimusnäyttöä. Zolgensma-hoitoon liittyvässä pitkäaikaisseurannassa (LT-001-tutkimuksessa) osa potilaista (n = 7/13) sai nusinerseeniä Zolgensma-hoidon jälkeen. Nusinerseeni-hoito aloitettiin potilaan vanhempien pyynnöstä, mahdollisen lisähyödyn saavuttamiseksi. Hoidon aloittamisen syynä ei siis ollut esimerkiksi huono hoitovaste Zolgensmalle tai vasteen hiipuminen. Nusinerseeniä saaneista potilaista neljä oli saanut Zolgensma-hoitoa myyntiluvan mukaisella annoksella ja kolme potilasta tätä pienemmällä annoksella. Vähäisen potilasmäärän vuoksi tulosten perusteella ei ole mahdollista päätellä, tuoko nusinerseeni-hoito lisähyötyä Zolgensma-hoidon jälkeen vai ei. (38)

Tuoreessa eurooppalaisessa konsensuslausunnossa (39) todetaan, että ennen kuin lisää tutkimustietoa on saatavilla, Zolgensman ja nusinerseenin yhdistelmähoitoa ei tulisi rutiiniluontoisesti käyttää (consensus statement 6). Toistaiseksi ei ole julkaistua tutkimusnäyttöä siitä, että kahden taudin kulkua muokkaavan hoidon yhdistelmä (esim. geeniterapia + nusinerseeni) olisi tehokkaampi kuin mikään hoito monoterapiana. Zolgensma ja nusinerseeni kumpikin lisäävät SMA-proteiinin määrää. Siksi vaikutusmekanismien perusteella ei ole ainakaan odotettavissa, että yhdistelmähoidon vaikutus vastaisi suuruudeltaan monoterapiana annettujen hoitojen ”yhteenlaskettua” vaikutusta. (39)

Clinical Trials -tietokannasta⁶ tunnistettiin yksi meneillään oleva tutkimus (NCT04488133), jonka tarkoituksena on selvittää nusinerseenin vaikutuksia potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet Zolgensma-hoidon. Tämä faasin IV tutkimus on käynnistynyt tammikuussa 2021, ja tiedonkeruun odotetaan valmistuvan syyskuussa 2024. Tutkimukseen on suunniteltu rekrytoitavan 3–36 kuukauden ikäisiä lapsia (n = 60), joilla on kromosomiin 5q liittyvä SMA, ja joiden kliininen status on tutkijan arvion mukaan ”suboptimaalinen”. Lisäksi edellytetään, että he ovat aiemmin saaneet Zolgensma-hoidon (onasemnogene abeparvovec). Tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja on motorinen kehitys HINE-testin⁷ 2. osan perusteella arvioituna. Tutkimuksen rahoittaa lääkeyritys Biogen, joka on nusinerseenin myyntiluvan haltija.

Eurooppalaisessa konsensuslausunnossa todetaan, että tämänhetkisen tutkimustiedon perusteella Zolgensman ja nusinerseenin yhdistelmähoitoa ei tulisi rutiiniluontoisesti käyttää. Faasin IV tutkimuksesta odotetaan julkaistavan tuloksia vuonna 2024.

⁶ Clinical Trials -haku 26.1.2021: ("zolgensma" OR "AVXS-101" OR "onasemnogene abeparvovec") AND ("nusinersen" OR "Spinraza") | "sma" OR "spinal muscular atrophy". Kaksi hakutulosta, joista toinen (NCT03032172) hylättiin, koska se käsitteli risdiplam-hoitoa.

⁷ HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination

Lähteet

1. Härkönen U, Kiviniemi V, Lipponen A, Oravilahti T. Nusinenseeni spinaalisen lihasatrofian hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2017: Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea; 2017.
2. Palko. Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston (Palkon) suositus: nusinenseeni SMA-taudin hoidossa. 15.3.2018.
3. Palko. Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston (Palkon) suositus: Nusinenseeni-jatkohoidon kriteerit. 4.9.2019.
4. Albrechtsen SS, Born AP, Boesen MS. Nusinensen treatment of spinal muscular atrophy - a systematic review. *Dan Med J*. 2020;67(9).
5. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinensen 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.
6. 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.
7. ClinicalTrials. A Study of Multiple Doses of Nusinensen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE). [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02386553](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02386553?term=NCT02386553&draw=2&rank=1). [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02386553?term=NCT02386553&draw=2&rank=1>].
8. CADTH. CADTH Rapid Response Report: Peer-Reviewed Summary with Critical Appraisals. Nusinensen for Adolescents and Adults with Spinal Muscular Atrophy: A Review of Clinical Effectiveness. Project Number: RD0056-000. Publication date: September 10, 2020.
9. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, et al. Nusinensen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology*. 2019;92(21):e2492-e506.
10. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinensen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625-35.
11. Mendonça RH, Polido GJ, Matsui C, Silva AMS, Solla DJF, Reed UC, et al. Real-World Data from Nusinensen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(1):101-8.
12. Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. Nusinensen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(11):1166-74.
13. De Wel B, Goosens V, Sobota A, Van Camp E, Geukens E, Van Kerschaver G, et al. Nusinensen 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*. 2020.
14. Osredkar D, Jílková M, Butenko T, Loboda T, Golli T, Fuchsová P, et al. Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinensen. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;30:1-8.
15. Moshe-Lilie O, Visser A, Chahin N, Ragole T, Dimitrova D, Karam C. Nusinensen in adult patients with spinal muscular atrophy: Observations from a single center. *Neurology*. 2020;95(4):e413-e6.
16. THL. HILMO-rekisterin tiedot, vastaus Fimean tietopyyntöön 5.7.2017.
17. InformX/IQVIA. Tukkumyynntietokanta. 2021.
18. Kariyawasam DST, Russell JS, Wiley V, Alexander IE, Farrar MA. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genet Med*. 2020;22(3):557-65.
19. 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. *Genet Med*. 2020;22(8):1296-302.
20. Dangouloff T, Burghes A, Tizzano EF, Servais L. 244th ENMC international workshop: Newborn screening in spinal muscular atrophy May 10-12, 2019, Hoofddorp, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(1):93-103.
21. 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*. 2020.
22. Dangouloff T, Botty C, Beaudart C, Servais L, Hiligsmann 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.
23. Jalali A, Rothwell E, Botkin JR, Anderson RA, Butterfield RJ, Nelson RE. Cost-Effectiveness of Nusinensen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr*. 2020;227:274-80 e2.
24. Malone DC, Dean R, Arjunji R, Jensen I, Cyr P, Miller B, et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *J Mark Access Health Policy*. 2019;7(1):1601484.

25. CADTH Common Drug Reviews. Pharmacoeconomic Review Report: Nusinersen (Spinraza): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 [Available from: https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0525_Spinraza_PE_Report.pdf.
26. Zuluaga-Sanchez S, Teynor M, Knight C, Thompson R, Lundqvist T, Ekelund 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(6):845-65.
27. ICER Institute for Clinical and Economic Review. Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value: Prepared for The New England Comparative Effectiveness Public Advisory Council (New England CEPAC); 2019 [Available from: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_SMA_Final_Evidence_Report_110220.pdf.
28. National Centre for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of Nusinersen (Spinraza) for the treatment of 5q spinal muscular atrophy (SMA): National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) Ireland; 2017 [Available from: <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/08/Summary-Nusinersen.pdf>.
29. HAS Haute Autorité de santé – French National Authority for Health. Spinraza® (nusinersen) - Avis d'efficience 2017 [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2826600/fr/spinraza-nusinersen-oligonucleotide-antisens.
30. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy. Technology appraisal guidance. Published: 24 July 2019 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588>.
31. SMC Scottish Medicines Consortium. Advising on new medicines for Scotland: nusinersen 12mg solution for injection (Spinraza®). SMC No 1318/18. Published 7 May 2018 [Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nusinersen-spinraza-fullsubmission-131818/>.
32. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Underlag för beslut i landstingen: Spinraza (nusinersen). Utvärderad indikation: Spinraza är avsett för behandling av spinal muskeltrofi av typ 5q: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV); 2017 [Available from: https://www.tlv.se/download/18.73f5568815f9b31688a88ff4/1510556738560/halsoekonomisk_bedomning171108_underlag_spinraza.pdf.
33. Spanish Agency of Medicines and Medical Devices. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nusinersen (Spinraza®) en atrofia muscular espinal. 2018.
34. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Managed Access Agreement – Nusinersen (SPINRAZA®) for the treatment of 5q spinal muscular atrophy 2019 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588/resources/managed-access-agreement-july-2019-pdf-6842812573>.
35. CADTH Common Drug Reviews. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 [Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525_Spinraza_complete_Dec_22_17.pdf.
36. Nye Metoder. Nusinersen (Spinraza). Ved behandling av spinal muskeltrofi (SMA) 2018 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/nusinersen-spinraza>.
37. NT- rådet. NT-rådets yttrande till regionerna gällande Spinraza (nusinersen) vid spinal muskeltrofi av typ 5q: NT-rådet (Nya terapier); 2019 [Available from: [https://janusinfo.se/download/18.241fb15416b1ca0223e1e2f3/1559649186295/Nusinersen-\(Spinraza\)-uppdatering190527.pdf](https://janusinfo.se/download/18.241fb15416b1ca0223e1e2f3/1559649186295/Nusinersen-(Spinraza)-uppdatering190527.pdf).
38. EMA. Assessment report (EPAR), Zolgensma. International non-proprietary name: onasemnogene abeparovvec. EMA/200482/2020. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf.
39. 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. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;28:38-43.
40. Yeo CJJ, Simeone SD, Townsend EL, Zhang RZ, Swoboda KJ. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7(3):257-68.
41. Veerapandian A, Eichinger K, Guntrum D, Kwon J, Baker L, Collins E, et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle Nerve*. 2020;61(2):222-6.
42. 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.
43. 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.
44. Pane M, Palermo C, Messina S, Sansone VA, Bruno C, Catteruccia M, et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(7):582-5.
45. 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.

46. 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.
47. Okamoto K, Motoki T, Saito I, Urate R, Aibara K, Jogamoto T, et al. Survey of patients with spinal muscular atrophy on the island of Shikoku, Japan. *Brain Dev*. 2020;42(8):594-602.

Liitteet

Liite 1. Saksalaisen seulontapilotin keskeiset löydökset. (6)

Pat. nr.	SMN2-copy nr.	Status at first exam	CHOP Intend first exam	Ulnar CMAP at first exam (mV)	Motor deterioration	Deceased -age	Nusinersen treatment start	Age at last exam	CHOP Intend at last exam	Ulnar CMAP at last exam (mV)	Respiratory involvement	Compliance for visits
1	2	symptomatic	33	0,6	–	–	39 d	13 mo	60	n.a.	no	good
2	3	unaffected	52	1,6	–	–	24 d	13 mo	64	9,0	no	good
3	4	unaffected	54	7,6	–	–	–	8 mo	64	6,1	no	poor, lost to follow-up
4	2	(CMAP n.a.)	39	n.a.	2 weeks	5,5 mo	Lack of reimbursement	–	–	–	yes	–
5	2	unaffected	40	1,7	–	–	15 d	10 mo	64	6,8	no	good
6	3	unaffected	50	1,2	–	–	24 d	10 mo	64	4,2	no	good
7	4	unaffected	47	4,9	–	–	–	9 mo	64	7,1	no	good
8	4	unaffected	60	5,8	–	–	–	9 mo	64	7,4	no	good
9	4	unaffected	44	5,2	–	–	–	9 mo	64	8,3	no	good
10	2	unaffected	54	n.a.	–	–	35 d	7 mo	64	5,2	no	good
11	4	unaffected	55	3,4	8 mo	–	9 mo	9 mo	62	5,8	no	good
12	4	unaffected	62	4,1	–	–	–	7 mo	64	5,8	no	good
13	4	unaffected	38	4,2	–	–	–	5 mo	58 (age 3 months)	4,7	no	good
14	4	unaffected	57	3,2	–	–	–	5 mo	64	7,1	no	good

15 Twin	3	unaffected	61	6,4	–	–	Refused by parents	4 mo	64	6,7	no	good
16 Twin	3	unaffected	60	6,3	–	–	Refused by parents	4 mo	64	5,9	no	good
17	2	unaffected	53	1,9	12 weeks	5 mo	Refused by parents	3 mo	21	n.a.	yes	–
18	2	unaffected	59	3,2	–	–	25 d	4 mo	64	6,5	no	good
19	2	symptomatic	35	0,6	–	–	22 d	3 mo	48	n.a.	no	good
20	2	symptomatic	9	0,4	–	–	17 d	2 mo	22	0,7	no	good
21	2	symptomatic	48	0,8	2 weeks	–	15 d	6 weeks	21	0,1	no	good
22	2	unaffected	n.a.	6,4	–	–	17 d	4 weeks	58	n.a.	no	good

d: days; **mo:** months

Liite 2. CADTH:n tekemän systemaattisen katsauksen keskeiset löydökset.

Liitetaulukko 2A. Tutkimukset, jotka hyväksyttiin mukaan CADTH:n katsaukseen (8). Tietoa on tiivistetty. CADTH:n raportissa esimerkiksi tutkimusväestön ominaisuuksia on kuvattu tarkemmin.

First Author, Publication Year, Country (ref)	Study Design	Population Characteristics	Intervention and Comparator(s)	Clinical Outcomes, Length of Follow- Up
Yeo, 2020, US (40)	Prospective, observational, noncomparative, cohort/case series study of adult patients with SMA treated with nusinersen treatment	<ul style="list-style-type: none"> • Six adults with SMA type 3 • 3 (50%) with three copies of SMN2 • 2 (33%) with four copies of SMN2 • 1 (17%) with five copies of SMN2 • 4 (67%) ambulatory • median age: 29.9 years (range 24.9 to 56.5) • median age at disease onset: 8 years (range 1 to 14) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nusinersen (Spinraza) as per indication • No comparator 	<ul style="list-style-type: none"> • HFMSE, RULM, 6MWT, 10MWT, SMAFRS, PedsQL, and safety. • The study had a mean follow-up duration of 17 months (range 14 to 21)
Veerapandiyani, 2020, US (41)	Retrospective, cross-sectional study of hospital records of patients 12 years and older diagnosed with SMA and received nusinersen treatment	<ul style="list-style-type: none"> • 12 patients • Ages were 12, 14, 16, 17, 19, 25, 47, and 52 years • Mean age at first dose: 22 years (range 12 to 52) • 6 females, 6 males • One patient classified as SMA type 1 • Four patients classified as SMA type 2 • Seven patients classified as SMA type 3 • Three patients ambulatory 	<ul style="list-style-type: none"> • Nusinersen (Spinraza) as per indication • No comparator 	<ul style="list-style-type: none"> • RULM, 6MWT • The study had a mean follow-up duration of 17.4 months (range 4 to 26)
Hagenacker, 2020, Germany (42)	Prospective, observational, noncomparative, cohort/case series study of adult patients with SMA treated with nusinersen treatment	<ul style="list-style-type: none"> • 124 patients included in the 6 months analysis set • 92 patients included in the 10 months analysis set • 57 patients included in the 14 months analysis set • Mean age in the 6 months analysis set was 36 years (SD 12) • 7 (6%) with two copies of SMN2 in the 6 months analysis set • 48 (39%) with three copies of SMN2 in the 6 months analysis set 	<ul style="list-style-type: none"> • Nusinersen (Spinraza) as per indication • No comparator 	<ul style="list-style-type: none"> • HFMSE, RULM, 6MWT • 124 patients had a follow-up duration of 6 months • 92 patients had a follow-up duration of 10 months • 57 patients had a follow-up duration of 14 months

		<ul style="list-style-type: none"> • 41 (33%) with four copies of SMN2 in the 6 months analysis set • 2 (2%) with five copies of SMN2 in the 6 months analysis set • 2 (2%) with six copies of SMN2 in the 6 months analysis set • 24 (19%) with unknown SMN2 copies number in the 6 months analysis set • 46 (37%) ambulatory in the 6 months analysis set 		
Walter, 2019, Germany (43)	Prospective, observational, noncomparative, cohort/case series study of adult patients with SMA treated with nusinersen treatment	<ul style="list-style-type: none"> • 19 patients • 4 (21%) with 3 copies of SMN2 • 15 (79%) with 4 copies of SMN2 • 7 (37%) female • 12 (63%) ambulatory • Mean age at start of therapy: 27.75 years (SD 4.27) • Mean age of onset: 8 years (SD 7.12) • Mean duration of disease: 19.75 years (SD 10.05) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nusinersen (Spinraza) as per indication • No comparator 	<ul style="list-style-type: none"> • HFMSE, RULM, 6MWT, ALSFRS, and FVC • Did not report on mean duration of follow-up. However, the authors report that out of the 19 patients, 2 withdrew their consent before visit 4 (day 63). The last endpoint for outcome was reported on visit 6 (day 300)
Pane, 2018, Italy (44)	A post-hoc analysis of patients with SMA type enrolled in the expanded access program for nusinersen. These patients were ineligible to participate in nusinersen trials.	<ul style="list-style-type: none"> • Various age groups and SMA clinical presentations • 10 patients older than 12 years had results available at 6 months assessment • No baseline characteristics available specifically for these patients 	<ul style="list-style-type: none"> • Nusinersen (Spinraza) Dosage and regimen unclear • No comparator 	<ul style="list-style-type: none"> • CHOP-INTEND

6MWT = 6-minute walk test; **10MWT** = 10-minute walk test; **ALSFRS** = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale; **CHOP-INTEND** = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; **FVC** = Forced Vital Capacity; **HFMSE** = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; **RCT** = randomized controlled trial; **RULM** = Revised Upper Limb Measure; **SD** = standard deviation; **SMA** = spinal muscular atrophy; **SMAFRS** = Spinal Muscular Atrophy Functional Rating Scale; **SMN2** = survival motor neuron 2 gene; **US** = United States.

Liitetaulukko 2B. Yhteenveto niiden tutkimusten tuloksista, jotka hyväksyttiin mukaan CADTH:n katsaukseen. (8)

Main Study Findings	Authors' Conclusion
Yeo, 2020 (40)	
<ul style="list-style-type: none"> • Results were available for a total of 6 patients, 4 of whom were ambulatory. • The authors provided a visual presentation of each patient's change in HFMSE and RULM score at various points. • Over the course of the study (21 months), 3 (50%) of patients had an HFMSE score change greater than 2 points and none of the patients had a negative change. • Mean HFMSE score change was 2 points (range 1 to 5). • A RULM score change greater than 2 points was reported in 2 (33%) patients. and none of the patients had a negative change. • Mean RULM score change was 1.8 points (range 0 to 3). • 6MWT was reported as stable and in two patients and declining in two other patients. • 10MWT was reported as stable in three patients and increasing in one patient. • SMAFRS total score showed a decline in all but one patient. • PedsQL showed little changes in most patients. • A total of 12 adverse events were recorded: 6 mild, 3 moderate, and 3 severe. Severe adverse events were 2 recurrent pressure sores and 1 fall-related injury. 	<p>“HFMSE and RULM show potential as responsive outcome measures of motor function in ambulatory and non-ambulatory adults with SMA type 3. A time-dependent accrual of benefit of nusinersen on motor function was apparent in this cohort. More sensitive alternative measures of quality of life, fatigue, exercise tolerance, stability and ADLs are clearly needed for adults with SMA”. (40)</p>
Veerapandiyan, 2020 (41)	
<ul style="list-style-type: none"> • Results were available for a total of 12 patients at baseline and after loading doses, and for 10 patients after the first and second maintenance dose. Three patients were ambulatory. • At baseline, the mean RULM score was 14.7 (SD 9.9). • After loading doses, the mean RULM was 16.8 (SD 9.3). • At last follow-up (the study had a mean follow-up duration of 17.4 months), the mean RULM was 17.6 (SD 8.9). • Results for the 6MWT was available for one patient: 18 meters at baseline, 37.5 meters after loading dose, and 75 meters at 25 months. 	<p>“Intrathecal nusinersen can be safely delivered in older SMA patients. Available functional outcome measures are not adequate to capture meaningful subjective Improvements”. (41)</p>
Hagenacker, 2020 (42)	
<ul style="list-style-type: none"> • At 6 months, the HFMSE mean difference from baseline for 124 patients was 1.73 (95%CI 1.05 to 2.41). • At 6 months, the RULM mean difference from baseline for 120 patients was 0.66 (95%CI 0.26 to 1.05). • At 6 months, the 6MWT mean difference from baseline for 47 patients was 22.1 meters (95%CI 8.7 to 35.6). • At 10 months, the HFMSE mean difference from baseline for 92 patients was 2.58 (95%CI 1.76 to 3.39). • At 10 months, the RULM mean difference from baseline for 90 patients was 0.59 (95%CI 0.15 to 1.03). • At 10 months, the 6MWT mean difference from baseline for 37 patients was 31.1 meters (95%CI 15.2 to 47.1). 	<p>“Despite the limitations of the observational study design and a slow functional decline throughout the natural disease course, our data provide evidence for the safety and efficacy of nusinersen in the treatment of adults with 5q spinal muscular atrophy, with clinically meaningful improvements in motor</p>

<ul style="list-style-type: none"> • At 14 months, the HFMSE mean difference from baseline for 57 patients was 3.12 (95%CI 2.06 to 4.19). • At 14 months, the RULM mean difference from baseline for 58 patients was 1.09 (95%CI 0.62 to 1.55). • At 14 months, the 6MWT mean difference from baseline for 25 patients was 46.0 meters (95%CI 25.4 to 66.6). • Of 172 patients that received at least one nusinersen injection, a total of 82 (47%) patients experienced at least one adverse event. 	<p>function in a real-world cohort”. (42)</p>
<p>Walter, 2019 (43)</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • At Baseline, the mean RULM score for 19 patients was 32.32 (SD 7.39). • At day 63, the mean RULM score was 32.58 (SD 7.31). • At day 180, the mean RULM score was 32.76 (SD 7.31). • At day 300, the mean RULM score was 33.06 (SD 7.33). • At Baseline, the mean HFMSE score for 19 patients was 35.16 (SD 21.14). • At day 63, the mean HFMSE score was 36.84 (SD 20.65). • At day 180, the mean HFMSE score was 38.59 (SD 20.13). • At day 300, the mean HFMSE score was 39.50 (SD 20.58). • At Baseline, the mean 6MWT score for 19 patients was 369.50 (SD 126.2). • At day 63, the mean 6MWT score was 384.73 (SD 131.80). • At day 180, the mean 6MWT score was 378.83 (SD 147.17). • At day 300, the mean 6MWT score was 377.75 (SD 156.60). • At Baseline, the mean ALSFRS score for 19 patients was 32.17 (SD 4.94). • At day 63, the mean ALSFRS score was 32.65 (SD 4.68). • At day 180, the mean ALSFRS score was 32.57 (SD 5.58). • At day 300, the mean ALSFRS score was 33.07 (SD 5.56). • At Baseline, the mean FVC [%] for 19 patients was 94.54 (SD 15.45). • At day 63, the mean FVC [%] was 96.31 (SD 16.50). • At day 180, the mean FVC [%] was 98.52 (SD 14.48). • At day 300, the mean FVC [%] was 99.54 (SD 12.42). 	<p>“This prospective observational study indicates a mild treatment effect in adults with long-standing SMA3 after 10 months of treatment with Nusinersen, which had never occurred in the natural history of the disease. In our cohort, the most significant outcome measures were the 6MWT with statistically significant changes after day 180 and day 300, RULM after day 300 and peak cough flow after day 180”. (43)</p>
<p>Pane, 2018 (44)</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • As most of the study population were children, the study provided outcomes description using the CHOP-INTEND measure. • At the assessment point of six months, a total of 10 patients were 12 years or older. Of these, one had a CHOP-INTEND change of 16 points, one of 3 points, one of 2 points, one of 1 point, and the rest of these patients had 0 change in their CHOP-INTEND score. 	<p>“Our preliminary results suggest that functional improvement can be observed in type 1 patients outside the range of the inclusion criteria used in the Endear study”. (44)</p>

6MWT = 6-minute walk test; **10MWT** = 6-minute walk test; **ALSFRS** = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale; **CHOP-INTEND** = Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; **FVC** = Forced Vital Capacity; **HFMSE** = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; **RCT** = randomized controlled trial; **RULM** = Revised Upper Limb Measure; **SD** = standard deviation; **SMA** = spinal muscular atrophy; **SMAFRS** = Spinal Muscular Atrophy Functional Rating Scale; **SMN2** = survival motor neuron 2 gene; **US** = United States.

Liite 3. Fimean täydentävä kirjallisuushaku – lähempään tarkasteluun valikoituneet tutkimukset.

Julkaisu	Tutkimusasetelma ja populaatio	Fimean kommentit
Darras ym. 2019 (9) ^a	<ul style="list-style-type: none"> Prospektiivinen sokkouttamaton kohorttitutkimus (faasi Ib/IIa) 28 lasta ja nuorta. SMA2-potilaita 11, SMA3-potilaita 17 län keskiarvo oireiden alkaessa SMA2 potilailla 11,0 kk, SMA3-potilailla 22,0 kk län keskiarvo diagnoosihetkellä: SMA2: 15,4 kk, SMA3: 43,6 kk 	SMA3-potilaiden kohortti (n=17) mahdollisesti tuo jotain uutta tietoa nusinerseeni-hoidosta potilailla, jotka eivät täytä nykyisen suosituksen kriteereitä. Populaation koko on kuitenkin pieni ja vertailuryhmä puuttuu.
Mendonça ym. 2021 (11)	<ul style="list-style-type: none"> Retrospektiivinen aineisto Brasiliasta, SMA2 ja SMA3 41 sai nusinerseeniä ja 37 ei saanut län keskiarvo nusinerseeniä saaneilla (n=30) 10,6 v. ja kontrollikohortissa (n=37) 10,2 v. Seuranta-aika vähintään 24 kk 	Retrospektiivinen aineisto, ei satunnaistettua vertailuasetelmaa. Vain abstrakti Fimean käytettävissä.
Maggi ym. 2020 (12)	<ul style="list-style-type: none"> Italialainen retrospektiivinen aineisto 116 aikuispotilasta, joilla SMA2 (n=13) tai SMA3 (n=103) ja nusinerseeni-hoito alkanut yli 18-v. iässä. Mediaani-ikä taudin ilmetessä 3,0 v. (vaihteluväli 0,5–17) Mediaani-ikä hoidon alussa 34 v. (vaihteluväli 18–72) SMA3-potilaista 51 kykeni istumaan ja 52 kävelemään. Tulokset on raportoitu erikseen näistä ryhmistä sekä kaikista SMA3-potilaista yhteensä. Seurantatietoa vähintään 6 kk ajalta hoidon aloituksen jälkeen 	Retrospektiivinen aineisto, ei vertailuryhmää. Lisäksi seuranta-aika on lyhyt.
De Wel ym. 2020 (13)	<ul style="list-style-type: none"> Prospektiivisessä asetelmassa 16 aikuispotilasta, jotka saivat nusinerseeniä. Vertailuna retrospektiivinen luonnollisen taudinkulun kohortti (n=48, sisältäen 16 prospektiivisen ryhmän potilasta). SMA3-potilaita 14, SMA4-potilaita 2 Prospektiivisessä ryhmässä oireiden alku keskimäärin 6,5 v. iässä, geneettinen diagnoosi keskimäärin 20,8 v. Tuloksia on raportoitu 6 kk ja 14 kk:n kohdalla tehdyistä analyyseistä 	Ei satunnaistettua vertailuasetelmaa. Lisäksi tutkimuspopulaation on varsin pieni.
Osredkar ym. 2021 (14)	<ul style="list-style-type: none"> Prospektiivinen aineisto Tsekistä ja Sloveniasta. Mukaan otettiin kahdesta keskuksesta kaikki potilaat, joilla geneettisesti diagnosoitu SMA ennen 19 v. ikää ja jotka saivat nusinerseeni-hoitoa 61 potilasta: SMA1-potilaita 16, SMA2-potilaita 32, SMA3-potilaita 13 Mediaani-ikä tutkimuksen alussa: SMA1: 5,2 v., SMA2: 8,9 v., SMA3: 8,6 v. Seuranta-aika 14 kk (tulokset raportoitu 6 kk ja 14 kk) 	Ei vertailuhoitoa tai vertailuryhmää. Lisäksi potilasmäärä SMA-tautityyppien mukaisissa kohorteissa on varsin pieni.
Moshe-Lilie ym. 2020 (15)	<ul style="list-style-type: none"> 22 aikuispotilasta, joista 10 sai nusinerseeni-hoitoa Hoitoa saaneiden mediaani-ikä 33 v. (vaihteluväli 20–48 v.) Tulokset raportoitu pääasiassa kuvailevasti 	Kuvailevasti raportoitujen tulosten perusteella ei ole mahdollista tehdä luotettavia

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Esim. baseline-tilaukossa ei ole eritelty hoidettuja ja hoitamattomia 	johtopäätöksiä. Myös baseline-tulosten kuvailu puutteellista.
Mercuri ym. 2018 (10) ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kaksoissokkoutettu faasin III CHERISH-tutkimus ▪ 84 sai nusinerseenia ja 42:lle tehtiin sham-toimenpide ▪ Mediaani-ikä nusinerseeni-ryhmässä 4,0 v. (vaihteluväli 2–9) ja sham-ryhmässä 3,0 v. (2–7) ▪ Oireiden alkamisen mediaani-ikä nusinerseeni-ryhmässä 10 kk (vaihteluväli 6–20) ja sham-ryhmässä 11 kk (6–20) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediaani-ikä diagnoosihetkellä nusinerseeni-ryhmässä 18 kk (vaihteluväli 0–48) ja sham-ryhmässä 18 kk (0–46) 	Tutkimus ei tuo merkittävää uutta tietoa nusinerseenihoidosta potilailla, jotka eivät täytä nykyisen suosituksen kriteereitä. Kaikki potilaat olivat oireiden alkaessa enintään 20 kuukauden ikäisiä. Keskeiset tulokset on raportoitu jo Fimean arviontiraportissa vuonna 2017.
Szabo ym. 2020 (45)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Retrospektiivinen aineisto Unkarista ▪ 54 potilasta, jotka saivat nusinerseenia SMA-taudin (tyyppi 1–3) hoitoon Tulokset on raportoitu 38 potilaasta, jotka saivat vähintään 6 hoitoannosta (SMA1: 7 potilasta, SMA2: 16, SMA3: 15) ▪ SMA1-potilailla iän keskiarvo hoidon aloitushetkellä 0,8 v., vaihteluväli 0,4–1,5 v. (n=13) ▪ SMA2-potilailla iän keskiarvo 4,5 v., vaihteluväli 1,3–12 v. (n=21) ▪ SMA3-potilaita iän keskiarvo 10,9 v., vaihteluväli 2,9–17,9 v. (n=23) <ul style="list-style-type: none"> ▪ ikää oireiden ilmetessä tai diagnoosihetkellä ei ole raportoitu 	Tutkimus ei tuo merkittävää uutta tietoa nusinerseenihoidosta potilailla, jotka eivät täytä nykyisen suosituksen kriteereitä. Kaikki potilaat olivat hoidon alkaessa alle 18-vuotiaita, ja ikätiedot oireiden ilmenemisestä sekä diagnoosiajankohdasta puuttuvat.
Acsadi ym. 2021 (46)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kaksoissokkoutettu faasin II EMBRACE-tutkimus ▪ 14 potilasta sai nusinerseenia, ja seitsemälle tehtiin sham-toimenpide ▪ Oireiden alkamisen mediaani-ikä nusinerseeni-ryhmässä 5,5 kk (vaihteluväli 2,0–11,0) ja sham-ryhmässä 5,1 kk (1,8–11,0) ▪ Mediaani-ikä diagnoosihetkellä nusinerseeni-ryhmässä 10,0 (vaihteluväli 6,9–15,0) ja sham-ryhmässä 12,0 (5,5–14,0) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Later-onset-potilaita (taudin ilmeneminen yli kuuden kuukauden iässä) oli nusinerseeni-ryhmässä viisi ja sham-ryhmässä kolme 	Tutkimus ei tuo merkittävää uutta tietoa nusinerseenihoidosta potilailla, jotka eivät täytä nykyisen suosituksen kriteereitä. Kaikki potilaat olivat alle 20 kuukauden ikäisiä oireiden ilmetessä ja alle 24 kuukauden ikäisiä diagnoosihetkellä. Lisäksi tutkimuspopulaatio oli hyvin pieni.
Okamoto ym. 2020 (47)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Japanilainen aineisto. 14 potilasta, joista 13 sai nusinerseeni-hoitoa ▪ Tuloksia kuvailtu sanallisesti (nykystatus ja status ennen hoidon aloitusta). Ei tilastollista analyysiä. ▪ 12:lla oireet alkanee ennen 20 kk ikää, kahdelta tieto puuttuu <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ikä hoidon alussa 3 kk – 52 v. yli 17-vuotiaita hoidon alkaessa oli kolme. 	Tutkimus ei tuo merkittävää uutta tietoa nusinerseenihoidosta potilailla, jotka eivät täytä nykyisen suosituksen kriteereitä. Vain kolme potilasta oli hoidon alkaessa yli 17-vuotiaita.

^a Artikkelit eivät olleet Fimean hakutulosten joukossa vaan ne tunnistettiin systemaattisesta katsauksesta (4)