



## Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio ja perusteet neuvostolle suosituksen antamiseksi

### **Aihe: NUSINERSEENI SMA-TAUDIN HOIDOSSA**



## Sisällys

1.	Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen .....	1
2.	Aiheen määrittely ja rajaus .....	1
2.1.	Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu .....	1
3.	Terveysongelman vakavuus .....	2
4.	Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset .....	3
4.1.	Fimean arviointiraportti .....	3
4.2.	Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset .....	4
4.3.	Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset .....	4
5.	Intervention sisällöstä .....	6
6.	Vaihtoehdot interventiolle .....	7
7.	Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys .....	7
8.	Intervention vaikuttavuus .....	8
9.	Intervention turvallisuus .....	9
10.	Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset .....	9
11.	Intervention kustannusvaikuttavuus .....	11
12.	Eettinen pohdinta .....	13
13.	Kohdentaminen ja seuranta .....	14
14.	Lisänäytön kerääminen .....	15
15.	Johtopäätökset .....	15
16.	Suosituksen seuranta ja niiden vaikutukset .....	18
17.	Suosituksen valmistelun vaiheet .....	18
18.	Yhteenvedo .....	19
19.	Lähteet .....	19

STM038:00/2017

## 1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen

Yliopistollisten sairaanhoitopiirien johtajaylilääkärit tekivät terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostolle ehdotuksen ”Harvinaissairauksien lääkehoito, erityisesti nusinerseenin käyttö SMA 1 -taudissa”. Ehdotuksen mukaan PALKO ottaisi käsittelynsä ja antaisi ennen myyntiluvan myöntämistä suosituksen nusinerseenin käytöstä SMA 1-taudin hoidossa.

Spinaalinen lihasatrofia (spinal muscular atrophy, SMA) on harvinaissairaus, johon ei ole parantavaa hoitoa. Vakavimmat SMA-taudin muodot voivat johtaa hengitysvajaukseen ja kuolemaan jo varhaislapsuudessa, kun taas lievimmät tautimuodot ilmenevät vasta aikuisiällä ja oireilevat lievänä tai kohtalaisena lihasheikkoutena (Fimea 2017).

Nusinerseeni on lannepistolla selkäydintilaan annosteltava uusi lääkeaine, joka on tarkoitettu kromosomiin 5q liittyvän SMA-taudin hoitoon. Nusinerseeni sai Euroopan komission myöntämän myyntiluvan toukokuussa 2017.

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto päätti, että suositus laaditaan kattamaan SMA-taudin kaikki tautimuodot.

## 2. Aiheen määrittely ja rajaus

### 2.1. Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu

#### *Terveysongelma*

Lähes kaikilla (noin 95 %) SMA-tautia sairastavilla potilailla on SMN1-geenin poikkeama. Tämä johtaa SMN-proteiinin tuotannon häiriintymiseen ja selkäytimessä sijaitsevien motoristen hermosolujen vaurioitumisen vuoksi etenevään lihasheikkouteen. Lihasheikkoutta ilmenee erityisesti alaraajojen lihaksissa ja hengityslihaksissa. (Fimea 2017)

Toinen geeni, SMN2, vastaa pienestä määrästä (alle 10 %) SMN-proteiinin tuotantoa. Myös NAIP-geenin deleetioilla voi olla vaikutus SMA-taudin vaikeusasteeseen. (Fimea 2017)

SMA-taudin diagnostiikka perustuu kliiniseen taudinkuvaan ja potilaan sairastumisikään. Suomessa on vasta viime aikoina käytetty geenitestejä diagnostiikan tukena. Diagnoosia ei kuitenkaan tehdä pelkän geenitestin perusteella. (Fimea 2017)

SMA-taudissa on useita alaryhmiä, jotka määritellään kliinisen kuvan ja sairastumisiän perusteella (*taulukko 1*). Mitä nuorempana oireet alkavat, sitä vakavammasta tautimuodosta yleensä on kyse. Vaikeinta (tyypin 0)

STM038:00/2017

tautimuotoa sairastavat potilaat elävät vain muutaman viikon syntymän jälkeen.

**Taulukko 1.** SMA:n luokittelu ja alaryhmät (muokattu lähteestä EPAR 2017 ja Wang ym. 2007)

Tauti-tyyppi	SMN-geenin kopi- oita	Ikä taudin tai sen oireiden alkaessa	Motoriset taidot tai muut piirteet	Ennuste
<b>SMA 0</b>	1	Alkaa ennen syntymää	Hengitystuen tarve syntyessä tai pian syntymän jälkeen	Kuolema viikkojen kuluessa
<b>SMA I</b>	2 (tai 3)	0–6 kuukautta	Ei opi istumaan	Kuolema tai hengitystuen tarve 2 v ikään mennessä
<b>SMA II</b>	3 (vaihteluväli 2–4)	7–18 kuukautta	Ei opi seisomaan	Elinajanodote yli 2 v, jopa yli 40 v.
<b>SMA III</b>	3–4	> 18 kuukautta	Seisoo ja kävelee	Normaali elinajanodote
<b>SMA IV</b>	≥4	10–30 vuotta	Lievä motorinen heikkous	Normaali elinajanodote

(Fimea 2017)

### *Interventio*

Nusinerseeni on selkäydinnesteeseen injisoitava lääkeaine, joka on tarkoitettu kromosomiin 5q liittyvän SMA-taudin hoitoon.

## 3. Terveysongelman vakavuus

Tyyppin 0 SMA alkaa ennen syntymää. Hengitystuen tarve on jo syntyessä tai pian syntymän jälkeen ja kuolema seuraa viikkojen sisällä (Fimea 2017)

Tyyppin I SMA tunnetaan myös nimellä Werdnig-Hoffmannin tauti. Tässä tautimuodossa oireet ilmenevät ennen kuuden kuukauden ikää. Lapsi ei hallitse päätään, itkuääni on hento, yskiminen heikkoa ja nieleminen on vaikeaa. Lapsi ei opi istumaan ilman tukea. Tauti johtaa hengitysvajeesseen ja kuolemaan tyyppillisesti ennen kahden vuoden ikää. (Fimea 2017)

Tyyppin II SMA-taudissa oireet ilmenevät ennen 18 kuukauden ikää. Lapsi oppii istumaan, mutta ei opi seisomaan tai kävelemään ilman tukea. Yskiminen on usein heikkoa ja nieleminen vaikeaa. Elinajanodote on lyhentynyt, mutta suurin osa potilaista saavuttaa aikuisiän. (Fimea 2017)

Tyyppin III SMA-tauti tunnetaan myös nimellä Kugelberg-Welanderin tauti tai nuoruustyyppin SMA. Oireet ilmenevät yleensä yli 18 kuukauden iässä. Kaikki lapset oppivat kävelemään, mutta osa heistä voi menettää kävelykyvyn taudin edetessä. Taudin etenemisessä on suurta potilaskoh-taista vaihtelua, ja oireet ovat yleensä sitä vaikeammat mitä varhaisem-malla iällä tauti puhkeaa. (Fimea 2017)

STM038:00/2017

Tyypin IV SMA-taudissa oireet ilmenevät nuoruusiällä tai vasta aikuisena. Motoriset oireet ovat lieviä, eikä hengitysteiden tai ruuansulatuskanavan oireita yleensä ilmene. Elinajanodote on normaali. (Fimea 2017)

## 4. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset

### 4.1. Fimean arviointiraportti

Palkon suositus perustuu Fimean tuottamaan arviointiraporttiin (Fimea 2017). Osana arviointia Fimea on tehnyt kirjallisuushaun PubMed-tietokantaan (4.7.2017). Arvioinnin hetkellä vertaisarvioituja julkaisuja nusinerseenin tehosta ja turvallisuudesta oli saatavilla erittäin rajallisesti. Siksi arviointiraportti perustuu pääasiassa Euroopan lääkeviraston (EMA:n) julkaisemaan materiaaliin sekä myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamiin tietoihin siltä osin kun niitä oli mahdollista julkaista.

Nusinerseenin myyntilupa Euroopassa perustuu pääasiassa kahteen satunnaistettuun faasin III tutkimukseen (ENDEAR ja CHERISH). ENDEAR-tutkimuksen potilailla SMA-taudin oireet ovat ilmenneet ennen kuuden kuukauden ikää ja CHERISH-tutkimuksen potilailla myöhemmin (> 6kk iässä).

ENDEAR-tutkimus on keskeytetty ennalta määritellyn välianalyysin (15.6.2016) jälkeen, koska tilastollisesti merkitsevästi suurempi osuus nusinerseeni-ryhmän potilaista täytti motorisen kehitystason saavuttamisen määritelmän verrattuna kontrolliryhmän potilaisiin. Tutkimuksesta on käytettävissä lopullisen analyysin tulokset (database lock 16.12.2016), jonka jälkeen potilaille on tarjottu mahdollisuus siirtyä avoimeen SHINE-jatkotutkimukseen. Lopullisen analyysin tuloksia on julkaistu Euroopan julkisessa arviointiraportissa (EPAR) ja vertaisarvioituna julkaisuna (Finckell ym. 2017).

Myös CHERISH-tutkimus on keskeytetty ennalta määritellyn välianalyysin jälkeen, koska toimintakykyasteissa havaittu paraneminen oli tilastollisesti merkittävästi suurempi nusinerseeni-ryhmän potilailla kontrolliryhmään verrattuna.

Fimean arviointi perustuu pääasiassa lopullisen analyysin tuloksiin sekä soveltuvin osin ennalta määritellyn ensimmäisen välianalyysin tuloksiin. Vertaisarvioitujen julkaisujen vähäisyydestä johtuen arvioinnin kannalta oleellisiin tutkimuksiin liittyviä tietoja (esim. kongressiesityksiä) etsittiin myös muista lähteistä. (Fimea 2017).

Nusinerseenin vaikutuksia ja turvallisuutta on tutkittu satunnaistetussa tutkimusasetelmassa vain tyypin I–III SMA-taudin hoidossa, enintään 9-vuotiailla lapsilla (Fimea 2017).



STM038:00/2017

## 4.2. Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Kotimaisia hoitosuosituksia SMA-taudista ei ole. Fimean arviointiraportin (2017) lisäksi ei ole muita kotimaisia selvityksiä.

## 4.3. Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Priorisointikäytännöt ja kriteerit sekä näitä ohjaava lainsäädäntö ovat eri maissa erilaiset (Sosiaali- ja terveystministeriö 2017). Siksi toisen maan linjauksia tai päätöksiä ei voi suoraan soveltaa Suomeen.

### *Veropohjaisia järjestelmiä*

#### Ruotsi

Ruotsissa maakäräjien yhteinen Nya teknologier-neuvosto on antanut suosituksen (julkaistu 3.1.2018), jonka mukaan nusinerseeniä suositellaan käytettäväksi SMA-taudissa, kun sovitut kriteerit täyttyvät. Nämä on määritetty erikseen SMA-tyypeille I-III ja niissä korostuu muun muassa SAM-tautityypin tarkka geneettinen määrittely Tyypin II-III SMA-taudissa hoitoa ei aloiteta 18 vuotta täyttäneille. Hoito arvioidaan puolen vuoden välein, jolloin päätetään hoidon jatkamisesta tai lopettamisesta. Muissa tilanteissa suositellaan pidättäytyttäväksi nusinerseenin käytöstä. Lisäksi neuvosto suosittelee, että maakäräjät allekirjoittavat lääkeyrityksen kanssa tehdyn kansallisen hinnanalennussopimuksen.

#### Tanska

Medicinerådet-neuvosto (2017) on 12.10.2017 päättänyt, ettei suosittele nusinerseeniä standardihoidoksi <sup>1</sup> potilaille, joilla on 5q spinaalinen lihasatrofia.

Ratkaisun hakija <sup>2</sup> on asettanut nusinerseenin hinnan kohtuuttoman korkeaksi ja neuvosto katsoo, että hintapyyntö on suhteeton verrattuna lääkkeen standardihoidoksi ottamisen vaikutuksiin.

Neuvosto suosittelee aloittamaan määrämuotoisen hoitoseurannan nusinerseenistä oireettomilla vastasyntyneillä sekä SMA tyypin I -potilailla, joiden oireet ovat alkaneet ennen kuuden kuukauden ikää ja jotka eivät ole pysyvän hengitystuen tarpeessa. Määrämuotoinen hoitoseuranta tarkoittaa sitä, että lääkettä käytetään sovitulla kriteereillä tietojen keräämiseksi.

<sup>1</sup> Standardihoito tarkoittaa vakiintuneesti julkisessa terveydenhuollossa käyttöön otettavaa menetelmää

<sup>2</sup> Tanska: Hakija viittaa siihen tahoon, joka on hakenut käsittelyä.



STM038:00/2017

Mikäli hakija haluaa laskea hintapyyntöään, neuvosto on valmis arvioimaan, onko mahdollinen uusi hinta kohtuullinen suhteessa lääkkeen kliiniseen arvoon.

#### Norja

Beslutningsforum för nye metoder (2018) on kokouksessaan 12.2.2018 todennut, että lääkevalmistajan hintatarjous on edelleen hyvin korkea, mutta ottaen huomioon potilaiden asema voidaan nusinerseeni ottaa käyttöön SMA-tautia sairastavien lasten hoidossa (0-17-vuotiaat) kansallisesti määritetyin ehdoin. Näihin kuuluvat mm. tarvittaessa uudet hintaneuvottelut. Potilaan hoidon jatkamista arvioidaan joka neljäs kuukausi.

#### Englanti

NHS England on antanut "policy statement"-dokumentin 4.8.2017, päivitys 9.3.2018. Siinä on arvioitu pelkästään nusinerseenin lääketieteellistä vaikuttavuutta ja suositellaan nusinerseenin käyttöönottoa SMA I - tautimuodossa tarkasti määritellyillä potilailla. Policy statement on tarkoitettu arvioida uudelleen NICE:n terveystaloustieteellisen arvioinnin sisältämän arvioinnin valmistuttua. (NHS England 2018)

#### *Vakuutusohjaisia järjestelmiä*

Espanjassa nusinerseeni on hyväksytty julkisin varoin rahoitetuksi hoidoksi 1.3.2018 alkaen muille SMA-potilaille kuin tyyppiä 0, IA ja 4 sairastaville määriteltyjen aloitus-, seuranta ja lopetuskriteerien mukaisesti. (AEMPS Espanja 2018)

Alankomaissa Kansallinen terveydenhoitoinstituutti (Zorginstituut) on helmikuussa 2018 suosittanut, ettei nusinerseeni otettaisi korvattavien lääkkeiden listalle, ellei hintaneuvotteluiden avulla voida parantaa sen kustannusvaikuttavuutta ja pienentää kokonaisbudjettivaikutusta. Hintaa tulisi alentaa ainakin 85 prosentilla. (Zorginstituut Alankomaat 2018)

Saksassa Kansallinen yhteiskomitea (Der Gemeinsame Bundesausschluss, G-BA) on joulukuussa 2017 katsonut, että nusinerseenin hoidollinen lisähyöty on SMAI-potilailla suuri (erheblich) ja SMAII-potilailla huomattava (beträchtlich). SMA III ja IV -potilaiden kohdalla hyöty ei ollut laskettavissa (nicht quantifizierbar). (G-BA Saksa 2017) Ratkaisun jälkeen sairausvakuutuskassojen yhdistyksellä ja lääkeyrityksellä on puoli vuotta aikaa neuvotella hinnasta, jonka sairausvakuutus maksaa lääkkeestä. Mikäli ratkaisuun ei päästä, hinnan ratkaisee välityslautakunta.

Yhteenvedon voidaan todeta, että eri maiden ratkaisuissa on nähtävissä tavoite saada lääke käyttöön rajatusti määritellyille potilasjoukolle, mutta

STM038:00/2017

kohtuullisella hinnalla. Eri maat ovat yksiselitteisen tieteellisen näytön puuttuessa ja eri maiden erilaisen säädöspohjan kautta päätyneet erilaisiin linjauksiin hoidon aloittamisen kriteereissä.

## 5. Intervention sisällöstä

Spinaalista lihasatrofiaa sairastavilta potilailta puuttuu ns. survival motor neuron (SMN) -proteiini, joka on motoristen hermosolujen (lihasten liikkeitä hallitsevien, selkäytimessä olevien hermosolujen) eloonjäämisen ja normaalin toiminnan kannalta välttämätön. SMN1 - ja SMN2-geenit ohjaavat SMN-proteiinin tuotantoa. Spinaalista lihasatrofiaa sairastavilta potilailta puuttuu SMN1-geeni, mutta heillä on SMN2-geeni. SMN2-geeni tuottaa pääasiassa lyhyttä SMN-proteiinia, joka ei toimi niin hyvin kuin täyspitkä proteiini. Nusinerseeni on synteettinen antisense-oligonukleotidi (erääntyypinen geneettinen materiaali), jonka ansiosta SMN2-geeni voi tuottaa täyspitkää proteiinia, joka pystyy toimimaan normaalisti. (EPAR-yhteenveto, valmisteyhteenveto).

Lääke ehkäisee motoristen hermosolujen tuhoutumista, mutta jo vaurioituneita motorisia hermosoluja ei lääke pysty korjaamaan. Tämän vuoksi lääkkeen ei odoteta helpottavan oireita potilailla, joilla on jo pitkälle edennyt lihasheikkous motoneuroneiden tuhoutumien vuoksi.

Nusinerseeni annetaan lannepistolla spinaalineulaa ja aseptista tekniikkaa käyttäen 1–3 minuutin kestoisena injektiona selkäydinnesteeseen. Nusinerseenin suositeltu annos on 12 mg (5 ml) antokertaa kohden. Potilaan kliinisestä tilasta riippuen nukutus voi olla tarpeen. Yleensä lapsilla tällainen toimenpide edellyttää nukuttamista. Hengitysvaje lisää nukutukseen liittyvää riskiä. Annostelun apuna voidaan käyttää ultraääntä (tai muuta kuvantamismenetelmää), etenkin nuorille potilaille tai potilailla, joilla on skolioosi. Osalla potilaista lannepisto on hankala tai mahdoton selkärangan virheasennon tai tehtyjen leikkausten vuoksi.

Valmisteyhteenvedon mukaan hoito aloitetaan mahdollisimman pian diagnoosin jälkeen neljällä latausannoksella päivinä 0, 14, 28 ja 63. Tämän jälkeen annetaan ylläpitoannos 4 kuukauden välein.

Hoitopäätöksen tulee perustua yksilölliseen asiantuntija-arvioon hoidon oletettavista hyödyistä kyseiselle henkilölle, ja niitä on arvioitava nusinerseeni-hoidon mahdollisiin riskeihin nähden. Hoidon jatkamisen tarve tulee tarkistaa säännöllisesti ja arvioida yksilöllisesti potilaan kliinisen tilan sekä hoitovasteen mukaan. (Valmisteyhteenveto)



STM038:00/2017

## 6. Vaihtoehdot interventiolle

SMA-tautiin ei ole sen taustalla olevaa geneettistä virhettä korjaavaa hoitoa. Käytävissä olevat hoitomuodot painottuvat oireiden hallintaan ja elämänlaadun parantamiseen. Hoito suunnitellaan perheen kanssa yhteisymmärryksessä ja se on moniammatillista yhteistyötä. Hoidon tarve vaihtelee suuresti taudin vaikeusasteen mukaan. Hoidon keskeisiä osa-alueita ovat hengitysvajeen hoito ja hengitystuki, ravinnonsaannin turvaaminen, ortopedinen hoito ja kuntoutus sekä aktiivinen palliatiivinen hoito. (Orphanet 2017, Wang ym. 2007)

Tulevaisuudessa voi käyttöön tulla myös parantava hoito. Pienellä potilasjoukolla on tutkittu hoitoa, jossa virusvälitteisesti potilaaseen istutetaan SMN-proteiinia koodaava DNA. Onnistuessaan hoito tarvitaan vain kerran. Tarvitaan runsaasti lisätutkimuksia hoidon turvallisuudesta ja tehosta. (Mendell ym 2017) Hoidolla ei missään maassa ole viranomaisen hyväksyntää.

Vuonna 2007 on eri maiden edustajien mielipiteitä kartoittamalla laadittu SMA tyyppi I:tä varten konsensusohje, jonka mukaan taudin hoitovaihtoehtoina ovat hyvä palliatiivinen hoito, koneellisesti tuettu hengitys sekä tarvittaessa trakeostomia (Wang ym 2007). Konsensusohjetta on päivitetty ja uusi versio julkaistaan lähiaikoina.

## 7. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys

Fimean arviointiraportissa on kirjallisuuskatsauksen perusteella tehty arvioita SMA-taudin ilmaantuvuudesta Suomessa. Arviot vaihtelevat Suomen väestömäärään suhteutettuna 3-10 vuosittaisen uuden tapauksen välillä. Arviointiraportin perusteella Suomessa diagnosoitaisiin vuosittain enintään 8 uutta SMA-tautia sairastavaa potilasta, ja SMA-tautia sairastavia potilaita arvioidaan tällä hetkellä olevan enintään 180. (Fimea 2017)

Fimean arvion mukaan ensimmäisenä vuonna nusinerseeni-hoitoon soveltuvia potilaita olisi Suomessa:

- SMA I-potilaita 2
- SMA II-potilaita 10
- SMA III-potilaita 15.

Fimean oletuksen mukaan viidentenä vuonna potilasmäärien arvioidaan olevan vastaavasti 6, 9, ja 11, koska Fimean arvion mukaan hoidetuista potilasta noin puolen oletetaan hyötyvän nusinerseeni-hoidosta ja muilla lääkitys tulnaisiin lopettamaan ensimmäisen hoitovuoden jälkeen. (Fimea

STM038:00/2017

2017). Fimean arvio todellisuudessa hoitoa saavien potilaiden lukumäärästä on pienempi kuin arvio koko käyttöaiheen mukaisesta potilasjoukosta.

## 8. Intervention vaikuttavuus

Nusinerseenin vaikutuksia ja turvallisuutta on tutkittu satunnaistetussa tutkimusasetelmassa tyyppin I–III SMA-taudin hoidossa, enintään 9-vuotiailla lapsilla. Hoidon vaikutuksia ei ole tutkittu satunnaistetussa tutkimusasetelmassa geneettisesti diagnosoiduilla oireettomilla potilailla eikä yli 9-vuotiailla. Lisäksi on julkaistu joitakin satunnaistamattomia tutkimuksia. Tyyppin I SMA-tautia koskevassa tutkimuksessa (ENDEAR) potilaiden mediaani-ikä tutkimuksen alkaessa oli 5–6 kuukautta ja tyyppin II–III SMA-tautia koskevassa tutkimuksessa (CHERISH) 3 - 4 vuotta. (Fimea 2017). CHERIS-tutkimuksesta on Fimean arviointiraportin jälkeen julkaistu yksi tutkimus (Mercuri ym 2018).

Nusinerseeni ei paranna SMA-taudin geenivirhettä. Nusinerseeni-hoidosta huolimatta osa etenkin hyvin nuorella iällä sairastuneista potilaista menehtyy. Lääkkeen on todettu parantavan motorista toimintakykyä ja motorista kehitystasoa lumetoimenpiteeseen verrattuna osalla lapsipotilaista, joilla on oireinen SMA-tauti. Tulokset ovat samansuuntaiset imeväisiässä (< 6 kk) ja myöhemmin sairastuneilla lapsipotilailla.

- *Alle 6 kuukauden iässä sairastuneet potilaat (SMAI).* ENDEAR-tutkimuksessa 51 % nusinerseeni-ryhmän ja 0 % kontrolliryhmän potilaista saavutti motorisen kehitystason, arvioituna HINE-testin 2. osan mukaisesti. Lopulliseen analyysiin mennessä 39 % nusinerseeni-ryhmän ja 68 % kontrolliryhmän potilaista oli kuollut tai tarvitsi jatkuvaa ventilaatiota (HR 0,53; 95 %:n LV 0,32–0,89).
- *Yli 6 kuukauden iässä sairastuneet potilaat (SMAII tai SMAIII, CHERISH-tutkimus).* Niiden potilaiden osuus, joilla toimintakykyä kuvaava HFMSE-tulos parani alkutilanteen ja kuukauden 15 välillä vähintään 3 pistettä, oli nusinerseeni-ryhmässä 57 % ja kontrolliryhmässä 21 % (RR 2,67; 95 %:n LV 1,45–4,90). CHERISH-tutkimuksesta ei ole raportoitu erillisinä alaryhminä SMA2- ja SMA3-potilaiden tuloksia.

Kuitenkin vain osa potilaista hyötyi lääkkeestä. Tutkimuksissa SMA I -potilaista noin puolella motorinen toimintakyky parani jonkin verran. SMA II-III potilaista noin viidesosa saavutti iänmukaisen motorisen kehitystason ja noin puolella motorinen toimintakyky parani jonkin verran. (Fimea 2017)

ENDEAR-tutkimuksessa (SMA I) on havaittu, että nusinerseeni-hoidon teho voi olla parempi niillä potilailla, joilla hoito päästään aloittamaan nopeasti taudin toteamisen tai oireiden alkamisen jälkeen. (Fimea 2017)



STM038:00/2017

Tutkimusten seuranta-ajat ovat toistaiseksi kuitenkin lyhyet eikä nusinerseeni-hoidon tehosta ja turvallisuudesta ole julkaistu pitkän aikavälin seurantatietoa. Lisätietoa tarvitaan myös hoidon vaikutuksista elämänlaatuun. Ei myöskään tiedetä, millaiseen elinkaareen tai millaista hoitoa ja hoitoresursseja vaativaan tilanteeseen potentiaalisesti pidentynyt elossaoloaika tyyppin I SMA-potilailla johtaa (Fimea 2017).

Imeväisikäisillä tyyppin I SMA-tautia sairastavilla lapsilla nusinerseenihoidon vaikutukset näkyvät motoristen taitojen kehityksessä, jatkuvan hengitystuen tarpeen viivästyminenä sekä elinajan pidentymisenä. Tyyppin II tai III SMA-tautia sairastavilla lapsilla vaikutukset näkyvät lähinnä toimintakyvyn paranemisena (Fimea 2017).

Yhteenvedona Fimea toteaa, että nusinerseeni-hoidon vaikutukset ovat suotuisat lumeeseen verrattuna, mutta vaikutuksia ei tunneta pitkällä aikavälillä. Tarkkoja kriteereitä hoidon aloittamiselle, kestolle tai lopettamiselle ei ole määritelty (Fimea 2017).

## 9. Intervention turvallisuus

Nusinerseenin annosteluun liittyen on raportoitu haittavaikutuksia, jotka vastaavat tavanomaisia lannepiston yhteydessä esiintyviä tapahtumia. Imeväisiässä sairastuneilla potilailla nusinerseenin yleisinä ja myös tavallisimpina vakavina haittavaikutuksina on raportoitu erilaisia hengitysteihin liittyviä oireita, joiden erottaminen SMA-taudin luonnollisesta oirekuvasta on haastavaa (Fimea 2017). Joidenkin tutkimusten mukaan nusinerseenillä on jopa vähemmän haittavaikutuksia kuin lumelääkellä (NHS England 2017).

Meneillään on yksi faasin III tutkimus (SHINE), jossa tarkoituksena on arvioida nusinerseenin turvallisuutta ja siedettävyyttä pitkällä aikavälillä. Aineiston keruun odotetaan päättyvän ensisijaisen tulosuuttujan osalta elokuussa 2022. (Fimea 2017).

## 10. Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset

Valmistaja on asettanut yhden nusinerseeni-annoksen hinnaksi noin 83 000 euroa. Potilaskohtaiset lääkekustannukset ensimmäisenä hoitovuonna olisivat noin 500 000 euroa ja seuraavina vuosina noin 250 000 euroa/vuosi. Kustannukset on laskettu annoksen verottomalla tukkuhinnalla, eikä mahdollisia sairaaloille myönnettäviä alennuksia ole huomioitu. (Fimea 2017)

Käytännössä sairaalalääkkeen valmistaja määrittää lääkkeen tukkuhinnan. Siihen vaikuttavat lääkkeen tutkimus- ja kehittämiskustannusten lisäksi erityisesti lääkkeeseen sijoitetut tuotto-odotukset ja arviot yhteiskunnan

STM038:00/2017

maksuhalukkuudesta. Sairaanhoidopiirit tai niiden hankintarenkaat neuvottelevat lopullisen hankintahinnan. Kukin taho kattaa lääkkeen hankintahinnan omasta budjetistaan.

Fimean budjettivaikutusmallissa on otettu huomioon ainoastaan se osa potilaista, joiden arvioidaan soveltuvan nusinerseeni-hoitoon. SMA I-potilaita arvioitiin hoidettavan ensimmäisenä hoitovuotena 2 ja seuraavina vuosina 3 uutta potilasta vuosittain. SMA I-potilaista 51 % arvioitiin hyötyvän nusinerseeni-hoidosta ja muilla potilailla hoidon arvioitiin keskeytyvän. SMA II-potilaita arvioitiin ensimmäisenä vuotena hoidettavan 10 ja seuraavina vuosina 2 uutta potilasta vuosittain. SMA III-potilaita arvioitiin ensimmäisenä vuotena hoidettavan 15 ja seuraavina vuosina 2 uutta potilasta vuosittain. SMA II- ja SMA III-potilaista 57 % arvioitiin hyötyvän hoidosta, ja muilla potilailla (43 %) hoidon arvioitiin keskeytyvän ensimmäisen hoitovuoden jälkeen. (Fimea 2017)

Fimean budjettivaikutusarvion mukaan ensimmäisenä vuonna nusinerseeni-hoitoon soveltuvia potilaita on Suomessa seuraavasti: SMA I-potilaita 2, SMA II-potilaita 10 ja SMA III-potilaita 15. Viidentenä vuonna potilasmäärien arvioidaan olevan vastaavasti 6, 9, ja 11. Näillä potilasmäärillä arvioituna nusinerseeni-hoidon lääkekustannukset koko maan tasolla olisivat ensimmäisenä vuonna noin miljoona euroa (SMA I), viisi miljoonaa euroa (SMA II) ja 7,5 miljoonaa euroa (SMA III). Vastaavasti viidentenä hoitovuotena kustannukset olisivat 2,2 miljoona euroa (SMA I), 2,8 miljoonaa euroa (SMA II) ja 3,3 miljoonaa euroa (SMA III). (Fimea 2017)

Fimean budjettivaikutusarvion mukaan SMA I-, SMA II- ja SMA III-potilaiden yhteenlasketut nusinerseeni-hoidon lääkekustannukset olisivat siis ensimmäisenä hoitovuonna noin 13,5 miljoonaa euroa ja viidentenä vuonna noin 8,4 miljoonaa euroa, mikäli hoitoa saavia potilaita on vuosittain hieman alle 30. Kustannukset painottuvat lievempiin tautityyppeihin (SMA II ja SMA III), joissa elinajanodote on pidempi ja siten myös hoitoaika on pidempi ja potilasmäärä suurempi. Budjettivaikutusarvioon liittyy merkittävää epävarmuutta. Potilasmäärä ja hoidon kesto ovat budjettivaikutuksen arvioinnin keskeisiä epävarmuustekijöitä, samoin hoidolla saavutettava hyöty. Mikäli lääke pidentää elinikää myös pitkäkestoisen seurannan aikana, odotettavissa olevat budjettivaikutukset kasvavat. (Fimea 2017)

Lääkekustannusten lisäksi hoidon toteuttaminen sairaalassa lisää muiden hoitoresurssien tarvetta, joka voi olla huomattavaa. SMA-tautia sairastavien potilaiden hoidon muut kustannukset voivat potilaan elinkaaren aikana olla hyvin korkeat ja enimmillään vastaavat hengityshalvauspotilaiden hoidon kustannuksia. Tällä hetkellä ei tiedetä, voidaanko nusinerseeni-hoidolla vaikuttaa muihin hoitokustannuksiin.



STM038:00/2017

Lääkkeen hinnan lisäksi on huomioitava hoidon järjestäminen. Lääkkeen anto edellyttää sairaalaolosuhteita, koska käytännössä kaikki lapsipotilaat tarvitsevat lyhyen nukutuksen. Nukutukseen liittyvät riskit on arvioitava yksilöllisesti. Tilanteesta riippuen se annetaan leikkaussalissa tai osastolla. Ulkomaisten kokemusten mukaan hoidon toteuttaminen ja SMA-potilaiden kokonaisvaltainen seuranta edellyttävät moniammatillisen tiimin työpanosta (erikoisaloista ainakin pediatria/lastenneurologia, keuhkotaudit, radiologia, anesthesiologia, ortopedia sekä erityistyöntekijöistä fysioterapia ja toimintaterapia). Siksi lääkkeen anto on keskitetty yliopistollisiin sairaaloihin.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan annostelukustannukset ovat 720 euroa/kerta. (Fimea 2017). Palkon arvion mukaan todelliset hoitokustannukset ovat huomattavasti suuremmat.

## 11. Intervention kustannusvaikuttavuus

Terveydenhuollon tavoitteena on tuottaa mahdollisimman paljon terveys-  
hyötyjä käytettävissä olevilla voimavaroilla oikeudenmukaisesti väestölle  
jakautuneena. Taloudellisessa arvioinnissa eri hoitomenetelmien terveys-  
vaikutuksia punnitaan suhteessa niiden saavuttamiseen tarvittaviin voima-  
varoihin (kustannuksiin).

Vertailtavien hoitojen terveysvaikutukset mitataan tyypillisesti elinvuo-  
sina (LY, life year) ja/tai laatupainotettuina elinvuosina (QALY, quality  
adjusted life year). QALY yhdistää terveyteen liittyvän elämänlaadun ja  
odotettavissa olevan elinajan/tarkasteltavan ajan. Näin vaikuttavuutta voi-  
daan mitata laatupainotettuina elinvuosina, mikä mahdollistaa vertailun  
sekä erilaisten hoitojen että lääketieteen eri erikoisalojen välillä. Inkre-  
mentaalin kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness  
ratio, ICER) vastaa kysymykseen ”Kuinka paljon uudella hoidolla aikaan-  
saatu lisähyöty-yksikkö (tässä tapauksessa laatupainotettu elinvuosi,  
QALY) maksaa vaihtoehtoiseen hoitoon verrattuna?”

Eräissä maissa käytetään päätöksenteossa maksuhalukkuuden kynnsar-  
voja yhdenmukaistamaan menetelmien käyttöön liittyvää päätöksentekoa.  
Maksuhalukkuuden kynnsarvolla tarkoitetaan perusteltua yhteiskunnal-  
lista näkemystä siitä, kuinka paljon ollaan valmiita maksamaan kalliim-  
man, mutta vaikuttavamman hoidon lisähyödyistä. Englannin ja Walesin  
arviointiviranomaisen NICE:n (National Institute for Health and Clinical  
Excellence) maksuhalukkuuden kynnsarvoksi on muotoutunut 20 000–  
30 000 £ (n. 23 000–34 000 €) /QALY. Erittäin harvinaisten sairauksien  
hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kohdalla käytössä on kuitenkin korke-  
ampi kynnsarvo (100 000 £ (n. 113 000 €) /QALY ja erikseen määritel-  
lyissä tapauksissa jopa 300 000 £ (n. 340 000€)/QALY). (Nice 2017).  
Alankomaissa taas on esitetty, että kynnsarvo tulisi mukauttaa sairauden

STM038:00/2017

vakavuuden ja tautitaakan mukaan seuraavasti: 80 000 €/QALY vaikeissa sairauksissa (severe condition), 50 000 €/QALY keskivaikeissa (moderate burden) ja 20 000€/QALY lievissä sairauksissa (mild burden).

Norjan lääkeviraston (Norwegian Medicines Agency) (NoMA 2017) arvon mukaan nusinerseenin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) standardihoitoon verrattuna on

- 1,6 milj euroa /QALY (16 milj kruunua) SMA I taudin hoidossa
- 2,5 milj euroa/QALY (25 milj kruunua) SMA II taudin hoidossa
- 4,1 milj euroa/QALY (40 milj kruunua) SMA III taudin hoidossa.

Norjan lääkevirasto on julkaissut myös myyntiluvan haltijan heille toimitetun kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset. Myyntiluvan haltijan arvon mukaan ICER on

- 366 000 euroa /QALY (3,6 milj kruunua) SMA I taudin hoidossa
- 356 000 euroa /QALY (3,5 milj kruunua) SMA II taudin hoidossa
- 1,5 milj. euroa /QALY (15 milj kruunua) SMA III taudin hoidossa

Ero lääkeviraston ja myyntiluvan haltijan arvioissa on huomattava. Norjan lääkevirasto onkin todennut, että sekä viraston omaan arvioon että myyntiluvan haltijan toimittamaan arvioon liittyy huomattavaa epävarmuutta, mikä takia kustannusanalyysien tulokset eivät uskottavasti kuvaa nusinerseeni-hoidon lopputuloksia Norjan terveydenhuollon arjessa.

Ruotsin TLV:n (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket) (TLV 2017) arvon mukaan ICER on 580 000 - 770 000 euroa/QALY SMA I-taudin hoidossa ja 730 000 -1 300 000 euroa/QALY SMA II-taudin hoidossa. TLV:n mukaan taloudellisen arvioinnin tulos on herkkä erityisesti elämänlaatuun ja elinajan mallintamiseen liittyville oletuksille ja menetelmä ratkaisuille. TLV ei ole arvioinut nusinerseenin kustannusvaikuttavuutta SMA III -taudin hoidossa, koska analyysiin liittyy liikaa epävarmuutta. Epävarmuus johtuu käytössä olevan näytön rajoitteista.

Sekä Ruotsin että Norjan analyyseissä käytetty yhden nusinerseeni-anoksen hinta (n. 80 000–83 000 €) vastaa hoidon listahintaa Suomessa.

Irlannissa tehdyssä arvioinnissa päädyttiin varhaisiässä alkavassa (vastaa SMA I-tautimuotoa) SMA-taudissa ICER-arvoon n. 500 000 euroa/QALY ja myöhemmin alkavassa 1-2 miljoonaan euroon/QALY (NCPE Ireland 2017).

Palkon näkemyksen mukaan erot edellä esitetyissä ICER-estimaateissa osoittavat, että kustannusvaikuttavuusanalyysien tulos on herkkä analyyseissä tehtyjen oletusten ja menetelmäratkaisujen muutoksille. Se rajoittaa kustannusvaikuttavuusanalyysien tulosten hyödynnettävyyttä.



STM038:00/2017

Suomessa ei ole toistaiseksi linjattu maksuhalukkuuden kynnsarvoa. Muiden maiden kynnsarvoja voidaan käyttää arvioinnissa suuntaa-antavina. Lisäksi muissa maissa tehdyt kustannusvaikuttavuustutkimukset antavat riittävän arvion lisävaikuttavuuden kustannuksesta (ICER/QALY). Listahinnalla arvioituna nusinerseeni-hoidon kustannukset ovat huomattavan suuret verrattuna hoidolla saavutettavaan terveyshyötyyn. Listahinnalla se ylittää moninkertaisesti eri maiden kynnsarvot.

Terveydenhuollon kustannukset ovat vaihtoehtokustannuksia. Sairauksien hoitoon käytettävissä olevat voimavarat voidaan käyttää vaihtoehtoisilla tavoilla terveyshyötyjen aikaan saamiseksi. Rajalliset voimavarat tulisi käyttää niin, että niillä saataisiin mahdollisimman paljon terveyshyötyjä. Jos terveydenhuollon voimavarat käytetään hoitomenetelmiin, joiden kustannukset saavutettuihin hyötyihin nähden ovat korkeat, menetetään ne terveyshyödyt (QALYt), jotka vastaavalla voimavarojen käytöllä muissa tilanteissa (kynnsarvolla) saataisiin.

## 12. Eettinen pohdinta

### *Ihmisarvo ja itsemääräämisoikeus*

SMA-tauti todetaan yleensä pienillä lapsilla. SMA-tauti on geneettisesti määräytyvä sairaus, johon potilas ei voi vaikuttaa omilla valinnoillaan. Siihen ei ole geenivirhettä parantavaa hoitoa.

Osalla potilasta nusinerseeni-hoito saattaa pidentää elinikää, mutta potilas saattaa joutua pysyvästi hengityskoneeseen ja selkärankaa joudutaan tukemaan puutteellisen lihasvoiman vuoksi. Silloin on punnittava eri hoitovaihtoehtoja myös elämän pidentymisen ja kärsimyksen pitkittymisen näkökulmasta. SMA-tauti useimmiten todetaan pienillä lapsilla, jotka eivät kykene ilmaisemaan omaa tahtoaan ja osallistumaan itseään koskevaan päätöksentekoon. Hoitopäätös tulee tehdä yhdessä vanhempien kanssa. Vanhemmille tulee myös kertoa hoidon vaikuttavuuteen liittyvät epävarmuustekijät ja osallistaa heidät päätökseen hoidon aloituksesta.

### *Oikeudenmukaisuus*

Yleensä yhteiskunnassa rajalliset voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Tärkeää on, että yhtäläisessä tarpeessa olevilla on yhtäläinen mahdollisuus käyttää palveluita. Tästä seuraa, että hoitoon käytettävät kustannukset voivat ja saavat vaihdella potilasryhmien välillä.

Nusinerseeni on hinnaltaan hyvin kallis lääke ja on eettisesti perusteltua rajata sen käyttö ainoastaan vaikeasti sairaisiin potilaisiin, joilla lääkehoito parantaa tai ylläpitää motorisia kykyjä ja vähentää lisäävun tarvetta.





STM038:00/2017

SMA-tautia sairastavien potilaiden määrä on pieni ja siksi lääkkeen budjettivaikutukset koko maan tasolla eivät ole kohtuuttoman suuria. Sitä ei kuitenkaan voi pitää oikeudenmukaisena perusteluna potilaskohtaisten suurten kustannusten hyväksymiselle. Moniin yleisiin sairauksiin pystytään tulevaisuudessa kehittämään täsmähoitoja osalle potilasta, jolloin myös yleisten sairauksien hoidot muuttuvat kalliiksi. Myöskään tästä syystä taudin harvinaisuutta ei voi pitää kohtuuttomiin hoitokustannuksiin oikeuttavana perusteluna. On punnittava yksilön etua suhteessa yhteiseen hyvään, kun rajallisilla terveydenhuollon voimavaroilla pyritään saamaan aikaan mahdollisimman paljon terveyshyötyä oikeudenmukaisesti jakautuneena ja varmistamaan julkisen talouden kestävyys.

### *Hyvän tekeminen ja vahingon välttäminen*

Nusinerseeni-hoidon riskit liittyvät lääkkeen antoon selkäydintä ympäröivään nestetilaan. Toisaalta hoito voi parantaa tai ylläpitää lapsen motorista toimintakykyä ja motorista kehitystasoa. Toistuva nusinerseeni-hoidon antaminen voi olla raskas kokemus pienelle lapselle, koska lääke annostellaan selkäydintä ympäröivään tilaan ja lapsipotilailla annostelu edellyttää usein nukumista.

## **13. Kohdentaminen ja seuranta**

Valmisteyhteenvedon mukaan nusinerseeni-hoito tulisi aloittaa mahdollisimman pian SMA-diagnoosin jälkeen, ja hoidon jatkamisen tarve arvioidaan säännöllisesti potilaan kliinisen tilan sekä hoitovasteen mukaan. Hoitopäätöksen tulee perustua yksilölliseen asiantuntija-arvioon hoidon oletettavista hyödyistä kyseiselle henkilölle, ja niitä on arvioitava nusinerseeni-hoidon mahdollisiin riskeihin nähden. Hoidon jatkamisen tarve tulee tarkistaa säännöllisesti ja arvioida yksilöllisesti potilaan kliinisen tilan sekä hoitovasteen mukaan. (Valmisteyhteenvedo)

Toistaiseksi ei kuitenkaan ole selkeää tutkimusnäyttöä siitä, että hoito kannattaisi aloittaa oireettomille potilaille pelkän geneettisen diagnoosin perusteella. (Fimea 2017)

Suomessa geenitutkimuksia tehdään diagnoosivaiheessa, jolloin tutkitaan SMN2-geenin kopiomäärät. SMA-tautia ei kuitenkaan voi diagnosoida eikä erotusdiagnoosiikkaa eri SMA-tautimuotojen välillä voi tehdä pelkän geenitestin perusteella.

Fimean arviointiraportin mukaan hoidon kliinisiä hyötyjä voidaan arvioida vuosittain, ja hoito olisi syytä lopettaa, ellei motorista edistymistä tapahdu validoiduilla testeillä (esim. HINE, CHOP INTEND) mitattuna 1-2 vuoden seurannassa. (Fimea 2017)



STM038:00/2017

## 14. Lisänäytön kerääminen

SMA on harvinainen sairaus, ja tutkimusnäyttöä nusinerseeni-hoidon pitkäaikaisvaikutuksista on hyvin rajallisesti. Siksi on välttämätöntä kerätä systemaattisesti lisätietoa nusinerseeni-hoidon käytöstä, kustannuksista, hoitotuloksista ja turvallisuudesta sen mahdollisen kliinisen käytön yhteydessä. Kerättäviin tietoihin voisi potilaan iän ja tarkan diagnoosin ohella kuulua esimerkiksi

- perustelut hoidon aloittamiselle ja etukäteen määritellyt kriteerit hoidon lopettamiselle
- diagnoosista hoidon aloittamiseen kulunut aika
- hoidon tilapäisen keskeyttämisen syy
- hoidon lopettamisen syy
- motorinen kehitys ennen hoidon aloitusta (verrattuna normaaliin kehitysvaiheeseen kyseisessä iässä)
- toimintakyky (verrattuna normaaliin kehitysvaiheeseen kyseisessä iässä)
- näiden ja muun hoitovasteen seuranta koko hoidon ajan
- muut kliiniset tiedot kuten vaikutukset hengitystuen tarpeeseen
- haittavaikutusten seuranta (välittömät sekä vaikutukset lapsen koettuun elämänlaatuun)

## 15. Johtopäätökset

PALKO on 26.5.2016 hyväksymässään väliraportissa katsonut, että palveluvalikoiman määrittelyssä tulee perustuslain ja terveydenhuoltolain (TervHL 7a § ja TervHL 78a §) asettamien reunaehtojen puitteissa noudattaa seuraavia periaatteita:

### *Terveysongelman merkittävyys*

Terveysongelman on oltava riittävän merkittävä, jotta sitä on perusteltua hoitaa lääketieteen keinoin julkisin varoin. Merkityksen arvioinnissa sovelletaan lääketieteellisen tiedon lisäksi yhteiskunnallisia arvoja.

SMA-tauti on lääketieteellisin keinoin hoidettava terveysongelma ja sen hoitaminen julkisin varoin on sinänsä perusteltua.

### *Lääketieteellinen perusteltavuus*

Palveluvalikoimaan kuuluvan toiminnan on terveydenhuoltolain 7a §:n 1 momentin mukaan oltava lääketieteellisesti tai hammaslääketieteellisesti perusteltua. Perusteltavuutta arvioidaan suhteuttamalla toisiinsa vaikuttavuus, turvallisuus ja terveysongelman vakavuus.



STM038:00/2017

Vaikuttavuutta ja turvallisuutta arvioidaan suhteessa hoidettavan terveysongelman vakavuuteen tutkimustiedon ja muun näytön perusteella. Toiminnalla on oltava näytön perusteella riittävä vaikuttavuus ja siihen liittyvien riskien suuruuden on oltava hyväksyttäviä.

SMA-taudin taudinkuva eri alaryhmissä vaihtelee huomattavasti erittäin vaikeasta ja kuolemaan imeväisiässä johtavasta taudista lievään lihasheikkouteen aikuisilla. Tutkimustietoa lääkkeen vaikuttavuudesta yli 9-vuotiailla ei ole. Nusinerseeni ei paranna SMA-taudin geenivirhettä. Sen on todettu parantavan motorista toimintakykyä ja motorista kehitystasoa osalla lapsipotilaista, joilla on oireinen SMA-tauti. Lyhytkestoisten tutkimusten mukaan nusinerseeni pienentää imeväisiässä sairastuneiden SMA-potilaiden kuoleman riskiä tai pitkäkestoisen avustetun hengitystuen tarvetta lumehoitoon verrattuna, mutta tiedot hoidon pitkäaikaisvaikutuksista puuttuvat. Tiedossa ei ole, että nusinerseeniin liittyisi vakavia haittavaikutuksia, mutta pitkäaikaistutkimuksia lääkkeen turvallisuudesta ei ole.

Edellä todetuilla perusteilla nusinerseeni olisi puhtaasti lääketieteellisestä näkökulmasta arvioituna perusteltu hoito oireisilla SMA-potilailla, joilla tauti on todettu varhaisessa vaiheessa.

SMA alaryhmässä IV sitä ei voi pitää lääketieteellisesti perusteltuna tutkimustiedon puuttumisen vuoksi.

### *Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena*

Palveluvalikoiman määrittelemisessä on terveydenhuoltolain 78a §:n 1 momentin mukaan otettava huomioon eettiset ja terveydenhuollon organisointiin liittyvät näkökohdat. Tämä tarkoittaa esimerkiksi sitä, että julkisin varoin rahoitettu terveydenhuollon toiminta rakentuu yhteiskunnassa hyväksytyille arvoille, muun muassa ihmisarvoisen kohtelun periaatteelle. Kokonaisvoimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Erityisesti kalliiden uusien menetelmien käyttöönottoa arvioidaan myös yhteiskunnan ja terveydenhuoltojärjestelmän taloudellisen kokonaiskantokyvyn kannalta. Lääkehoidon korkeat kustannukset heikentäisivät muiden potilasryhmien asemaa tavalla, joka vaarantaisi yhdenvertaisuuden ja olisi siten eettisesti kestämaton.

Julkisesti rahoitetussa terveydenhuollossa käytettäviä lääkkeitä koskevassa päätöksenteossa tulee käyttää samoja periaatteita kuin muidenkin terveydenhuollon menetelmien kohdalla.

Ruotsissa ja Norjassa julkaistujen kustannusvaikuttavuusanalyysien perusteella tiedetään, että nusinerseeni-hoidon odotettu terveyshyöty on



STM038:00/2017

huomattavan pieni suhteessa sen käytön vaihtoehtoiskustannukseen. Eri-tyisesti vakavien sairauksien ja lasten ja nuorten hoitoon voidaan olla valmiita panostamaan muita potilasryhmiä enemmän varsinkin silloin, kun hoidon tiedetään olevan parantavaa ja siten merkittävää ja pitkäaikaista terveyshyötyä tuottavaa. Tällaisen arvovalinnan vaihtoehtoiskustannus ei kuitenkaan saisi olla kohtuuttoman suuri.

YK:n vammaisten henkilöiden oikeuksien sopimus ja lasten oikeuksien sopimus, jotka myös Suomi on hyväksynyt, säätelevät näiden henkilöryhmien asemaa ja oikeuksia. Vammaisten oikeuksien sopimuksen keskeisenä tavoitteena on vammaisten yhdenvertainen kohtelu muiden väestöryhmien kanssa. Sairauden vakavuus on palveluvalikoiman määrittelyn keskeinen elementti ja sen nojalla voidaan huomioida kulloinkin kyseessä olevan potilasryhmän tilanne.

Palko katsoo, ettei vammaisten oikeuksien sopimuksen hyväksyminen tarkoita sitä, että vammaisten osalta tulisi soveltaa palveluvalikoiman määrittelyssä erillisiä kriteerejä.

Palko toteaa, että perustuslain 6 § kieltää asettamasta ihmisiä ilman hyväksyttävää syytä eri asemaan mm. iän perusteella. Tästä huolimatta eräissä tilanteissa on katsottu hyväksyttäväksi, että lapsiin ja nuoriin voidaan soveltaa eri periaatteita ja sääntöjä kuin aikuisiin. Terveyspalveluiden osalta on huomioitava, että toisaalta lapsiin ja nuoriin ja toisaalta aikuisiin sovellettavat periaatteet eivät saisi merkittävästi erota toisistaan. Ei olisi hyväksyttävää, että täysi-ikäistyminen muuttaisi palvelujen sisältöä olennaisesti. Palko toteaa, että arvioitaessa eettisyyttä ja taloudellisuutta kokonaisuutena voidaan edellä todetusti huomioida myös lasten ja nuorten asema. Lasten oikeuksien sopimuksen ei voida katsoa velvoittavan näiden ryhmien laajempaan positiiviseen kohteluun.

### *Johtopäätös edellä todetun perusteella*

Nusinerseenin käyttö on syytä rajata potilasryhmiin SMA I-III, joissa sen vaikuttavuus on tällä hetkellä käytettävissä olevien tietojen perusteella luotettavimmin osoitettu.

Tässä muistiossa todetun perusteella PALKO toteaa johtopäätöksensä, että nusinerseeni-hoidon aloitus voisi kuulua 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 tarpeessa tai ei ole muuta lääketieteellistä estettä hoidon toteuttamiselle.



STM038:00/2017

Hoidon jatkaminen olisi lääketieteellisestä näkökulmasta arvioituna perusteltua potilailla, jotka ovat klinisen arvion perusteella säännöllisessä seurannassa hyötäneet hoidosta. Arvio hoidon jatkamisesta on tehtävissä viimeistään yhden vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta. Palko valmistelee yhteistyössä SMA-potilaita hoitavien lastenneurologien kanssa tarkemmat hoidon jatkamisessa sovellettavat lääketieteelliset kriteerit, joilla voidaan varmistaa potilaiden yhdenvertainen kohtelu. Palko pyrkii hyväksymään kriteerit viimeistään syksyllä 2018.

Nusinerseeni-lääkkeen nykyinen potilaskohtainen listahinta on kuitenkin liian korkea suhteessa odotettuun vaikuttavuuteen, jotta lääke voitaisiin ottaa palveluvalikoimaan edes edellä todetuilla potilailla

Muilla kuin edellä mainituilla SMA-tautia sairastavilla potilasryhmillä nusinerseeni-hoito ei tällä hetkellä käytettävissä olevien tietojen perusteella ole lääketieteellisesti perusteltu.

## **16. Suosituksen seuranta ja niiden vaikutukset**

Lisänäytön keräämisellä nusinerseeni-hoidon käytöstä, kustannuksista, hoitotuloksista ja turvallisuudesta pystyttäisiin seuraamaan suosituksen vaikutuksia.

## **17. Suosituksen valmistelun vaiheet**

Yliopistollisten sairaanhoitopiirien johtajaylilääkärit tekivät terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostolle ehdotuksen tammikuussa 2017.

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto päätti suositusvalmistelun aloittamisesta 8.2.2017.

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto päätti sähköpostikokouksessaan 2.-4.10.2017, että suositus valmistellaan kattamaan SMA-taudin kaikki tautimuodot.

Ota kantaa-palveluun 19.12. 2017-15.1.2018

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto hyväksyi suosituksen 15.3.2018.

STM038:00/2017

## 18. Yhteenveto

Nusinerseeni-hoidon aloitus voisi kuulua 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.

Hoidon jatkaminen olisi lääketieteellisestä näkökulmasta arvioituna perusteltua potilailla, jotka ovat kliinisen arvion perusteella säännöllisessä seurannassa hyötäneet hoidosta. Palko antaa hoidon jatkamisessa sovellettavista tarkemmista lääketieteellisistä kriteereistä täydentävän suosituksen viimeistään syksyllä 2018.

Nusinerseeni-lääkkeen nykyinen potilaskohtainen listahinta on kuitenkin liian korkea suhteessa odotettuun vaikuttavuuteen, jotta lääke voitaisiin ottaa palveluvalikoimaan edes edellä todetuilla potilailla.

Muilla kuin edellä mainituilla SMA-tautia sairastavilla potilasryhmillä nusinerseeni-hoito ei tällä hetkellä käytettävissä olevien tietojen perusteella ole lääketieteellisesti perusteltu.

Suositus on voimassa korkeintaan vuoden 2022 loppuun saakka. Meneillään olevien tutkimusten odotetaan valmistuvan tähän mennessä, jolloin käytössä toivotaan olevan tutkimustietoa hoidon pitkäaikaisvaikutuksista.

## 19. Lähteet

### Nusinerseeni

Valmisteyhteenveto, nusinerseeni (Spinraza®), 21.6.2017.

[http://www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004312/WC500229704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004312/WC500229704.pdf), luettu 2.10.2017

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004312/human\\_med\\_002119.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004312/human_med_002119.jsp&mid=WC0b01ac058001d124), luettu 2.10.2017

STM038:00/2017

### **Katsaukset ja suositukset**

Fimea. Nusinereeni spinaalisen lihasatrofian hoidossa. Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2017

<https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Nusinerseeni+spinaalisen+lihasatrofian+hoidossa/3e47e39a-d7b8-77f4-f84f-4625fba96092>

Nusinerseeni spinaalisen lihastrofian hoidossa. Fimea KAI 5/2017: Fimean vastaus sidosryhmien kommentteihin <http://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Nusireeni+spinaalisen+lihastrofian+hoidossa+Fimean+vastine+sidosryhmien+kommentteihin.pdf/eda6a281-e692-1e12-6860-c100ddb7e2d5>

Tanskan Medicinrådet . Første anbefaling fra Medicinrådet: nusinersen anbefales ikke som standardbehandling til patienter med 5q spinal muskelatrofi.

<http://medicinraadet.dk/nyheder/foerste-anbefaling-fra-medicinraadet-nusinersen-anbefales-ikke-som-standardbehandling-til-patienter-med-5q-spinal-muskelatrofi> , luettu 11.12.2017

Norjan Nye metoder –elin 2018. Nusinersen (Spinraza) ved behandling av spinal muskelatrofi (SMA)

<https://nyemetoder.no/metoder/nusinersen-spinraza> , luettu 15.2.2018

Ruotsin NT-rådet. NT-rådets yttrande till landstingen gällande Spinraza (nusinersen) vid spinal muskelatrofi av typ 5q

<http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Rekommendationer/Nusinersen-Spinraza/> , luettu 21.12.2017

AEMPS Espanja 2018. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nusinersen-Spinraza-atrofia-muscular-espinal.pdf> , luettu 12.3.2018

Zorginstituut Alankomaat 2018. Zorginsituut.

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/02/07/pakketadvies-nusinersen-spinraza-voor-de-behandeling-van-spinale-musculaire-atrofie-sma> , luettu 12.3.2018

G-BA Saksa 2017. Der Gemeinsame Bundesausschluss G-BA

<https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3169/> , luettu 12.3.2018



STM038:00/2017

NCPE Ireland (National Centre for Pharmacoeconomics). Cost-effectiveness of Nusinersen (Spinraza) for the treatment of 5q spinal muscular atrophy (SMA).

<http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/08/Summary-Nusinersen.pdf> , luettu 27.2.2018

NHS England. Clinical Commissioning Policy Statement: Nusinersen for genetically confirmed Spinal Muscular Atrophy (SMA) type 1 for eligible patients under the Expanded Access Programme (EAP).

<https://www.england.nhs.uk/publication/clinical-commissioning-policy-statement-nusinersen-for-genetically-confirmed-spinal-muscular-atrophy-sma-type-1-for-eligible-patients-under-the-expanded-access-programme-eap/> , luettu 12.3.2018

Wang y. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy, J Child Neurol 2007; 22:1027-1049.

Sosiaali- ja terveysministeriö. Katsaus terveydenhuollon priorisointiin eri maissa. Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 2017:18. <http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/handle/10024/160238>

### **Alkuperäistutkimukset**

Finkel, E. Mercuri, B.T. Darras, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2017;377:1723-32.

Mendell JRAI-Zaidy S,Shell R et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal MuscularAtrophy. N Engl J Med 2017;377:1713-22.

Mercuri E, Darras B, Chiriboga ym. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. NEJM 378;7: 625-35.