

Hyväksytty Palkon kokouksessa 1.9.2021

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Serliponaasi alfa neuronaalisen seroidilipofuskinoosi tyyppi 2:n (CLN2) hoidossa

Serliponaasi alfa kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan neuronaalisen seroidilipofuskinoosi tyyppi 2:n (CLN2) hoidossa mikäli myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästä hinnanalennuksesta.

Kliinisen näytön perusteella serliponaasi alfa hidastaa taudin luonnollista kulkua, mutta tutkimustieto vaikutuksen suuruudesta ja kestosta on epävarmaa. Annostelulaitteeseen liittyy merkittäviä riskejä. Palkon näkemyksen mukaan hoito tulee aloittaa mahdollisimman varhain. Palko edellyttää, että hoitavissa yksiköissä on sovittu hoidon aloittamis- ja lopettamiskriteerit sekä käytettävät arviointimenetelmät ennen hoitojen aloittamista. Hoidon jatkamisen edellytykset tulee arvioida säännöllisesti. Hoidon kustannukset julkisella tukkumyyntihinnalla olisivat kohtuuttomat, kun huomioidaan, ettei hoito ole parantava, vaan ainoastaan taudin luonnollista kulkua hidastava ja hoidon odotettuihin terveyshyötyihin liittyy epävarmuutta.

Sisällys

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

Lyhenteet

CLN2	tyypin 2 neuronaalinen seroidilipofuskiinosis
HR	riskitiheyssuhde, hasardisuhde (hazard ratio)
LV	95 %:n luottamusväli

Palkon suosituksista

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

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

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

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

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

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

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

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suositus koskee serliponaasi alfan käyttöä neuronaalisen seroidilipofuskinoosi tyyppi 2:n (CLN2) hoidossa. Suositus perustuu Fimean helmikuussa 2021 julkaisemaan arviointikoosteeseen (Wikman ym. 2021), jonka Fimea tuotti Palkon pyynnöstä.

2 Terveysongelma

Neuronaalinen seroidilipofuskinoosi on joukko hermokudoksen rappeumaa aiheuttavia eli neurodegeneratiivisia lysosomaalisia kertymä sairauksia, joille on ominaisia tiettyjen aineiden (seroidi, lipofuskiini) kertyminen kudoksiin ja aivojen surkastuminen. Tyypin 2 neuronaalista seroidilipofuskinoosia (CLN2) sairastavilta potilailta puuttuu tripeptidyylipeptidaasi 1 (TPP1) -entsyymi, jota tarvitaan aivojen normaaliin kehittymiseen.

CLN2-tautiin liittyvät ensimmäiset oireet ilmaantuvat toisen ja kolmannen elinvuoden aikana. Niihin kuuluvat kielellisen kehityksen ja psykomotoristen toimintojen hidastuminen. Ensimmäisten oireiden jälkeen taudin eteneminen on hyvin nopeaa. Näöntarkkuus alkaa heikentyä noin neljästä ikävuodesta eteenpäin ja sokeutuminen seuraa kolmen vuoden kuluessa. Myös nielemisvaikeudet ja kivut lisääntyvät. Useimmat yli 6-vuotiaat potilaat ovat vuodepotilaita. CLN2 johtaa hermostosolujen tuhoutumiseen, toimintakyvyn menettämiseen ja kuolemaan yleensä noin 8–12 vuoden iässä.

3 Arvioitava menetelmä

Serliponaasi alfa on ihmisen tripeptidyylipeptidaasi-1:n yhdistelmäproteiinin (rhTPP1) kopio, joka korvaa puuttuvan entsyymin. Serliponaasi alfa on proteolyttinen inaktiivinen proentsyymi (tsymogeeni), joka aktivoituu solujen sisällä olevissa lysosomeissa.

Serliponaasi alfa annostellaan joka toinen viikko infuusiona aivokammioon kirurgisesti asennettavalla annostelulaitteella, joka kulkee kallon ulkopuolelta aivokammioon. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kun potilas hyötyy siitä. Ennen infuusiota potilaalle voidaan antaa kuumetta alentavaa lääkettä ja/tai antihistamiinia haittavaikutusten vähentämiseksi. Infuusio pitää keskeyttää ja/tai infuusionopeutta hidastaa potilailla, joiden kallonsisäisen

paineen hoitava lääkäri arvioi kohoavan infuusion aikana. Kun serliponaasi alfaa sisältävä liuos on annettu, annetaan lyhyempi infuusio huuhteluliuosta, jotta koko lääkeannos etenee aivokammioihin.

Serliponaasi alfa on hyväksytty käyttöön mm. Englannissa, Skotlannissa, Kanadassa ja Saksassa. Näissä maissa lääkkeen lopullinen hinta on neuvoteltu, salainen ja voi sisältää ehtoja. Menetelmää ei ole toistaiseksi arvioitu muissa Pohjoismaissa.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

CLN2-tautiin ole tällä hetkellä olemassa parantavaa hoitoa. Serliponaasi alfa on ainoa hyväksytty CLN2-taudin hoitoon tarkoitettu lääke. Muu hoito on oireenmukaista tukihoidoa. Tukihoidossa hoidetaan epilepsia-kohtauksia, levottomuutta, uniongelmia ja lihasten jäykkyyttä oireenmukaisella lääkehoidolla. Lisäksi toimintakykyä pyritään ylläpitämään puhe-, toiminta- ja fysioterapialla.

CLN2-taudin esiintyvyyttä ja ilmaantuvuutta ei tiedetä tarkasti. Ruotsissa, Norjassa ja Suomessa on arvioitu CLN2-taudin esiintyvyyden olevan noin 0,6–0,7 miljoonaa ihmistä kohden, ja kansainvälisissä arvioissa noin 0,5 sairastunutta 100 000 elävänä syntyneellä kohden. Suomen perinnöllisyyslääkäriyhdistyksen arvion mukaan uusien tapausten määrä vuosittain olisi Suomessa noin 0,08 CLN2-lastasta vuodessa, eli keskimäärin joka 12 vuosi syntyisi yksi CLN2-potilas, jolla olisi serliponaasi alfa-hoidon tarve.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Serliponaasi alfan turvallisuutta ja tehoa on tutkittu avoimessa, faasin 1/2 annosmääritystutkimuksessa (190-201, [NCT01907087](#)), jossa potilaat (n=23) saivat serliponaasi alfaa annoksella 30 mg, 100 mg tai 300 mg. Potilaat, jotka saivat 48 viikon ajan serliponaasi alfaa 300 mg annoksella, jatkoivat 190-202-jatkotutkimukseen, jonka oli tarkoitus kestää 240 viikon ajan. Tulosten raportointihetkellä kaikki potilaat olivat saaneet serliponaasi alfaa vähintään 96 viikkoa. Hoidon keston mediaani oli tällöin 116 viikkoa (vaihteluväli 96–145). Päivitettyissä analyyseissä hoidon kesto on 246 viikkoa (vaihteluväli 162–274). Päivitetyn analyysin alustavia tuloksia on esitelty vain kokousabstrakteina.

Potilaiden mediaani-ikä oli neljä vuotta (vaihteluväli 3–8), 62 % (n=15) oli tyttöjä. Potilaiden taudin eteneminen oli määritelty kliinisen CLN2-arviointiasteikon motorisella ja kielellisellä osiolla (CLN2 ML, Liite 1). Kummassakin osiossa voi pisteitä saada 0–3: 0 ilmaisee huonointa mahdollista ja 3 normaalia tilaa. Potilailla tuli olla pistemäärä välillä 3–6 ja vähintään 1 piste sekä motorisella että kielellisellä asteikolla, mutta kahdella potilaalla pisteitä oli tätä vähemmän. Potilaiden keskimääräinen pistemäärä CLN2 ML -arviointiasteikolla oli 3,5. Kahdella potilaalla (9 %) CLN2 ML -pistemäärä oli 6 eli toimintakyky oli karkeasti ottaen normaali, kahdella 5 (9 %) ja seitsemällä (22 %) pistemäärä oli 4. Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli samanaikaisesti käytössä useita muita lääkkeitä oireiden hoitoon.

Vertailuryhmä koottiin DEM-CHILD-tietokannasta

<https://cordis.europa.eu/project/id/281234/reporting>, joka sisältää tietoja neuronaalista seroidilipofuskiinosisia sairastavista potilaista Euroopasta. Tarkempaa vertailuja varten tämän luonnollisen historiallisen vertailuryhmän potilaat (n=42) kaltaistettiin CLN2 ML -asteikon pisteiden, iän ja genotyypin mukaan 190-201/202-tutkimuksen potilaiden kanssa. Kaltaistetussa vertailussa oli 17 potilasta kummassakin ryhmässä, mutta näitä tuloksia on esitetty vain rajatusti.

Ensisijaisena lopputulosmuuttujana 190-201/202 tutkimuksissa oli vaste, joka määriteltiin CLN2 ML -asteikon kahden pisteen aleneman puuttumisena 48 viikon ajanjaksoissa mitattuna viikkoon 96 saakka. Keskimäärin kahden pisteen vuosittainen lasku on odotettavissa CLN2-taudin edetessä. Toissijaisia tulosmuuttujia olivat mm. magneettikuvista havaittu hoidon vaikutus aivojen atrofiaan sekä CLN2-tautiin liittyvä elämänlaatu.

Viikon 96 kohdalla 56 %:lla (n=13) potilaista CLN2 ML -pisteet olivat laskeneet, 39 %:lla (n=9) pysyneet samalla tasolla ja yhdellä potilaalla parantuneet pisteellä.

Potilaista 87 % (n=20) saavutti vasteen, eli heillä CLN2 ML -pisteet eivät alentuneet kahdella pisteellä 96 viikon hoidon aikana. Serliponaasi alfaa saaneilla oli pienempi todennäköisyys saada kahden pisteen alenema CLN2 ML -arviointiasteikolla kuin historiallisen vertailuryhmän potilailla (n=42) (HR= hazard ratio, riskiteheyssuhde/hasardisuhde: 0,08, 95 % luottamusväli LV 0,02–0,23), eikä mediaaniaikaa kahden

pisteen alenemiselle CLN2 ML -arviointiasteikolla oltu saavutettu. Vertailuryhmässä mediaaniaika kahden pisteen alenemiseen oli 345 päivää (49 viikkoa).

Kun hoitoajan mediaani oli 116 viikkoa, keskimääräinen CLN2 ML -pisteiden alenema oli serliponaasi alfaa saaneilla 0,27 (keskihajonta 0,35) ja historiallisessa vertailuryhmässä 2,12 (keskihajonta 0,98).

Kaltaistettujen ryhmien analyysin tulokset olivat hyvin saman suuntaisia: muutosta CLN2 ML -pisteissä todettiin viikon 48 kohdalla serliponaasi alfa ryhmässä -0,2 (keskihajonta 0,67) ja 96 viikon kohdalla -0,50 (0,71), kun vastaavat arvot vertailuryhmässä olivat -1,90 (1,23) ja -2,80 (1,10). Kaikkien neljän osa-alueen kokonaispisteissä (CLN2 total score, pisteet 0–12), joissa on huomioitu motoristen ja kielellisten toimintojen lisäksi vaikutukset näkökykyyn ja kouristeluihin, serliponaasi alfaa saaneiden kaltaistettujen lasten pisteet nousivat keskimäärin 0,40 (hajonta 2,08) pistettä 96 viikon hoidon jälkeen, kun vertailuryhmässä pisteet vähenivät 4,30 (2,26) pisteellä.

Euroopan lääkeviraston arviointiraportin mukaan terveyteen liittyvä elämänlaatu parani kolmella mittarilla (PedsQL Parent Report for Toddlers, Parent Family Impact, CLN2 disease-based Quality of Life) 48 viikon seurannassa: nousua elämänlaadussa todettiin eri mittareilla 4,3 %, 6 % ja 10,9 % lähtötilanteeseen verrattuna.

Viimeisimmät tulokset ovat ajankohdasta, jolloin keskimääräinen hoitoaika oli 246 viikkoa (vaihteluväli 162–274). Näitä tuloksia on raportoitu postereina. Tällöin 19 potilasta oli edelleen tutkimuksessa. Kaikkien potilaiden CLN2 ML -pistemäärän alenema oli keskimäärin 0,24 (95 % LV 0,16–0,32) 48 viikon ajanjaksoa kohden. Serliponaasi alfaa saaneiden potilaiden todennäköisyys CLN2 ML -pisteiden alenemiseen oli merkittävästi pienempi kuin historiallisen vertailuryhmän potilailla (HR 0,12, 95 % LV 0,05–0,29).

Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla esiintyi jonkinasteinen haittatapahtuma 116 viikon analyysikohdassa. Yleisimpiä haittatapahtumia olivat kouristelut (96 %), kuume (71 %) ja oksentelu (63 %) ja yliherkkyysoireet (63 %) ja ylähengitysteiden infektio (54 %). Yhtään kuolemaa ei raportoitu, eikä yhdenkään lapsen hoitoa keskeytetty haittatapahtuman takia. Vakavia haittatapahtumia raportoitiin yhteensä 55, kaikkiaan 20 potilaalla (83 %). Tapahtumista 11 oli hoitoon tai annostelulaitteeseen liittyviä. Puolella

potilaista (n=12) havaittiin 34 laitteeseen liittyvää haittatapahtumaa, joista kolme oli laitteeseen liittyviä 3–4 asteen infektiota. Kahdelta potilaalta piti poistaa laite väliaikaisesti tulehduksen takia. (Schulz ym. 2018)

Lääkkeen vasta-aineita (anti-drug antibodies, ADA) havaittiin seerumissa 79 %:lla potilaista hoitoviikoilla 73–113. Ensimmäiset vasta-aineet havaittiin viikoilla 5–13. Aivo-selkäydinnesteestä havaittiin vasta-aineita 21 %:lla potilaista. Vasta-aineita havaittiin ensimmäisen kerran hoitoviikolla 13. Vasta-aineiden merkitystä ei ole käsitelty hoitoa koskevissa raportoinneissa.

Viimeisimmässä analyysiajankohdassa (jolloin keskimääräinen hoitoaika oli 246 viikkoa) annostelulaitteeseen liittyviä haittatapahtumia raportoitiin useita, mm. yhdeksän (38 %) kanyyliin liittyvää ongelmaa, seitsemän (29%) annostelulaitteeseen liittyvää infektiota, neljä (17 %) aivo-selkäydinnesteen runsassoluisuutta ja kolme (13 %) annostelulaitteen toimintahäiriötä.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Serliponaasi alfan suositeltu annos on yli 2-vuotiaille 300 mg joka toinen viikko. Lääkepakkauksen tehdashinta on 19 230 euroa ja se sisältää 300 mg:n annoksen. Kun lääkettä annostellaan kahden viikon välein, eli 26 kertaa vuodessa, yhden potilaan vuosittaiset lääkekustannukset ovat noin 500 000 euroa. Ennen ensimmäistä lääkkeen annostelukertaa potilaalle asennetaan annostelulaite. Tämän hoitokäynnin kustannus on 2 800 euroa. Pelkät annostelukustannukset ovat noin 290 euroa käyntiä kohden, joten ensimmäisen vuoden annosteluun liittyvät kustannukset ovat 10 335 euroa ja jatkovuosilta 7 540 euroa. On kuitenkin huomioitava, että päiväsairaalassa annetun iv-lääkityksen kustannukset ovat yleensä noin 2 000 euroa käynniltä. Lisäksi laitteen vaihdot ja sairaalahoitoa edellyttävät infektiot lisäävät hoitokustannuksia.

Hoidon kokonaiskustannuksiin vaikuttavat sekä hoidettavien potilaiden määrä, että se, kuinka kauan hoitoa jatketaan. Suomessa arviot CLN2-taudin esiintyvyydestä vaihtelevat noin yhdestä 0,6–0,7 miljoonaa ihmistä kohden 0,08 potilaaseen vuodessa, jolloin Suomessa olisi hoitoon soveltuvia potilaita alle yhdestä potilaasta muutamaan potilaaseen.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

CLN2-tauti on etenevä sairaus, joka johtaa kuolemaan lapsuus- tai nuoruusiässä. Serliponaasi alfa on toistaiseksi tämän sairauden ainoa hoito, eikä sitä ole tutkittu vertailuasetelmassa oireenmukaista hoitoa saaviin CLN2-potilaisiin kuin rekisteritiedon avulla. Taudin harvinaisuus ei poista sitä tosiasiaa, että ilman vertailua tehdyt tutkimukset ovat luotettavuudeltaan epävarmoja. Serliponaasi alfa saattaa vaikuttaa yksittäisen potilaan taudinkulkua hidastavasti joillakin toimintakyvyn osa-alueilla, mutta toistaiseksi ei ole näyttöä siitä, että hoito mahdollistaisi lapsen kehittymisen normaalisti. Vaikka hoito pysäyttäisi taudin etenemisen ainakin joksikin aikaa, ero normaaliin kehityskulkuun kasvaisi joka tapauksessa lapsen iän myötä. Toistaiseksi ei tiedetä, miten serliponaasi alfa vaikuttaa laajemmin tautiin liittyviin oireisiin (mm. näkö, kognitio, epilepsia, kivut) koko elämänkaaren aikana, mikä on serliponaasi alfan vaikutus elinennusteeseen ja muuttaako se taudin loppuvaiheen kulkua millään tavoin. Jo diagnoosivaiheessa lapsi tarvitsee epilepsian vuoksi ympärivuorokautista valvontaa ja vuorovaikutteisen kommunikaation sekä motoristen vaikeuksien edetessä päivittäinen avuntarve lisääntyy, kunnes lapsi on täysin autettava. Serliponaasi alfa todennäköisesti estää joidenkin vuosien ajan avun tarpeen lisääntymisen ja ylläpitää kommunikaation sekä motoristen toimintojen edellytyksiä. Ei kuitenkaan ole tietoa siitä, miten hoito vaikuttaa elinennusteeseen tai kuinka pitkään optimaalinen hoitovaste säilyy.

Serliponaasi alfa annetaan sairaalaolosuhteissa kahden viikon välein suoraan aivonestekammioon ja hoito aiheuttaa kaikille lapsilla haittavaikutuksia, joista osa on vakavia. Hoidon antoon liittyy runsaasti teknisiä haasteita ja infektioiden riski on merkittävä. Hoito edellyttääkin huomattavia erikoissairaanhoidon resursseja. Toisaalta, mikäli hoito pystyy ainakin joksikin aikaa pysäyttämään taudin etenemisen, ei taudin luonnollisen kulun mukaista hoidon ja avun tarpeen lisääntymistä tapahdu tai se siirtyy myöhemmäksi.

8 Hoidon aloittamisen ja jatkamisen edellytykset

Keskeinen kysymys on, millainen toimintakyky lapsella tulisi olla, jotta hoidolla olisi mahdollista saavuttaa hänelle itselleen merkittävää terveyshyötyä huomioiden myös lapsen hoitoon liittyvät kokemukset. On myös arvioitava millainen mahdollisesti

saavutettavissa olevan lapsen ja perheen elämänlaadun muutoksen tulisi olla suhteessa taudin luonnolliseen kulkuun. Myös hoidon lopettamisen kriteerit tulee määrittää, jotta hoito olisi eettisesti perusteltua ja laadukasta eikä kokonaisuutena lisäisi kärsimystä ja jotta siihen käytetyt resurssit olisivat hyväksyttävässä suhteessa saavutettavissa olevaan hyötyyn.

Jotta hoidolla voitaisiin taata mahdollisuus lapsen omaan toimintaan ja valintoihin perustuvaan elämään, tulisi Palkon näkemyksen mukaan lapsella olla itsenäisen liikkumisen mahdollisuudet (mikä tarkoittaisi CLN2 ML -asteikolla motorisen toiminnan tasolla vähintään 2/3 – pistemäärää eli kävelee tuetta vähintään 10 askelta) ja että hän pystyy ymmärrettävästi kommunikoimaan (CLN2 kielellisen tason asteikolla vähintään 2/3 pistettä) (liite 1). On huomioitava, että serliponaasi alfa hoito ei vaikuta jo kehittyneisiin aivojen rakenteellisiin muutoksiin ja niiden aiheuttamiin seurauksiin (erityisesti vaikeahoitoinen epilepsia) eikä nykytietämyksen mukaan estä näön menetystä.

Palkon näkemyksen mukaan hoidon tavoite tulee olla taudin etenemisen pysäyttäminen tai sen luonnollisen kulun selkeä hidastaminen, kunnes lapsella ei ole enää itsenäisen liikkumisen ja ymmärrettävän kommunikaation edellytyksiä. Hoidon vaikutuksia tulee arvioida säännöllisesti (vähintään kuuden kuukauden välein) asianmukaisilla mittareilla. Palko edellyttää, että hoitavissa yksiköissä on sovittu hoidon aloittamis- ja lopettamiskriteerit sekä käytettävät arviointimenetelmät ennen hoitojen aloittamista.

9 Johtopäätökset

Tyypin 2 neuronaalinen seroidilipofuskinoosi (CLN2) on etenevä sairaus, joka yleensä johtaa kuolemaan noin 8–12 vuoden iässä. Serliponaasi alfa on tällä hetkellä ainoa hyväksytty hoito CLN2-tautiin. Serliponaasi alfan tehoa ja turvallisuutta on tutkittu vain avoimessa, faasin 1/2 tutkimuksessa, jossa ei ole vertailuryhmää, minkä johdosta niin vaikuttavuustieto kuin kustannusvaikuttavuuden arviointi on epävarmaa.

Harvinaissairaudesta johtuen potilasmäärä oli tutkimuksessa pieni (n=23). Vertailuja on tehty kansainvälisestä CLN-tautitietokannasta (DEM-CHILD) poimittuihin potilastietoihin. Vaikka potilaita yritettiin kaltaistaa, historiallisen rekisteritietokannan potilaista puuttuu paljon kliinistä tietoa eikä vertailun luotettavuutta voida varmentaa.

Kliinisessä tutkimuksessa suurin osa potilaista (20/23, 87 %) saavutti asetetun hoitovasteen, eli CLN2 ML -asteikon pisteet eivät alentuneet kahta pistettä analyysiajankohdassa, jossa mediaani hoitoaika oli 116 viikkoa. Tulosta voidaan pitää osoituksena siitä, että hoito hidastaisi taudin etenemistä. CLN2-taudin historiallisessa vertailuryhmässä mediaaniaika kahden pisteen alenemiseen oli noin 49 viikkoa. CLN2-taudin eteneminen näyttäisi hidastuvan serliponaasi alfa -hoidolla sekä 116 viikon, että päivitettyjen 246 viikon analyysiajantulosten mukaan. Käytetty päätulosmittari on hyvin karkea muutoksen mittari. CLN2 ML -arviointiasteikko ei anna kokonaiskuvaa potilaiden tilasta, vaan se mittaa kävelykykyä ja kielellisiä toimintoja (kts. liite 1). Se ei myöskään anna tietoa kaikista vaikutuksista, jotka voivat olla potilaan ja perheen kannalta tärkeitä, kuten kipu, kohtaukset, kognitiokyvyn heikkeneminen ja näkökyvyn heikkeneminen. On myös huomioitava, että lapsen kehitystason ero normaaliin lapseen kasvaa iän myötä, sillä serliponaasi alfa- hoito ei korjaa jo vaurioituneita aivojen soluja eikä täten mahdollista kehityksen normalisoitumista.

Tutkimuksessa mitattiin myös CLN2-asteikon kokonaispisteitä, jotka sisältävät myös näköön ja kouristuksiin liittyvät osiot. Näköön liittyvän osion tuloksia ei ole raportoitu erikseen, joten vaikutuksia näkökykyyn ei voida arvioida. Epilepsia on taudin ensioireita, eikä serliponaasi alfalla voida vaikuttaa epileptisiä kouristuskohtauksia aiheuttaviin, taudin varhaisvaiheen solutason muutoksiin. Verrattuna historiallisiin kontroleihin on myös huomioitava uusien epilepsialääkkeiden paremmat mahdollisuudet vaikuttaa erityisesti vaikeisiin epilepsiamuotoihin. Vaikutuksista elossaoloaikaan ei ole toistaiseksi tietoa. Tuloksia terveyteen liittyvän elämänlaadun muutoksista on raportoitu rajallisesti.

Haittavaikutukset olivat yleisiä mutta hoidettavissa olevia, eikä yhdenkään potilaan hoitoa ole tiettävästi keskeytetty haittatapahtumien vuoksi. Haittojen arviointia vaikeuttaa se, että vertailutietoa ei ole ja osa haitoista, kuten (epileptiset) kouristelut kuuluvat osaksi taudinkuvaa. Vakavista haittatapahtumista yleisimpiä olivat yliherkkyystapahtumat, joita havaittiin lähes joka kolmannella potilaalla. Kouristukset ja epilepsia olivat yleisesti raportoituja haittatapahtumia, mutta niiden ilmaantuvuus näytti vähenevän pidemmällä seuranta-ajalla. Annostelutapaan, jossa aivokammioon asennetaan laite, liittyy vakavia riskejä, jotka tulee huomioida. Infektioita ja laitteen toimintahäiriöitä esiintyi runsaasti,

mitkä aiheuttavat lisäkuormitusta hoidon jo muutenkin haastavaan käytännön toteuttamiseen.

Kliinisissä tutkimuksissa hoidon aloitusikä oli 2–8 vuotta, eikä alle 2-vuotiaista lapsista ole toistaiseksi saatavilla tietoa. 190-201/202 tutkimuksissa nuorimmat potilaat olivat 3-vuotiaita.

Asiantuntijankemysten mukaan hoito tulisi aloittaa mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Erityisryhmänä on sairastuneen lapsen nuorempien, vielä oireettomien, sisarusten hoito, joilla on vahvistettu geneettinen diagnoosi.

Toistaiseksi ei pystytä arvioimaan hoidon kestoa. Kyse on kuitenkin pitkäaikaishoidosta, joka voi kestää vuosia. Viimeisimmässä 190-202-tutkimuksen analyysiajan kohdassa hoidon kesto oli 246 viikkoa (4,7 vuotta) ja potilaista suurin osa (82 %, 19/23) jatkoi edelleen hoitoa.

Vuosittaiset hoitokustannukset ovat erittäin korkeat, yli 500 000 euroa potilasta kohden vuodessa. Vaikka potilaita olisi vain yksi, muodostuvat kustannukset erittäin korkeaksi hoidon pitkäaikaisuuden takia. Hoitojen antaminen vaatii myös huomattavia erikoissairaanhoidon resursseja. Lääkevalmiste ei ole tällä hetkellä Suomessa saatavilla, eikä myyntiluvan haltija ole toimittanut kustannusvaikuttavuusmallia valmisteesta. Voidaan kuitenkin olettaa, että valmistetta käytettäessä säästyy jonkin verran muita terveydenhuollon kustannuksia, mm. vähentyneen sairaalahoidon vuoksi. Hoito on suositettu otettavaksi käyttöön mm. Englannissa ja Kanadassa tietyin kriteerein (NICE 2019, CADTH 2019). Kanadassa hoidon aloitukselle ja lopettamiselle on luotu CLN2-arviointiasteikkoon pohjautuvat kriteerit. Lisäksi Kanadassa on arvioitu, että hinnanalennus tulisi olla vähintään 75 % tai 99 %, jotta maksuhalukkuuskynnys 500 000 tai 100 000 Kanadan dollaria/QALY saavutettaisiin.

10 Yhteenveto suosituksesta

Serliponaasi alfa kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan neuronaalisen seroidilipofuskinoosi tyyppi 2:n (CLN2) hoidossa mikäli myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästä hinnanalennuksesta.

Kliinisen näytön perusteella serliponaasi alfa hidastaa taudin luonnollista kulkua, mutta tutkimustieto vaikutuksen suuruudesta ja kestosta on epävarmaa. Annostelutapaan liittyy merkittäviä riskejä. Palkon näkemyksen mukaan hoito tulee aloittaa mahdollisimman varhain. Palko edellyttää, että hoitavissa yksiköissä on sovittu hoidon aloittamis- ja lopettamiskriteerit sekä käytettävät arviointimenetelmät ennen hoitojen aloittamista. Hoidon jatkamisen edellytykset tulee arvioida säännöllisesti. Hoidon kustannukset julkisella tukkumyyntihinnalla olisivat kohtuuttomat, kun huomioidaan, ettei hoito ole parantava, vaan ainoastaan taudin luonnollista kulkua hidastava ja hoidon odotettuihin terveyshyötyihin liittyy epävarmuutta.

11 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Hoidon pitkäaikaistuloksiin liittyy merkittävää epävarmuutta, mm. vaikutuksista elinaikaan ei tiedetä. Koska hoito tulisi aloittaa taudin aikaisessa vaiheessa, tarvitaan tutkimustietoa erityisesti heti diagnoosiin jälkeen aloitettujen hoitojen vaikutuksista. 190-202-tutkimuksen lisäksi meneillään on viisi muuta tutkimusta. 190-203-tutkimuksessa ([NCT02678689](#), n=14) on mukana myös viisi alle 2-vuotiasta lasta, joilla taudin oireita ei ole vielä ilmaantunut. Tutkimuksen kesto on 144 viikkoa ja sen arvioitu päättymisaika on 4/2022.

Neuronaalisista seroidilipofuskinoosi_(NCL) sairauksista, joista tyypin 2 -tauti on yksi, kerätään tietoa DEM-CHILD tiekantaan ([NCT04613089](#)). Tavoitteena on kerätä 500 potilaan tiedot vuoteen 2050 mennessä.

12 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

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

Puheenjohtaja:

Professori, tutkimus- ja arviointiylilääkäri Miia Turpeinen, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

Ylilääkäri Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala

Vastuualuejohtaja, Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

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

Lääketieteellinen johtaja Vesa Kataja, KaikuHealth

Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM

Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

Asiantuntija:

Ylilääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet Palkon sihteeristön erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisena sihteerinä syöpätautien erikoislääkäri Katariina Klintrup.

13 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Puheenjohtaja, lääkintöneuvos Sirku Pikkujäämsä, sosiaali- ja terveysministeriö; Mirva Lohiniva-Kerkelä, varapuheenjohtaja, apulaisprofessori, Lapin yliopisto; Katri Vehviläinen-Julkunen, professori, Itä-Suomen yliopisto; Jarmo J. Koski, johtajaylilääkäri, Etelä-Savon sosiaali- ja terveydenhuollon kuntayhtymä ESSOTE; Juha Auvinen, professori, Oulun yliopisto, Duodecim; Heikki Lukkarinen, toimialuejohtaja, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri; Teppo Heikkilä, hallintoylilääkäri, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri; Jaska Siikavirta, johtaja, sosiaali- ja terveysministeriö; Kirsi Vainiemi, ylilääkäri, Kansaneläkelaitos; Kaisa Riala, ryhmäpäällikkö, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto; Sari Raassina, hallintoylilääkäri, Suomen Kuntaliitto; Kari Punnonen, jaostopäällikkö, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus; Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri; Niina Koivuviita, arviointiylilääkäri, Turun yliopistollinen keskussairaala; Ismo Linnosmaa, professori, Itä-Suomen yliopisto.

14 Suosituksen valmistelun vaiheet

Helmikuu 2021 Fimean arviointikooste valmistui

15.2.2021 Arviointi koosteen esittely lääkejaostossa

15.3.2021 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa

19.4.2021 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa
5.5.2021 Palkon hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi otakantaa.fi-palveluun
kommentoitavaksi
6.5-2.6.2021 suositusluonnos otakantaa.fi—palvelussa kommentoitavana
11.6.2021 suositusluonnoksen 3. käsittely lääkejaostossa
17.6. 2021 Palko ohjeisti suosituksen valmistelua
16.8.2021 suositusluonnoksen 4. käsittely lääkejaostossa
1.9.2021 Palko hyväksyi suosituksen

15 Viitteet

CADTH. Cerliponase alfa. 2019. <https://cadth.ca/cerliponase-alfa>.

EMA. EPAR [Brineura](#) 2017.

NICE. [Cerliponase alfa for treating neuronal ceroid lipofuscinosis type 2](#). 2019.

Schulz A, Ajayi T ym. [Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease](#). N E J Med 2018; 378:1898-907.

Wikman E, Kiviniemi V. [Serliponaasi alfa](#). Arviointikooste (julkaistu 2/2021) Arvioitu käyttöaihe: Serliponaasi alfa neuronaalisen seroidilipofuskiinosis tyyppi 2:n (CLN2) hoidossa. Fimea.

16 Liitteet

Liite 1. Motoristen ja kielellisten alueiden CLN2-arviointiasteikko (CLN2 ML)

Alue	Pisteet	Arviointi
motorinen	3	Karkeasti ottaen normaali käynti. Ei merkittävää ataksiaa, ei patologista kaatuilua.
	2	Itsenäinen kävely, määriteltynä kykyä kävellä ilman tukea 10 askelta. Selvää instabiliteettia, ja voi kaatuilla ajoittain
	1	Tarvitsee ulkopuolista tukea kävelyyn, tai voi vain ryömiä
	0	Ei voi enää kävellä tai ryömiä.
kielellinen	3	Ilmeisen normaali kielenkäyttö. Ymmärrettävä ja karkeasti ottaen normaalilla ikätasolla. Heikkenemistä ei vielä havaittu
	2	Kielenkäyttö on muuttunut tunnistettavasti epänormaaliksi: joitakin ymmärrettäviä sanoja, voi muodostaa lyhyitä lauseita ilmaistakseen käsitteitä, pyyntöjä tai tarpeita. Tämä pistemäärä tarkoittaa taantumista aiemmalta kykytasolta (lapsen yksilölliseltä maksimitasolta).
	1	Tuskin ymmärrettävää. Harvoja ymmärrettäviä sanoja
	0	Ei ymmärrettäviä sanoja tai ääntelyitä.