

Zolgensma-hoito (onasemnogeeniabeparvo- veekki) SMA-taudin hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
6/2020

Zolgensma-hoito (onasemnogeneeniabeparvo- veekki) SMA-taudin hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 6/2020

Julkaisuajankohta lokakuu/2020
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2020

Julkaisija
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot
www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-13-5
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Antti Hyvärinen

VTM, MMT, Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Ulla Härkönen

LL, TtM, terveydenhuollon erikoislääkäri,
Tutkijalääkäri
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Vesa Kiviniemi

FL, Arviointipäällikkö
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija

Jarkko Kirjavainen

LT, Lastenneurologian
ylilääkäri
Lastenneurologian yksikkö,
KYS
Ei arviointiin liittyviä
sidonnaisuuksia

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	5
Resumé	7
Abstract.....	9
Lyhenteet	11
1. Johdanto.....	12
2. Arvioitava hoito ja terveysongelma	13
2.1. Spinaalinen lihasatrofia (SMA)	13
2.2. Hoitovaihtoehdot tyypin 1 SMA-taudin hoidossa	13
2.3. Zolgensma	14
3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus.....	16
3.1. Zolgensma-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	16
3.2. Zolgensma -hoidon vaikutus lopputuloksiin	18
3.2.1.Aika kuolemaan tai jatkuvaan ventilaatioon	19
3.2.2.Motorinen toimintakyky.....	20
3.2.3.Bayley scales III tulokset	22
3.2.4.CHOP-INTEND-pisteet.....	23
3.2.5.Pitkän aikavälin seuranta LT-001	25
3.3. Alaryhmä- ja lisäanalyysit	25
3.4. Epäsuora vertailu.....	25
3.4.1.Kliinisen diagnoosin saaneet SMA tyypin 1 potilaat	26
3.4.2.Oireettomat kahden ja kolmen SMN2-geenipion potilaat	29
3.5. Turvallisuus	30
3.6. Meneillään olevat tutkimukset	31
3.7. Näytön puuteet ja lisätiedon kertyminen.....	31
3.8. Pohdinta	31
4. Kustannusvaikuttavuus	34
4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät.....	34
4.1.1.Mallin rakenne	36
4.1.2.Motorista toimintakykyä kuvaavat mallin tilat ja säännöt näiden välillä siirtymiseksi	37
4.1.3.Kokonaiselossaoloaika (OS)	40
4.1.4.Potilasosuuksien kehitys mallin eri tiloissa ajan suhteen	42
4.1.5.Terveysteen liittyvä elämänlaatu	45
4.2. Resurssien käyttö ja kustannukset	46
4.3. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	47
4.3.1.Perusanalyysi	47
4.3.2.Herkkyysanalyysit ja skenaarioanalyysit	50
4.3.3.Oireettomat SMA-potilaat ja SMA tyyppien 2 ja 3 potilaat.....	51
4.4. Fimean arvio kustannusvaikuttavuudesta.....	52
5. Budjettivaikutusanalyysi.....	55

5.1. Myyntiluvan haltijan esittämä budjettivaikutusanalyysi	55
5.2. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysiin liittyen	57
5.3. Fimean laskelma budjettivaikutuksesta	57
7. Johtopäätökset	59
Lähteet.....	61
Liitteet.....	63

Tiivistelmä

Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V. Onasemnogeneeniabeparvoveekki-geeniterapia (Zolgensma) SMA-taudin hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2020. 74 s. ISBN 978-952-7299-13-5.

Avainsanat: Spinaalinen lihasatrofia, SMA-tauti, onasemnogeneeniabeparvoveekki, Zolgensma

Spinaalinen lihasatrofia (SMA) on harvinainen perinnöllinen neuromuskulaarinen sairaus. SMA-tauti johtaa lihasten rappeutumiseen ja lihasheikkouteen, mikä estää motoristen toimintojen kehittymisen ja ylläpitämisen.

Tyypin 1 SMA-potilaiden ennuste on huono. Luonnollisen taudinkulun havaintoaineistoista tiedetään, että taudin oireet alkavat alle 6 kk ikäisinä, potilaat eivät saavuta kykyä istua ja menehtyvät alle 2 vuotiaina. Ennen vuotta 2017 tyypin 1 SMA-potilaiden hoito oli lähinnä oireenmukaista tukihoidoa, mutta viime vuosina tyyppien 1 ja 2 SMA-potilaita on Suomessa hoidettu nusinerseenilla.

Zolgensma on geenihoito, jonka tarkoituksena on luoda 'survival motor neuron' (SMN) -geenin toimiva kopio sairauden perussyyn hoitamiseksi. Käyttöaiheensa mukaisesti Zolgensma on tarkoitettu:

- 5q spinaalista lihasatrofiaa (SMA) sairastavien potilaiden hoitoon, joilla on SMN1-geenin bialleelinen mutaatio ja tyypin 1 SMA:n kliininen diagnoosi, **tai**
- 5q spinaalista lihasatrofiaa (SMA) sairastavien potilaiden hoitoon, joilla on SMN1-geenin bialleelinen mutaatio ja enintään 3 SMN2-geenin kopiota.

Tutkimusnäyttöä Zolgensman tehosta on toistaiseksi lähinnä vain oireisilta kahden SMN2-geenikopion potilailta tyypin 1 SMA-tautia koskien. Zolgensma-tutkimukset tyypin 1 SMA-potilailla ovat olleet yksiaaraisia, eikä niissä ole ollut mukana vertailuhoidoa. Verrattuna taudin luonnolliseen kulkuun, Zolgensma-hoito vaikuttaa pidentävän potilaiden elossaoloaikaa sekä johtavan parantuneeseen motoriseen toimintakykyyn. Valmistuneissa tutkimuksissa (CL-101: N=15 ja CL-303: N=22) Zolgensma-hoitoa saaneista yli kaksi kolmasosaa oli saavuttanut kyvyn istua tuetta vähintään 30 sekunnin ajan. Lisäksi yhteensä kolme potilasta oli saavuttanut kyvyn kävellä. Myös motorisen toimintakyvyn CHOP-INTEND-pisteissä havaittiin parannusta lähes kaikilla Zolgensma-hoitoa saaneilla potilailla. Näissä tutkimuksissa seuranta-ajat olivat 24 ja 18 kuukautta.

Myyntiluvan mukainen käyttöaihe kattaa myös potilaat, joilla on kolme SMN2-geenin kopiota. Tutkimusnäytön puute kahden tai kolmen SMN2-geenikopion oireettomista potilaista on ilmeinen. Oireettomia potilaita koskien on meneillään tutkimus, joka kuitenkin on siinä määrin keskeneräinen, ettei tuloksia voi verrata esimerkiksi nusinerseenin hoitotuloksiin. Jo diagnosoitujen tyyppien 2 tai 3 SMA-potilaiden osalta kliinistä tutkimusnäyttöä ei ole, eikä tällaista tutkimustakaan tiettävästi ole meneillään. Edellisten rajoitteiden ohella Zolgensman hoidollisia vaikutuksia ei ole tutkittu potilailla, jotka ovat jo saaneet nusinerseenia.

Zolgensma-hoidon teho on oletettavasti sitä parempi mitä aiemmin se voidaan antaa. Mahdollisimman varhainen aloitus todennäköisesti tarkoittaa hoidon antamista geenitestin perusteella ilman kliinisten oireiden ilmaantumista tai toteamista. Tämän tyyppisen hoitoprotokollan toteuttaminen edellyttäisi vastasyntyneiden seulontaa, mitä ei tällä hetkellä systemaattisesti Suomessa tehdä.

Zolgensma-hoito on kallista: pelkkä lääke listahinnoin maksaa 1 945 000 €/ potilas ja tämä kustannus ajoittuu kokonaan heti hoidon alkuun. Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle mallin, jossa verrataan Zolgensman, nusinerseenin ja pelkän tukihoidon kustannuksia ja hoitovaikutuksia kuvitteellisessa tyyppin 1 SMA-potilaiden kohortissa. Tyyppin 1 SMA-potilaiden osalta Zolgensma-hoidon kustannusvaikuttavuus riippuu ensisijaisesti sen sekä vertailuhoidon (nusinerseeni) hinnoista. Listahinnoin laaditussa myyntiluvan haltijan perusmallissa inkrementaalisen kustannusvaikuttavuuden (ICER) arvoksi saatiin noin 30 000 €/QALY verrattuna nusinerseeni-hoitoon ja noin 220 000 €/QALY verrattuna pelkkään tukihoitoon. Oireettomille potilaille tai diagnosoiduille SMA tyyppien 2 ja 3 potilaille ei esitetä varsinaista kustannusvaikuttavuusmallinnusta, sillä kustannusvaikuttavuuden arviointi näissä potilasryhmissä ei tällä hetkellä ole mahdollista tietopuutteista johtuen.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

Resumé

Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V. Onasemnogen-abeparvovek-genterapi (Zolgensma) vid behandling av SMA. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 6/2020. 74 s. ISBN 978-952-7299-13-5

Nyckelord: Spinal muskelatrofi, SMA, onasemnogen-abeparvovek, Zolgensma

Spinal muskelatrofi (SMA) är en sällsynt, ärftlig neuromuskulär sjukdom. SMA leder till muskelförtvining och muskelsvaghet, vilket förhindrar utvecklingen och upprätthållandet av motoriska funktioner.

Prognosen för patienter med SMA typ 1 är dålig. Av mätdatamängden för det naturliga sjukdomsförloppet vet man att sjukdomens symptom uppträder i under 6 månaders ålder, patienterna aldrig utvecklar förmågan att sitta och avlider i under 2 års ålder. Före 2017 var vården av patienter med SMA typ 1 palliativ, men under de senaste åren har patienter med SMA typ 1 och typ 2 behandlats med nusinersen i Finland. Zolgensma är en genterapi, vars syfte är att skapa en fungerande kopia av 'survival motor neuron' (SMN)-genen för att behandla grundorsaken till sjukdomen. I enlighet med sin indikation är Zolgensma avsett

- patienter med 5q spinal muskelatrofi (SMA) med en biallelisk mutation i SMN1-genen och en klinisk diagnos på SMA typ 1 **eller**
- patienter med 5q SMA med en biallelisk mutation i SMN1-genen och upp till 3 kopior av SMN2-genen.

Evidens om Zolgensmas effekt på SMA typ 1 har tills vidare främst erhållits endast från symptomatiska patienter som besitter två kopior av SMN2-genen. Zolgensma-studierna av patienter med SMA typ 1 har varit enarmade, och har inte inkluderat en jämförelsebehandling. Jämfört med sjukdomens naturliga förlopp verkar Zolgensma-behandlingen förlänga patienternas livstid och leda till förbättrad motorisk funktionsförmåga. I slutförda studier (CL-101: N=15 och CL-303: N=22) hade mer än två tredjedelar av patienter som behandlats med Zolgensma utvecklat förmågan att sitta utan stöd i minst 30 sekunder. Dessutom hade sammanlagt tre patienter uppnått förmågan att gå. Även på CHOP-INTEND-skalan för motorisk funktionsförmåga iaktogs det en förbättring hos nästan alla patienter som fått Zolgensma-behandling. I dessa studier var uppföljningstiden 24 och 18 månader.

Indikationen enligt försäljningstillståndet täcker också patienter med tre kopior av SMN2-genen. Avsaknaden av evidens om symptomfria patienter med två eller tre kopior av SMN2-genen är uppenbar. Det pågår en studie av symptomfria patienter, som ändå är på hälft i den mån att resultaten inte kan jämföras med exempelvis behandlingsresultaten av nusinersen. Vad gäller patienter som redan diagnostiserats med SMA typ 2 eller typ 3 finns det ingen evidens, och det finns heller ingen kännedom om att en sådan studie skulle vara på gång. Utöver ovannämnda begränsningar har behandlingseffekterna av Zolgensma inte undersökts hos patienter som redan fått nusinersen.

Enigt förmodan är effekten av Zolgensma-behandlingen desto bättre ju tidigare den kan ges. En så tidig inledning som möjligt innebär sannolikt behandling utifrån ett gentest utan uppträdandet eller fastställandet av kliniska symptom. Genomförandet av denna typ av behandlingsprotokoll skulle förutsätta screening av nyfödda, vilket för tillfället inte görs på ett systematiskt sätt i Finland.

Zolgensma-behandlingen är dyr: listpriset för endast läkemedlet uppgår till 1 945 000 €/patient och denna kostnad uppstår i sin helhet genast i början av behandlingen. Innehavaren av försäljningstillståndet levererade en modell till Fimea, där kostnaderna och behandlingseffekterna av Zolgensma, nusinersen och stödbehandling för sig jämförs i en fiktiv kohort av patienter med SMA typ 1. För SMA typ 1-patienternas del beror kostnadseffektiviteten av Zolgensma-behandlingen främst på dess kostnad och kostnaden av jämförelsebehandlingen (nusinersen). I grundmodellen som upprättats med listpriser av försäljningstillståndets innehavare var värdet på den inkrementella kostnadseffektiviteten (ICER) cirka 30 000 €/QALY jämfört med nusinersenbehandlingen och cirka 220 000 €/QALY jämfört med stödbehandlingen för sig. Symptomfria patienter eller patienter diagnostiserade med SMA typ 2 eller typ 3 presenteras inte med en egentlig modellering av kostnadseffektiviteten, eftersom uppskattningen av kostnadseffektiviteten i dessa patientgrupper för tillfället inte är möjligt på grund av bristen på information.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

Abstract

Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V. Onasemnogene abeparvovec gene therapy in the treatment of spinal muscular atrophy (SMA). Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 6/2020. 74 s. ISBN 978-952-7299-13-5

Keywords: Spinal muscular atrophy, SMA, onasemnogene abeparvovec, Zolgensma

Spinal muscular atrophy, or SMA, is a rare genetic neuromuscular disease. SMA leads to muscular atrophy and muscular weakness, which prevents the development and maintenance of motor functions.

The prognosis is bad for Type 1 SMA patients. Based on the data available on the natural progression of the disease, it is known that the symptoms start before the age of 6 months, the patients do not learn how to sit, and they die before the age of 2. Before 2017, the care of Type 1 SMA patients was palliative, but in the last few years, Type 1 and 2 SMA patients have been treated with nusinersen in Finland. Zolgensma is a gene treatment that aims to create a functioning copy of the 'survival motor neuron' (SMN) gene in order to treat the prime cause of the disease. Zolgensma is indicated for the treatment of:

- patients with 5q spinal muscular atrophy (SMA) with a bi-allelic mutation in the SMN1 gene and a clinical diagnosis of SMA Type 1, or
- patients with 5q SMA with a bi-allelic mutation in the SMN1 gene and up to 3 copies of the SMN2 gene.

So far, the clinical evidence supporting the effect of Zolgensma as a treatment for Type 1 SMA is mostly based on clinical studies on symptomatic patients with 2 copies of the SMN2 backup gene. The clinical studies on Type 1 SMA patients have been single-branch, and they have not included control studies. In comparison to the natural progression of the disease, Zolgensma treatment seems to prolong the lives of the patients as well as lead to improved motor skills. The completed studies (CL-101: N=15 and CL-303: N=22) show that out of the patients who were treated with Zolgensma, over two thirds had gained the ability to sit for at least 30 seconds. In addition, three patients in total had gained the ability to walk. Nearly all patients who were treated with Zolgensma also showed an improvement in their results in the CHOP-INTEND test for evaluating motor skills. The follow-up times in these studies were 24 and 18 months.

The indication according to the sales permit also includes patients who have 3 copies of the SMN2 gene. The lack of clinical evidence regarding asymptomatic patients with 2 or 3 copies of the SMN2 gene is clear. There is an ongoing clinical study on asymptomatic patients, but it is still too incomplete for the results to be compared to e.g. the treatment results of nusinersen. There is no clinical evidence regarding already diagnosed Type 2 or 3 SMA cases, and no such studies are known to be ongoing, either. In addition to the aforementioned restrictions, the effects of Zolgensma have not been studied on patients who have already received nusinersen.

The effects of Zolgensma are presumably the better the earlier it can be administered. Starting Zolgensma as early as possible most likely means starting treatment based on genetic testing without the emergence or diagnosing of clinical symptoms. Executing a treatment protocol of this type would require the screening of newborns, which is not something that is currently being systematically done in Finland.

Zolgensma treatment is expensive: the list price of just the medication is EUR 1,945,000 per patient, and this cost incurs entirely at the beginning of treatment. The market authorization holder delivered a model to Fimea comparing the costs and treatment results of Zolgensma, nusinersen and nothing but supporting treatment in an imaginary cohort of Type 1 SMA patients. The cost effectiveness of Zolgensma treatment on Type 1 SMA patients depends primarily on the pricing of Zolgensma and comparison treatment (nusinersen). In the base scenario, created based on list prices, the incremental cost-effectiveness ratio, ICER, was approximately EUR 30,000/QALY compared to nusinersen treatment and approximately EUR 220,000/QALY compared to nothing but supporting treatment. No actual cost-effectiveness ratio modelling is proposed for asymptomatic patients or Type 2 or 3 SMA patients, because the evaluation of cost effectiveness in these patient groups is not currently possible due to a potential lack of data.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

Lyhenteet

AVXS-101	Onesemnogeeniabeparvovekki (Zolgensma) nimi tutkimusvaiheessa
CHOP-INTEND	SMA-lasten motorisen toimintakyvyn arviointimenetelmä (Children's Hospital of Philadelphia Test of Neuromuscular Disorders)
EFS	Elinaika ilman tapahtumaa. Tässä tapahtuma = kuolema tai jatkuva avustettu ventilaatio > 16 h/vrk (Event Free Survival)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
HINE-2	Hammersmith Infant Neurological Examination-2
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
ITT	Hoitoaiepopulaatio (Intention to treat)
NeuroNext	SMA-taudin luonnollisen kulun havaintoaineisto (Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials)
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
Nsn	nusinerseeni (Spinraza®)
NIV	Non-invasive ventilation
OS	Kokonaiselossaoloaika (Overall survival)
PNCR	SMA-taudin luonnollisen kulun havaintoaineisto (Pediatric Neuromuscular Clinical Research)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (Quality-adjusted life-year)
SAE	Vakava haittatapahtuma (Serious adverse event)
SMA	Spinaalinen lihasatrofia (Spinal Muscular Atrophy)
SMN	Survival motor neurone
vg	Vektorigenomi (vector genome)
WHO	Maailman terveysjärjestö (World Health Organization)
WHO Score	World Health Organization motor development milestones

1. Johdanto

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää onasemnogeneinabeparvoveekin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia spinaalisen lihasatrofian (SMA) hoidossa käyttöaiheen mukaisessa potilasjoukossa. Jatkossa onasemnogeneinabeparvoveekista käytetään sen kauppanimeä Zolgensma. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Vastaavia arviointeja on käynnissä useissa muissa maissa (**liite 1**).

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus (PICO)

Väestö (P)	<ul style="list-style-type: none">• 5q spinaalista lihasatrofiaa (SMA) sairastavien potilaiden hoitoon, joilla on SMN1-geenin bialleelinen mutaatio ja tyypin 1 SMA:n kliininen diagnoosi, tai• 5q spinaalista lihasatrofiaa (SMA) sairastavien potilaiden hoitoon, joilla on SMN1-geenin bialleelinen mutaatio ja enintään 3 SMN2-geenin kopiota.
Arvioitava lääkehoito (I)	Zolgensma kertainfuusio laskimoon sekä tukihoido
Vertailuhoidot (C)	Nusinerseni (Spinraza) sekä tukihoido
Lopputulokset (O)	Kokonaiselossaoloaika (OS) Jatkuvan ventilaation tarve Motorinen kehitystaso Terveysteen liittyvä elämänlaatu Haittavaikutukset Kustannukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY, €/LYG)

2. Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1. Spinaalinen lihasatrofia (SMA)

Spinaalinen lihasatrofia (SMA) on harvinainen perinnöllinen neuromuskulaarinen sairaus. Ihmisillä on kaksi SMN-geeniä SMN1 ja SMN2. SMA-potilailla mutaatio SMN1-geenin kromosomissa 5q johtaa toimivan SMN-proteiinin tuotannon häiriintymiseen, ja liian vähäinen toimivan SMN-proteiinin määrä puolestaan aiheuttaa alfamotoneuronien tuhoutumisen. Häiriö johtaa lihasten rappeutumiseen ja lihasheikkouteen, mikä estää motoristen toimintojen kehittymisen ja ylläpitämisen. Sairaus vaikuttaa myös potilaiden hengityksen toimintaan, mikä puolestaan johtaa usein ennen aikaiseen kuolemaan. Useat SMA-tautia sairastavat potilaat joutuvat lopulta jatkuvan avustetun ventilaation varaan.

SMA-tauti jaetaan oireiden alkamisiän mukaan alaryhmiin **taulukossa 2** esitettävällä tavalla. Eri tyyppisten SMA-tautien kirjo kuitenkin muodostaa käytännössä jatkumon, johon rajojen asettaminen on haasteellista (1). SMN2-geeni kykenee SMN1:n ohella tuottamaan toimivaa SMN-proteiinia ja SMA-taudin tyyppi määräytyy osaksi SMN2-geenin kopioiden lukumäärän perusteella (2). Potilailla, joilla on kaksi SMN2-kopiota, on 97 %:n riski sairastua tyyppin 1 SMA-tautiin. Kuitenkin myös sellaisten potilaiden, joilla on kolme SMN2-kopiota, on mahdollista sairastua tyyppin 1 SMA-tautiin. On arvioitu, että valtaosalla (73 %) tyyppin 1 SMA-potilaista on kaksi SMN2-geenin kopiota ja noin 20 %:lla kolme kopiota (3).

SMA-taudin esiintyvyyden on arvioitu olevan noin 9,4 tapausta per 100 000 elävänä syntynyttä lasta. Tyyppin 1 SMA-tauti on esiintyvyydeltään yleisin, ja arviolta 60% SMA tapauksista on tyyppiä 1 (4). Tyyppin 1 tautia sairastavat potilaat eivät tyyppillisesti koskaan saavuta kykyä istua tuetta, ja sairauden oireet ilmenevät alle 6 kuukauden iässä (1).

Taulukko 2. SMA-taudin luokittelu alaryhmiin. Lähde: EPAR 2020 (5).

Tyyppi	Ikä oireiden ilmaantuessa	Maksimi motorinen toimintakyky	Elinajanodote	SMN2-geenin kopioita (kappaletta)
0	Sikiöaikainen	-	Päiviä–viikkoja	1
1	alle 6 kuukautta	Ei opi istumaan	alle 2 vuotta	1, 2 ^a , 3
2	6–18 kuukautta	Ei opi kävelemään	20–40 vuotta	2, 3 ^a , 4
3	1,5–10 vuotta	Kävelee, taantumisen	Tavanomainen	3, 4 ^a , 5
4	yli 35 vuotta	Hidas rappeutuminen	Tavanomainen	4, 5

^a yleisin SMN2-geenin kopioiden lukumäärä kyseisessä SMA-taudin tyyppissä

2.2. Hoitovaihtoehdot tyyppin 1 SMA-taudin hoidossa

Tukihoito

SMA-potilaiden hoito edellyttää moniammatillisen hoitotiimin yhteistyötä. Ennen vuotta 2017 SMA-tautiin ei ollut tarjolla lainkaan spesifistä hoitovaihtoehtoa, jolloin potilaat saivat ainoastaan hoitokäytännön mukaista tukihoitoa. Tukihoito on luonteeltaan palliatiivista ja sisältää muun muassa potilaan hengityksen ja ravinnonannon tukemista. Tukihoidolla voidaan jossain määrin helpottaa taudin oireita tai seurauksia, mutta hoito ei johda potilaan

tilan parantumiseen tyyppin 1 SMA-taudissa. Potilaat eivät tyypillisesti koskaan saavuta kykyä istua tuetta ja heidän elinaikansa ilman pysyvää ventilaatiotukea jää 1–2 vuoteen (6).

Nusinerseeni

Nusinerseeni sai myyntiluvan Euroopassa vuoden 2017 puolivälissä. Nusinerseeni on hyväksytty kromosomiin 5q liittyvän spinaalisen lihasatrofian hoitoon. Sitä annostellaan ensimmäisenä vuonna 6 kertaa ja sitten 3 kertaa vuodessa. Nusinerseeni annostellaan lannepistona selkäydinnesteeseen, mihin voi liittyä haittavaikutuksia, jotka vastaavat tavanomaisia lannepiston yhteydessä esiintyviä tapahtumia. Hoidon jatkamisen tarve on tarkistettava säännöllisesti ja arvioitava yksilöllisesti potilaan kliinisen tilan ja hoitovasteen mukaan (7).

Fimea on arvioinut nusinerseenin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia raportissa Nusinerseeni spinaalisen lihasatrofian hoidossa (8). Palveluvalikoimaneuvosto on linjannut (9), että nusinerseenia voidaan käyttää SMA-taudin hoidossa, kun:

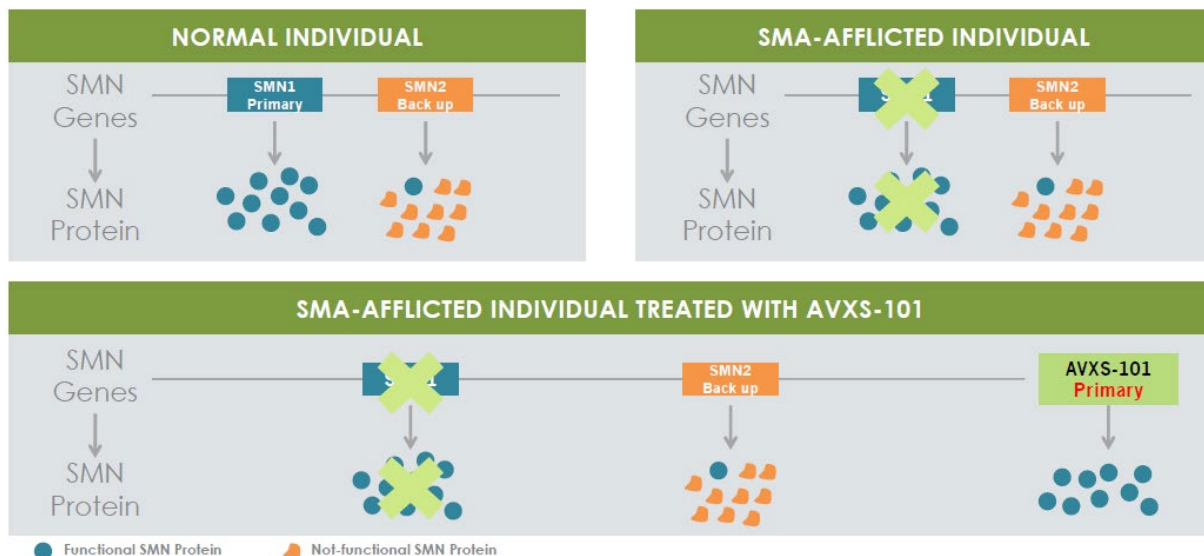
- potilaan SMA-diagnoosi on tehty ennen kahden vuoden ikää, ja
- potilaan lääkärin toteamat oireet ovat alkaneet ennen 20 kuukauden ikää, ja
- potilas on korkeintaan 17-vuotias, eikä
- potilas ole pysyvän hengitystuen tarpeessa, eikä
- hoidon toteuttamiselle ole muuta lääketieteellistä estettä.

Lisäksi Palveluvalikoimaneuvosto suosittelee, että nusinerseeni-hoidon jatkamista arvioidaan ensimmäisen kerran 12 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Ensimmäisen hoitovuoden jälkeen nusinerseeni-hoidon jatko arvioidaan 12 kuukauden välein. Ensimmäisen hoitovuoden aikana saavutetun hoitovasteen säilyminen on vähimmäisvaatimus, jotta hoitoa on lääketieteellisesti perusteltua jatkaa (10).

2.3. Zolgensma

Zolgensma on geenihoido, jonka tarkoituksena on luoda 'survival motor neuron' (SMN) -geenin toimiva kopio sairauden perussyyn hoitamiseksi (**kuvio 1**). Tarjoamalla SMN-proteiinin ilmentymän vaihtoehdoisen lähteen liikehermosoluissa, niiden toiminnan paraneminen on odotettavissa. Transgeeni viedään kohdesoluihin AAV9-virusvektorin avulla. AAV9-viruksen ei tiedetä aiheuttavan sairautta ihmiselle. Ennen Zolgensma-hoidon toteuttamista täytyy testata, onko potilaalla vasta-aineita virusvektorille. Ei ole vielä tiedossa, voidaanko Zolgensmaa turvallisesti ja tehokkaasti antaa, jos potilaalla ilmenee anti-AAV9-vasta-aineita. Transgeeni aikaansaa jatkuvan ja pysyvän SMN-proteiinin ilmentymisen. Näyttää vaikutusmekanismista tukevat ei-kliiniset tutkimukset ja tiedot biodistributiosta ihmisellä (11). Koska motoneuronit eivät uusiudu, oletetaan, että geeniterapian tuloksena aikaansaatu geeni säilyy toimivana pitkäaikaisesti (12).

On todennäköistä että, mitä vähemmän motoneuroneissa on pysyviä vaurioita, sitä paremmat hoitotulokset saavutetaan (13). Tässä mielessä taudin diagnostiikka kytkeytyy hoidon käyttöönottoon: varhainen taudin havaitseminen jo ennen oireiden ilmaantumista onnistuu geenitestauksen avulla. Toistaiseksi Suomessa ei systemaattisesti tehdä SMA-taudin seulontaa geenitestauksella vastasyntyneille.



Kuvio 1. Zolgensma-geeniterapian (AVXS-101) vaikutusmekanismi: Lähde: myyntiluvan haltijan Horizon Scanning materiaali (14).

Käyttöaihe

Zolgensma on tarkoitettu:

- 5q spinaalista lihasatrofiaa (SMA) sairastavien potilaiden hoitoon, joilla on SMN1-geenin bialleelinen mutaatio ja tyypin 1 SMA:n kliininen diagnoosi, tai
- 5q spinaalista lihasatrofiaa (SMA) sairastavien potilaiden hoitoon, joilla on SMN1-geenin bialleelinen mutaatio ja enintään 3 SMN2-geenin kopiota.

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

Annostus

Zolgensma-hoito annetaan kerta-annosinfuusiona laskimoon. Infuusio kestää noin 60 minuuttia. Zolgensmaa annostellaan $1,1 \times 10^{14}$ vektorigenomia (vg) painokiloa kohden (15).

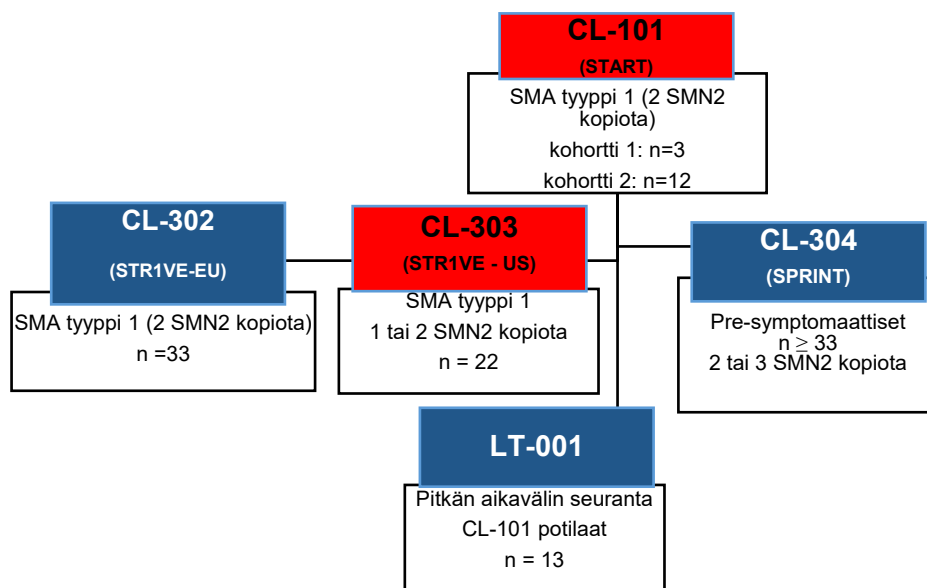
Zolgensma-hoidon annostuksen terapeuttinen leveys on melko kapea, minkä vuoksi tarkka annostelu on tärkeää. Tällöin myös lääkevalmisteen täytyy olla ehdottoman tasalaatuista. Tämän varmistamiseksi EMA:n Committee for Advanced Therapies (CAT) edellyttää, että kaupallisiin tarkoituksiin valmistetun Zolgensma-lääkkeen laatua seurataan tulevaisuudessa lukuisilla menetelmillä ja testeillä (5).

3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1. Zolgensma-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset

Zolgensman tutkimusohjelma (**kuvio 2**) kattaa neljä faasin 1–3 yksihaaraista tutkimusta: CL-101, CL-302, CL-303 ja CL-304. Tutkimusten ensisijainen tavoite oli määrittää, vaikuttaako kertainfuusiona annettu Zolgensma-hoito suotuisasti potilaiden lihastoimintojen kehitykseen, kun saatuja tuloksia verrataan taudin luonnollisesta kulusta kertyneeseen tietoon (5). Tutkimusten päätyttyä potilailla on mahdollisuus siirtyä pitkän aikavälin seurantaan (tutkimukset LT-001 ja LT-002) (16, 17).

Myyntilupa perustuu ensisijaisesti valmistuneisiin tutkimuksiin CL-303 ja CL-101 ja supportiivista näyttöä on myös keskeneräisistä tutkimuksista CL-302 ja CL-304. Nämä ovat kaikki yksihaaraisia tutkimuksia, joissa ei ole vertailuhoitoa. Tämän takia myyntilupaa arvioitaessa tuloksia on verrattu historiallisiin havaintoaineistoihin (PNCR ja NeuroNext), ja vertailuryhmä on muodostettu SMA-tyyppin 1 potilaista.



Kuvio 2. Kliininen tutkimusohjelma (punainen = päätyneet, sininen = meneillään olevat).

CL-303 (STR1VE-US)

Tutkimuksen CL-303 (**taulukko 3**) toinen nimi on STR1VE-US tutkimus. Tämä on faasin 3 pivotaalitutkimus Zolgensma-hoidon tehon osoittamiseksi potilailla, joilla on tyyppin 1 SMA-tauti ja kaksi SMN2-geenin kopiota. Potilaiden kelpoisuuskriteerit on raportoitu yksityiskohtaisemmin **liitteessä 2**. Tutkimus päättyi vuoden 2019 lopussa ja lopullista kliinistä tutkimusraporttia (CSR) siitä odotetaan syyskuussa 2020. Potilasjoukon iän vaihteluväli tutkimuksessa oli hoidon antamishetkellä 0,5–5,9 kuukautta. Potilaiden ominaispiirteet on raportoitu yksityiskohtaisemmin **liitteessä 4**. Zolgensma annettiin kertainfuusiona laskimoon. Annoksena käytettiin terapeuttista annosta $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg ja kokonaisannos määritettiin potilaan painon mukaan.

Tutkimuksen ensisijaisia lopputuloksia olivat kyky istua tuetta vähintään 30 sekunnin ajan sekä aika jatkuvaan ventilaatioon tai kuolemaan. Jatkuva ventilaatiotuen tarve määriteltiin sellaiseksi, jos tarvittiin invasiivista ventilaatiotukea tai hengitysapua täytyi antaa vähintään 16 tunnin ajan vuorokaudessa yhtäjaksoisesti 14 vuorokauden ajan ilman ohimeneväksi odotettua hengityselinsairautta (5).

CL-101 (START)

Tutkimuksen CL-101 (**taulukko 3**) toinen nimi on START-tutkimus ja se alkoi faasin I annosmäärittelytutkimuksena. Sen ensisijainen lopputulos oli alun perin määritelty Zolgensman turvallisuuteen liittyväksi, mutta tuloksia hyödynnetään myös supportiivisena tehonäyttönä. Tutkimukseen rekrytoitiin potilaita, joilla on kaksi SMN2-geenikopiota. Tarkemmat kelpoisuuskriteerit kuvataan **liitteessä 3**. Tutkimuksen potilaat on jaettu kahteen kohorttiin heidän saamansa Zolgensma-annoksen mukaan. Zolgensman annostelu aloitettiin pienellä annoksella ensimmäisessä kohortissa ja kohortin 2 potilaille annos nostettiin ehdotetun terapeuttisen annoksen tasolle. Kohortissa 1 oli 3 potilasta ja kohortissa 2 oli 12 potilasta. CL-101 tutkimuksessa mukana olleet potilaat siirtyivät pitkäaikaisseurantaan ja tästä seurantatutkimuksesta käytetään nimeä LT-001.

Taulukko 3. Yhteenveto CL-101- ja CL-303-tutkimuksista.

	CL-101 (START)	CL-303 (STRIVE US)
Tutkimusasetelma	Faasi 1, avoin, yksihaarainen kerta-annos -tutkimus	Faasin 3, avoin, yksihaarainen kerta-annos -tutkimus
Potilaat	Potilaat, jotka olivat nuorempia kuin 6 tai 9 kk ^a ja joilla tyyppin 1 SMA seuraavasti: <ul style="list-style-type: none"> • geenitestillä todettu bi-alleelinen SMN1-mutaatio ja 2 SMN2-kopiota • tai taudin oireet ennen 6 kk ikää • Kliinisesti havaittu hypotonia 	Alle 6 kk ikäiset nielemään kykenevät potilaat, joilla tyyppin 1 SMA, seuraavasti määritettyinä: <ul style="list-style-type: none"> • geenitestillä todettu bi-alleelinen SMN1-mutaatio ja 1 tai 2 SMN2-kopiota
n	Kohortti I: 3 Kohortti II: 12	22
Interventio	Zolgensma: kertainfuusio kohortti I: 6.7×10^{13} vg/kg kohortti II: 2.0×10^{14} vg/kg	Zolgensma: kertainfuusio $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg
Vertailuhoidot	-	-
Ensisijainen tehollisuus	<ul style="list-style-type: none"> • Parannukset CHOP-INTEND-pistemäärissä • Pysyvään ventilaatioon joutuneiden ja kuolleiden potilaiden osuus (24 kk infuusiosta) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kyky istua ilman tukea 30 sekunnin ajan • Elossa ilman jatkuvaa ventilaatiota olevien osuus 14 kk iässä
Analyysiajankohta (data cut-off)	Lopullinen analyysi 15.12.2017 ITT-populaatiossa	Lopullinen analyysi 31.12.2019 ITT-populaatiossa
Tutkimuksen identifiointikoodit	ClinicalTrials.gov: NCT02122952 AVXS-101-CL-101	ClinicalTrials.gov: NCT03306277 AVXS-101-CL-303

^a riippuen kohortista.

CL-302 (STRIVE-EU)

Tutkimus CL-302 on meneillään oleva faasin 3 yksihaarainen tutkimus, jonka rekrytointi alkoi vuoden 2018 alkupuoliskolla. Tämä tutkimus vastaa pitkälti tutkimusta CL-303, mutta se toteutetaan Euroopassa, kun CL-303 toteutettiin USA:ssa. Tutkimukseen on rekrytoitu 33 potilasta, joilla on kaksi SMN2-geenikopiota ja he olivat alle 6 kk ikäisiä geeniterapian antohetkellä (18).

CL-304 (SPRINT)

Tutkimukseen CL-304 rekrytoidaan pre-symptomaattisia eli oireettomia potilaita, joiden oletetaan saavan tyypin 1–3 SMA-taudin oireita myöhemmin. Potilailla voi olla 2–4 SMN2-geenin kopiota ja heidän tulee olla alle 6 viikon ikäisiä geeniterapian antohetkellä. Tutkimuksen kohorttiin 1 rekrytoidaan vähintään 15 potilasta, joilla on kaksi SMN2-geenikopiota ja kohorttiin 2 vähintään 12 kolmen SMN2-geenikopion potilasta. Tämä tutkimus on kuitenkin toistaiseksi keskeneräinen ja sitä hyödynnettiin myyntilupa-arviossa ainoastaan muuta näyttöä tukevana (5). Tutkimuksen arvioitu valmistumispäivä ajoittuu vuoden 2021 kesään (19).

Taudin luonnollisen kulun vertailukohortit PNCR ja NeuroNext

Zolgensma-tutkimukset olivat yksihaaraisia, jolloin vertailukontrasti taudin luonnolliseen kulkuun joudutaan perustamaan historialliseen aineistoon. Tällaisina vertailukohtina käytetään Pediatric Neuromuscular Clinical Research (**PNCR**) sekä Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials (**NeuroNext**) sairauden luonnollisen kulun havaintokohortteja.

PNCR-tietokanta käsittää yhteensä 337 SMA-potilaan tietoja. Näistä poimittiin vertailukohortiksi 23 sellaista potilasta, joilla taudin puhkeamisikä oli alle kuusi kuukautta, joilla oli bi-alleellinen SMN1-deleetio ja kaksi SMN2-kopiota. Ensisijainen PNCR-tietokannasta hyödynnetty lopputulosmuuttuja oli kokonaiselinikä tai ikä jouduttaessa pysyvään ventilaatioon (>16 h/ päivässä). Toissijaisina lopputuloksina hyödynnettiin CHOP-INTEND-pisteitä sekä motoristen kykyjen saavuttamista.

NeuroNext-tutkimus sisältää tiedot 16 SMA-tyypin 1 potilaasta, joilla oli bi-alleellinen SMN1-deleetio sekä kaksi SMN2-geenikopiota. NeuroNext:n tuloksia käytettiin täydentävänä vertailukohtana tutkimuksen CL-101 tuloksille. Ensisijaisesti vertailussa hyödynnettiin CHOP-INTEND-pisteitä. Kokonaiselinaika oli sen sijaan määritelty NeuroNext-tutkimuksessa elinajaksi ilman henkitorviavannetta (trakeostomiaa), jolloin se ei suoraan vertaudu muihin tutkimuksiin.

PNCR-aineistossa havaittiin seuranta-aikana tapahtuma (kuolema tai jatkuvaan ventilaatioon joutuminen) 16/23 potilaalla. Kaplan-Meier estimaatti 13,6 kuukauden seuranta-ajan päätteeksi oli noin 25 %, mikä tarkoittaa, että 75 % potilaista oli joutunut jatkuvaan ventilaatioon tai kuollut. Mediaani elossaoloaika oli 10,5 kk. Yksikään potilas PNCR-vertailuryhmässä ei saavuttanut kykyä istua tuetta yli 10 sekuntia (5).

3.2. Zolgensma -hoidon vaikutus lopputuloksiin

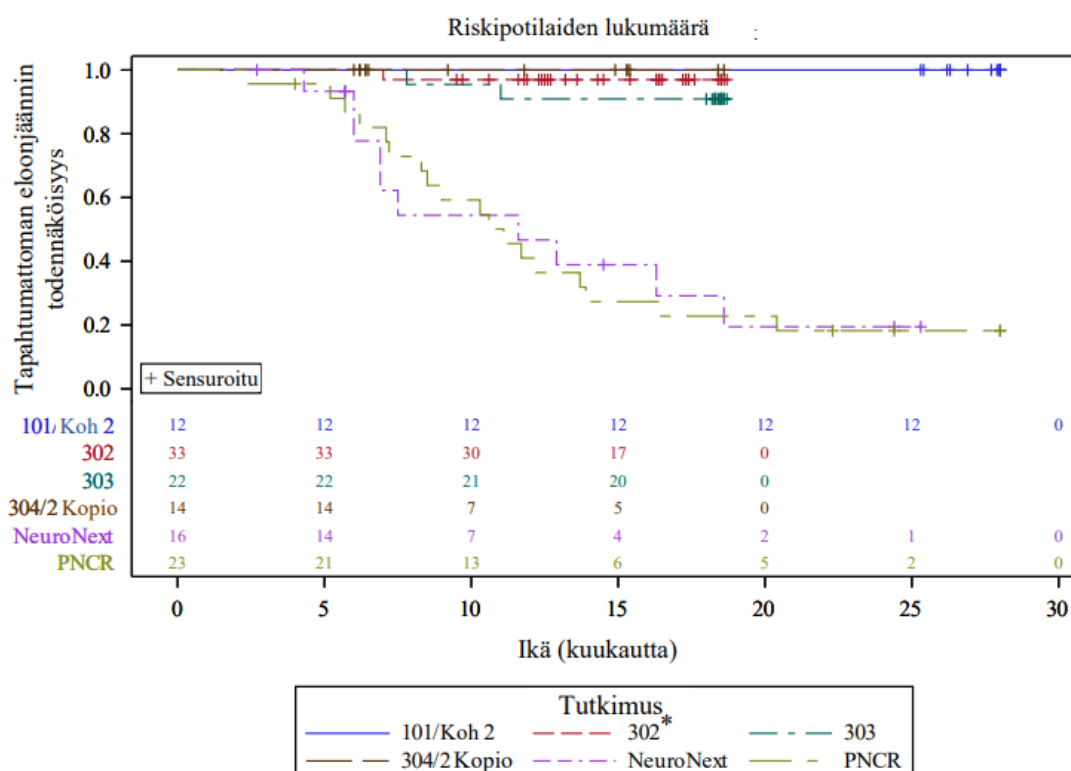
Tässä arvioinnissa raportoidaan hoitotulokset potilasjoukosta, joka vastaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta. Analyysiajankohta kaikissa tutkimuksissa oli 31.12.2019. Haittojen ilmaantuvuus (**luku 3.5**) sen sijaan raportoidaan kaikista niistä potilaista, jotka ovat saaneet Zolgensmaa tutkimuksissa tai muussa käyttöönottoon liittyvässä ohjelmassa.

3.2.1. Aika kuolemaan tai jatkuvaan ventilaatioon

Tapahtumaksi määriteltiin tutkimuksessa kuolema tai pysyvään ventilaatioon joutuminen. Pysyvällä ventilaatiolla tarkoitetaan kajoavaan ventilaatioon joutumista tai sellaista ei-invasiivista ventilaatiotukea, jota tarvitaan vähintään 16 tuntia vuorokaudessa.

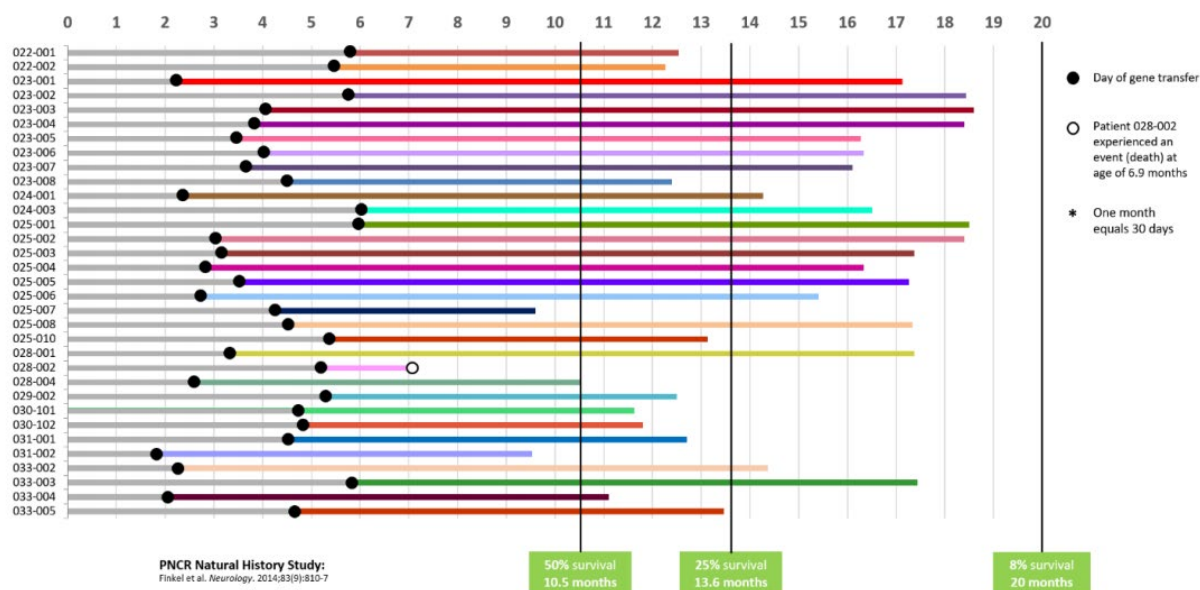
Kuviossa 3 esitetään kokonaiselinaikaa tai aikaa jatkuvaan ventilaatioon kuvaavat Kaplan-Meier tulokset tutkimuksista CL-101, CL-302, CL-303 sekä tutkimuksesta CL-304 kahden geenikopion kohorttia koskien. Taudin luonnollisesta kulkua kuvaavat vastaavat käyrät NeuroNext- ja PNCR-havaintoaineistojen osalta, vaikka NeuroNext-kohortissa lopputulos on hiukan eri tavoin määritetty.

Pivotaalitutkimuksena pidetyssä faasin III CL-303-tutkimuksessa 2/22 potilaalla oli tapahtuma (kuolema tai jatkuva ventilaatio), jolloin elossaolo-osuus oli 90,9 % ilman tapahtumaa 14 kuukauden iässä. Taudin luonnollista kulkua kuvaavassa PNCR-havaintoaineistossa ainoastaan 25 % oli elossa ilman jatkuvaa ventilaatiota 13,6 kuukauden iässä. Näin Zolgensmalla vaikuttaisi olevan suotuisa vaikutus potilaiden elossaoloaikaan ilman jatkuvaa ventilaatiota.



Kuvio 3. Aika ennen kuolemaa tai jatkuvan ventilaation tarvetta. Tiedot tutkimuksista CL-101, CL-302, CL-303 sekä CL-304 kahden SMN2-geenikopion kohortista (11).

Kuviossa 4 esitetään toistaiseksi keskeneräisen tutkimuksen CL-302 kertyneet seuranta-ajat potilaskohtaisesti. Kuvioista ilmenee myös, että vain yksi potilas on tähän mennessä kuollut. Sen sijaan 19 potilasta (58 %) oli seuranta-ajan lopussa elänyt vähintään 14 kk ja 5 potilasta (15 %) oli elänyt vähintään 18 kk.



Kuvio 4. Aika ennen kuolemaa tai jatkuvan ventilaation tarvetta. Keskeneräinen tutkimus CL-302 (31.12.2019) (5).

3.2.2. Motorinen toimintakyky

Videon avulla varmistetut saavutetut motoriset toimintakyvyt analyysihetkeen 31.12.2019 mennessä esitetään **taulukossa 4**. CL-303-tutkimuksessa toinen ensisijaisista tulomuuttujista oli kyky istua tuetta vähintään 30 sekunnin ajan 18 kk ikäisenä. Potilaista 13/22 saavutti tämän kyvyn. Lisäksi yksi CL-303-tutkimuksen potilaista oli seuranta-ajan loppuun mennessä saavuttanut kyvyn kävellä.

CL-101-tutkimuksen kohortin 2 potilaista 9/12 oli saavuttanut kyvyn istua tuetta vähintään 30 sekunnin ajan 24 kk seuranta-ajan kohdalla. Kaksi potilasta oli myös saavuttanut kyvyn kävellä.

Taulukko 4. Yhteenveto CL-101- ja CL-303-tutkimusten tuloksista motorista toimintakykyä koskien.

	CL-101 kohortti 2 (24 kk seuranta)		CL-303 (31.12.2019 seuranta-aika 18 kk)		
	Potilaiden lkm	%	Potilaiden lkm	%	Mediaani-ikä, kun kyky saavutettu
Motorinen toimintakyky					
Pään kontrolli	11/12	92	17/20	85	6,8
Kierähtää selältään kyljelleen	9/12	75	13/22	59	11,5
Kyky istua tuetta 30 sek. (Bayley)	9/12 ^a	75	14/22	64	12,5
Kävely tuetta	2/12	17	1/22	5	15,3

Lähde: EPAR 2020 (5), Zolgensma; ^a Bayley Scales: Gross and Fine Motor Skills subtests, item No. 26, "Sits Without Support Series: 30 seconds."

Taulukossa 5 kuvataan keskeneräisessä tutkimuksessa CL-302 videon avulla varmistetut saavutetut motoriset toimintakyvyt analyysihetkellä 31.12.2019. Ensisijaisen lopputuloksen,

kyvyn istua tuetta (WHO määritelmän mukaan) oli analyysihetkellä saavuttanut 6/32 potilasta (18,8 %) (5).

Taulukko 5. Videolla varmistetut CL-302 tutkimuksien tuloksista motorista toimintakykyä koskien.

	CL-302 (31.12.2019)	
	Potilaiden lkm	%
Kykenee pitää pään pystyssä vähintään 3 sekunnin ajan	20/33	62,5
Kierähtää selältään kyljelleen	8/32	25,0
Kyky istua tuetta 30 sek. (Bayley)	8/32	25,0
Seisoo tuen kanssa	1/32	3,1

Lähde: EPAR 2020 (5), Zolgensma®;

Taulukossa 6 esitetään pre-symptomaattisia potilaita rekrytoineen keskeneräisen CL-304 tulokset saavutettujen motoristen toimintakykyjen osalta analyysihetkellä 31.12.2019 erikseen tutkimuksen kummankin kohortin osalta. Rekrytoitavat potilaat valittiin tutkimukseen geenitestauksen avulla. Ensimmäinen kohorteista kattaa ne potilaat, joilla oli kaksi SMN2-geenin kopiota ja toinen kohortti puolestaan kolmen SMN2-geenin potilaat. Mediaani-ikä kohortin 1 potilailla oli analyysihetkellä [REDACTED] ja kohortin 2 potilailla [REDACTED] (20).

Tulokset vaikuttavat melko samankaltaisilta kummassakin kohortissa. Selvästi yli puolet potilaista oli saavuttanut kyvyn istua tuetta (yhteensä 18/29, eli 62 %). Lisäksi yhteensä noin neljäsosa (7/29) potilaista kykeni kävelemään itsenäisesti (5).

Taulukko 6. Videolla varmistetut CL-304 tutkimuksen tuloksista motorista toimintakykyä koskien erikseen kahden ja kolmen SMN2-geenin kohortteja koskien

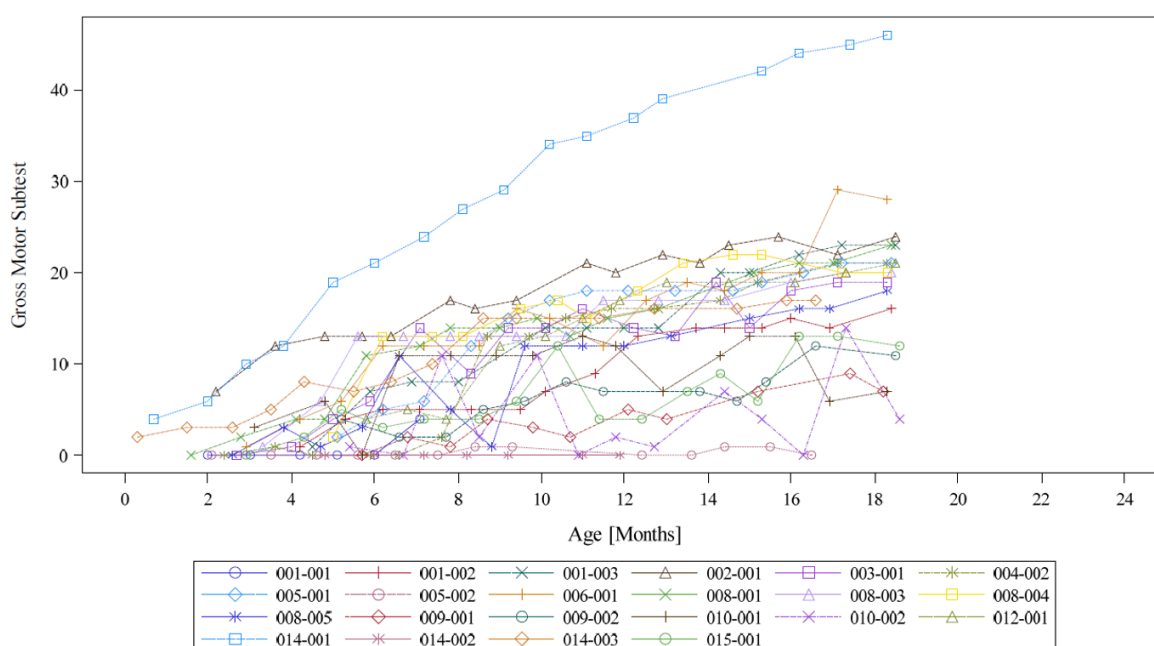
Potilaiden lkm	CL-304 (31.12.2019)	
	2 SMN2 kopiota	3 SMN2 kopiota
Kykenee pitää pään pystyssä vähintään 3 sekunnin ajan	14/14	15/15
Kierähtää selältään kyljelleen	8/14	9/15
Kyky istua tuetta 30 sek.	8/14	10/15
Kävelee avustettuna	5/14	7/15
Kävelee itsenäisesti	4/14	3/15

Lähde: EPAR 2020 (5).

3.2.3. Bayley scales III tulokset

Bayley Scales of Infant and Toddler Development (versio III) on testityökalu 0-42 kk ikäisten lasten kehityshäiriöiden tunnistamiseen. SMA-potilailla huomio keskittyy motorisen osa-alueen arviointiin, jota arvioidaan testissä sekä hieno- että karkeamotoriikan osalta. Karkeamotorinen asteikko tarkastelee motorisen toimintakyvyn (mm. kääntyminen, istuminen, seisominen, käveleminen) kehitystä lapsen kasvaessa. SMA-taudin luonnollisessa kulussa tyyppin 1 SMA-potilaan pisteet Gross motor subset -testissä jäivät nolnaan tai lähelle sitä.

Kuviossa 5 esitetään tutkimuksen CL-303 potilaskohtaiset kehityskäyrät näillä pisteillä mitaten. Kuviosta havaitaan pisteiden parantuminen lapsen iän mukana useimmilla potilailla. Parannusta saadaan myös hienomotorisella asteikolla ja lisäksi vastaaventyypisiä tuloksia on saatu tutkimuksessa CL-101.



Kuvio 5. Bayley III karkeamotorisen osa-alueen pisteiden kehitys potilaskohtaisesti.
Lähde: myyntiluvan haltijan submissiomateriaalin kliininen osa (20).

Keskeneräisistä tutkimuksista on olemassa hieman tuloksia 31.12.2019 analyysihetkeltä. Tutkimuksessa CL-302 karkeamotoriikan osa-alueen pisteet olivat parantuneet keskimäärin 6,0 pistettä 6 kk kohdalla (n = 29) ja 9,6 pistettä 12 kuukauden kohdalla (n = 16). Hienomotorisen osa-alueen pisteet olivat parantuneet keskimäärin 19,2 pistettä 6 kk kohdalla 22,1 pistettä 12 kk kohdalla (n = 16) (21).

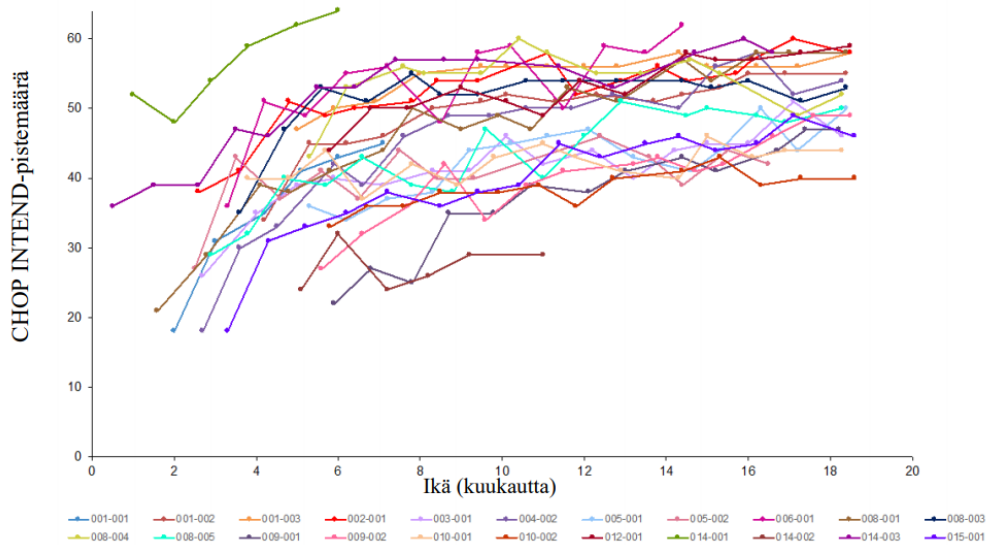
Ennen oireiden ilmaantumista hoidettuja potilaita koskevassa tutkimuksessa CL-304 saavutettiin myös parannusta sekä karkea- että hienomotoriikan kehitystä mitaavissa Bayley-pisteissä. Kahden SMN2-geenikopion kohortissa karkeamotoriset raakapisteet olivat parantuneet 29,3 pistettä ja hienomotoriset pisteet 27,3 pistettä 12 kk kohdalla (n = 4). Kolmen SMN2-geenikopion kohortissa parannus oli karkeamotorisissa pisteissä 32,0 ja hienomotorisissa pisteissä 24,3 pistettä 11 kk kohdalla (n = 4) (21).

Verrattaessa viimeisimmän mittauksen (ennen 31.12.2019 analyysiä) tuloksia vastaavan ikäisen terveen lapsen tuloksiin käytetään skaalattuja pisteitä, joiden keskiarvo on 10 ja keskihajonta (SD) ± 3 pistettä. Tällöin noin 97 % lapsista testitulos poikkeaa vähemmän kuin kahden keskihajonnan verran keskiarvosta, eli asettuu välille 4–16. CL-304 tutkimuksen kolmen geenikopion kohortissa tulokset lähes kaikilla potilailla osuvat tähän vaihteluväliin (yhdeällä potilaalla tulos hienomotorisessa osassa poikkeaa tätä enemmän). Kahden SMN2-geenikopion kohortissa karkeamotoriikkaa mittavat skaalatut pisteet osuvat vaihteluväliin 7/14 (50 %) potilaalla. Hienomotoriikan pisteet sijoittuvat kaikilla kahden SMN2-geenikopion kohortin potilailla vaihteluvälin sisään (21).

3.2.4. CHOP-INTEND-pisteet

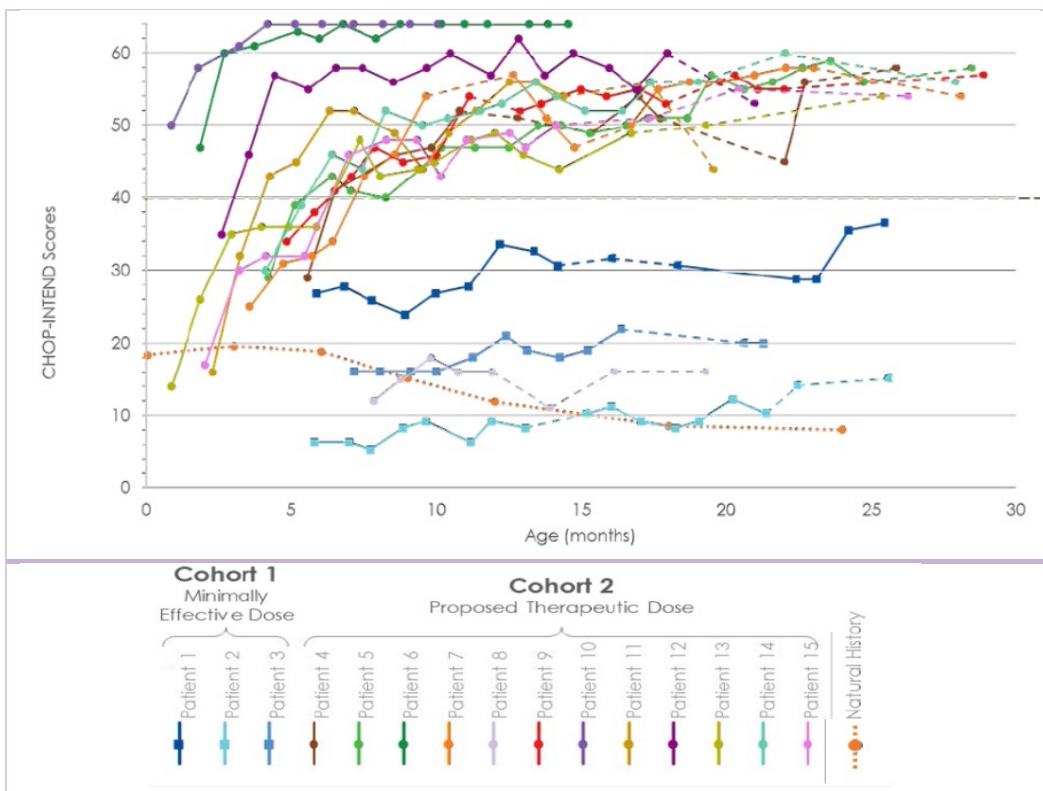
CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease) pisteytys on kehitetty erityisesti imeväisiällä sairastuneiden oireisten SMA-potilaiden motorisen toimintakyvyn arvioimiseksi ja testin pistemäärä kertoo taudin vakavuudesta. Testin avulla arvioidaan 16 osa-alueessa muun muassa pään hallintaa ja vartalon sekä raajojen voimaa. Jokaisesta testin osa-alueesta annetaan 0–4 (ei vastetta–täysi vaste) pistettä, jolloin maksimipistemäärä on 64. Tieto CHOP-INTEND pisteistä kerättiin tutkimuksissa CL-101, CL-303, CL-304 kohortissa 1 sekä tutkimuksessa CL-302.

Kuviossa 6 esitetään CHOP-INTEND-pisteiden kehitys potilaskohtaisina kuvaajina potilaan iän suhteen pivotaalitutkimuksessa CL-303. Kaksikymmentäyksi potilasta (95,5 %) saavutti CHOP-INTEND-pistemäärän ≥ 40 , neljätoista potilasta (64 %) saavutti CHOP-INTEND-pistemäärän ≥ 50 , ja viisi potilasta (23 %) saavutti CHOP-INTEND-pistemäärän ≥ 60 . Tyypin 1 SMA-tautia sairastavat eivät juuri milloinkaan voi saavuttaa CHOP-INTEND-pistemäärää ≥ 40 .



Kuvio 6. Potilaskohtainen CHOP-INTEND-pisteiden kehitys potilaan iän suhteen tutkimuksessa CL-303. **Lähde:** Valmisteyhteenveto 2020, Zolgensma (11).

Kuviossa 7 esitetään vastaavat CHOP-INTEND pisteiden kehityskäyrät tutkimuksesta CL-101. Kuviossa nähdään, että tutkimuksen kohortti 1 ja kohortti 2 potilaiden tuloksissa vaikuttaa olevan eroa. Pienemmän Zolgensma-annoksen saaneilla kohortti 1:n potilailla (n=3) CHOP-INTEND-pisteiden kehitys oli vähäisempää kuin suuremman annoksen saaneilla kohortti 2:n potilailla (n=12). Keskimääräinen CHOP-INTED-pisteiden kasvu iän suhteen oli 7,7 pistettä kohortin 1 potilailla ja 25,4 pistettä kohortin 2 potilailla.



Kuvio 7. Potilaskohtainen CHOP-INTEND-pisteiden kehitys potilaan iän suhteen tutkimuksessa CL-101. **Lähde:** EPAR 2020 (5).

3.2.5. Pitkän aikavälin seuranta LT-001

CL-101-tutkimuksen päätyttyä 13 (3 kohortista 1 ja 10 kohortista 2)¹ potilasta siirtyi pitkän aikavälin seurantatutkimukseen LT-001. Tästä tutkimuksesta kertyneitä tuloksia hyödynnettiin tukinäyttönä myös Zolgensman myyntilupa-arviossa. Pitkän aikavälin seuranta antaa erityisesti tietoa geeniterapian hoitovaikutuksen pysyvyydestä ja lääkkeen pitkän aikavälin turvallisuudesta.

Analyysihetkellä 31.12.2019 oli 11 potilasta käynyt yhden vuoden seurantakäynnillä ja 7 potilasta kahden vuoden seurantakäynnillä. Kaikki 13 potilasta olivat elossa analyysihetkellä. Vain yksi pienemmän Zolgensma-annoksen saaneista CL-101 kohortin 1 potilaasta oli analyysihetkellä jatkuvan ventilaatiotuen varassa. Korkeamman hoitoannoksen kymmenestä potilaasta 50 % ei tarvinnut lainkaan tukea hengittämiseen ja yksi potilas tarvitsi tukea ainoastaan ollessaan sairaana. Kaksi sellaista potilasta oli saavuttanut kyvyn seisoa tuetta, joilla tätä kykyä ei ollut vielä tutkimuksessa CL-101 havaittu (5).

Nusinerseeni oli käytössä seitsemällä (53,8 %) tutkimuksen LT-001 potilaasta yhden vuoden tarkastuskäynnillä. Kaikki alhaisen Zolgensma-annoksen (kohortti 1) ja neljä (40 %) myyntiluvan mukaisen annoksen saaneista oli alkanut käyttää nusinerseeniä. Nusinerseeni-hoito jatkui analyysihetkellä kaikilla sen aloittaneilla potilailla.

3.3. Alaryhmä- ja lisäanalyysit

Varsinaisia ennalta määriteltyjä alaryhmäanalyyskejä ei suoritettu johtuen osin potilaiden vähäisestä määrästä tutkimuksissa. CHOP-INTEND-pisteiden muutosta kuitenkin verrattiin nais- ja miespotilaiden välillä sekä pisteiden lähtötason perusteella. CHOP-INTEND-pisteet paranivat sekä nais- että miespotilailla perustasoon verrattuna. Parannus on numeerisesti hieman suurempi miespotilailla (22.3 ± 10.5) naispotilaisiin verrattuna (27.8 ± 8.7) seuranta-ajan ollessa 24 kk hoidon antamisesta. Tuloksista kuitenkin nähdään, ettei ero ole kovin suuri ja ryhmien tulokset ovat osin päällekkäiset. Lähtötason mukaan määritellyissä ryhmissä parannus CHOP-INTEND-pisteissä vaikuttaa numeerisesti hiukan suuremmalta ryhmässä, jossa pisteiden lähtötaso oli alhainen verrattuna korkean lähtötason ryhmään. Ilmiötä selittää se, että CHOP-INTEND-pisteiden maksimi on 64 ja alhaiselta lähtötasolta on enemmän tilaa parantaa. Näissäkin tuloksissa oli huomattavaa päällekkäisyyttä eri ryhmien välillä (5).

Myyntiluvan haltija toimitti myös lisäanalyysin, jossa tutkittiin saavutettavan CHOP-INTEND pistemäärän yhteyttä syntymästä hoidon antamiseen kuluneeseen aikaan. Havaittiin, että ajalla syntymästä Zolgensma-hoidon antamiseen, oli lineaarinen yhteys saavutettavaan CHOP-INTEND pistemäärään (5).

3.4. Epäsuora vertailu

Myyntiluvan haltija toimitti arvioinnissa käytettäväksi ankkuroimattoman epäsuoran vertailun tulokset (unanchored indirect treatment comparison (ITC)). Tässä vertailussa keskityttiin SMA tyyppin 1 potilaspopulaatioon, jossa tutkimustulokset olivat kahden SMN2-geenikopion potilailta. Oireettomien potilaiden osalta myyntiluvan haltija päätyy vertaamaan Zolgensman CL-304 tutkimuksen tuloksia nusinerseenin NURTURE-tutkimuksen tuloksiin. Tämän

¹ CL-101 sisälsi kaksi kohorttia: 1. suunniteltua hoitoannosta pienemmän Zolgensma-annoksen saaneet (n=3) ja 2. myyntiluvan mukaisen hoitoannoksen saaneet (n=12).

hetkinen tutkimustieto ei mahdollista Zolgensman tulosten vertaamista nusinerseenin tuloksiin SMA tyyppien 2 tai 3 osalta (20).

3.4.1. Kliinisen diagnoosin saaneet SMA tyyppin 1 potilaat

Nusinerseenia on tutkittu tyyppin 1 SMA:n hoidossa ENDEAR-tutkimuksessa ja jatkotutkimuksessa SHINE. ENDEAR oli satunnaistettu kaksoissokkoutettu faasin III tutkimus, johon rekrytoitiin yhteensä 122 potilasta. Potilailla oli geenitestillä todettu SNM1-geenin mutaatio ja kaksi SMN2-geenin kopiota. Lisäksi potilaat olivat korkeintaan 6 kk ikäisiä oireiden ilmaantuessa ja korkeintaan 7 kk ikäisiä tutkimuksen alkaessa. Tutkimuksessa todettiin nusinerseenin parantavan motorista toimintakykyä ja pienentävän kuoleman tai pysyvän avustetun ventilaation riskiä lumetoimenpiteeseen verrattuna (22, 23).

Zolgensman kliiniset tutkimukset ovat olleet avoimia yksihaaraisia tutkimuksia ilman vertailuryhmää. Myyntilupa-arvioissa vertailukohtana käytettiin pelkän tukihoidon hoitotuloksia kuvaavia PNCR ja NeuroNext tutkimuksia. Zolgensma-hoitoa ei ole kliinisissä tutkimuksissa suoraan verrattu nusinerseeni-hoitoon. Ei ole olemassa myöskään tutkimuksia, joissa kyseisiä hoitoja verrattaisiin yhteiseen vertailuhoitoon.

Kirjallisuushaku relevanttien tutkimusten tunnistamiseksi oli toteutettu helmikuussa 2020. Vertailutulosten tunnistamiseksi oli kiinnitetty huomiota potilaspopulaatioiden vastaavuuteen, hoidon aloituksen ajoitukseen sekä vastaavuuteen suomalaisen hoitokäytännön kanssa. Verrattavina lopputuloksia hyödynnettiin kokonaiselinaikaa (OS), aikaa ilman tapahtumaa (kuolema tai pysyvä avustettu ventilaatio sekä motoristen toimintakykyjen (kyky istua tuetta ja kyky kävellä) saavuttamista.

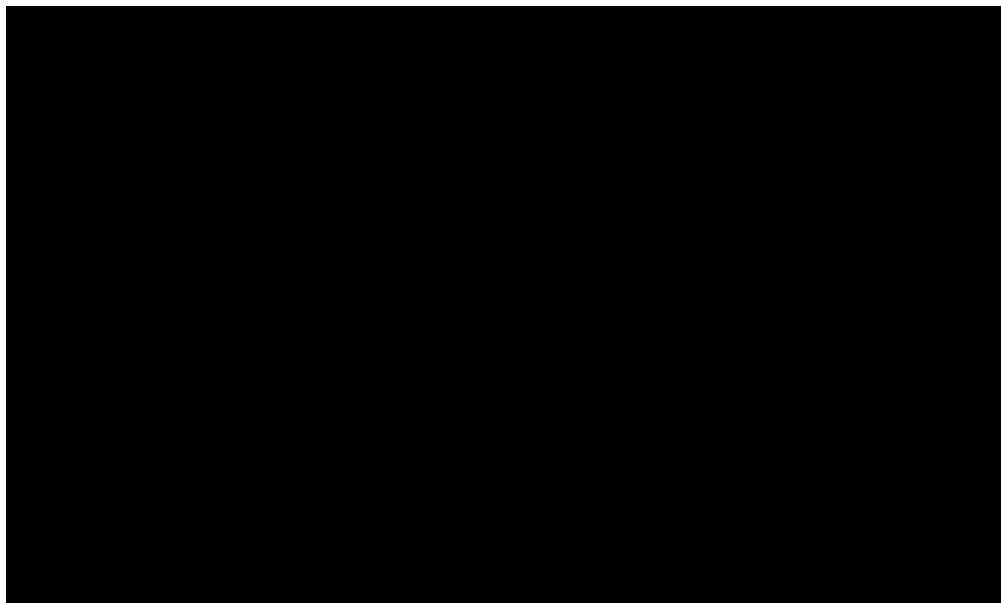
Zolgensman osalta hyödynnettiin päätyneiden tutkimusten CL-101 ja CL-303 yhdistettyä potilaspopulaatiota, joista oli käytössä riittävä seuranta-aika (vähintään 18 kk). CL-101-tutkimuksen osalta kuitenkin jätettiin pois kohortin 1 potilaat (n=3), jotka saivat suunniteltua hoitoannosta pienemmän annoksen Zolgensmaa. Näin yhdistetty populaatio sisälsi yhteensä 34 potilaan aineiston (CL-303 = 22 ja CL-101 kortti 2 = 12 potilasta).

Nusinerseenin osalta olennaisiksi tutkimuksiksi määriteltiin ENDEAR-tutkimus (22) sekä sen jatkona pitkän aikavälin seurantatutkimus SHINE (23). Zolgensma-tutkimusten potilaspopulaatiota sekä suomalaista hoitokäytäntöä parhaiten vastaavaksi vertailuryhmäksi määriteltiin ENDEAR-tutkimuksen alaryhmä (n = 34), jossa taudin oireiden kesto tutkimuksen alkaessa (screening) oli korkeintaan 12 viikkoa. Tämä alaryhmä on tunnistettu erityisen tärkeäksi myös NICE:n arvioinnissa (24) sekä äskettäin julkaistussa IQWiG:n raportissa (25). Tämän ryhmän tuloksia on julkaistu rajoitetusti, joten myyntiluvan haltija on saanut tulokset käyttöönsä digitoimalla NICE:n julkaisemia Kaplan-Meier-käyriä. Vastaavasti tulokset saavutettuja motorisia toimintakykyjä koskien on saatu IQWiG:n julkaisemasta raportista.

Alaryhmätulosta pidetään keskeisimpänä vertailukohtana, koska ENDEAR-tutkimuksen ITT-populaatio sisältää hoidon aloitushetkellä vanhempia potilaita kuin Zolgensma-vertailuryhmä. Lisäksi ENDEAR-tutkimuksen alaryhmätulokseen keskittymisen katsotaan vastaavan paremmin suomalaista hoitokäytäntöä kuin koko ENDEAR ITT-populaation. Tutkimuspopulaatioiden lähtötiedot esitetään **liitteessä 5**. Kyseisestä alaryhmästä ei kuitenkaan ole julkaistu tuloksia pitkän aikavälin SHINE-tutkimuksesta, jolloin myyntiluvan haltijan vertailussa rajaudutaan ENDEAR-tutkimuksen seuranta-ajan (vähintään 6 kk) tuloksiin.

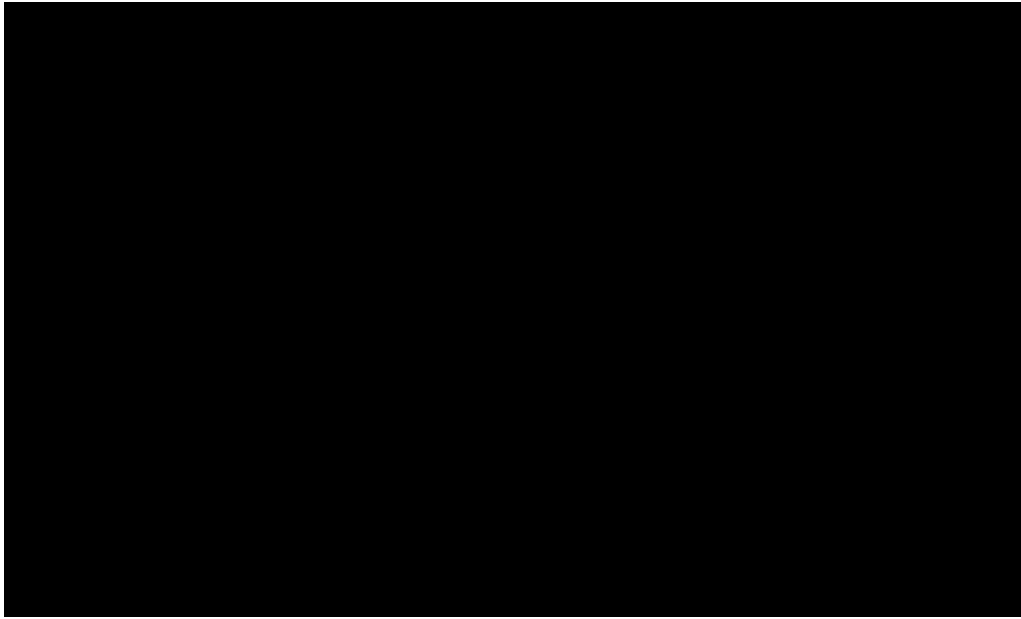
Epäsuoran vertailun tulokset koskien kokonaiselossaoloaika ja aikaa ilman tapahtumaa

Epäsuoran vertailun tuloksena saadut kokonaiselossaoloaika kuvaavat Kaplan-Meier käyrät esitetään **kuviossa 8**. Kuvaajista nähdään, että kokonaiselossaolotulokset vaikuttavat hiukan paremmilta ENDEAR-tutkimuksen alaryhmässä, jossa taudin oireet olivat tutkimuksen alkuhetkellä kestäneet enintään 12 viikkoa, verrattuna koko ENDEAR-hoitoaiepopulaation tuloksiin. ENDEAR- alaryhmässä oli 12 kk kohdalla elossa [REDACTED] ja Zolgensma populaatiossa [REDACTED] potilaista. Tämä johtaa siihen, että suhteellinen kuoleman riski oli nusinerseenilla tuolloin [REDACTED] verrattuna Zolgensmaan.



Kuvio 8. Myyntiluvan haltijan epäsuoran vertailun tulokset, kokonaiselossaoloaika (OS). Zolgensma: yhdistetty potilaspopulaatio, nusinerseeni: ENDEAR-ITT ja ENDEAR-alaryhmä (oireiden kesto max 12 viikkoa). **Lähde:** myyntiluvan haltijan epäsuora vertailu (20).

Kuviossa 9 esitetään vastaavat epäsuoran vertailun Kaplan-Meier-käyrät lopputulosmuuttujasta aika ilman tapahtumaa. Tapahtuma voi olla kuoleman lisäksi myös joutuminen pysyvästi avustettuun ventilaatioon. Tämän lopputulosmuuttujan suhteen ilman tapahtumaa on 12 kk kohdalla ENDEAR-alaryhmässä [REDACTED] potilaista ja [REDACTED] Zolgensman yhdistetyn potilaspopulaation potilaista. Tällöin suhteellinen tapahtuman riski on nusinerseenilla [REDACTED] Zolgensmaan verrattuna.



Kuvio 9. Myyntiluvan haltijan epäsuoran vertailun tulokset, aika ilman tapahtumaa (kuolema tai pysyvä avustettu ventilaatio). Zolgensma: yhdistetty potilaspopulaatio, nusinerseeni: ENDEAR-ITT ja ENDEAR-alaryhmä (oireiden kesto max 12 viikkoa). **Lähde:** myyntiluvan haltijan epäsuora vertailu (20).

Epäsuoran vertailun tulokset koskien motorista toimintakykyä

Motorisen toimintakyvyn tulosten vertailua hankaloittaa se, että toimintakyvyn määritelmät eivät ole täysin yhtenevät ja tutkimusten seuranta-ajat eroavat toisistaan. Zolgensman CL-101 tutkimuksen potilaat olivat analyysissä 30 kk ikäisiä ja CL-303-tutkimuksen 18 kk ikäisiä. Nusinerseenin ENDEAR-tutkimuksen alaryhmän potilaat puolestaan olivat noin [REDACTED] ikäisiä.

Zolgensman populaatioiden osalta myyntiluvan haltija esittää kaksi skenaariota kyvystä istua itsenäisesti (**taulukko 7**). Näiden erona on se, että skenaariossa A kyvyksi istua on vaadittu vähintään 30 sekunnin tueton istuminen (Bayley scales item #26). Skenariossa B puolestaan sovelletaan samaa mittaria tutkimuksen CL-303 potilaiden osalta, mutta CL-101 potilaiden osalta riittää kyky istuavähintään 5 sekunnin ajan tuetta (Bayley scales item #22). Syynä tälle menettelylle oli se, ettei tulos koskien lyhyempää aikaa (Bayley scales item#22) ollut videolla varmistettu tutkimuksessa CL-303.

Kyky kävellä on tutkimuksessa CL-303 määritelty Bayley Scales gross motor subtest kohdan #43 mukaisesti: lapsi ottaa ainakin 5 askelta itsenäisesti osoittaen koordinaatiota ja tasapainoa. Tutkimuksessa CL-101 kyky kävellä määriteltiin Gross Motor Skills checklist mukaisesti: lapsi ottaa askeleita itsenäisesti.

Nusinerseenia koskevat tulokset on saatu IQWiG:n raportista. Analyysi on tehty vähintään 6 kuukauden seuranta-ajan jälkeen ja siinä sovelletaan HINE-2 asteikkoa. Tällä asteikolla pisteytetään 8 eri toimintakykyä kuvaavaa kohtaa viisiportaisella asteikolla. IQWiG määrittelee istumis- ja kävelykyvyn parannuksena näissä pisteissä ja kesken tutkimuksen kuolleet määritellään "ei saavutettua toimintakykyä" ryhmään.

IQWiG:n raportissa päädytään siihen, että 16/32 (50 %) ENDEAR-alaryhmän potilaista saavuttaa kyvyn istua tuetta. Yhdenkään nusinerseeni-ryhmän potilaan ei katsota saavuttavan kykyä kävellä.

Taulukko 7. Myyntiluvan haltijan epäsuoran vertailun tulokset motorista toimintakykyä koskien

	Zolgensma		Nusinerseeni	
	Yhdistetty populaatio - skenaario A	Yhdistetty populaatio - skenaario B	Endear - alaryhmä	ENDEAR - ITT
Motorinen toimintakyky				
	n = 34	n = 34	n = 34	n = 80
Kyky istua itsenäisesti, n/N (%)	██████████	██████████	16/32 (50.0)	21/73 (28.8)
Kyky kävellä itsenäisesti, n/N (%)	██████████	██████████	0/32 (0)	0/73 (0)

3.4.2. Oireettomat kahden ja kolmen SMN2-geenion potilaat

Zolgensmaa on tutkittu CL-304-tutkimuksessa kahdessa kohortissa: 1. potilaat, joilla on kaksi SMN2-geenikopiota (n = 14), 2. potilaat, joilla on kolme SMN2-geenikopiota (n = 15). Analyysihetkellä 31.12.2019 potilaiden mediaani-ikä oli ██████████ kohortissa 1 ja ██████████ kohortissa 2 (20).

Nusinerseenin NURTURE-tutkimukseen osallistui 15 kahden SMN2-geenikopion potilasta ja 10 kolmen SMN2-geenikopion potilasta. Potilaiden mediaani-ikä analyysihetkellä oli 34,8 kk, joten seuranta-aika on merkittävästi pidempi kuin tutkimuksessa CL-304 (26).

Sekä Zolgensmalla että nusinerseenilla hoidetut potilaat olivat kaikki elossa viimeisimmän analyysin hetkellä, eikä yksikään potilas kummassakaan tutkimuksessa ollut jatkuvassa ventilaatiossa.

Nusinerseenin NURTURE-tutkimuksen kaikki potilaat (n = 25) olivat saavuttaneet WHO kriteerin² mukaisen kyvyn istua tuetta vähintään 10 sekunnin ajan. Lisäksi 12/15 (80 %) kahden SMN2-geenikopion ja 10/10 (100 %) kolmen SMN2-geenikopion potilaista oli saavuttanut WHO kriteerin mukaisen kyvyn kävellä. Zolgensman tutkimuksessa CL-304 saavutetut motorisen toimintakyvyn tulokset on kuvattu tarkemmin **luvussa 3.2.2**. Kohortissa 1 (2 SMN2-geenikopiota) 8/14 (57 %) ja kohortissa 2 (3 SMN2-geenikopiota) 10/15 (67 %) potilasta oli saavuttanut kyvyn istua (Bayley Scales Gross Motor subset item #26). Kohortissa 1 (2 SMN2-geenikopiota) 4/14 (29%) ja kohortissa 2 (3 SMN2-geenikopiota) 3/15 (20 %) oli saavuttanut kyvyn kävellä (WHO kriteeri). CL-304-tutkimuksen seuranta-aika on kuitenkin toistaiseksi niin lyhyt, ettei tulosta voi pitää lopullisena. Osa potilaista ei ole saavuttanut toimintakykyä, koska he olivat analyysihetkellä niin nuoria, ettei tervekään lapsi olisi samassa iässä osannut istua tai kävellä.

Tutkimusten erilaiset seuranta-ajat ja varsinkin Zolgensma tutkimuksen lyhyt seuranta-aika ei mahdollista lopullisten tulosten vertaamista Zolgensman ja nusinerseenin välillä. Myyntiluvan haltija päätyy saatavilla olevien tulosten nojalla päätelmään, että Zolgensman ja nusinerseenin teho on samankaltainen varhain hoidetuilla oireettomilla SMA-potilailla (20).

² lapsi istuu suorassa ja pää pystyssä ≥ 10 sekuntia ilman, että käyttää käsiään tasapainottamaan tai tukemaan istumista.

3.5. Turvallisuus

Zolgensman kliinisissä tutkimuksissa yhteensä 98 potilasta oli saanut Zolgensma-hoitoa myyntiluvan mukaisella hoitoannoksella 31.12.2019 mennessä. Lisäksi kolme potilasta sai tätä pienemmän annoksen CL-101 tutkimuksessa. Turvallisuuden arvioinnissa käytetty potilaspopulaatio sisältää päätyneiden tutkimusten (CL-101 ja CL-303) potilaat sekä aineiston keruuhetkellä vielä meneillään olevien kliinisten tutkimusten (CL-302, CL-304 ja CL-306) potilaat. Näiden lisäksi turvallisuuden arvioinnissa hyödynnettiin tutkimuksen CL-102 potilaita, jotka eivät sisälly kliinisen vaikuttavuuden arviointitutkimuksiin.

Turvallisuuspäivityksessä hyödynnetään myös havaintoja 43 potilaan osalta, jotka ovat saaneet Zolgensma-hoitoa Managed Access Program kautta USA:ssa. Yhteenveto tutkimusten turvallisuuspopulaatioissa (safety-evaluable population) havaituista haittatapahtumista on **taulukossa 8**.

Lähes kaikki potilaat kokivat vähintään yhden haittatapahtuman. Yleisimpiä haittoja olivat kuume (48,5%), ylähengitystieinfektio (37,1%), pahoinvointi (24,7%), ummetus (22,7%), yskä (20,6%), refluksitauti (17,5%), ripuli, (15,5%) ja keuhkokuume (15,5%).

Hoitoon liittyvä haittatapahtuma tarkoittaa haittaa, joka luultavasti, todennäköisesti tai varmasti liittyy annettuun hoitoon. Tällaisia haittoja koki 58 % kaikista arvioiduista potilaista. Yleisimpiä näistä haitoista olivat transaminaasi-arvojen nousu (12,4%), ASAT-arvon nousu (9,3%), ALAT-arvon nousu (8,2%), pahoinvointi (8,2%), hypertransaminasemia (8,2%) ja trombosytopenia (8,2%).

Pitkän aikavälin seurantatutkimuksessa LT-001 oli 8/13 (61,5 %) kokenut analyysihetken mennessä vakavan haittatapahtuman (SAE). Pitkän aikavälin seurannassa (keskimäärin 57 kk) LT-001-tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuussignaaleja, joita ei olisi ilmennyt lyhyemmissä seurannoissa.

Zolgensma-tutkimuksissa on raportoitu kaksi kuolemaa. Toinen aiheutui hengityselinten pettämisestä (respiratory failure) eikä se todennäköisesti liity Zolgensma-hoitoon. Toinen potilas menehtyi aivovaurioon, joka liittyi ventilaatiota vaativaan hengitystieinfektioon. Hengityskyvyn heikentyminen on tyypin 1 SMA-taudin tunnettu oire.

Taulukko 8. Yhteenveto Zolgensma-tutkimuksissa havaituista haittatapahtumista (21).

	CL-303	Kaikki tutkimukset
Hoidon aikana ilmennyt haittatapahtuma (treatment emergent adverse event)		
Vähintään yksi haitta (aste 1 - 5)	22 (100 %)	96 (99,0 %)
Aste 3 - 4	10 (45,5 %)	39 (40,2%)
Aste 5	1 (4,5%)	2 (2,0 %)
Vakava haitta (Serious TEAE)	10 (45,5 %)	45 (46,4 %)
Tutkimuksen keskeytykseen johtanut haitta	2 (9,1 %)	3 (3 %)
Hoitoon liittyvä TEAE	12 (54,5 %)	56 (57,7 %)

Lähde: EPAR 2020 (5).

3.6. Meneillään olevat tutkimukset

Edellä kuvattujen keskeneräisten CL-302 ja CL-304 sekä pitkän aikavälin seurantatutkimusten LT-001 ja LT-002 lisäksi Zolgensmaa tutkitaan seuraavissa tutkimuksissa STR1VE-AP tutkimuksessa, johon on tarkoitus rekrytoida 15 potilasta. Lisäksi tutkimustietoa kerätään niin sanotuista real-word havaintoaineistoista. Zolgensaman osalta tällaisia ovat ainakin US MAP ja RESTORE aineistot. Ensin mainitun managed access ohjelman piirissä on hoidettu yhteensä 43 potilasta. RESTORE on puolestaan myyntiluvan haltijan ylläpitämä SMA potilaiden rekisteri, johon kootaan potilaita useista eri lähteistä. Tarkoituksena on saada rekrytoiduksi kaikkiaan ainakin 500 potilasta pääosin Yhdysvalloista ja Euroopasta.

3.7. Näytön puuteet ja lisätiedon kertyminen

Lisätietoa tarvitaan esimerkiksi seuraavista aihekokonaisuuksista:

1. Vastaavatko kahden SMN2-geenikopion potilailla saavutetut hoitotulokset tuloksia kolmen SMN2-kopion kohortissa (joka myös sisältyy myyntiluvan mukaiseen käyttöaiheeseen)?
2. Mikä on Zolgensman lopullinen teho oireettomien potilaiden tutkimuksessa?
3. Mikä on Zolgensman teho ja turvallisuus nykyisin nusinerseeni-hoitoa saavilla potilailla? Vastaavasti myös, onko nusinerseenista hyötyä Zolgensman lisänä?
4. Säilyykö Zolgensma-hoidon avulla saavutettu motorinen toimintakyky koko potilaiden elinajan?
5. Onko hoidolla pitkän ajan kuluessa ilmaantuvia haittavaikutuksia?

3.8. Pohdinta

Zolgensma-hoito on kertahoitona annettava geeniterapia, jonka vaikutusmekanisminsa perusteella oletetaan johtavan pysyviin hoitotuloksiin. Seuranta-aineistoa vaikutuksen pysyvyydestä ei kuitenkaan toistaiseksi ole. Zolgensma-hoitoa koskevat tutkimukset ovat olleet yksihaaraisia, eikä niissä ole ollut mukana vertailuhoidoa, johon tuloksia voisi verrata. Näin vertailu joudutaan perustamaan taudin luonnollisen kulun kohorteista kerättyihin tuloksiin.

Zolgensman vaikutukset elossaoloaikaan ja motoriseen toimintakykyyn

Tyypin 1 SMA-potilailla ennuste on huono. Taudin luonnollista kulkua kuvaavissa NeuroNext- ja PNCR- tutkimuksissa potilaiden elinaika tai elinaika ilman jatkuvaa avustettua ventilaatiota oli alle kaksi vuotta. Yksikään potilas ei näissä tutkimuksissa oppinut istumaan ilman tukea. Edelleen CHOP-INTEND-pisteissä yksikään potilas ei yltänyt yli 40 pisteeseen PNCR- tutkimuksessa tai yli 33 pisteeseen NeuroNext-tutkimuksessa. Lisäksi pisteet eivät iän myötä parantuneet lähtötasoon verrattuna, vaan laskivat keskimäärin 10,7 pistettä 6 kk ja 12 kk iän välillä.

Verrattuna taudin luonnollisen kulun kohortteihin, Zolgensma-hoito vaikuttaa pidentävän potilaiden elossaoloaika. Tutkimusten seuranta-ajan puitteissa (18–24 kk) elossaolo-osuus Zolgensma-hoitoa saaneilla potilailla on ollut yli 90 %.

Kehitys Zolgensma-hoitoa saaneilla potilailla poikkeaa luonnollisen kulun kohorteista myös potilaiden saavuttaman motorisen toimintakyvyn osalta. Valmistuneissa tutkimuksissa (CL-101 ja CL-303) Zolgensma-hoitoa saaneista yli kaksi kolmasosaa oli saavuttanut kyvyn istua tuetta vähintään 30 sekunnin ajan. Lisäksi yhteensä kolme tutkimukseen CL-101 ja CL-303

osallistunutta potilasta oli saavuttanut kyvyn kävellä. Myös CHOP-INTEND-pisteissä havaittiin selvästi parannusta lähes kaikilla Zolgensma-hoitoa saaneilla potilailla.

Zolgensma-hoito vaikuttaa näin ollen pidentävän elinaikaa ja parantavan motorista toimintakykyä tyypin 1 SMA-potilailla. Toistaiseksi tutkimusten seuranta-ajat ovat vielä verrattain lyhyitä potilaiden oletettuun elinkaareen nähden, jolloin Zolgensma-hoidon pitkän aikavälin vaikutuksiin sisältyy runsaasti epävarmuutta.

Epäsuora vertailu nusinerseeniin

Myyntiluvan haltija päätyy epäsuoran vertailun tuloksena päätelmään, että Zolgensman hoitotulokset ovat SMA tyypin 1 potilailla nusinerseeni-hoitoa parempia kokonaiselossaoloajan suhteen. Myös suurempi osuus Zolgensma-hoitoa saaneista saavuttaa kyvyn istua tuetta [REDACTED] verrattuna nusinerseeni-hoitoon (50 %). Lisäksi Zolgensma-tutkimusten yhdistetyn populaation potilaista kolme saavuttaa kyvyn kävellä, kun tällaisia potilaita ei nusinerseeni-hoitoa saaneissa ole lainkaan.

Kyseiseen vertailuun liittyy useita rajoitteita, kuten erilaiset motorista kehitystä kuvaavat mittarit (Bayley scales vs. HINE-2) ja tutkimusten erilaiset seuranta-ajat. Vieläkin suurempaa epävarmuutta liittyy oireettomien SMA-potilaiden tulosten vertailuun. Nusinerseeni-hoidon osalta tuloksia on käytettävissä jo melko pitkältä seuranta-ajalta. Sen sijaan Zolgensman osalta tutkimus CL-304 on hyvin keskeneräinen, eikä saavutettavista motorisista toimintakyvyistä ole vielä lopullisia tuloksia potilaiden iän vuoksi. Tästä syystä Fimean näkemys on, että epäsuoran vertailun tuloksista ei voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

Nusinerseeni-hoito Zolgensman jälkeen

Huomattava osa Zolgensma-tutkimuksen CL-101 pitkän aikavälin seurantaan osallistuneista potilaista aloitti nusinerseeni-hoidon huolimatta saamastaan geeniterapiasta. Zolgensma-tutkimuksessa nusinerseeniä voitiin antaa lapsen vanhemman subjektiivisesta pyynnöstä. Näitä potilaita oli 4/10 (40 %) kaikista potilaista myyntiluvan mukaisen hoitoannoksen saaneessa kohortissa ja 3/3 (100 %) pienemmän annoksen saaneessa kohortissa. Pieni aineisto ei mahdollista päätelmien tekemistä siitä, johtaako Zolgensman lisänä annettu nusinerseeni-hoito lisähyötyyn tai hyötyyn sellaisten potilaiden kohdalla, jotka eivät saa riittävää hyötyä Zolgensma-hoidosta.

Hoidon varhainen aloittaminen ja vastasyntyneiden seulonta

Zolgensma-hoidon teho on oletettavasti sitä parempi mitä aiemmin se voidaan antaa. Tällöin hermosoluja ehtii peruuttamattomasti tuhoutua mahdollisimman vähän. Mahdollisimman varhainen aloitus todennäköisesti tarkoittaa hoidon antamista geenitestin perusteella ilman kliinisten oireiden ilmaantumista tai toteamista. Tämän tyyppisen hoitoprotokollan toteuttaminen edellyttäisi vastasyntyneiden seulontaa, mitä ei tällä hetkellä systemaattisesti Suomessa tehdä.

Jos hoitopäätös perustuu geenitestin tulokseen ennen oireiden ilmaantumista, lienee vaikea päätöksentekohetkellä sanoa, olisiko kolmen SMN2-kopion potilas kehittänyt SMA tyypin 1 vai lievemmän taudin. Hoidon aloittaminen suoraan geenitestin perusteella vaikuttaa hoidettavien potilaiden määrään, jos hoidettavaksi tulevat jatkossa myös sellaiset kolmen SMN2-kopion potilaat, joilla tauti olisi lopulta ollut SMA-tyyppiä 2 tai 3. On arvioitu, että 55 % kolmen SMN2-kopion potilaista sairastuu tyypin 2 SMA-tautiin ja 30 % tyypin 3 SMA-tautiin (27).

Tutkimusnäyttö rajautuu pääasiassa kahden SMN2-geenikopion potilaisiin, joilla on kliininen diagnoosi

Tämän hetkinen tutkimusnäyttö Zolgensma-geeniterapian koostuu pääosin tutkimuksista, joissa sisäänottokriteerinä on ollut kaksi SMN2-geenin kopiota, mikä johtaa tyypillisesti tyyppin 1 SMA-tautiin. Myyntiluvan mukainen käyttöaihe kuitenkin kattaa myös potilaat, joilla on kolme SMN2-kopiota. Näiden potilaiden on mahdollista kehittää vaikeampi tyyppin 1 mukainen tautimuoto, mutta valtaosalla tauti lienee lievempää SMA-tyyppiä 2 tai 3 (3). CL-304 (SPRINT) tutkimus sisältää 15 potilaan kohortin potilaita, joilla on kolme SMN2-kopiota. Valmistuttuaan tämä tutkimus siis kertoo Zolgensman tehosta kolmen SMN2-kopion potilaspopulaatiossa. EPAR-arviointiraportissa päädytään tulokseen, että kahden SMN2-kopion potilailla osoitettu lääkkeen teho voidaan ekstrapoloida kolmen SMN2-kopion potilaille. Näiden potilaiden kohdalla saavutettua hoitovaikutusta ei kuitenkaan tulisi verrata taudin tyyppin 1 luonnollisen kulun kohortteihin, vaan oikea vertailukohta tulisi hakea SMA tyyppin 2 tai 3 potilaista.

Käyttöaiheensa mukaisesti Zolgensma on tarkoitettu:

- 5q spinaalista lihasatrofiaa (SMA) sairastavien potilaiden hoitoon, joilla on SMN1-geenin bialleelinen mutaatio ja tyyppin 1 SMA:n kliininen diagnoosi, tai
- 5q spinaalista lihasatrofiaa (SMA) sairastavien potilaiden hoitoon, joilla on SMN1-geenin bialleelinen mutaatio ja enintään 3 SMN2-geenin kopiota.

Käytännössä vähäistäkin tutkimusnäyttöä on vain ensin mainitusta käyttöaiheen kohdasta. Oireettomista kolmen SMN2-geenikopion potilaista on vain keskeneräinen 15 potilaan kohorttitutkimus, jossa potilaat olivat enintään kuuden viikon ikäisiä geeniterapian antohetkellä. Tätä vanhemmista kolmen SMN2-geenikopion oireisista tai oireettomista SMA-potilaista ei ole mitään tutkimusnäyttöä. Myöskään kahden SMN2-geenikopion oireettomista potilaista ei ole muuta näyttöä kuin keskeneräinen pieni kohorttitutkimus.

Tutkimusnäytön puute kahden tai kolmen SMN2-geenikopion oireettomista potilaista on ilmeinen. Sinänsä vaikutustapansa puolesta ei ole nähtävissä mitään erityistä estettä sille, etteikö Zolgensma-hoidosta voisi olla hyötyä myös näillä potilailla. Kuitenkin erityisesti kolmen geenikopion oireettomilla potilailla odotettu kliininen taudinkuva, vaikutukset motoriseen kehitykseen ja taudin aiheuttamat toimintakykyrajoitteet ovat selkeästi lievempiä kuin kahden SMN2-geenikopion potilailla tai diagnosoiduilla tyyppin 1 SMA-potilailla. Tästä voisi epäsuorasti päätellä, että Zolgensma-hoidolla mahdollisesti aikaansaatava hoitovaikutus on vähäisempi tai vaikutuksen luonne on erilainen tässä potilasryhmässä.

4. Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan materiaaliin. Materiaali sisälsi raportin kliinisten vaikutusten analyysistä (115 s.), raportin kustannusvaikuttavuusanalyysistä (76 s.), kustannusvaikuttavuus- ja budjettivaikutusmallit Excel-sovelluksina sekä systemaattisen kirjallisuuskatsauksen SMA-taudin hoidon kustannusvaikuttavuudesta (208 s.).

Kustannusvaikuttavuusmalli perustuu vertaisarvioidussa julkaisussa esitettyyn malliin, jossa Zolgensma-hoitoa verrattiin nusinerseeniin (28). Julkaistuun malliin verraten Fimealle toimitettu malli on kuitenkin lokalisoitu Suomeen muun muassa kustannusten osalta sekä siihen on lisätty Zolgensma-hoidon kustannusvaikuttavuuden vertailu pelkkään tukihoitoon.

Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista on **luvussa 4.1–4.3**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.4**.

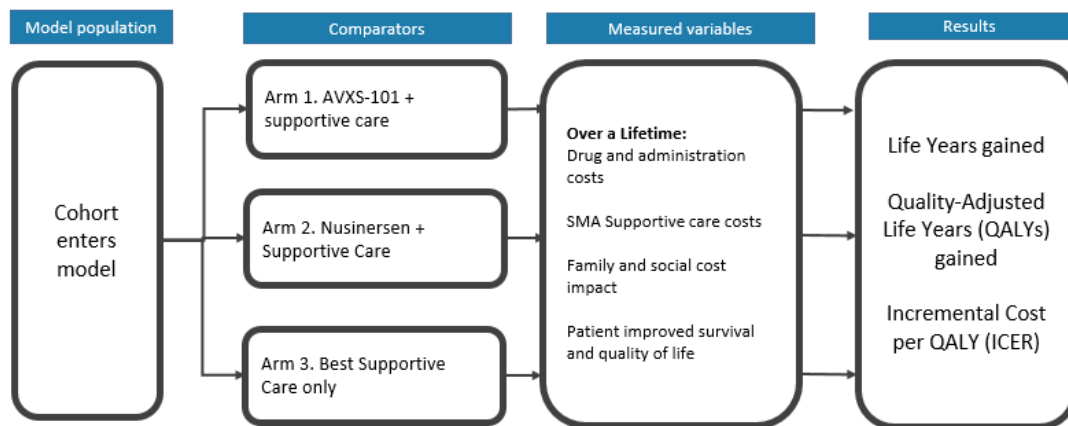
4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **kuviossa 10** sekä **taulukossa 9**. Mallissa käsitellään kuvitteellista tyyppiä 1 SMA-taudin potilaskohorttia, jossa:

- potilailla oli 2 kopiota SMN2-geenistä
- sairauden oireiden puhkeamisesta oli kulunut enintään 6 kk
- potilailla esiintyi sairauden oireita lähtötilanteessa

Potilaat saavat taudin hoidoksi joko Zolgensma-geeniterapian tai nusinerseeni-hoitoa yhdistettynä tukihoitoon tai pelkkää tukihoidoa. Tukihoido käsitti muun muassa suomalaisen hoitokäytännön mukaista hengityksen ja ravinnon saannin avustamista. Tukihoidon vertailutulokset poimittiin vastaavan geneettisen profiilin potilaista (= kaksi SMN2-geenikopiota, NeuroNext- ja PNCR-tutkimukset).

Mallissa kuvataan kunkin vaihtoehdon valinnasta seuraavia kustannuksia ja tähän vaihtoehtoon liittyvää elinaikaa sekä elämänlaatua. Lopuksi verrataan eri hoitovaihtoehtojen terveyshyötyjä sekä suhteutetaan kustannuksia saavutettaviin lisäterveyshyötyihin, jolloin saadaan laskettua inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER). Mallissa käytettiin perusanalyysissä aikahorisonttina potilaiden elinikää. Eri ajanhetkinä tapahtuvat kustannukset sekä terveysvaikutukset diskontattiin yhteismitallisiksi käyttäen 3 % korkokantaa.



Kuvio 10. Myyntiluvan haltijan kuvaus mallin rakenteesta. Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti (29).

Taulukko 9. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyyssissä käytetyistä menetelmistä.

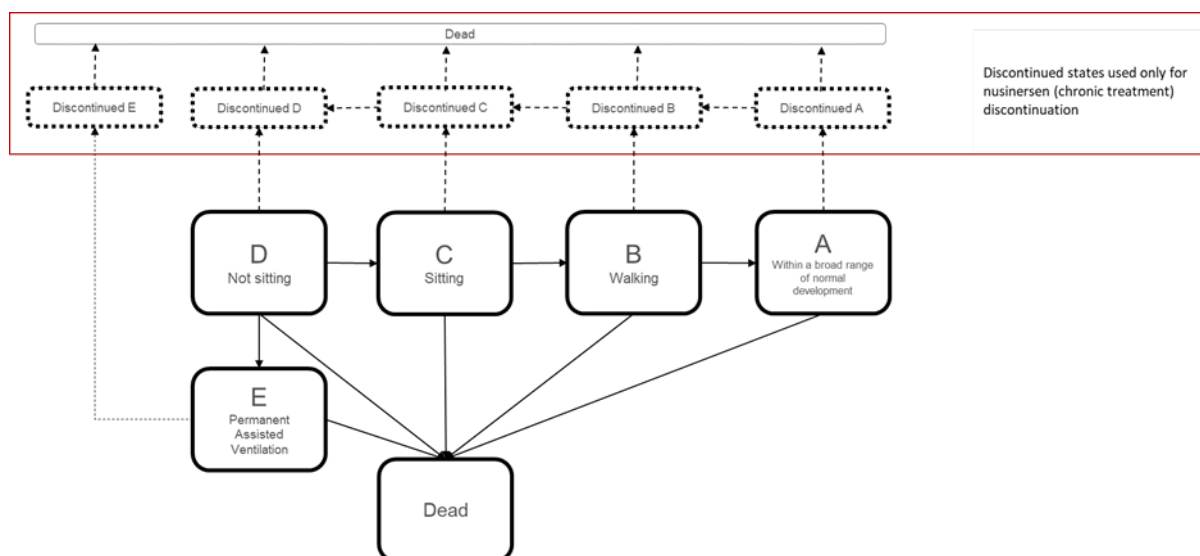
Arvioinnin rajaus	
Väestö	SMA tyyppin 1 lapsipotilaat Potilaskohortin ominaispiirteet perustuvat START- ja STR1VE-US-tutkimusten potilasryhmän ominaispiirteisiin: - 5q spinaalista lihasatrofiaa (SMA) sairastavien potilaiden hoitoon, joilla on SMN1-geenin bialleelinen mutaatio ja tyyppin 1 SMA:n kliininen diagnoosi ja kaksi kopiota SMN2 geenistä - oireiden ilmaantuminen alle 6 kk:n iässä
Arvioitava lääkehoito	Onasemnogeeniabeparvovekki + tukihoido: - kertainfuusiona 1.1x10 ¹⁴ vg/kg laskimoon
Vertailuhoito	Nusinerseeni + tukihoido - ensimmäisenä vuonna kuusi annosta ja sen jälkeen kolme annosta vuodessa. Nusinerseeni annostellaan intratekaalisesti eli lannepistolla selkäydinnesteeseen. Pelkkä tukihoido , joksi määriteltiin hoitokäytännön mukainen hengityksen ja ravitsemuksen tuki
Lopputulokset	€/LYG €/QALY
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG) Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveystalouden maksaja. Epäsuoria kustannuksia ei ole huomioitu perusanalyyseissä, mutta ne huomioidaan laajennetussa tarkastelussa.
Mallin rakenne	Markov-tilasiirtymämalli, jossa syklin pituus oli 6 kuukautta ensimmäisten kolmen vuoden ajan ja 12 kuukautta sen jälkeen
Diskonttokorko	Kustannusten ja terveysvaikutusten diskonttokorkona käytettiin 3 %
Aikahorisontti	Elinikä
Onasemnogeeniabeparvovekki-hoidon tulosten ekstrapolointi	Perustuvat CL-101- ja CL-303-tutkimusten tuloksiin
Nusinerseeni-hoidon tulosten ekstrapolointi	Perustuu IQWiG:n analyyssissään käyttämän ENDEAR-tutkimuksen alaryhmän tuloksiin. Tässä alaryhmässä nusinerseeni-hoito aloitettiin nopeasti syntymän jälkeen, mikä vastaa nykyistä hoitokäytäntöä.
Tukihoidon tulosten ekstrapolointi	NeuroNext- ja PNCR-tutkimukset
Herkkyysanalyysit	Probabilistinen ja deterministinen herkkyysanalyysi
Alaryhmäanalyysit	Ei raportoitu

4.1.1. Mallin rakenne

Lääkehoitojen vaikutusta SMA-taudin etenemiseen, potilaiden kuolleisuuteen ja hoidon kokonaiskustannuksiin on arvioitu Markov-tilasiirtymämallin avulla (**kuvio 11**). Mallissa on kuusi eri tilaa: ei istuva (D), itsenäisesti istumaan kykenevä (C), itsenäisesti kävelemään kykenevä (B), normaalia ikäisensä kehitystä laajalti seuraava (A), pysyvää ventilaatiota tarvitseva (E) ja kuollut.

Mallissa hypoteettinen potilaskohortti aloittaa mallin tilassa D (= ei istuva). Tämän jälkeen potilaat etenevät tilojen välillä elinaikansa, pysyvän ventilaatiotuen tarpeen sekä sen mukaan, mitä motorisia kehitystasoja saavuttavat. Motorisia kehitystasoja on mallissa määritelty vain istumis- ja kävelykyvyn osalta. Mallissa ei sen sijaan ole erillisiä tiloja muun muassa ryömimis- tai kierättämiskyvyn ja pään kontrollin saavuttamisen osalta.

Siirtyminen eri tilaan on mahdollista kunkin syklin lopussa. Ensimmäisten kolmen vuoden aikana syklin pituus on kuusi kuukautta ja sen jälkeen 12 kuukautta. Kukin potilas voi olla vain yhdessä tilassa kerrallaan ja toisaalta jokainen potilas on aina jossakin edellä mainituista tiloista. Tarkempi kuvaus mallin eri tiloissa olevien potilaiden toimintakyvystä esitetään **liitteessä 6**.



Kuvio 11. Myyntiluvan haltijan kuvaus Markov mallin lähestymistavasta. **D** = ei istuva; **C** = itsenäisesti istumaan kykenevä; **B** = itsenäisesti kävelemään kykenevä; **A** = laajalti terveeseen lapsen kehitystä seuraava; **E** = jatkuvaa ventilaatiotukea tarvitseva; **Dead** = kuollut.

Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti (29).

4.1.2. Motorista toimintakykyä kuvaavat mallin tilat ja säännöt näiden välillä siirtymiseksi

Potilaiden siirtymät mallin eri tilojen (**kuvio 12**) välillä perustuvat lyhyellä aikajänteellä kliinisissä kokeissa havaittuihin tuloksiin ja toisaalta näiden tulosten ekstrapolointiin pitkälle aikajänteelle. Tukihoitoon hoitotulokset perustuvat taudin luonnollisen kulun havaintoaineistoihin (NeuroNext ja PNCR). Pelkän tukihoitoon osalta oletetaan, ettei yksikään potilas saavuta kykyä kävellä tai istua. Näin ainoat siirtymät mallin tilojen välillä tässä ryhmässä ovat tilasta D (ei istu) kuolemaan tai tilan E (jatkuva ventilaatio) kautta kuolemaan.

Siirtymät tilasta D tilaan C ja edelleen tiloihin A ja B riippuvat motorisen toimintakyvyn (istuminen ja käveleminen itsenäisesti) saavuttamisesta. Korkeamman motorisen toimintakyvyn saavuttaminen on yhteydessä parantuneeseen kokonaisenaikaan, parempaan elämänlaatuun sekä alentuneisiin terveydenhuollon kustannuksiin. Kyky istua tai kyky kävellä voidaan saavuttaa ainoastaan aktiivihoidon avulla, eli Zolgensma- tai nusinerseni-ryhmissä. Kävelykyvyn saavuttavat potilaat siirtyvät automattisesti mallin tilasta B tilaan A (laajalti terveeseen lapsen kehitystä seuraava) heidän täyttäessään viisi vuotta.

Zolgensma-hoidon osalta motorisen toimintakyvyn saavutukset johdetaan päätökseen saatujen kliinisten kokeiden, CL-101 kohortin 2 ja CL-303:n yhdistetyistä tuloksista.

Suunniteltua hoitoannosta pienemmän annoksen saaneet CL-101 kohortin 1 kolme potilasta eivät siis ole mukana yhdistetyssä aineistossa. Yhdistetty aineisto sisältää yhteensä 34 potilaan tulokset. Tätä samaa yhdistettyä aineistoa hyödynnettiin epäsuorassa vertailussa (**luku 3.4**).

Koska kuitenkin tutkimuksessa CL-101 seuranta-ajan mediaani oli 24 kk ja tutkimuksessa CL-303 vain 18 kk, perustelee myyntiluvan haltija, että saavutetut tulokset mallinnetaan vastaamaan 30 kk ikäisen populaation tuloksia. Myyntiluvan haltijan konsultoimien kliinisten asiantuntijoiden mukaan on oletettavaa, että motorisessa toimintakyvyssä nähdään parannuksia vielä tutkimusten seuranta-ajan jälkeen. Sen vuoksi perusanalyysissä oletetaan, että yksi Zolgensma-ryhmän potilas on oppinut istumaan ja yksi kävelemään vielä tutkimuksen seuranta-ajan jälkeen.

Zolgensma-hoidolla saavutettujen motoristen toimintakykyjen oletetaan olevan pysyviä aina kuolemaan saakka. Myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan tätä tukee pitkän ajan seurantatutkimuksesta (LT-001) tähän asti kertynyt tieto, jossa jo saavutetussa toimintakyvyssä ei ole myöhemmin havaittu heikentymistä.

Nusinerseenin osalta motorisen toimintakyvyn saavutukset perustuvat ENDEAR-tutkimuksen tuloksiin. Tutkimuksen tuloksista hyödynnetään sen alaryhmän tuloksia, jolla taudin oireet olivat olleet olemassa korkeintaan 12 viikkoa ennen tutkimuksen alkua. Tämän alaryhmän katsotaan vastaavan suomalaista hoitokäytäntöä, jossa ei nykyisellään tapahdu viivästystä hoidon aloittamisessa. Tätä alaryhmää koskevat tulokset on saatu IQWiG:n julkaisemasta analyysistä (30).

Nusinerseenia saaneiden osalta tieto motorisesta toimintakyvystä oli saatavilla 32 potilaalta. Tutkimuksen päivänä 183 puolet potilaista (n=16) oli saavuttanut kyvyn istua tuetta, mutta yksikään potilas ei kyennyt kävelemään. Tätä tulosta hyödynnettiin mallin sykliin 6 asti, eli kolmen vuoden ajan. Tämän jälkeen oletetaan, ettei toimintakyky heikkene nusinerseeni-hoidon jatkuessa.

Jos sen sijaan nusinerseeni-hoito lopetetaan, katsotaan myöskin hoitovaikutuksen mallissa katoavan. Tämän seurauksena motorisen toimintakyvyn oletetaan heikkenevän 90 %:n todennäköisyydellä seuraavan vuoden aikana nusinerseeni-hoidon lopettamisesta. Suomalaisessa hoitokäytännössä nusinerseeni-hoito lopetetaan potilaan joutuessa jatkuvaan ventilaatioon, jonka vuoksi nusinerseeni-hoito loppuu mallissa potilaan siirtyessä tilaan E. Tämän lisäksi oletetaan 3 %:n vuotuinen riski nusinerseeni-hoidon loppumiselle muista syistä tiloissa C ja D olevilla potilailla.

Mallin tilasta D (ei istuva) voidaan siirtyä tilaan E (pysyvä ventilaatiotuen tarve). Tällaisen siirtymän todennäköisyys on arvioitu Zolgensma-hoidon osalta kliinisten tutkimusten perusteella 0–30 kk ikäisille. Nusinerseeni-kohortissa todennäköisyys määritetään ENDEAR-tutkimuksen alaryhmän tulosten mukaan 0-36 kk ikäisille. Taudin luonnollisen kulun estimaattia (NeuroNext) sovelletaan pelkkää tukihoitoa saavien kohortissa sekä muissakin kohorteissa tutkimuspopulaatioita vanhempien lasten osalta.

Kuviossa 12 esitetään osuudet laskettuna elossa säilyneistä ja ilman pysyvää ventilaatiotukea pärjäävistä potilaista, jotka saavuttavat kyvyn istua tai kyvyn kävellä Zolgensma-hoitoa ja nusinerseeni-hoitoa saavien ryhmissä. Kaikki potilaat näissäkin aloittavat mallin tilassa D (ei istuva). Potilaiden iän kasvaessa osa potilaista saavuttaa kyvyn istua itsenäisesti ja osa Zolgensma-hoitoa saaneista myöskin saavuttaa kyvyn kävellä. Nusinerseeni-hoitoa saaneista 50 % saavuttaa kyvyn istua tuetta, mutta yksikään ei kykene kävelemään. Zolgensman (AVXS-101) osalta istumaan kykenevien osuus on [REDACTED] ja lisäksi [REDACTED] potilaista saavuttaa lopulta kyvyn kävellä.

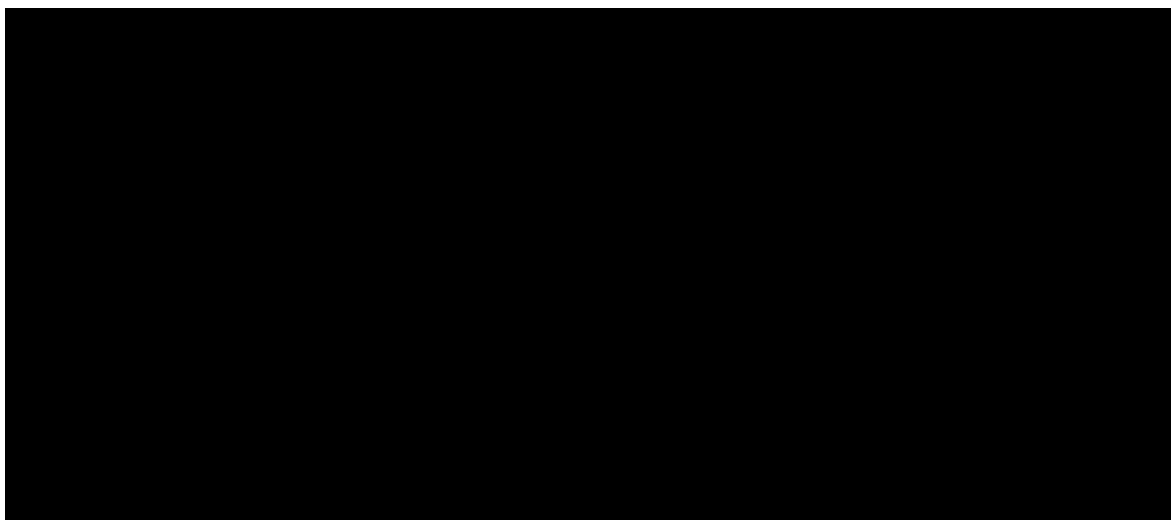


Kuvio 12. Oletukset elossa olevien potilaiden potilasosuuksista, jotka Zolgensma-hoidolla (vasen) ja nusinerseenilla (oikea) saavuttavat motorisen toimintakyvyn istua tai kävellä. **Lähde:** myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti (29).

4.1.3. Kokonaiselossaoloaika (OS)

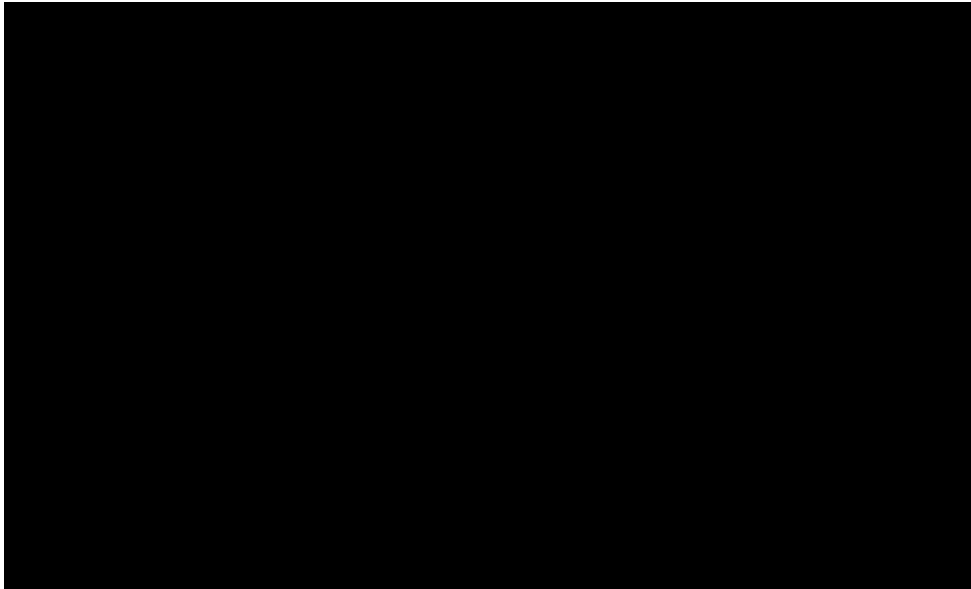
Kustakin mallin tilasta voidaan edellä määriteltujen siirtymien lisäksi siirtyä tilaan kuollut. Tämän siirtymän todennäköisyys määritellään mallissa elossaolotodennäköisyyksien avulla, joita puolestaan voidaan kuvata elossaolokäyrillä. Kokonaiselossaoloaika määritellään mallissa kullekin tilalle ja tarvittaessa myöskin kullekin hoitovaihtoehdolle erikseen. Samassa tilassa olevien potilaiden välillä ei tyypillisesti ole suurta eroa oletetussa kokonaiselossaoloajassa riippumatta siitä, mitä hoitoa he saavat. Sen sijaan elossaolokäyrät mallin eri tilojen välillä eroavat toisistaan olennaisesti niin, että korkeampi motorinen toimintakyky on yhteydessä pidempään odotettuun elinaikaan.

Kuviossa 13 esitetään mallin perusanalyysin mukaiset elossaolokäyrät tilassa D (ei istuva) oleville potilaille. Tukihoitoon osalta käyrä on johdettu taudin luonnollisen kulun NeuroNext-tutkimuksen tuloksista. Zolgensma- ja nusinerseeni-kohorttien osalta käyrän alkuosa perustuu kliinisissä kokeissa havaittuun elossaoloajan Kaplan-Meier sovitteeseen. Kaplan-Meier käyrää jatkettiin sen viimeiseen arvoon perustuen mallin sykliin kuusi saakka (30 kk Zolgensma ja 36 kk nusinerseeni). Tämän jälkeen käyrien ekstrapolaatio perustettiin oletukseen, että syklin kuusi jälkeen edelleen tilassa D (ei istuvat) olevat potilaat seuraavat taudin luonnollisen kulun mukaista elinaikaa. Tällöin elinaika potilailla, jotka eivät hoidosta huolimatta saavuta motorista toimintakykyä istua itsenäisesti, rajautuu käytännössä maksimissaan neljään vuoteen.

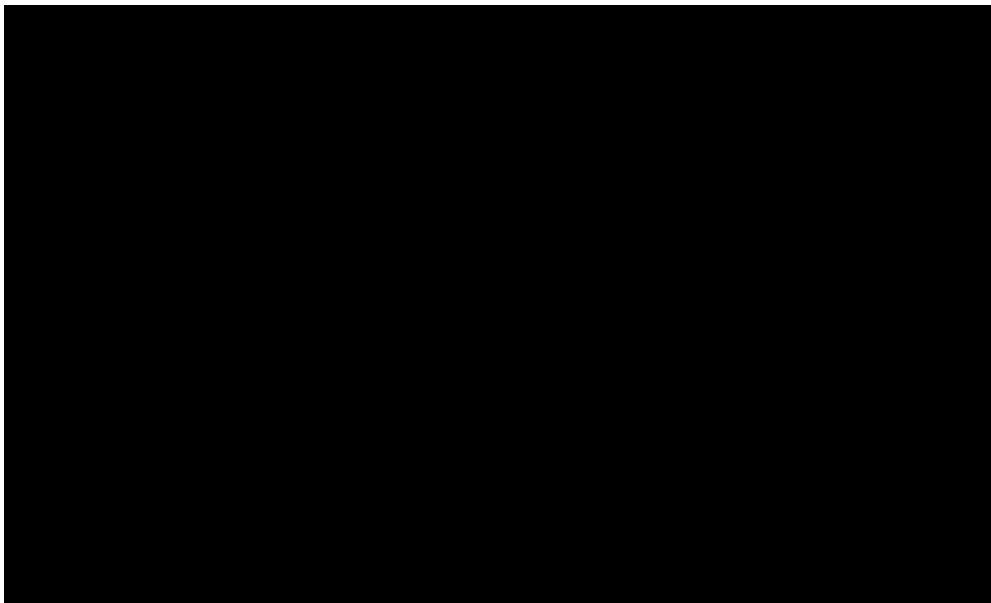


Kuvio 13. Perusanalyysissä käytetyt arviot potilaiden elossaolosta (OS) - tilan D (ei istuvat potilaat) eri hoitovaihtoehdoissa. **BSC:** tukihoito; **Nsn:** nusinerseeni; **AVXS-101:** Zolgensma. **Lähde:** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin Excel-sovellus.

Kaikille mallin tilassa E (jatkuva ventilaatituki) oleville potilaille sovelletaan samaa **kuviossa 14** esitettävää elossaolokäyrää riippumatta siitä, mitä hoitoa he saavat. Lopullinen mallinnettu käyrä perustuu Gregoretin 2013 havaintotutkimuksen tuloksiin (31). Mallinnettu käyrä katkaistaan 16 vuoden kohdalta, joka oli pisin seuranta-aika mallinnuksen perustana olleessa tutkimuksessa.

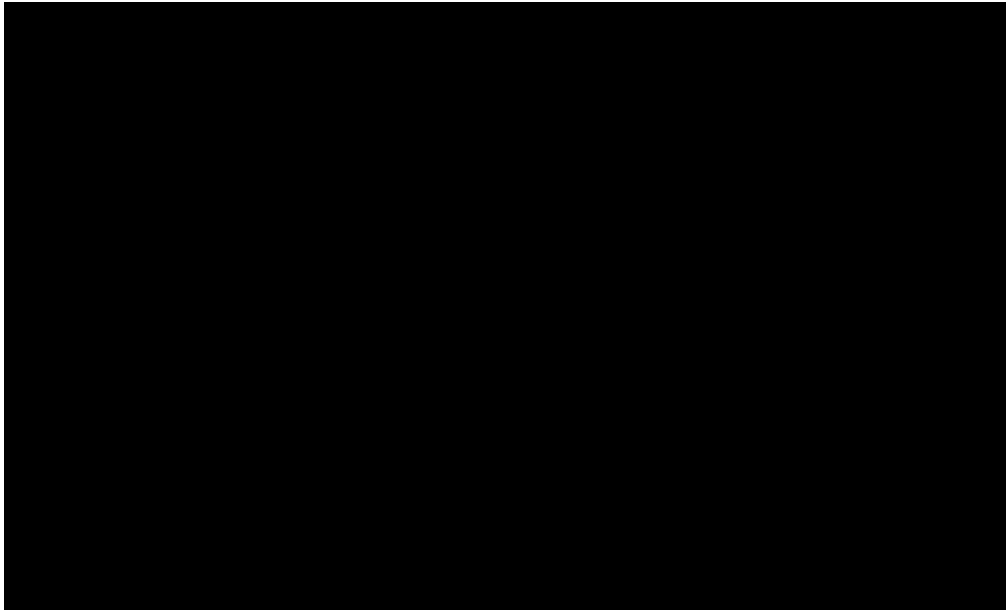


Kuvio 14. Perusanalyysissä käytetyt arviot potilaiden elossaolosta (OS) - **tilan E (jatkuva ventilaatio) kaikki hoitovaihtoehdot**. Lähde: Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin Excel-sovellus.



Kuvio 15. Perusanalyysissä käytetyt arviot potilaiden elossaolosta (OS) ja elossaolosta ennen taudin etenemistä (EFS) - **tilan C potilaat (kyky istua)**. Lähde: Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin Excel-sovellus.

Kuviossa 15 esitetään kokonaiselessaolokäyrät niiden potilaiden osalta, jotka ovat tilassa C (kykenevät istumaan itsenäisesti). Pelkän tukihoidon avulla tätä tilaa ei saavuteta, joten kyseisiä käyriä sovelletaan vain Zolgensman ja nusinerseenin osalta. Zolgensman ja nusinerseenin osalta käyrät ovat miltei identtiset. Mediaani elinaika näillä potilailla oletetaan olevan noin ■ vuotta.



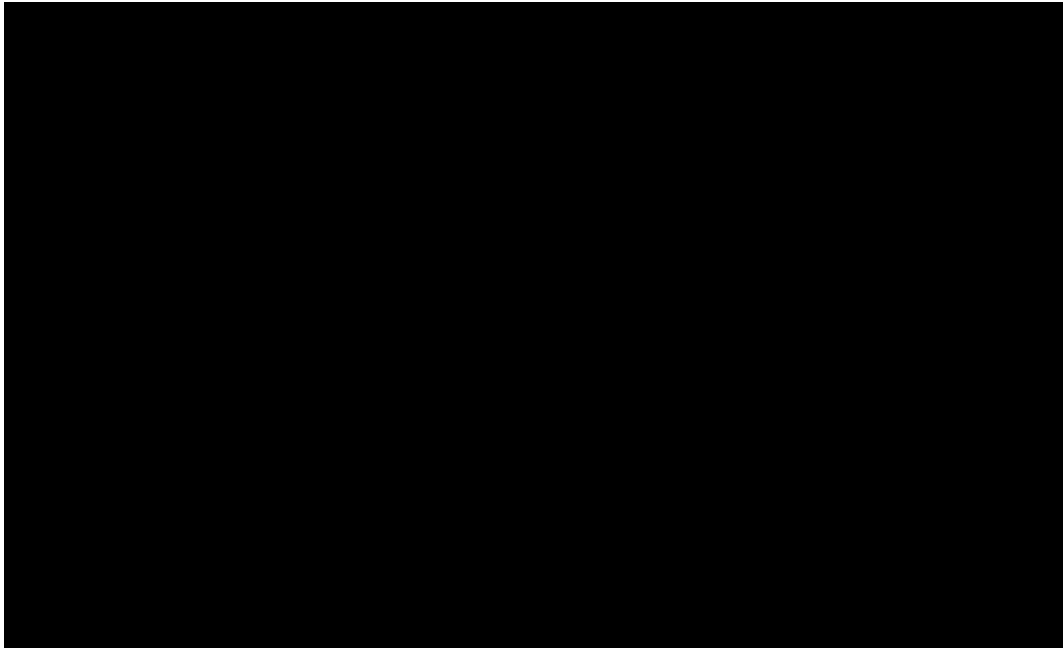
Kuvio 16. Perusanalyysissä käytetyt arviot potilaiden elossaolosta (OS) vuosina. Sininen käyrä kuvaa **tilan A ja B potilaita (kyky kävellä, ja kehitys seuraa terveen lapsen kehitystä)**. Vertailukohtana esitetään myös tilan C potilaita (kyky istua) kuvaava punainen käyrä. Lähde: Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin Excel-sovellus.

Kuviossa 16 esitetään kokonaiselessaolokäyrät niiden potilaiden osalta, jotka saavuttavan tilan A ja B (kykenevät kävelemään ja kehitys seuraa terveen lapsen kehitystä). Tilan B voi myyntiluvan haltijan perusanalyysissä saavuttaa vain Zolgensma-hoitohaarassa. Tilan B saavuttaneet potilaat siirtyvät automaattisesti tilaan A mallin syklissä 9. Toisin sanoen oletetaan, että kävelykyvyn saavuttaneet potilaat seuraavat terveen lapsen kehitystä viiden vuoden iästä alkaen. Koska geeniterapian hoitovaikutus oletetaan pysyväksi, ei myöskään taantumista tapahdu kävelykyvyn saavuttavilla potilailla. Elossaolokäyrä vastaa normaalia elinajanodotetta (Suomen 2018 elinaikatauluihin perustuva käyrä).

4.1.4. Potilasosuuksien kehitys mallin eri tiloissa ajan suhteen

Mallin eri tilojen välillä siirrytään osin **luvussa 4.1.2** kuvattujen sääntöjen mukaan ja tilaan kuolema puolestaan **luvussa 4.1.3** kuvattujen elossaolokäyrien mukaan. Kun edellä mainitut tilasiirtymien säännöt yhdistetään, voidaan tarkastella kuvitteellisen 100 potilaan kohortin avulla potilaiden jakauman kehitystä mallin tilojen välillä ajan suhteen. Potilasosuudet mallin eri tiloissa kehittyvät sängen eri tavoin erilaista hoitoa saavilla potilailla.

Kuviossa 17 esitetään potilaiden jakauma tilojen välillä ajan suhteen Zolgensma-hoitoa saaneiden kohortissa. Zolgensma-hoitoa saaneista potilaista noin 30 % ei saavuta kykyä istua itsenäisesti, vaan jää tilaan D tai E. Tällaisilla potilailla elinaika rajautuu maksimissaan neljään vuoteen **kuvion 13** elinaikakäyrän mukaisesti tai jatkuvaa ventilaatiota saavien osalta **kuvion 14** mukaisesti ■ vuoteen. Tämän jälkeen he siirtyvät tilaan kuollut, mitä kuviossa esittää harmaa alue.

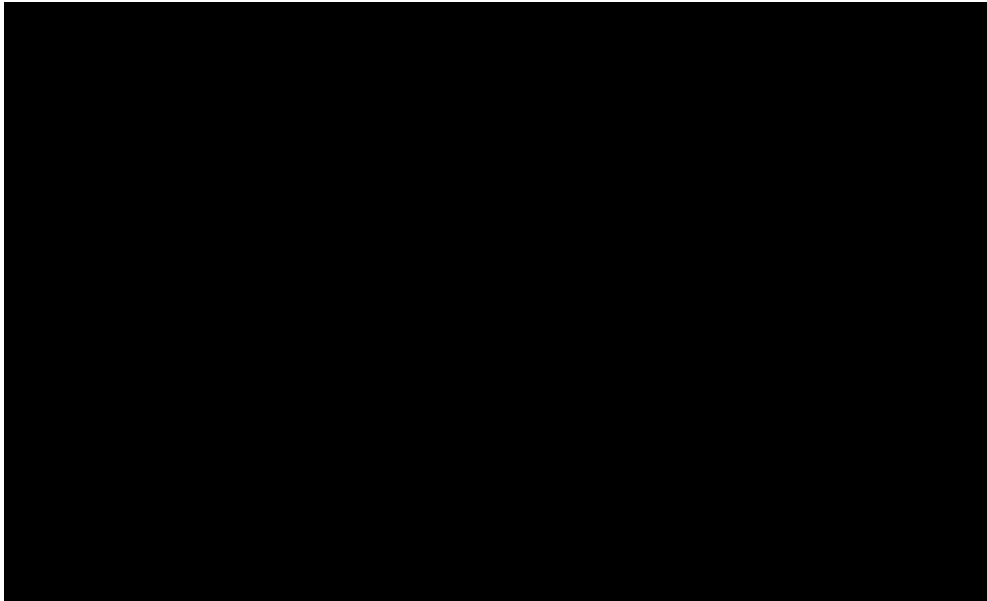


Kuvio 17. Potilasosuuksien kehitys mallin eri tiloissa **Zolgensma-hoitoa** saavien potilaiden kohortissa mallin syklin suhteen. **A** = laajalti terveen lapsen kehitystä seuraava; **B** = itsenäisesti kävelemään kykenevä; **C** = itsenäisesti istumaan kykenevä; **D** = ei istuva; **E** = jatkuvaa ventilaatiotukea tarvitseva. **Lähde:** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin Excel-sovellus.

Loput [redacted] potilaista saavuttavat ensin kyvyn istua itsenäisesti ja siirtyvät tilaan C (vihreä). Edelleen osa näistä potilaista (noin [redacted] kaikista potilaista) saavuttaa kyvyn kävellä itsenäisesti, jolloin he siirtyvät mallin tilaan B (punainen). Mallin tilasta B heidät siirretään edelleen viiden vuoden iässä (sykli 8) tilaan A (sininen). Näille potilaille oletetaan normaaliväestöön verrattava elinaika. C-tilaan siirtyneet potilaat, jotka eivät saavuta kykyä kävellä säilyvät C tilassa kuolemaansa saakka. Aluksi tällaisia potilaita on noin [redacted] kaikista ja heidän määränsä alenee kuviossa 15 esitetyn elinaikakäyrän mukaisesti.

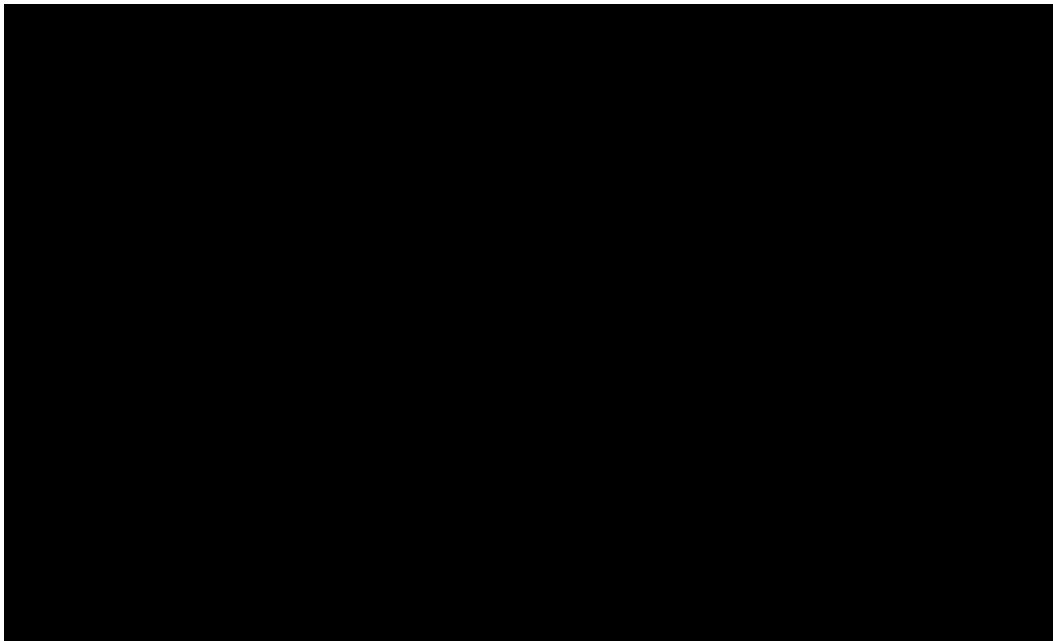
Kuviossa 18 esitetään vastaava mallin nusinerseeni-kohortin osalta. Nusinerseeni-kohortissa ei myyntiluvan haltijan perusanalyyssissä ole lainkaan potilaita, jotka pääsisivät tiloihin A tai B, eli saavuttaisivat kyvyn kävellä. Sen sijaan nusinerseeni-kohortissa esiintyy tiloja Disc E, Disc D ja Disc C. Näillä tiloilla viitataan potilaisiin jotka keskeyttävät (discontinue) nusinerseeni-hoidon olleessaan sitä ennen tilassa E–C. Nusinerseenin keskeyttävät potilaat taantuvat motorisen toimintakyvyn suhteen.

Kuviosta nähdään, että noin kolmannes kohortin kaikista potilaista saavuttaa tilan C, eli kyvyn istua tuetta. Myyntiluvan haltijan perusanalyyssissä oletetaan, että nusinerseeni-hoito lopetaan tapauksessa, jossa potilas joutuu jatkuvan ventilaatiotuen varaan (tilaan E). Kohortin potilaista korkeimmillaan [redacted] joutuu tähän tilaan. Noin kolmasosa kaikista potilaista jää mallin tilaan D (ei istuva). Suurin osa säilyy elossa, kunnes he siirtyvät miltei kerralla tilaan kuollut **kuviossa 13** esitetyn elossaolokäyrän saavuttaessa rajoitetun neljän vuoden ylärajan (sykli 7).



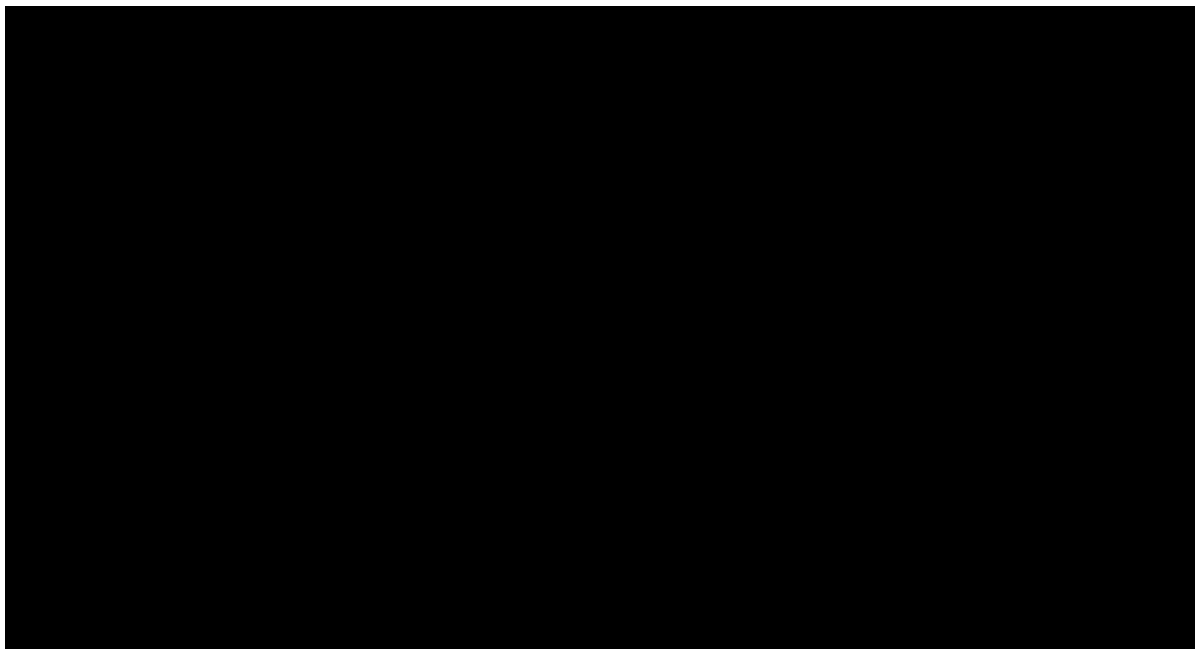
Kuvio 18. Potilasosuuksien kehitys mallin eri tiloissa **nusinerseeni-hoitoa** saavien potilaiden kohortissa mallin syklin suhteen. **C** = itsenäisesti istumaan kykenevä; **D** = ei istuva; **E** = jatkuvaa ventilaatiotukea tarvitseva; **Disc E** = tilassa E nusinerseenin keskeyttänyt; **Disc D** = tilassa D nusinerseenin keskeyttänyt; **Disc C** = tilassa C nusinerseenin keskeyttänyt. **Lähde:** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin Excel-sovellus.

Kuviossa 19 esitetään ylempiä kuvioita vastaavat tiedot pelkkää tukihoitoa saaneen kohortin osalta. Tässä kuviossa ei esiinny muita kuin tiloja D, E ja kuollut. Tilasta D potilaat siirtyvät tilaan kuollut **kuvion 13** tukihoitoa kuvaavan elossaolokäyrän mukaan. Vastaavasti jatkuvan ventilaatiotuen potilaiden (tila E) osalta sovelletaan **kuvion 14** käyrää.



Kuvio 19. Potilasosuuksien kehitys mallin eri tiloissa **pelkkää tukihoitoa** saavien potilaiden kohortissa mallin syklin suhteen. **D** = ei istuva; **E** = jatkuvaa ventilaatiotukea tarvitseva. **Lähde:** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin Excel-sovellus.

Kun mallin pitkän aikavälin tuloksia tutkitaan eri kohorteissa, täytyy huomio keskittää motorista toimintakykyä saavuttaneisiin potilaisiin (tilat C, B ja A). Voidaan ajatella, että kävelevät ja istuvat muodostavat yhdessä potilasjoukon, jolla motorista toimintakykyä saavutetaan hoidon avulla. **Kuviossa 20** esitetään näiden potilaiden osuuden kehitys yhteenlaskettuna sekä Zolgensma että nusinerseeni-kohortin osalta. Havaitaan, että Zolgensman osalta toimintakykyä saavuttavien osuus on noin kaksinkertainen nusinerseeni-kohorttiin verrattuna. Zolgensma-kohortissa myös toimintakykyisten (tilat C, B ja A) osuus pysyy ajan suhteen nusinerseenia korkeammalla johtuen osin kävelykyvyn saavuttaville oletetusta normaalista elinajan odotteesta.



Kuvio 20. Potilasosuuksien kehitys sekä motorista toimintakykyä saavuttaneiden (CBA) että ei saavuttaneiden (DE) ryhmissä sekä Zolgensma- että nusinerseeni-kohorteissa mallin syklin mukaan. Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin Excel-sovellus - Fimean muokkaama laskelma.

4.1.5. Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käyttämät utiliteettiarvot eri terveydentiloille on raportoitu **taulukossa 10**. Valitut arvot perustuvat ICER-instituutin hiljattain toteuttamaan SMA-hoitojen kustannusvaikuttavuutta selvittäneeseen analyysiin (32). Lisäksi hyödynnettiin NICE:n ERG:n (Evidence Review Group) käyttämien kliinisten asiantuntijoiden arvioita.

Taulukko 10. Utiliteettiarvot, joita myyntiluvan haltija käytti kustannusvaikuttavuusmallin eri tiloissa.

	Utiliteetti	Perustelu ja referenssi
Tila E (pysyvä ventilaatiotuki)	■	■
Tila D (ei kykene istumaan itsenäisesti)	■	■
Tila C kykenee istumaan itsenäisesti, mutta ei kävelemään	■	■
Tilat A ja B (kävelee itsenäisesti)	■	■

Kun edellä **luvussa 4.1.4** kuvattua potilaiden mallin eri tiloissa viettämää aikaa painotetaan elämänlaatua kuvaavilla utiliteettiarvoilla, voidaan nähdä, kuinka laatu painotettuja elinvuosia (QALY) kertyy kuvitteelliselle potilaskohortille mallin eri tiloissa. Samalla voidaan verrata eri hoitoaaroja keskenään.

Tarkemmat tulokset esitetään kuvioiden avulla **liitteessä 7**. Kuvioista ilmenee motoristen toimintakykyjen saavuttamisen suuri merkitys laatu painotettujen elinvuosien muodostumiseen. Valtaosa Zolgensma-hoitoaaran laatu painotetuista elinvuosista muodostuu tiloihin C, B ja A (istumaan ja kävelemään kykenevät) päässeille potilaille. Vastaavasti nusinerseeni-haarassa laatu painotetut elinvuodet muodostuvat suurimmaksi osaksi tilaan C pääseville potilaille. Pelkällä tukihoidolla laatu painotettuja elinvuosia muodostuu vain hyvin vähän aktiivihoitoa saaviin haaroihin verrattuna, koska yksikään potilas ei saavuta edes istumiskykyä.

4.2. Resurssien käyttö ja kustannukset

Tarkasteltaessa kustannusvaikuttavuutta terveydenhuollon maksajan näkökulmasta huomioitiin kustannusvaikuttavuusanalyysissä suorat terveydenhuollon kustannukset. Mallissa on mahdollista tarkastella myös laajempaa yhteiskunnallista näkökulmaa.

Lääkekustannukset

Zolgensma-hoito annetaan kertainfuusiona, ja tämän listahinta on 1 945 000 €. Hoito vaatii lisäksi ennen infuusiota annettavan prednisolonin, joka maksaa 17 €.

Nusinerseeni-hoidon annostelu tapahtuu kuusi kertaa ensimmäisenä vuonna ja kolme kertaa vuodessa seuraavina vuosina. Analyysissä käytetty nusinerseenin yksikköhinta on 83 328 €. Sairaalassa annettavien lääkkeiden kustannusten arvioinnissa on käytetty tukkumyyntihintaa.

Myyntiluvan haltijan konsultoiman kliinisen asiantuntijan arvioon perustuen mallissa oletettiin, että nusinerseeni-hoito lopetetaan, jos potilas joutuu jatkuvaan ventilaatioon.

Annostelukustannukset

Infuusiona laskimoon annettavan Zolgensman annostelukustannuksena käytettiin 932 €/annostelu. Nusinerseeni-hoito annostellaan lannepistona selkäydinnesteeseen. Tämän kustannuksena käytettiin 1167–1282 € kerralta potilaan iän mukaan. Varsinaisen lannepistoksen lisäksi mallissa huomioitiin anestesiakustannukset 309 € sekä selkärangan MRI-kuvantamistutkimus 326 € per annostelukerta.

Muut hoitoon liittyvät kustannukset

SMA-taudin vuotuiset hoitokustannukset mallin eri tilojen mukaan esitetään **taulukossa 11**.

Tilan D kustannuksia on arvioitu nykyisten SMA-tyyppin 1 hoidon kustannusten pohjalta. Koska nykyiset SMA-tyyppin 1 potilaat eivät elä tiloja C tai B vastaavasti, on näiden tilojen kustannusten arvioinnin hyödynnetty tyyppin 2 ja tyyppin 3 SMA-potilaiden hoidon kustannuksia. Mallin tilojen A ja B kustannukset oletetaan samoiksi.

Taulukosta nähdään, että kustannukset ovat korkeimmat jatkuvaa ventilaatiotukea tarvitsevien ryhmässä (). Myös tilan D potilailla kustannukset ovat , mistä valtaosa muodostuu sairaalahoitojaksojen kustannuksista. Edelliseen verraten tilassa C vuotuiset kustannukset puolittuvat noin euroon ja tiloissa A ja B putoavat jo euroon.

Taulukko 11. Mallissa käytetyt vuotuiset SMA-tautiin liittyvät kustannukset kustannusvaikuttavuusmallin eri tiloissa.

Kustannuskategoria	E	D	C	B ja A
Peruslääkkeet				
Lääketieteelliset kokeet				
Hoitokäynnit				
Sairaalahoitojaksot				
Ensiapu				
Materiaali				
Yhteensä				

4.3. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.3.1. Perusanalyysi

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulokset on koottu **taulukkoon 12 ja 13**. Perusanalyysi on tehty diskonttaamalla kustannukset ja terveysvaikutukset 3 %:n korolla.

Mallinnuksen perusteella Zolgesma-hoidon lääke- ja terveydentilan liittyvät kustannukset ovat perusanalyysissä noin potilasta kohden. Nusinerseeni-hoidossa vastaavat kustannukset ovat ja pelkällä tukihoidolla noin . Jos mukaan lasketaan myös epäsuoria kustannuksia menetetyistä ansioista, ovat kokonaiskustannukset Zolgensma-hoidossa , nusinerseeni-hoidossa ja tukihoidossa .

Taulukko 12. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulokset Zolgensma-hoidon kustannuksista verrattuna nusinerseeni-hoitoon ja pelkkään tukihoitoon. Kustannukset on diskontattu 3 %:n vuotuisella korolla.

	Zolgensma-hoito	Nusinerseeni-hoito	Pelkkä tukihoido
Kustannukset			
- Lääkkeen hankinta	1 945 000 €	1 915 316 €	0
- Lääkkeen annostelu	████████	████████	
- Terveydentilaan liittyvät kustannukset	████████	████████	████████
- Muut terveydenhoitoon liittyvät kustannukset	████████	████████	████████
- Perheen menetetyt tulot	████████	████████	████████
- Potilaan potentiaaliset tulot	████████	████████	████████
Kustannukset yhteensä			
- Lääke- ja terveydentilakustannukset	████████	████████	████████
- Muut kustannukset yhteensä	████████	████████	████████
Kustannukset yhteensä			
- yhteensä	████████	████████	████████

Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin Excel-sovellus

Taulukko 13. Myyntiluvan haltijan raportoimat inkrementaalisen kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset.

	Lääke- ja terveyteen liittyvät kustannukset	Muut kustannukset	Kustannukset yhteensä (€)	Elinvuodet (ei diskontattu)	Elinvuodet	QALYt (ei diskontattu)	QALYt
Zolgensma	████████	████████	3 226 954	30,517	████████	21,065	10,906
Nusinerseeni	████████	████████	2 869 849	10,301	████████	5,294	3,668
Pelkkä tukihoido	████████	████████	438 678	2,454	████████	0,217	0,211
 Erotus							
Zolgensma vs. nusinerseeni	208 177	148 928	357 105	20,22	9,08	15,77	7,24
Zolgensma vs. tukihoido	2 367 391	420 885	2 788 276	28,06	14,42	20,85	10,69

Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin Excel-sovellus.

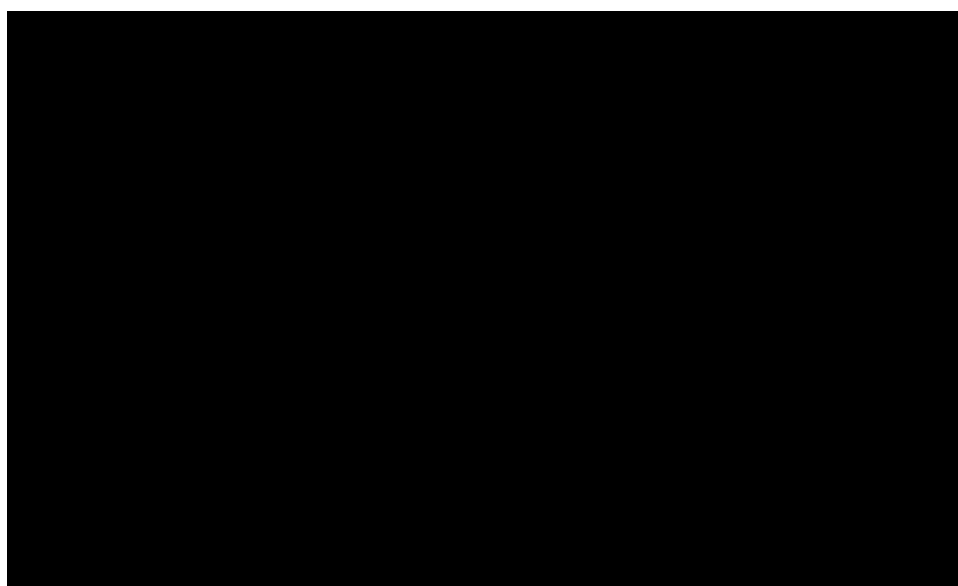
Taulukossa 14 esitetään laskelman lopputuloksena muodostuva Zolgensma-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde tukihoitoon ja nusinerseeni-hoitoon verrattuna maksajan näkökulmasta, jolloin suhteutetaan lääke- ja terveydentilaan liittyvät lisäkustannukset näillä aikaansaataviin laatuainotettuihin lisäelinvuosiin. Nusinerseeni-hoitoon verrattuna Zolgensma-hoidon ICER on 28 764 €/QALY. Vastaavasti pelkkään tukihoitoon verrattuna ICER on 221 362 €/QALY.

Taulukko 14. Myyntiluvan haltijan raportoimat inkrementaalisen kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset.

	ICER	Kustannus per lisäelinvuosi
Zolgensma vs. nusinerseeni	28 764 €	22 922 €
Zolgensma vs. tukihoido	221 362 €	164 219 €

Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin Excel-sovellus.

Kuviossa 21 esitetään laatupainotettujen elinvuosien kertyminen mallin eri tiloissa Zolgensma- ja nusinerseeni-haaroissa, kun kuvitteellisen potilaskohortin koko olisi 100 potilasta. Nähdään, että eniten laatupainotettuja elinvuosia muodostuu tilan C potilaille. Zolgensma-haarassa merkittävä osuus (■■■■■) muodostuu kävelykyvyn saavuttavilla potilailla (tilat A ja B).

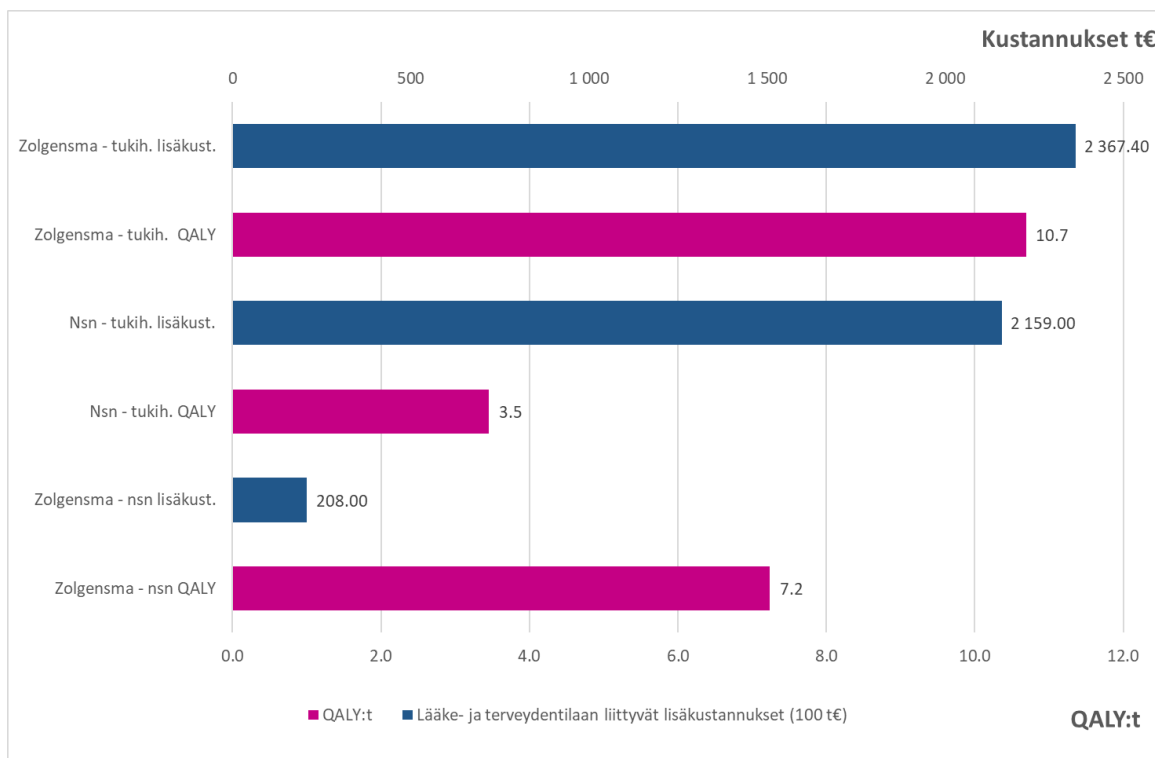


Kuvio 21. Laatupainotettujen lisäelinvuosien kertymä mallissa kuvitteellisessa 100 potilaan kohortissa mallin tilojen mukaan Zolgensma ja nusinerseeni-haarat. Lähde: myyntiluvan haltijan Excel sovellus.

Kuviossa 22 pyritään kiteyttämään perusanalyysin tulokset graafisesti. Ylempi horisontaalinen akseli kuvaa hoitovaihtoehdon lääkkeitä ja suorista terveydenhoitomenoista muodostuvia lisäkustannuksia verrattuna määrättyyn toiseen vaihtoehtoon. Alempi horisontaalinen akseli puolestaan kuvaa vastaavaa vertailua laatupainotettujen elinvuosien osalta. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) saadaan näiden tekijöiden osamääränä.

Zolgensma-hoidosta kertyy potilaskohtaisia (diskontattuja) lisäkustannuksia 2,4 miljoonaa euroa tukihoidon verrattuna. Tällä lisäkustannuksella saadaan aikaan 10,69 (diskontattua) laatupainotettua lisäelinvuotta. Tällöin Zolgensman ICER tukihoidon verrattuna on noin 221 000 €/QALY. Nusinerseeni-hoidon lisäkustannus tukihoidon nähden on perusanalyysissä vastaavasti 2,2 miljoonaa euroa ja tällä saadaan aikaan 3,46 (diskontattua) laatupainotettua lisäelinvuotta. Tällöin nusinerseenin ICER tukihoidon nähden on noin 624 000 €/QALY.

Alimmaisena esitetään Zolgensman vertailu nusinerseeniin. Tällöin lisäkustannukset ovat 208 000 € ja saadut QALY:t ovat 7,2. Tällöin Zolgensman ICER nusinerseeni-hoitoon verrattuna on noin 29 000 €/QALY.



Kuvio 22. Zolgensma ja nusinerseeni-hoitojen lisäkustannukset ja laatuainotetut lisäelinvuodet verrattuna toisiinsa sekä verrattuna pelkkään tukihoitoon. Lähde. Myyntiluvan haltijan Excel sovellus.

4.3.2. Herkkyysanalyysit ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija on tarkastellut kustannusvaikuttavuusanalyysin parametreihin liittyvää epävarmuutta probabilistisen herkkyysanalyysin avulla. Sen tulokset on raportoitu kustannusvaikuttavuustasolla **liitteessä 8**.

Myyntiluvan haltijan raportoimien determinististen herkkyysanalyysien perusteella, kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos (€/QALY) vertailussa nusinerseeniin oli herkkä muutoksille erityisesti sekä Zolgensma- että nusinerseeni-hoidon hankintakustannuksessa. Tarkemmat herkkyysanalyysin tulokset Zolgensma-hoidon vertailusta pelkkään tukihoitoon ovat **liitteessä 9**. Vertailussa pelkkään tukihoitoon oli merkittävin vaikutus muutoksilla Zolgensman hankintahinnassa. Muita merkittäviä tekijöitä olivat malliin tilaan C liittyvä utiliteetti-arvo sekä sairaalahoidon kustannukset tiloissa C ja E.

Myyntiluvan haltija oli tutkinut yhteensä 15 erilaista skenaariota. Näistä esitetään kolmeen eri mallin oletukseen (1. oletus elinajasta istumiskykyisille potilaille, 2. oletus Zolgensman avulla saavutettavasta toimintakyvystä ja 3. luetaan mukaan analyysiin potilaan hoitajalle aiheutuva haitta) kohdistuvan analyysin tulokset. Edelleen oletuksesta 1 esitetään skenaariot a ja b ja oletuksesta 2 skenaariot a–d. Eri skenaariot kuvataan **liitteessä 10** ja näiden analyysien tulokset **liitteissä 11 ja 12**.

Tuloksista havaitaan, että vaihdeltaessa Zolgensma-hoidolla saavutettavaa toimintakykyä, vaihtelee aikaansaatuun diskontattujen laatuainotettujen lisäelinvuosien määrä 10,2–15,3 välillä (perusanalyysissä 10,9). Oletettaessa normaalin väestön elinikä istumiskykyisille

potilaille, kasvaa diskontattujen laatupainotettujen lisäelinvuosien määrä 15,3 vuoteen Zolgensmalla ja nusinerseenilla vastaavasti 4,5 vuoteen alkuperäisestä 3,7 vuodesta. Kuitenkin pidentynyt elinikä johtaa myös kustannusten kasvuun erityisesti mallin nusinerseeni-haarassa.

4.3.3. Oireettomat SMA-potilaat ja SMA tyyppien 2 ja 3 potilaat

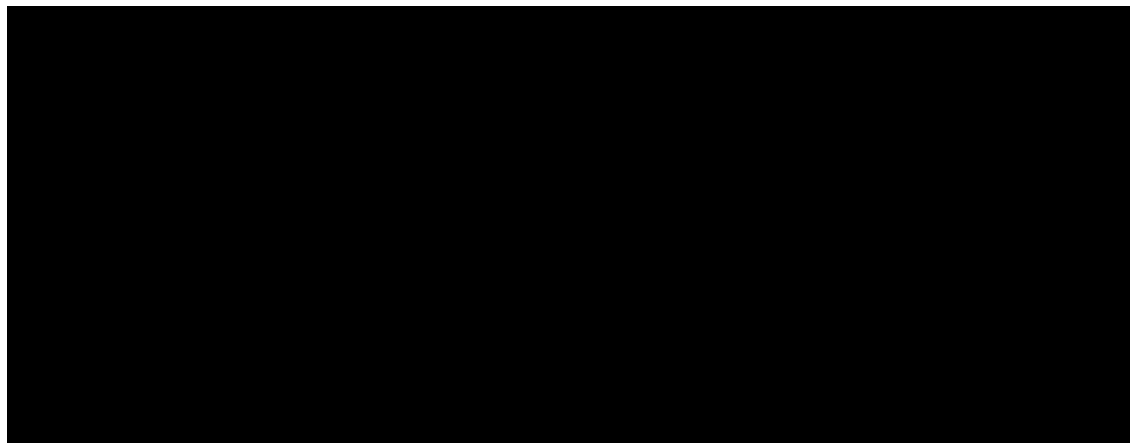
Myyntiluvan haltija analysoi oireettomien SMA-potilaiden ja kliinisen diagnoosin omaavien SMA tyyppien 2 ja 3 potilaita yhtenä ryhmänä, vaikka nämä kliinisesti eroavatkin toisistaan. Edellä kuvattu kustannusvaikuttavuusmalli ei kata näitä potilasryhmiä, joten myyntiluvan haltija esittää erillisen kustannusten minimointilaskelman tälle potilasryhmälle.

Laskelma perustuu myyntiluvan haltijan epäsuoran vertailun yhteydessä tekemään tulkintaan, että nusinerseenin ja Zolgensman teho on samanlainen oireettomien SMA-potilaiden ja SMA tyyppien 2 ja 3 potilaiden ryhmässä (**luku 3.4**). Tämän oletuksen nojalla edellisen kustannusvaikuttavuusmallin kaltainen terveydentilan myötä määräytyvien kustannusten ja terveyshyötyjen arviointi eri tiloissa olevien potilaiden välillä ei olisi tarpeen, koska nämä kustannukset ja hyödyt olisivat yhtenevät vertailun kummassakin haarassa (Zolgensmalla ja nusinerseenilla). Tällöin verrattavaksi jäävät ainoastaan lääke- ja annostelukustannukset, jotka eroavat sen mukaan, kumpaa hoitoa annetaan. Laskelma on tehty olettaen kummallekin lääkkeelle sen listahinta: Zolgensmalle 1 945 000 € ja nusinerseenille 83 328 €/annos.

Taulukossa 15 esitetään myyntiluvan haltijan laskelma siitä, minä monentenako vuonna Zolgensma tulisi nusinerseenia halvemmaksi. Kyseessä on siis tavallaan Zolgensman käyttöönoton takaisinmaksuaikalaskelma ja taulukon luvut ovat vuosia. Taulukon eri sarakkeissa esitetään tulos erilaisilla nusinerseenin alennusprosentteilla. Eri rivit puolestaan kuvaavat erilaisia diskonttokorkokantoja. Esimerkiksi 3 %:n diskonttokorolla takaisinmaksuaika vaihtelee [REDACTED] vuoden välillä nusinerseenin alennuksilla [REDACTED].

Luvuista nähdään, että diskonttokoron kasvattaminen pidentää takaisinmaksuaikaa. Nusinerseenista saatava alennus pidentää Zolgensman takaisinmaksuaikaa. Alennuksen myötä nusinerseenin vuotuiset kustannukset alenevat ja näin tarvitaan enemmän vuosia, jotta koko Zolgensman hinta saadaan katetuksi aikaansaatavilla säästöillä. Diskonttokoron kasvattaminen pienentää nusinerseenin tulevien vuosien käyttökustannuksen merkitystä, mutta Zolgensman kustannuksen tapahtuvat heti ensimmäisenä vuonna, eikä diskonttaus näin vaikuta niihin.

Taulukko 15. Myyntiluvan haltijan tapa kuvata kustannusten minimointia erilaisilla nusinerseenin alennuksilla. Luvut osoittavat ajan vuosina (ns. takaisinmaksuaika), mistä eteenpäin Zolgensman lääke- ja annostelukustannus on nusinerseeni-hoidosta kertyviä lääke- ja annostelukustannuksia pienempi.



Lähde: myyntiluvan haltijan Excel-sovellus.

4.4. Fimean arvio kustannusvaikuttavuudesta

Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi perustuu myyntiluvan haltijan toimittamaan Excel-sovellukseen. Mallissa verrataan Zolgensman, nusinerseenin ja pelkän tukihoidon kustannuksia ja hoitovaikutuksia kuvitteellisessa tyyppin 1 SMA-potilaiden kohortissa. Oireettomille potilaille tai SMA tyyppien 2 ja 3 potilaille ei esitetä varsinaista kustannusvaikuttavuusmallinnusta. Mallin oletuksena on, että potilaan saadessa Zolgensma-hoidon, hän ei saa nusinerseeni-hoitoa tai muuta kenties tulevaisuudessa tarjolla olevaa kallista hoitoa. Pitkän aikavälin seurantatutkimuksesta LT-001 tiedetään merkittävän osan Zolgensman tutkimuspotilaista saaneen lisäksi myös nusinerseeniä. Tällainen hoitokäytäntö johtaisi mallissa esitettyä olennaisesti kalliimpaan hoitoon ja oletettavasti heikompaan Zolgensman kustannusvaikuttavuuteen.

Analyyysin tulosten arviointia

Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on osamäärä hoitohaarakohtaisten lisäkustannusten ja näiden avulla saavutettujen laatupainotettujen lisäelinvuosien (QALY) välillä. Myyntiluvan haltijan perusanalyyssissä esiintyy tilanne, jossa kustannusten erotus Zolgensma- ja nusinerseeni-haarojen välillä on melko pieni (208 177 €) suhteessa kokonaiskustannuksiin (2,4–2,6 miljoonaa €). Erotus laatupainotetuissa elinvuosissa puolestaan on huomattava: perusanalyyssissä erotus Zolgensman hyväksi on diskonttauskin huomioiden 7,24 QALY:a verrattuna nusinerseeniin ja 10,69 QALY:a verrattuna pelkkään tukihoidon. Näillä ehdoilla osamäärä, eli ICER verrattuna nusinerseeniin, muodostuu melko pieneksi (noin 30 000 €).

Pelkkään tukihoidon verrattuna vaadittaisiin mallissa erittäin suuri alennus Zolgensma-hoidon hinnasta, jotta sen ICER saataisiin painettua tyypillisesti sovellettujen maksuhalukkuusrajojen alapuolelle. Sen sijaan nusinerseeniin verrattuna Zolgensma-hoito vaikuttaa mallissa kustannusvaikuttavalta, kun alennuksia ei ole huomioitu. Nämä tulokset kertovat myös siitä, että mallissa nusinerseeni-hoito ei ole kustannusvaikuttavaa listahinnalla. Sen ICER perusanalyyssissä tukihoidon verrattuna on noin 625 000 €/QALY listahinnalla.

ICER-osamäärän osoittajana ovat tutkittavan vaihtoehdon lisäkustannukset verrattuna vaihtoehtoiseen hoitoon. Tässä tapauksessa valtaosa kustannuksista koostuu lääkkeen

hankintakustannuksista sekä mallin Zolgensma- että nusinerseeni-haaroissa. Näin kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin vaikuttavat keskeisesti Zolgensman ja nusinerseenin hankintahinnat. Myyntiluvan haltijan perusanalyysi oli tehty lääkkeiden listahintoja käyttäen. Jos nusinerseenin hinnasta oletetaan saatavan alennusta, huononee Zolgensman kustannusvaikuttavuus perusanalyysiin verrattuna (ICER kasvaa). Vastaavasti Zolgensman kustannusvaikuttavuussuhdetta voidaan parantaa (ICER pienenee) alentamalla Zolgensman hintaa suhteessa nusinerseeniin.

Kliinisten tulosten merkitys kustannusvaikuttavuuteen

Muutettaessa Zolgensma-haarassa lääkkeen tehoa kuvaavia parametreja (eli potilaan kykyä istua tai kävellä), vaikutus kustannuksiin syntyy muiden kuin lääkkeen hankinnasta syntyvien kustannuksien kautta. Oletettaessa lääkkeelle perusanalyysiä parempi teho, lisätään mallissa istumaan tai kävelemään kykenevien potilaiden osuutta perusanalyysiin verraten. Motorisen toimintakyvyn saavuttaminen johtaa vuotuisten terveydenhuoltoon liittyvien kustannusten huomattavaan pienenemiseen, mutta vastaavasti näitä kustannuksia kertyy pidemmältä ajalta potilaiden kohonneen elinajanodotteen myötä. Lopputuloksena diskontatut kokonaiskustannukset eivät muutu merkittävässä määrin.

Jos mallissa on käveleviä ja istuvia potilaita enemmän, kertyy myös laatupainotettuja elinvuosia enemmän. Kliinisiä parametreja mallissa tulee kuitenkin melko radikaalisti muuttaa, jotta muutoksella olisi merkittävä vaikutus analyysin lopputuloksiin. Osin syynä tähän on koko elinajalta kertyvien hyötyjen diskonttaaminen 3 %:n korkokannalla, jolloin muutos diskontatussa arvossa ei ole niin merkittävä kuin ilman diskonttausta lasketussa arvossa.

Jos nusinerseeni-haaraa muokataan siten, että suurempi osuus potilaista saavuttaa istumisen tai kävelykyvyn nusinerseenin avulla, nousee myös potilaiden keskimääräinen eliniän odote. Tämä johtaa nusinerseenin käyttömäärän kasvuun ja suurempiin lääkekustannuksiin. Tällöin vaikutus kohdistuu sekä ICER-osamäärän osoittajaan että nimittäjään, mutta näiden välinen suhde ei välttämättä muutu.

Alennusten merkitys kustannusvaikuttavuuteen

Lääkkeiden hinnoista saatavien alennusten vaikutus ICER:iin esitetään **taulukossa 16**. Taulukossa esitetyt tulokset kuvastavat sitä, kuinka riippuvainen kustannusvaikuttavuusanalyysin lopputulos on vertailtavien hoitojen hinnasta ja niistä mahdollisesti saatavista alennuksista. Edellinen on myös yksi Fimean keskeinen johtopäätös kustannusvaikuttavuusanalyysistä, eikä erillistä Fimean perusanalyysiä esitetä. Huomion arvoista on, että tulokset koskevat kahden SMN2-geenikopion oireisia potilaita (tyypin 1 SMA), sillä kustannusvaikuttavuuden arviointi oireettomille enintään kolmen SMN2-geenikopion potilaille ei tällä hetkellä ole mahdollista.

Taulukko 16. Zolgensman ja nusinerseenin hinnoista saatavien alennusten vaikutus ICER-arvoon (€/QALY). Taulukossa esitetyt luvut ovat Fimean myyntiluvan haltijan sovelluksella laskelmia.

		Zolgensma alennus					
		0 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %
Nusinerseeni alennus	0 %	28 764	1 890	-24 984	-51 858	-78 732	-105 606
	10 %	55 227	28 354	1 480	-25 394	-52 268	-79 142
	20 %	81 691	54 817	27 943	1 070	-25 804	-52 678
	30 %	108 155	81 281	54 407	27 533	659	-26 214
	40 %	134 619	107 745	80 871	53 997	27 123	-249
	50 %	161 082	134 208	107 335	80 461	53 587	26 713

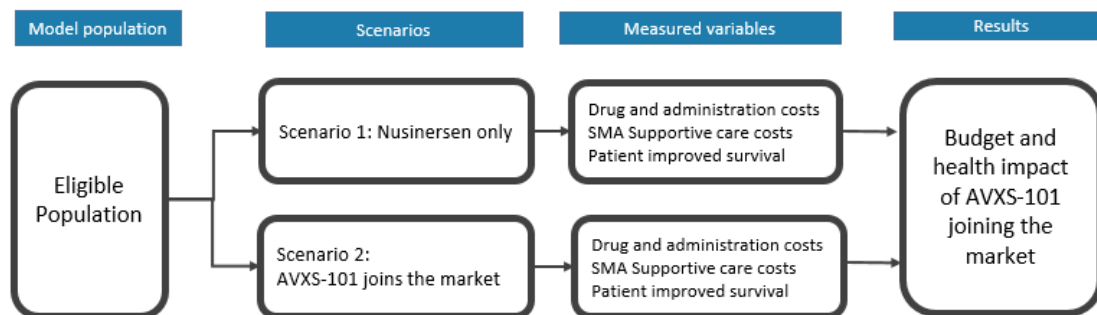
Kustannusvaikuttavuutta voidaan arvioida vain tyypin 1 SMA-potilailla

Kustannusvaikuttavuusmalli kattaa ainoastaan SMA tyypin 1 potilaat, vaikka Zolgensma-hoidon myyntiluvan käyttöaihe on tätä laajempi. Kolme SMN2-geenikopiota johtaa todennäköisesti tyypin 2 tai 3 SMA tautiin. Myyntiluvan haltijan mukaan ei ole mahdollista kattaa tätä potilasjoukkoa tyydyttävästi samalla mallilla, jolla mallinnetaan SMA-tyypin 1 potilaat. Myyntiluvan haltija esittää näiden potilaiden osalta kustannusten minimointimallin, jossa oletetaan Zolgensmalle ja nusinerseenille sama teho näiden potilaiden hoidossa. Mitään Zolgensma-hoidon kustannusvaikuttavuuden arviointiin soveltuvaa tutkimusnäyttöä kolmen SMN2-geenikopion potilasryhmästä ei kuitenkaan ole. Edellisestä johtuen Fimean arviointiryhmä ei pidä **luvussa 4.3.3** esitetyn kustannusten minimointilaskelman taustaoletuksia tutkimusnäyttöön pohjautuvina.

5. Budjettivaikutusanalyysi

5.1. Myyntiluvan haltijan esittämä budjettivaikutusanalyysi

Myyntiluvan haltija toimitti osana submissiotaan Fimealle myös budjettivaikutusanalyysin. Mallissa arvioidaan Zolgensman mahdollisen käyttöönoton aiheuttamaa budjettivaikutusta verrattuna tilanteeseen, jossa vain nusinerseeni olisi käytössä SMA-potilaiden hoidossa Suomessa. Tässä analyysissä kustannuksia ei diskontata. Mallin rakenne esitetään **kuviossa 24**.



Kuvio 23. Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysin rakenne. **Lähde.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti (29).

Zolgensman käyttöaihe kattaa SMA-potilaat, joilla on enintään kolme SMN2-geenin kopiota. Feldkötterin mukaan 82 %:lla tyyppin 2 SMA-potilaista ja 50 %:lla SMA-tyypin 3 potilaista on kolme SMN2-geenin kopiota (3). Käyttöaiheessa ei tarkemmin rajata potilaiden ikää, ja annostus kuvataan valmisteyhteenvedossa 21 kg:n painoiselle potilaalle asti (11).

Myyntiluvan haltija ennakoi Zolgensman käytön kohdistuvan sekä uusiin että jo diagnosoituihin SMA-potilaisiin. Uusia potilaita ennakoidaan olevan 3–4 vuosittain kussakin SMA:n alatyyppissä. Kuitenkin myös osan sellaisista potilaista, jotka nykyisellään saavat nusinerseeni-hoitoa, ennakoidaan vaihtavan Zolgensma-hoitoon. Tällaista on havaittu tapahtuvan ainakin USA:n kliinisessä käytännössä (20).

Myyntiluvan haltija arvio potilasmäärästä SMA-taudin tyyppin mukaan on kuvattu **taulukossa 17**. Taulukon kunkin solun ensimmäinen numero kuvaa Zolgensma-hoitoa saavien määrää ja jälkimmäinen numero nusinerseeni-hoitoa saavien arvioitua määrää kunkin tyyppisessä taudissa. Potilaiden kokonaismäärä saadaan laskemalla edelliset luvut yhteen.

Potilasmääräarvioon on päädytty oletuksella, että kaikki SMA-potilaat saavat Suomessa aktiivihoidon (Zolgensma tai nusinerseeni). Lisäksi oletetaan hoitojen jakautuvan siten, että ■■■■■ uusista ja ■■■■■ nykyisistä (nusinerseeni-hoitoa saavista) käyttöaiheen mukaisista SMA-potilaista hoidettaisiin jatkossa Zolgensmalla, jos lääke päädytään ottamaan käyttöön. Myyntiluvan haltija arvioi AAV9-virusvektorin vasta-aineita löytyvän ■■■■■:lla potilaista, ja nämä jäävät Zolgensma-hoidon ulkopuolelle. Taulukosta nähdään, että yli puolet arvioiduista Zolgensma-hoitoa saavista potilaista on SMA-tyyppejä 2 tai 3 (29).

Taulukko 17. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä vuosina 1–6 Zolgensman käyttönotosta (Zolgensma-potilaat/ nusinerseeni-potilaat)

	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 3	Vuosi 4	Vuosi 5	Vuosi 6
Tyyppin 1 SMA	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Tyyppin 2 SMA	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Tyyppin 3 SMA	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Yhteensä	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Budjettivaikutus lasketaan vertaamalla lääkkeiden hankinta- ja käyttökustannuksia tilanteessa, jossa **taulukon 17** mukainen potilasmäärä hoidetaan Zolgensmalla, sellaiseen tilanteeseen, jossa kaikki potilaat hoidettaisiin nusinerseenilla. Laskelma on tehty olettaen kummallekin lääkkeelle sen listahinta: Zolgensmalle 1 945 000 € ja nusinerseenille 83 328 €/annos. Lisäksi lääkkeen annostelu- ja käyttökustannukseksi oletetaan 932 € kertakustannus Zolgensmalle ja nusinerseenin kohdalla 10 812 € ensimmäisenä vuonna ja 5 406 € vuodessa seuraavina vuosina. Muita SMA-taudin hoitoon liittyviä kustannuksia ei ole huomioitu.

Kustannukset vuosille 1–10 esitetään **liitteessä 13** vaihtoehdolle, jossa Zolgensmaa ei oteta käyttöön ja **liitteessä 14** vaihtoehdolle, jossa Zolgensma otetaan käyttöön edellä kuvatuilla oletuksilla. **Taulukossa 18** esitetään edellisten vaihtoehtojen kustannusten erotuksena muodostuva myyntiluvan haltijan arvio Zolgensma-hoidon käyttönoton budjettivaikutuksesta vuosille 1–10. Taulukosta nähdään, että otettaessa Zolgensma käyttöön, kasvavat kustannukset viitenä ensimmäisenä vuonna. Tästä eteenpäin kustannukset pienenevät myyntiluvan haltijan analyysissä.

Taulukko 18. Myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta vuosina 1–10, jos Zolgensma-hoito otetaan käyttöön myyntiluvan mukaisessa käyttöaiheessa Suomessa

	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 3	Vuosi 4	Vuosi 5
Tyyppin 1 SMA	██████	██████	██████	██████	██████
Tyyppin 2 SMA	██████	██████	██████	██████	██████
Tyyppin 3 SMA	██████	██████	██████	██████	██████
Yhteensä	██████	██████	██████	██████	██████
	Vuosi 6	Vuosi 7	Vuosi 8	Vuosi 9	Vuosi 10
Tyyppin 1 SMA	██████	██████	██████	██████	██████
Tyyppin 2 SMA	██████	██████	██████	██████	██████
Tyyppin 3 SMA	██████	██████	██████	██████	██████
Yhteensä	██████	██████	██████	██████	██████

5.2. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysiin liittyen

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysissä, ei oleteta potilaille lainkaan kuolleisuutta tai nusinerseeni-hoidon lopettamista muista syistä, vaan potilasmäärä siirtyy sellaisenaan seuraavalle vuodelle. Tämä valinta lisää laskennallisia kustannuksia nusinerseenin osalta reaali maailmaan nähden. Zolgensman osalta koko kustannus aiheutuu heti hoidon alussa, eikä kuolleisuudella näin ole vaikutusta siihen reaali maailmassakaan.

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysi sisältää sekä oireiset että oireettomat SMA-tyyppien 1–3 potilaat. Koska toistaiseksi ei ole olemassa tutkimusnäyttöä koskien tyyppien 2 ja 3 potilaita, Fimea ei pidä realistisena, että Zolgensman käyttö laajenisi tähän potilasryhmään. Toisaalta myöskään oireettomien potilaiden seulonnan kriteerit eivät ole täsmentyneet, eikä kaikkia vastasyntyneitä toistaiseksi seulota kyseisen taudin suhteen.

Vertailu suoritetaan lääkkeiden listahinnoilla, mikä ei huomioi mahdollisia alennuksia nusinerseenin tai Zolgensman hankinnassa. Lääkkeen todellisella hinnalla on suuri vaikutus laskennalliseen budjettivaikutukseen ja siihen, muodostuuko Zolgensman käyttöönnotosta mahdollista laskennallista säästöä pitkällä aikavälillä vai ei.

Myyntiluvan haltijan arvioima budjettivaikutus vuosilta 1–10 yhteensä on noin yhden miljoonan euron säästö lääkkeiden listahinnoilla, joka saavutettaisiin ottamalla Zolgensma käyttöön. Jos sen sijaan nusinerseenin listahinnasta saadaan 20 %:n alennus, on Zolgensman käyttöönnoton budjettivaikutus myyntiluvan haltijan mallissa noin 18 miljoonan euron lisäkustannus kymmeneltä vuodelta. Alennuksen ollessa 40 % kasvaa budjettivaikutus kymmenen vuoden ajalta 37,5 miljoonaan euroon. Näin pitkällä aikavälillä budjettivaikutusten arviointi on joka tapauksessa epävarmaa lähestymistavasta riippumatta.

5.3. Fimean laskelma budjettivaikutuksesta

Fimea esittää myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen vaihtoehdoisen budjettivaikutuslaskelman, jossa Zolgensman käyttö rajautuu uusille tyyppin 1 SMA-potilaille, johtuen siitä, että näyttöä muiden potilasryhmien osalta ei juurikaan ole. Tässä mallissa oletetaan myös, ettei jo menossa olevaa nusinerseeni-hoitoa vaihdeta Zolgensmaan.

Fimean laskelmassa kolme uutta tyyppin 1 SMA-potilasta vuosittain hoidetaan joko Zolgensmalla tai nusinerseenillä. Zolgensman lääke- ja annostelukustannukset vaihtoehdossa, jossa Zolgensma otettaisiin käyttöön uusille SMA 1 potilaille, olisivat tällöin vuosittain vakiot 5,8 miljoonaa euroa vuodessa. Vaihtoehdossa, jossa Zolgensmaa ei oteta käyttöön ja uudet SMA tyyppin 1 potilaat saisivat jatkossakin nusinerseeni-hoitoa, kasvaisivat vuotuiset uusien potilaiden hoidosta syntyvät nusinerseenin lääke- ja annostelukustannukset 1,5 miljoonasta 8,2 miljoonaan euroon kymmenessä vuodessa. Tässäkin on yksinkertaista oletettu, ettei aloitettava nusinerseeni-hoito keskeydy yhdeltäkään sen aloittavalta potilaalta koko tarkastelujaksolla. Eri vaihtoehtojen kustannusten erotuksena muodostuva budjettivaikutus vuosilta 1–10 esitetään **taulukossa 19**.

Zolgensman käyttöönnotto aiheuttaisi lisäkustannuksia ensimmäisenä kuutena vuonna ja tämän jälkeen sen vaihtoehdon kustannukset olisivat pienemmät kuin nusinerseenillä. Diskonttaamaton kokonaisbudjettivaikutus ensimmäiseltä kymmeneltä vuodelta olisi, että Zolgensman käyttöönnotto aiheuttaisi 8,6 miljoonan euron lisäkustannuksen, eli keskimäärin 860 000 euroa vuodessa. Nusinerseenin hinnasta saatava alennus lisää budjettivaikutuksen suuruutta niin, että 40 % alennuksella listahinnasta budjettivaikutus olisi 28 miljoonaa kymmeneltä vuodelta ja 20 % alennuksella 18 miljoonaa euroa.

Taulukko 19. Fimean arvio budjettivaikutuksesta vuosina 1–10, jos Zolgensma-hoito otetaan käyttöön uusilla tyypin 1 SMA-potilailla Suomessa.

	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 3	Vuosi 4	Vuosi 5
Tyypin 1 SMA	4 305 545 €	3 539 375 €	2 773 205 €	2 007 035 €	1 240 865 €
Tyypin 2 SMA	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Tyypin 3 SMA	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Yhteensä	4 305 545 €	3 539 375 €	2 773 205 €	2 007 035 €	1 240 865 €
	Vuosi 6	Vuosi 7	Vuosi 8	Vuosi 9	Vuosi 10
Tyypin 1 SMA	474 695 €	-291 476 €	-1 057 646 €	-1 823 816 €	-2 589 986 €
Tyypin 2 SMA	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Tyypin 3 SMA	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Yhteensä	474 695 €	-291 476 €	-1 057 646 €	-1 823 816 €	-2 589 986 €

7. Johtopäätökset

Zolgensma on geeniterapiahoito, joka sisältää vain yhden infuusion. Hoidon listahinta 1 945 000 €. Kustannukset hoidon käytöstä syntyvät etupainotteisesti verrattuna jatkuviin hoitoihin. Zolgensman on kliinisissä tutkimuksissa osoitettu parantavan ventilaatiosta vapaata elossaoloaikaa ja motorista toimintakykyä tukihoidon verrattuna tyyppin 1 SMA-potilailla, joilla on kaksi SMN2-geenin kopiota.

Perustavanlaatuisen hankaluus Zolgensman hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnissa liittyy siihen, että Zolgensman myyntiluvan mukainen käyttöaihe kattaa tavallaan kolme eri potilasryhmää:

1. tyyppin 1 SMA-potilaat, joilla kliininen on diagnoosi (oireisia)
2. oireettomat potilaat, joille geenitestin (enintään kolme SMN2-geenin kopiota) perusteella on odotettavissa SMA-taudin puhkeaminen.
3. tyyppin 2 ja 3 SMA-potilaat, joilla on kliininen diagnoosi (oireisia) ja enintään kolme SMN2-geenikopiota.

Edelleen ryhmä 2 sisältää kahdenlaisia potilaita, joiden välillä taudin ennuste eroaa huomattavasti: A. kahden SMN2-geenikopion potilaat ja B. kolmen SMN2-geenikopion potilaat. Ensin mainitun luokan A potilailla kehittyy hyvin todennäköisesti tyyppin 1 SMA-tauti. Luokan B potilailla tauti on kuitenkin todennäköisesti SMA-tyyppiä 2 tai 3.

Tutkimusnäyttö rajautuu pääosin tyyppin 1 SMA-potilaisiin, joilla on tuore kliininen diagnoosi

Tutkimusnäyttöä Zolgensman tehosta on kuitenkin toistaiseksi lähinnä vain oireisilta kahden SMN2-kopion potilailta, eli ryhmää 1 koskien. Oireettomia potilaita koskien on meneillään oleva tutkimus, joka kuitenkin on siinä määrin keskeneräinen, ettei tulosta oikein voi verrata esimerkiksi nusinerseenin hoitotuloksiin. Ryhmän 3 osalta kliinistä tutkimusnäyttöä ei ole, eikä tällaista tutkimustakaan tiettävästi ole meneillään. Edellisten rajoitteiden ohella Zolgensman hoidollisia vaikutuksia ei ole tutkittu potilailla, jotka ovat jo saaneet nusinerseenia.

Myyntilupa-arvioinnissa oletetaan, että kahden SMN2-geenikopion potilailla saadut tulokset voidaan ekstrapoloida kolmen SMN2-geenikopion potilaille. Tämä oletus perustuu siihen, että Zolgensman-hoidon hyötyjen ja haittojen välinen suhde on suotuisa kahden SMN2-geenikopion potilailla. Valmiita tutkimuksia Zolgensman vaikutuksista kolmen SMN2-geenikopion potilaista ei kuitenkaan ole. Lisäksi myyntilupa-arviossa ei kuitenkaan verrata Zolgensman tehoa nusinerseeniin tässä potilasryhmässä tai pohdita lääkkeen käyttöönoton kannattavuutta, kun myös kustannukset huomioidaan.

Kustannusvaikuttavuuden arviointi on mahdollista vain potilailla, joilla on kliinisesti diagnosoitu tyyppin 1 SMA

Kustannusvaikuttavuutta on arvioitu ryhmän 1 osalta, eli oireisten tyyppin 1 SMA-potilailla. Muiden käyttöaiheen mukaisten potilasryhmien osalta kustannusvaikuttavuuden arviointi ei tietopuutteista johtuen ole realistisesti mahdollista. Tyyppin 1 SMA-potilaiden osalta Zolgensma-hoidon kustannusvaikuttavuus riippuu ensisijaisesti sen sekä vertailuhoidon (nusinerseeni) hinnoista.

Käyttöönottoon liittyviä merkittäviä kysymyksiä, joihin ei voida tutkimusnäytön avulla vastata

- missä vaiheessa Zolgensma-hoidolla saavutettu hoitovaste tulisi arvioida eri potilasryhmissä, ja mitä tulisi tehdä, mikäli riittävää hoitovastetta ei ole hoidolla saavutettu?
- tulisiko jo nusinerseeni-hoidossa oleville tyyppin 1 ja 2 SMA-potilaille antaa Zolgensma-hoitoa, ja jos kyllä, niin millaisin kriteerein?
- millainen on Zolgensmalla hoidettujen eri tyyppisten potilasryhmien pidemmän aikavälin ennuste?

Johtopäätös: Tutkimusnäyttöön pohjautuen Zolgensman käyttöönottoa tulisi harkita ensisijaisesti tyyppin 1 SMA:n potilailla, joilla on kliininen diagnoosi ennen kuuden kuukauden ikää. Mikäli käyttöönottoa muissa potilasryhmissä harkitaan, haasteeksi muodostuu tutkimusnäytön puute, vastasyntyneiden seulontaan liittyvät linjaukset sekä

Lähteet

1. Kolb SJKT. Spinal muscular atrophy: a timely review. 2011;Arch Neurol (68(8): 979-984.).
2. Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfano LN, Shell R, Church KR, et al. AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. Journal of Neuromuscular Diseases. 2019;6:307-17.
3. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. American journal of human genetics. 2002;70(2):358-68.
4. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):124.
5. EPAR. Assessment report Zolgensma. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020.
6. R.S. F. Respiratory muscle function in infants with spinal muscular atrophy type I. Pediatric Pulmonology. 2014;49(12):1234-42.
7. EMA. Valmisteyhteenveto - Spinraza. 2017.
8. U. H, V. K, A. L, T. O. NUSINERSEENI SPINAALISEN LIHASATROFIAN HOIDOSSA - Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea; 2017.
9. Palveluvalikoima. Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio ja perusteet neuvostolle suosituksen antamiseksi. Aihe: NUSINERSEENI SMA-TAUDIN HOIDOSSA. In: terveysministeriö S-j, editor. STM038:00/20172018.
10. Palveluvalikoima. Terveystuon palveluvalikoimaneuvoston suositus - 'Nusinerseeni-jatkohoidon kriteerit'. 2019.
11. EMA. Valmisteyhteenveto Zolgensma. 2020.
12. J. K. Kliinisen asiantuntijan näkemys. 2020.
13. Alfano LL, Al-Zaidy S, ym. "AVXS-101 phase 1 gene replacement therapy clinical trial in SMA type 1: patients treated early with the proposed therapeutic dose were able to sit unassisted at a younger age. Oral presentation at: the 70th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. 2018.
14. Avexis. Horizon Scanning material: AVXS-101 Meeting with FIMEA May 27th 2019 (Confidential). 2019.
15. Valmisteyhteenveto Zolgensma. 2020.
16. ClinicalTrials.gov. Long-term Follow-up Study of Patients Receiving Onasemnogene Abeparvovec-xioi 2020 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04042025>].
17. ClinicalTrials.gov. Long-Term Follow-up Study for Patients From AVXS-101-CL-101 (START). 2020.
18. ClinicalTrials.gov. Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE-EU) 2020 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03461289>].
19. ClinicalTrials.gov. Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Abeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (SPR1NT) 2020 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03505099>].
20. Avexis. Background and clinical dossier Finland. 2020.
21. Agency EM. Zolgensma Assessment report. 2020. Contract No.: EMA/200482/2020.
22. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. New England Journal of Medicine. 2017;377(18):1723-32.
23. Castro D, Finkel RS, Farrar MA, Tulinius M, Krossschell KJ, Saito K, et al. Nusinersen in Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: Results from Longer-term Treatment from the Open-label SHINE Extension Study (1640). Neurology. 2020;94(15 Supplement):1640.
24. NICE. Single Technology Appraisal. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [ID1069]. Appraisal Consultation Document Committee Papers. 2018.

25. IQWiG. Neugeborenencreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie. 2020. Contract No.: S18-02.
26. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(11):842-56.
27. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(3):208-15.
28. 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. *Journal of market access & health policy*. 2019;7(1):1601484-.
29. Avexis. Zolgensma (onasemnogene abeparvocec) for treating spinal muscular atrophy in Finland – Economics chapter. 2020.
30. Neugeborenencreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.; 2020.
31. Gregoretti C, G. Ottonello, M. B. Chiarini Testa, C. Mastella, L. Rava, E. Bignamini, A. Veljkovic ja R. Cutrera. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics*. 2013;131(5).
32. Spinraza® and Zolgensma ® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value. Draft evidence report.; 2019.

Liitteet

Liite 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista (17.9.2020)

Maa (organisaatio)	Arvioinnin tila	Lähde
Yhdysvallat (ICER)	Valmistunut ja julkaistu 3.4.2019	https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/07/ICER SMA Final Evidence Report_052419.pdf
Englanti ja Wales (NICE)	Arviointi meneillään	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10026
Kanada (CADTH)	Arvioitavana - valmistuu marraskuun 2020 lopussa	https://www.cadth.ca/onasemnogene-abeparvovec
Ruotsi (TLV, Janusinfo)	Arviointi meneillään	https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/page/aende-halsoekonomiska-bedomningar.html
Norja (Nye Metoder)	NoMa tekee nopean arvioinnin	https://nyemetoder.no/metoder/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma

Liite 2. Tutkimuksen CL-303 kelpoisuuskriteerit

Main inclusion criteria:

1. Patients with SMA Type 1 as determined by the following features: a. Diagnosis of SMA based on gene mutation analysis with bi-allelic SMN1 mutations (deletion or point mutations) and 1 or 2 copies of SMN2 (inclusive of the known SMN2 gene modifier mutation (c.859G>C)).
2. The first three patients enrolled must meet the criteria for the Intent-To-Treat population (see statistical analysis section).
3. Patients must be < 6 months (< 180 days) of age at the time of Zolgensma infusion.
4. Patients must have a swallowing evaluation test performed prior to administration of gene replacement therapy.

Main exclusion criteria:

1. Previous, planned or expected scoliosis repair surgery/procedure during the study assessment period.
2. Pulse oximetry < 96% saturation at screening while the patient is awake or asleep without any supplemental oxygen or respiratory support, or for altitudes > 1000 m, oxygen saturation < 92% awake or asleep without any supplemental oxygen or respiratory support. Pulse oximetry saturation may decrease to < 96% after screening provided that the saturation does not decrease by ≥ 4 percentage points.
3. Tracheostomy or current use or requirement of non-invasive ventilatory support averaging ≥ 6 hours/day over the 7 days prior to the screening visit; or ≥ 6 hours/day on average during the screening period or requiring ventilatory support while awake over the 7 days prior to screening or at any point during the screening period prior to dosing.
4. Patients with signs of aspiration/inability to tolerate non-thickened liquids based on a formal swallowing test performed as part of screening. Patients with a gastrostomy tube who pass the swallowing test will be allowed to enrol in the study.

Lähde: EPAR-arviointiraportti, onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) julkaistu: 26.3.2020.

Liite 3. Tutkimuksen CL-101 kelpoisuuskriteerit

Main inclusion Criteria:

- Bi-allelic SMN1 gene mutations (deletion or point mutation) with 2 copies of SMN2 and excluding the c.859G>C modification in exon 7
- Patients 6 months and younger with disease onset up to 6 months of age.
- Hypotonia by clinical evaluation with delay in motor skills, poor head control, round shoulder posture, and hypermobility of joints.

Main exclusion criteria:

1. Patients with antibody to adeno-associated virus serotype 9 (anti-AAV9) titres >1:50 as determined by enzyme-linked immunosorbent assay binding immunoassay.
2. Patient with signs of aspiration based on a swallowing test and unwilling to use an alternative method to oral feeding.

The study included 2 sequential dosing cohorts:

- Cohort 1 (low dose): 6.7E13 vg/kg (3 patients)
- Cohort 2: 2.0E14 vg/kg (12 patients)

Liite 4. Yhteenveto CL-101 ja CL-303-tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden ominaispiirteistä. Lähde: EPAR 2020

	CL-101 (kohortit 1 ja 2 yhteensä)	CL-303
	n = 15	n = 22
Ikä hoidon antamishetkellä, kk		
keskiarvo / mediaani	4,0 / 4,1	3,73 / 3,50
Vaihteluväli	0,9 - 7,9	0,5 - 5,9
Paino, kg		
keskiarvo / mediaani	5,9 / -	5,82 / 5,80
Vaihteluväli		3,9 - 7,5
Sukupuoli, n (%)		
Mies	6 (40)	10 (45,5)
Nainen	9 (60)	12 (54,5)
Rotu, n (%)		
valkoihoinen	14 (93,3)	11 (50)
musta tai afroamerikkalainen		3 (13,6)
aasialainen		2 (9,1)
muu	1 (6,7)	6 (27,3)
Ikä oireiden ilmaantuessa, kk		
keskiarvo	1,5	NAV
Hengityksen tuen tarve lähtötilanteessa, n (%)		
Kyllä	5 (33,3)	0 (0)
Ei	10 (66,7)	22 (100)
Kyky niellä ohutta nestettä, n (%)		
Kyllä	4 (26,7)	22 (100)
Ei	11 (73,3)	0 (0)
Ei-oraalisen ravinnon annon tarve, n (%)		
Kyllä	8 (53,3)	0 (0)
Ei	7 (46,7)	22 (100)
CHOP-INTEND pisteet lähtötilanteessa,		
keskiarvo / mediaani	-	32 / 33,5
vaihteluväli	6 - 50	17 - 52

Liite 5. Yhteenveto epäsuoran vertailun tutkimusten potilaiden ominaispiirteistä. **Lähde:** myyntiluvan haltijan epäsuora vertailu

	Zolgensma			Nusinerseni	
	CL-101 - kohortti 2	CL-303	Yhdistetty aineisto	ENDEAR- alaryhmä - oireiden kesto max 12 viikkoa	Endear ITT
	n = 12	n = 22	██████	n = 34	n = 80
Tyttöjä, n (%)	7 (58)	12 (55)	██████	18 (53)	43 (54)
Ikä oireiden ilmaantuessa	5,6 (0–12)	8,2 (0– 17,4)	██████	6** (3–18)	7,9 (2–18)
Ikä geenitestin tuloksen tullessa, viikkoa, ka (vaihteluväli)	8,6 (0–19,4)	9,1 (2,2– 17,4)	██████	9** (0–22)	12,6 (0–29)
Ikä ensimmäisen hoidon antohetkellä, viikkoa, ka (vaihteluväli)	14,8 (3,9– 34,3)	16,1 (2,2– 25,6)	██████	16 (7–34)	23,3 (7,4–34,6)
Keskipaino, kg (vaihteluväli)	5,7 (3,6–8,4)	5,8 (3,9– 7,5)	██████	NR	NR
CHOP-INTEND pisteet lähtötilanteessa	28,3 (12–50)	32,0 (18– 52)	██████	NR	26,6 (8,1*)
Tuettu ravinnonanto, n (%)	5 (41,7)	0 (0)	██████	NR	7 (9)
Avustettu ventilaatio, n (%)	2 (17)	0 (0)	██████	NR	21 (26)

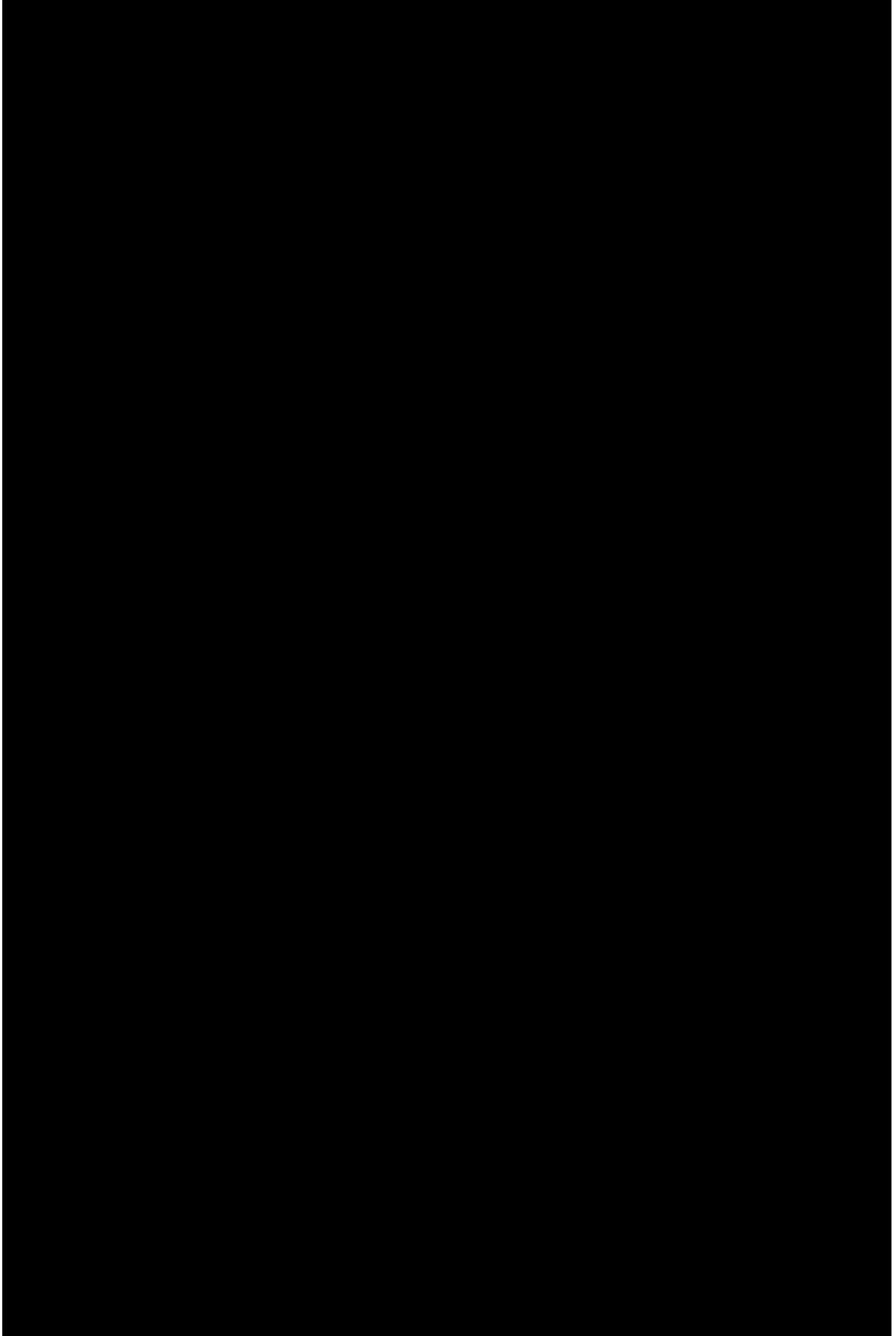
* keskihajonta, ** mediaaniarvo

Liite 6. Potilaiden toimintakyky kustannusvaikuttavuusmallin eri tiloissa

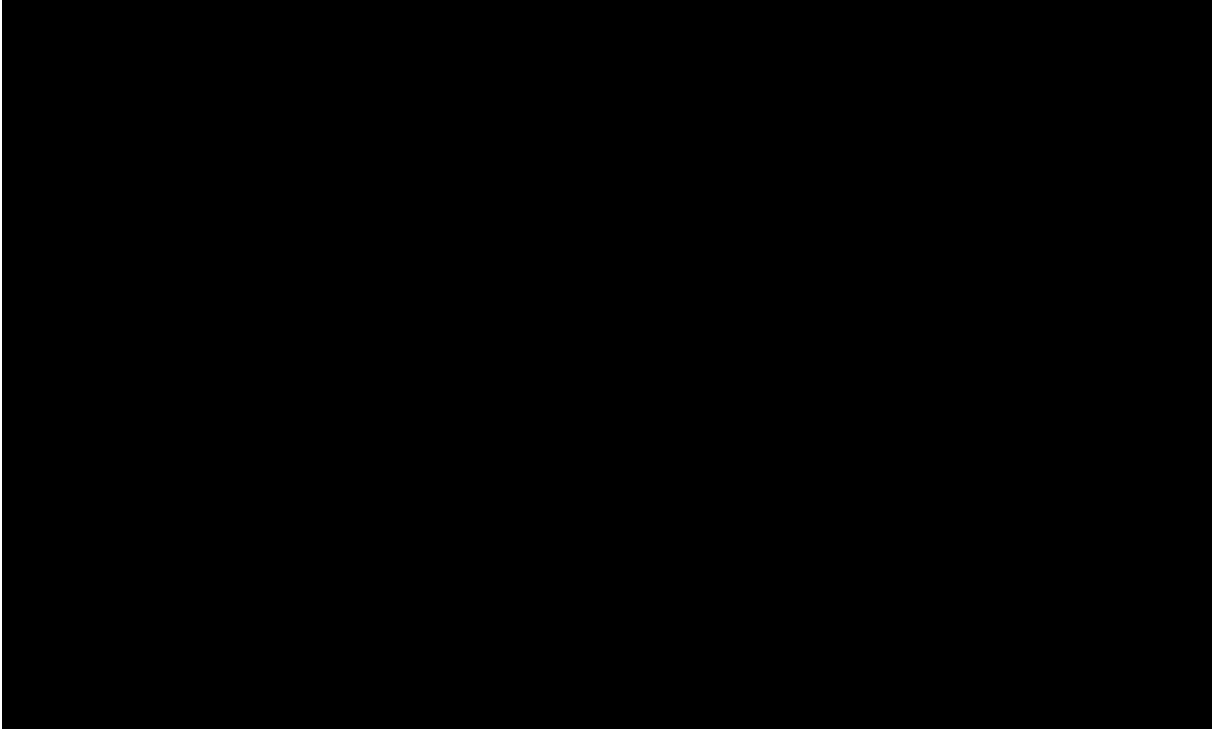
Tila	Motorinen toimintakyky	Lisäkuvaus
A	Within a broad range of normal development	<ul style="list-style-type: none"> • Within a broad range of normal development
B	Walks unassisted	<ul style="list-style-type: none"> • No breathing difficulties • Number and severity of chest infections similar to a typically developing child of the same age • Does not require a feeding tube – few difficulties swallowing, is able to eat and, for instance, swallow water • Talking ability similar to that of a typically developing child of the same age
C	Sits independently	<ul style="list-style-type: none"> • May have breathing problems and sometimes require NIV • Development of chest infections more frequently than a typically developing child of the same age • Some difficulties with eating and swallowing but able to swallow thin liquids and take some food by mouth • Risk of choking • Temporary placement of a gastric tube may be required • Requires help moving • Can talk, but ability to speak will deteriorate over time
D	Not sitting	<ul style="list-style-type: none"> • Experiences breathing problems and requires regular NIV for several hours every night or during the day • Development of chest infections more frequently than a typically developing child of the same age • Difficulties feeding and swallowing • High risk of choking • Only able to swallow thick fluids • Fed by a feeding tube (gastrostomy) surgically placed directly into the stomach • Requires moving regularly to prevent sores • Unable to talk, but can make sounds and cry
E	Permanent assisted ventilation	<ul style="list-style-type: none"> • Require 16/ hours daily of non-invasive ventilation • May require a tracheostomy if NIV is not working well • Require gastrostomy to be surgically placed directly into the stomach due to difficulty feeding and swallowing • High risk of choking • Require moving regularly to prevent sores • Develop chest infections more often than healthy children of the same age • Unable to talk, but can make sounds and cry

niv = non-invasive ventilation. **Lähde:** myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti (29).

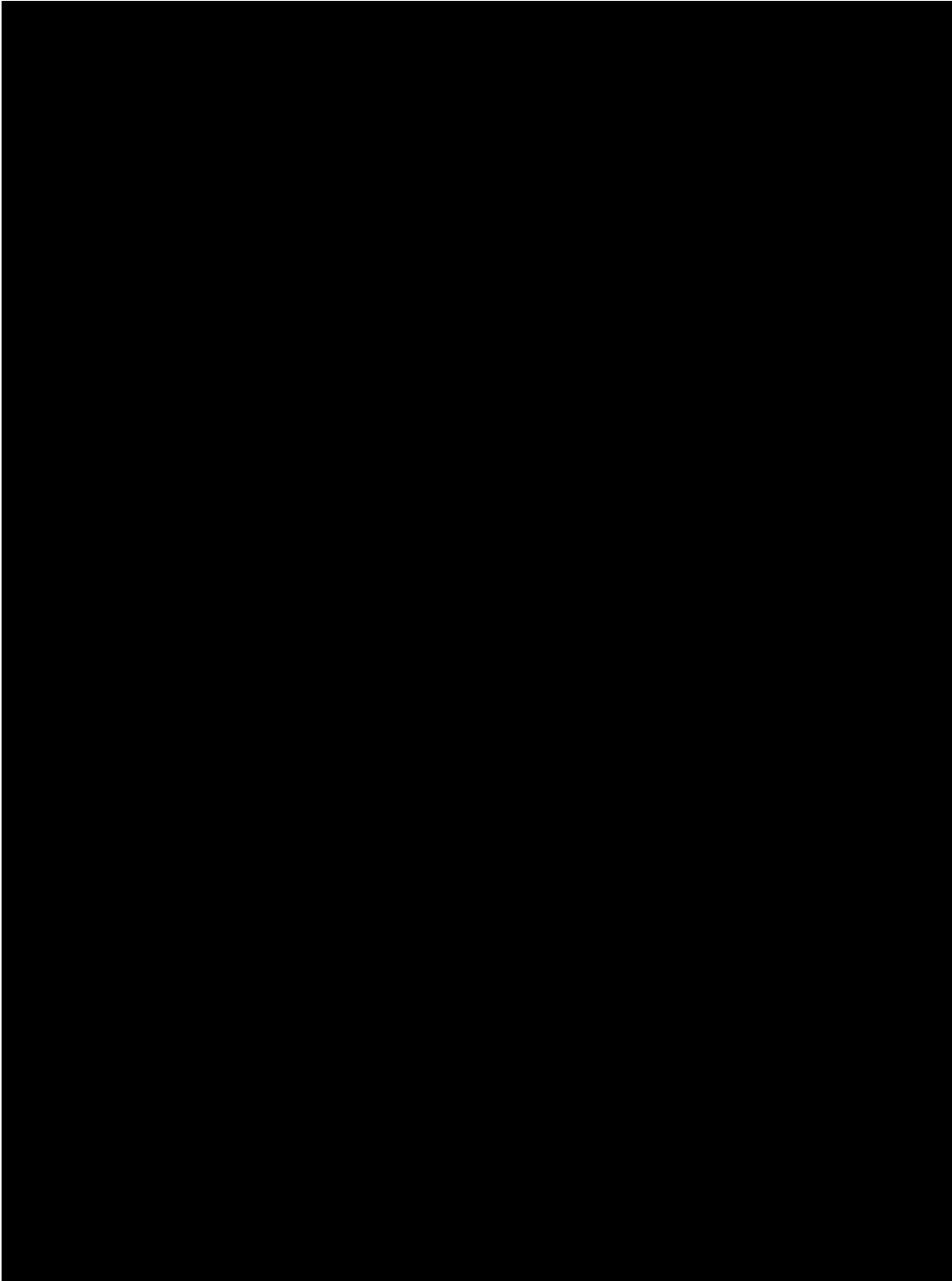
Liite 7. Laatupainotettujen elinvuosien kertyminen mallin tilojen mukaan



Liite 8. Myyntiluvan haltijan herkkyyssanalyysien tuloksia. Kustannusvaikuttavuustaso, jossa on esitetty Zolgensma-hoidon lisäkustannukset ja laatupainotetut lisäelinvuodet (QALY) nusinarseeni-hoitoon (oikea kuva) sekä pelkkään tukihoidon (vasen kuva) verrattuna. Hajontapilvi kuvaa kustannus- ja QALY-arvioihin liittyvää parametripävarmuutta.



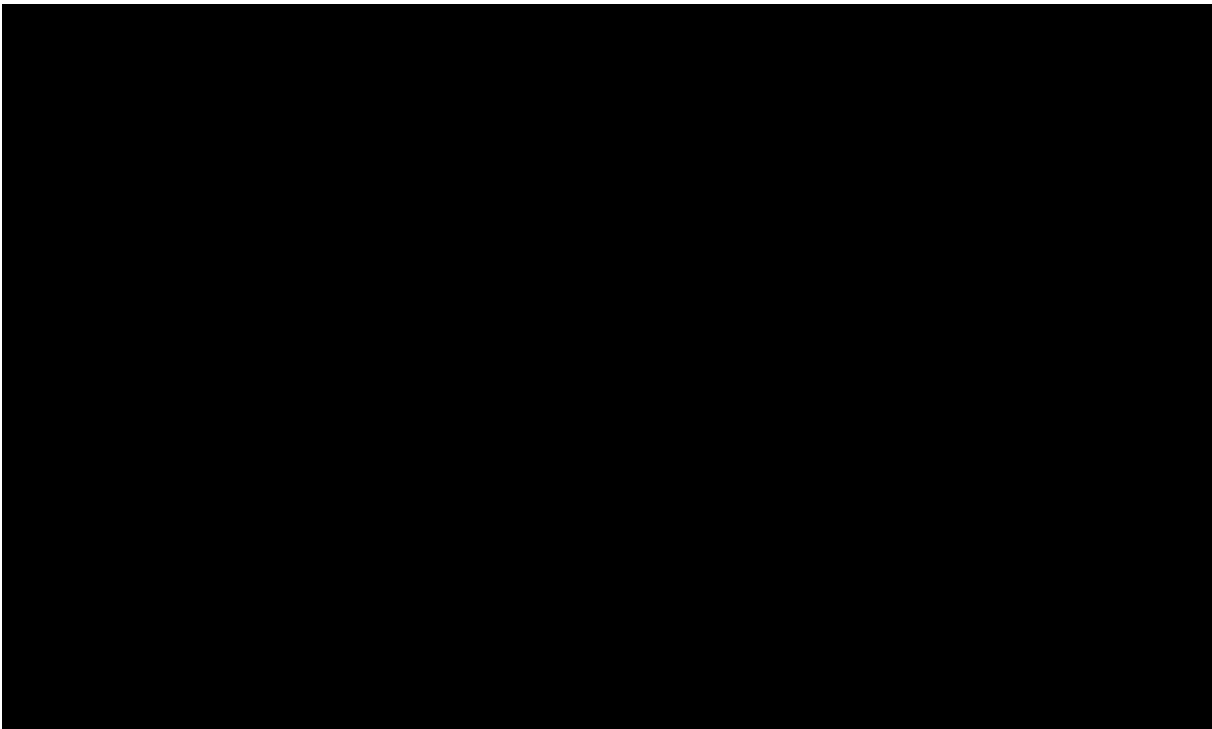
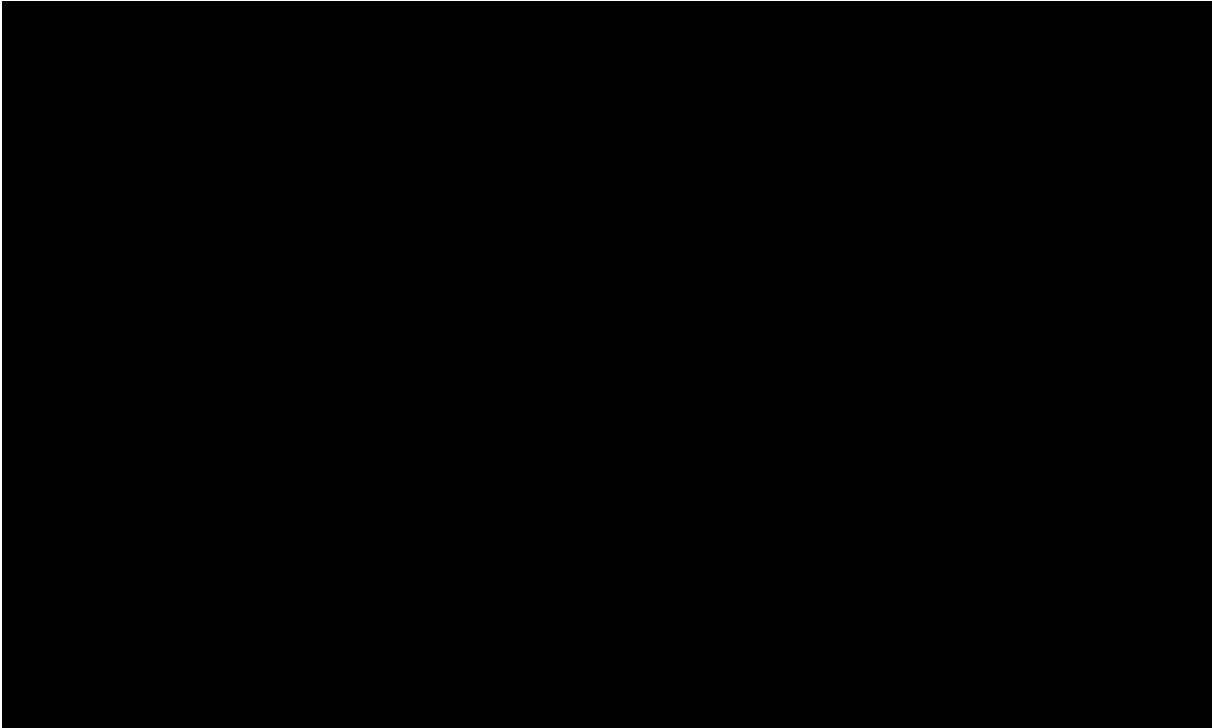
Liite 9. Myyntiluvan haltijan herkkyyssanalyysien tuloksia Zolgensma- ja tukihoidon vertailulle sekä Zolgensma ja nusinerseni-hoidon vertailulle.



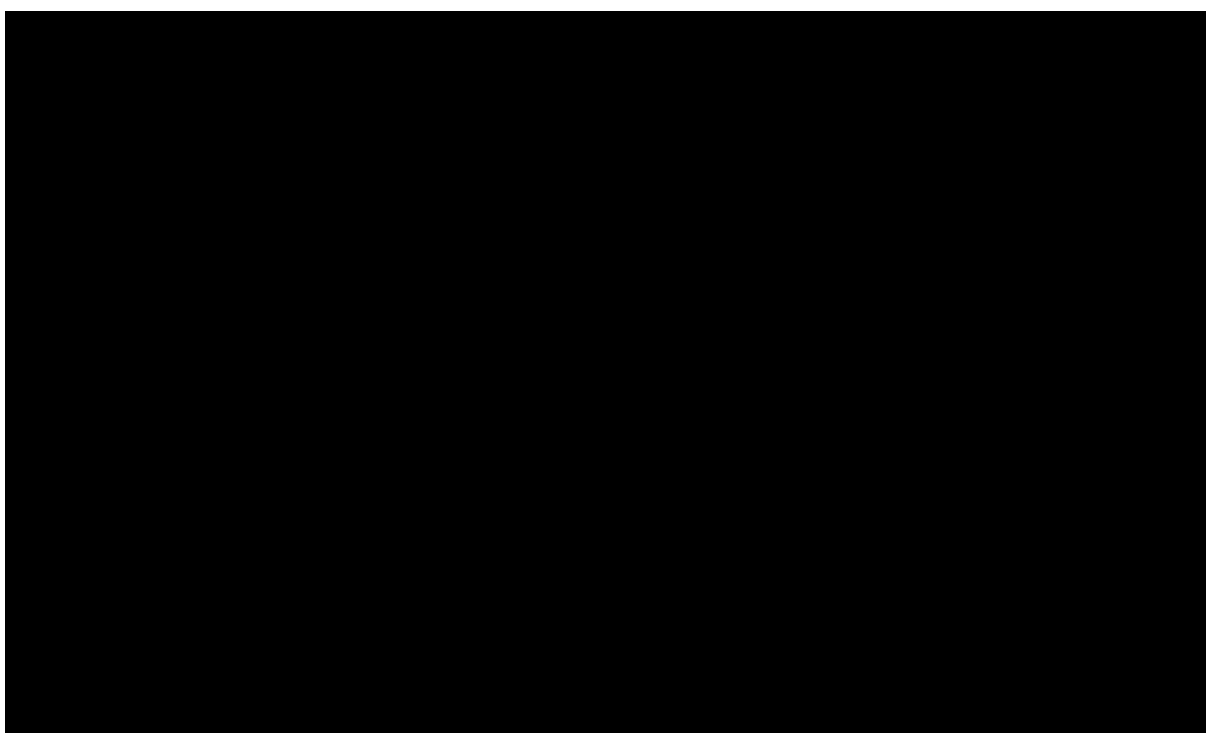
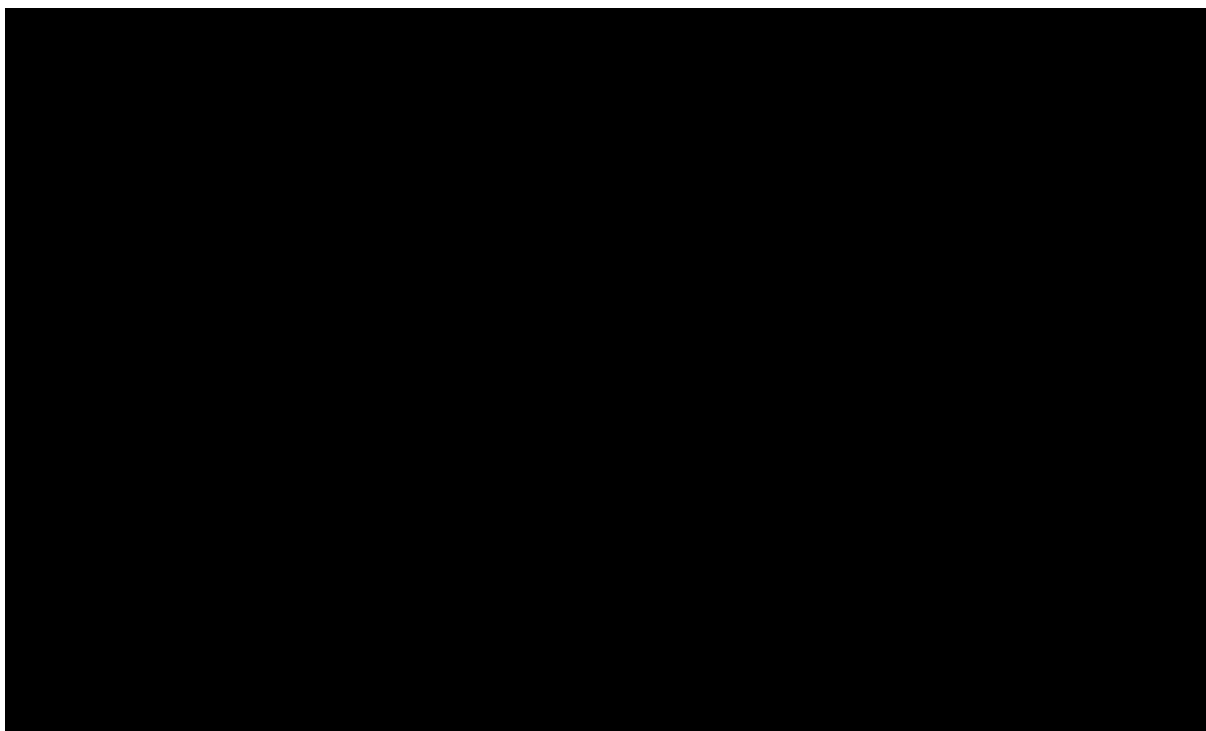
Liite 10. Myyntiluvan haltijan toteuttamat skenaarioanalyysit (29).

Skenaariot	Haara johon muutos vaikuttaa mallissa	Muutoksen kuvaus
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Liite 11. Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tuloksia vertailulle. Yläkuvassa esitetään kussakin skenaariossa muodostuvat QALY:t ja alakuvassa potilaskohtaiset kustannukset maksajan näkökulmasta hoitohaaroittain.



Liite 12. Myyntiluvan haltijan valittujen skenaarioanalyysien tuloksia Zolgensma- ja tukihoidon vertailulle (ylempi kuva) sekä Zolgensma- ja nusinerseeni-hoidon vertailulle (alempi kuva).



Liite 13. Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysin tuloksia Zolgensma- ja nusinerseeni-hoidon vertailulle. Kustannukset jos Zolgensmaa ei oteta käyttöön (29).

	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 3	Vuosi 4	Vuosi 5
Tyyppin 1 SMA	████████	████████	████████	████████	████████
Tyyppin 2 SMA	████████	████████	████████	████████	████████
Tyyppin 3 SMA	████████	████████	████████	████████	████████
Yhteensä	████████	████████	████████	████████	████████
	Vuosi 6	Vuosi 7	Vuosi 8	Vuosi 9	Vuosi 10
Tyyppin 1 SMA	████████	████████	████████	████████	████████
Tyyppin 2 SMA	████████	████████	████████	████████	████████
Tyyppin 3 SMA	████████	████████	████████	████████	████████
Yhteensä	████████	████████	████████	████████	████████

Liite 14. Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysin tuloksia Zolgensma- ja nusinerseeni-hoidon vertailulle vuosina 1–10. Kustannukset jos Zolgensma otetaan käyttöön.

	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 3	Vuosi 4	Vuosi 5
Tyyppin 1 SMA	████████	████████	████████	████████	████████
Tyyppin 2 SMA	████████	████████	████████	████████	████████
Tyyppin 3 SMA	████████	████████	████████	████████	████████
Yhteensä	████████	████████	████████	████████	████████
	Vuosi 6	Vuosi 7	Vuosi 8	Vuosi 9	Vuosi 10
Tyyppin 1 SMA	████████	████████	████████	████████	████████
Tyyppin 2 SMA	████████	████████	████████	████████	████████
Tyyppin 3 SMA	████████	████████	████████	████████	████████
Yhteensä	████████	████████	████████	████████	████████

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. A small pink horizontal bar is positioned above the letter 'i'.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet
Finnish Medicines Agency

ISBN 978-952-7299-13-5