

Hyväksytty Palkon kokouksessa 27.10.2021

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Onasemnogeeniabeparvovekki (Zolgensma) SMA-taudin hoidossa

Onasemnogeeniabeparvovekki (Zolgensma®) -hoito kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan spinaalisen lihasatrofian (SMA-taudin) tyyppin 1 (SMA1) hoidossa (kaksi SMN2 geenikopiota) edellyttäen, että valmisteen myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästi julkista tukkumyyntihintaa alemmasta hinnasta, jossa huomioidaan hoidon vaikuttavuus ja turvallisuus, sekä niihin liittyvän tiedon merkittävä epävarmuus.

SMA1-potilaiden geenitestattujen nuorempien sisarusten Zolgensma-hoidon aloitus on mahdollista oireettomassa vaiheessa, jos se on kliinisen arvion mukaan perusteltua ja nuoremmalla sisaruksella on SMN1-geenin puutos sekä SMN2-geenikopiota kaksi.

Palko katsoo, että kliininen hyöty on osoitettu yksihaaraisissa tutkimuksissa SMA1- taudin osalta. Tutkimustieto hoidon vaikuttavuudesta oireisilla SMA2- ja SMA3- potilailla, joilla on korkeintaan kolme SMN2-geenikopiota, on toistaiseksi alustavaa.

Vanhemmille tulee kertoa SMA1-potilaiden hoitovaihtoehtoihin liittyvistä epävarmuustekijöistä ja mahdollisista hyödyistä ja haitoista ennen hoitopäätöstä.

Sisällys

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

Lyhenteet

ICER	inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio)
QALY	laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
SMA	spinaalinen lihasatrofia (spinal muscular atrophy)

Palkon suosituksista

Terveystieteiden tutkimuskeskus Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveyspalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveydenhuollon menetelmä terveydenhuollon palveluvalikoimaan tietyssä tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

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

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

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

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

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

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

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Suositus käsittelee spinaalisen lihasatrofian (SMA) hoitoa onasemnogeeniabeparvovekki geeniterapiahoidolla, jonka kaupp nimi on Zolgensma[®]. Zolgensma on tarkoitettu SMA-potilaille, joilla on SMN1-geenin bialleelinen mutaatio, ja joko tyypin 1 SMAn kliininen diagnoosi tai enintään kolme SMN2-geenin kopiota. Suositus perustuu pääasiassa Fimean arviointiraporttiin (Hyvärinen ym. 2020).

2 Terveysongelma

Spinaalinen lihasatrofia (SMA) on harvinainen perinnöllinen neuromuskulaarinen sairaus, jossa selkäytimen hermosolujen vaurioituessa toimintakäskyt eivät etene lihaksiin. SMA johtuu molemmilta vanhemmilta perittyjen SMN1-geenien puutoksesta ja mutaatiosta SMN2-geeneissä kromosomissa 5q. SMA-taudissa on useita alaryhmiä, jotka määrittellään SMA2-geenin kopioiden lukumäärän, kliinisen kuvan ja sairastumisiän perusteella. Mitä nuorempana oireet alkavat, sitä vakavammasta tautimuodosta on kyse. Vaikeinta (tyypin 0) tautimuotoa sairastavat potilaat elävät vain muutaman viikon syntymän jälkeen. Tyypin 1 SMA-taudissa (SMA1) oireet alkavat alle kuuden kuukauden iässä, lapsi ei opi istumaan, elinajanodote on alle kaksi vuotta ilman pysyvää ventilaatitukea ja SMN2-geenin kopiota on 1-3, yleensä kaksi. Tyypin 2 SMA-taudissa (SMA2) oireet alkavat 6-18 kuukauden iässä, lapsi ei opi kävelemään, elinajanodote on 20-40 vuotta ja SMN2-geenin kopiota on 2-4, yleensä kolme. Tyypin 3 SMA-taudissa (SMA3) oireet alkavat 1,5-10-vuotiaana, lapsi oppii kävelemään, mutta lihasvoiman heikentyessä hän voi menettää kävelykyvyn jossain elämänvaiheessa, elinajanodote on normaali ja SMN2-geenin kopioita on 3-5, yleensä neljä.

Koska SMA on etenevä sairaus, potilaan kliininen tila ei riipu vain SMAn tyypistä, vaan myös taudin vaiheesta ja potilaan iästä. Esimerkiksi SMA2-potilaan kliininen tila taudin pitkälle edenneessä vaiheessa voi olla vakavampi kuin SMA1:n alkuvaiheessa olevan potilaan. (Kirschner ym. 2020)

SMA-taudin esiintyvyyden on arvioitu olevan noin 9,4 tapaus 100 000 elävänä syntyneeltä lasta kohti. Arviolta 60% uusista SMA-tapauksista on SMA1-tautityyppejä.

3 Arvioitava menetelmä

Zolgensma on geenihoito, jolla pyritään hoitamaan taudin perussyötä eli korjaamaan geenivirhe. Hoidossa luodaan SMN (survival motor neuron) - geenin toimiva kopio. Transgeeni viedään kohdesoluihin AAV9-virusvektorin avulla. Transgeeni aikaansaa jatkuvan ja pysyvän SMN-proteiinin ilmentymisen. Oletuksena on, että geeniterapian tulos on pysyvä, mikä pysäyttäisi selkäytimessä sijaitsevan liikehermosolun vaurioitumisen.

Zolgensma on tarkoitettu niiden SMA-tautia sairastavien potilaiden hoitoon, joilla on 1) SMN1-geenin bialleelinen mutaatio ja tyyppin 1 SMA:n kliininen diagnoosi, tai 2) SMN1-geenin bialleelinen mutaatio ja enintään kolme SMN2-geenin kopiota. Valmiste on saanut Euroopan lääkevirastolta ehdollisen myyntiluvan. Zolgensma-hoito annetaan kerta-annoksena infuusiona laskimoon.

Zolgensma on arvioitu ja hyväksytty käyttöön mm. Kanadassa tietyin ehdoin (CADTH 3/2021), Tanskassa, Englannissa (NICE 2021) ja Norjassa (hyväksytty 25.10.2021). Ruotsissa arviointi on meneillään (Ruotsissa TLV:n kustannusvaikuttavuusanalyysi on valmistunut 3/2021). Joissakin Euroopan maissa Zolgensma on otettu käyttöön ilman erillistä arviointiprosessia.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Vuonna 2017 Euroopassa hyväksyttiin nusinerseeni-lääke SMA-taudin hoitoon. Nusinerseeni annetaan selkäydinnesteeseen ensimmäisenä vuotena kuusi kertaa ja sitten kolme kertaa vuodessa niin kauan kuin vähintään ensimmäisen vuoden hoitovaste säilyy. Palko on antanut suosituksen missä tilanteissa nusinerseeni-hoito voidaan aloittaa, sekä erikseen suosituksen nusinerseenin jatkohoidon kriteereistä. Suositukset päivitetään vuonna 2021. SMA-potilaiden hoitoon kuuluu lisäksi tarpeen mukaan yksilöllisesti suunnitellut kuntoutustoimenpiteet, hengitystukihoito, apuvälineet, ortopedinen hoito sekä ravitsemuksen varmistamiseen liittyvä ohjaus ja tarvittaessa suoraan vatsalaukkuun annettava ravinto (PEG).

Vuonna 2021 on myyntiluvan saanut myös suun kautta otettava avohoitolääke risdiplaami (Evrysdi®). Myyntiluvan mukaan Evrysdi on tarkoitettu kromosomiin 5q liittyvän SMAn hoitoon 2 kuukauden ikäisille ja sitä vanhemmille potilaille, joilla on SMA1-, SMA2- tai

SMA3- tautityypin kliininen diagnoosi tai yhdestä neljään SMN2-kopiota. Lääkkeen korvattavuushakemus on käsiteltävänä lääkkeiden hintalautakunnassa (hakemus jätetty 21.5.2021).

Tämä suositus perustuu yksihaaraisen CL-303, CL-302 ja CL-304 tutkimusten tuloksiin. Zolgensman hoitotuloksia on lisäksi verrattu nusinerseeni-hoitoon. Vertailua risdiplaamiin ei ole tehty.

5 Vaikuttavuus ja turvallisuus

Myyntilupa perustui faasin III CL-303 (STR1VE US, [NCT03306277](#)) tutkimukseen (n=22), jossa potilailla oli SMA1-auti ja kaksi SMN2-geenin kopiota, sekä faasin I CL-101 (START, [NCT03421977](#)) tutkimukseen (n=15), jossa SMA1 (2 SMN2- kopiota) potilaat jaettiin kahteen eri annosteluryhmään. Lisänäyttöä on kertynyt CL-302 (STR1VE-EU, [NCT03461289](#), n=33, 2 SMN2-kopiota) tutkimuksesta (Mercuri ym. 2021) ja CL-304 (SPR1NT, [NCT03505099](#), n \geq 33, SMN2-kopioita 2 tai 3) tutkimuksesta, jossa mukana on oireettomia potilaita. Tutkimusten päätyttyä potilailla oli mahdollisuus siirtyä pitkän aikavälin seurantaan (tutkimukset LT-001 ja LT-002). Kaikki tutkimukset ovat yksihaaraisia, eikä niissä ole vertailuhoitoa.

Myyntilupaa arvioitaessa tuloksia on verrattu historiallisiin potilastutkimusaineistoihin Pediatric Neuromuscular Clinical Research (PNCr) sekä Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials (NeuroNext), joissa on seurattu SMA1- taudin luonnollisen kulun potilaita.

CL-303 tutkimuksen potilaiden ikä hoitoa annettaessa oli 0,5–5,9 kuukautta. Ensisijaiset lopputulosmittarit olivat 1) elossa olevien osuus ilman jatkuvaa hengitystukihoitoa¹ 14 kuukauden iässä sekä 2) kyky istua ilman tukea 30 sekunnin ajan 18 kuukauden ikäisenä. Lisäksi tutkittiin pään hallintaa ja kävelykykyä tuetta (kävelymatkaa ei ilmoitettu). Tulosten mukaan 91 % oli elossa 14 kuukauden iässä ilman hengitystukihoitoa, kun PNCr-vertailuaineistossa ainoastaan 25 % potilaista oli elossa ilman jatkuvaa hengitystukihoitoa 13,6 kuukauden iässä. 18 kuukauden seurannan aikana 59 % (13/22) pystyi istumaan

¹ Invasiivinen ventilaatiotuki tai hengitysapu vähintään 16 tunnin ajan vuorokaudessa yhtäjaksoisesti 14 vuorokauden ajan.

tuetta vähintään 30 sekuntia ja yksi potilas (5 %) saavutti kyvyn kävellä tuetta. 85 % (17/20, kahden potilaan tulosta ei ilmoitettu) pystyi kannattelemaan päätään kolmen sekunnin ajan.

CL-101-tutkimuksen 24 kuukauden seurannan aikana ryhmässä, jossa potilaat saivat hoidon myyntiluvan mukaisella annoksella) 75% (9/12) saavutti kyvyn istua tuetta vähintään 30 sekuntia, kaksi potilasta (17 %) saavutti kyvyn kävellä tuetta (kävelymatkaa ei ilmoitettu), mutta kolmella (25%) karkeamotoriset taidot yltivät korkeintaan pään hallintaan (vähintään 3 sekuntia). Myös CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) pisteissä havaittiin CL-303 tutkimuksessa parannusta lähes kaikilla potilailla 18–24 kuukauden seurannassa: 96 % (21/22 potilasta) saavutti yli 40 CHOP-INTEND-pistemäärän, jota SMA1-tautityyppiä sairastavat potilaat eivät saavuta juuri koskaan.

Videolla varmistetuissa CL-302 tutkimuksessa 44 % (14/32) saavutti kyvyn istua tuetta 10 sekuntia jollakin tutkimuskäynnillä 18 kuukauden ikään mennessä, kun yksikään PNCR vertailuryhmän kohortista ei saavuttanut tätä taitoa. 97 % (31/32) ei tarvinnut jatkuvaa hengitystukea 14 kuukauden seurannan aikana, vertailuryhmässä sitä tarvitsi 26 % (6/23). (Mercuri ym. 2021)

CL-304 (SPRINT1) tutkimukseen (n=29) valittiin alle kuuden viikon ikäisiä oireettomia lapsia geenitestauksen perusteella. Ensimmäisessä ryhmässä potilailla oli kaksi SMN2-geenin kopiota (n=14) ja toisessa ryhmässä kolme SMN2-geenin kopiota (n=15). Välianalyysin, jossa seuranta-aika oli keskimäärin 8,7-10,5 kuukautta, tulokset olivat samankaltaisia kummassakin ryhmässä. Yli puolet (18/29, 62 %) potilaista saavutti kyvyn istua 30 sekuntia tuetta ja noin neljännes (7/29) potilaista kykeni kävelemään itsenäisesti, kävelymatkaa ei ilmoitettu. Uusia väliaikatuloksia on raportoitu kongressiabstrakteina erikseen potilasryhmissä, joissa oli kaksi SMN2-geenikopiota (Strauss ym. 2021a) ja kolme SMN2-geenikopiota (Strauss ym. 2021b). Potilaita oli seurattu tällöin keskimäärin 14 kuukautta. Kahden SMN2-kopion potilaista kaikki pystyivät istumaan (11/14 normaali kehityksen kriteerien mukaisesti), eikä yksikään potilas tarvinnut ravitsemus- tai hengitystukea. 11 potilasta seisoi, ja 9 käveli (7/11 ja 5/9 normaalin kehityksen kriteerien mukaisesti, joskaan tutkimuksesta ei selviä, vastaako itsenäisen kävely matka terveeseen

lapsen taitoja). Kolmen SMN2- geenikopion potilaista 53 % (8/15) pystyi seisomaan tuetta, ja kuusi oli oppinut lisäksi kävelemään. Nämä taidot vastasivat saman ikäisten lasten normaalia kehityksen aikataulua, mutta tutkimuksesta ei käy ilmi, että vastaako itsenäisen kävelyn matka normaalin kehityksen mukaista. Niiden potilaiden osalta, joilla oli kolme SMN2- geenikopiota, ei ole mahdollista arvioida, mikä olisi ollut taudin kliininen kulku ilman Zolgensma-hoitoa, sillä tämä geenimutaatio voi esiintyä niin SMA1-, SMA2- kuin SMA3- tautimuodoissa.

CL-101 (START) tutkimuksen yli viiden vuoden pitkäaikaisseurannassa (n=13), 10 potilasta sai Zolgensma-hoidon myyntiluvan mukaisella annoksella ja kolme pienemmällä annoksella (Mendell ym. 2021). Kaikki terapeuttisen annoksen saaneet (10/10) ja kaksi kolmesta pienemmän annoksen saaneista potilaista olivat jatkoseurannan aikana hengissä, eivätkä tarvinneet pysyvää hengitystukihoitoa. Neljän potilaan ei-invasiivisen hengitystuen tarve START- tutkimuksen aikana säilyi myös pitkäaikaisseurannan aikana. Motoriset kyvyt olivat pysyneet ennallaan ja kaksi potilasta pystyi seisomaan ilman tukea. On huomioitava, että vuoden sisällä Zolgensman annosta 54 %:lle (7/13) potilaista annettiin nusinerseeni-hoitoa. Tutkijoiden mukaan nusinerseenin anto ei kuitenkaan liittynyt motoristen kykyjen heikentymiseen, vaan sen avulla haluttiin varmistaa Zolgensma-hoidosta saatavaa hyötyä. Neljän vuoden kohdalla kuusi potilasta ei saanut enää mitään hoitoa SMA-tautiin (Mendell ym. 2021).

Myyntiluvan haltijan toimittama Zolgensma ja nusinerseenin välinen epäsuora vertailu oli tehty SMA1- potilailla, joilla oli kaksi SMN2-geenikopiota. Nusinerseeniä on tutkittu SMA1:n hoidossa kaksoissokkoutetussa faasin III ENDEAR-tutkimuksessa (n=122), josta erotettiin vertailun alaryhmäksi potilaat, joiden taudin oireiden kesto oli korkeintaan 12 viikkoa tutkimuksen alkaessa (n=34). Zolgensman osalta hyödynnettiin CL-101 ja CL-303 yhdistettyä potilaspopulaatiota (n= 34), jossa potilaat saivat suunniteltua hoitoannosta pienemmän Zolgensma-annoksen. Zolgensma- ryhmässä lähes kaikki potilaat olivat elossa 12 kuukauden kohdalla ja nusinerseeniä saaneista noin neljä viidestä, eikä suhteellisen kuoleman riskissä ollut merkitsevää eroa ryhmien välillä. Ryhmien välinen ero pysyi samalla, tilastollisesti ei-merkitsevällä tasolla, jos kuoleman lisäksi tarkasteltiin myös joutumista pysyvään avustettuun hengitystukihoitoon.

Tällä hetkellä ei ole mahdollista verrata Zolgensman ja nusinerseenin hoitotuloksia SMA2- ja SMA3-tautityyppien osalta.

Zolgensman ja nusinerseenin motorista toimintakykyä koskevassa vertailussa Zolgensman CL-304-tutkimuksessa oli mukana oireettomia, alle kuuden viikon ikäisiä potilaita, joilla on joko kaksi (n = 14) tai kolme SMN2-geenikopiota (n = 15). Potilaiden mediaani-ikä oli analyysihetkellä noin 10 kuukautta. Nusinerseenin NURTURE-tutkimuksessa kahden SMN2-geenikopion potilaita oli 15 ja kolmen SMN2-geenikopion potilaita 10 ja potilaiden mediaani-ikä 34,8 kuukautta. Tulosten vertailua hankaloittaa erilaisten seuranta-aikojen lisäksi se, etteivät toimintakyvyn määritelmät olleet täysin yhtenevät. NURTURE-tutkimuksen kaikki potilaat (n = 25) saavuttivat WHO kriteerin mukaisen kyvyn istua tuetta vähintään 10 sekunnin ajan. Lisäksi 80% (12/15) nusinerseeniä saaneista kahden SMN2-geenikopion ja 100 % (10/10) kolmen SMN2-geenikopion potilaista saavutti WHO kriteerin mukaisen kyvyn kävellä ilman tukea, kävelymatkaa ei ilmoitettu. CL-304 tutkimuksessa kaksi SMN2-geenikopion potilaista 57 % (8/14) ja kolme SMN2-geenikopion 67 % (10/15) oli saavuttanut analyysihetkellä kyvyn istua, ja vastaavasti 29 % (4/14) ja 20 % (3/15) kyvyn kävellä. CL-304-tutkimuksen seuranta-aika on toistaiseksi lyhyt, ja osa potilaista analyysihetkellä niin nuoria, ettei tervekään lapsi samassa iässä osaa välttämättä istua tai kävellä ilman tukea.

Turvallisuutta koskeva aineisto koostuu eri Zolgensma-tutkimuksista kerätyistä yhteensä 98 potilaan tiedoista. Yleisimpiä haittatapahtumia olivat kuume (49 %), ylähengitystieinfektio (37 %), pahoinvointi (25 %), ummetus (23 %) ja yskä (21 %). Hoitoon liittyviä haittatapahtumia raportoitiin 58 % potilaista, joista yleisimpiä olivat maksa-arvojen, kuten alaniiniaminotransferaasi- (8 %) ja aspartaattiaminotransferaasiarvon (8 %) nousu, trombosytopenia (8%) sekä pahoinvointi (8 %).

Vakavia haittatapahtumia raportoitiin 46 %:lla potilaista, joista kaksi johti kuolemaan. Toinen aiheutui hengitysvajauksesta, eikä se todennäköisesti liittynyt Zolgensma-hoitoon. Toinen potilas menehtyi aivovaurioon, joka liittyi ventilaatiota vaativaan hengitystieinfektioon. Valmisteyhteenvedon mukaan on esiintynyt akuuttia vakavaa maksavauriota ja maksan vajaatoimintaa. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on

ilmoitettu hengenvaarallisia pienten verisuonten tukoksia, jotka ovat ilmaantuneet noin viikko Zolgensma-infuusion jälkeen.

START-tutkimuksen yli viiden vuoden pitkäaikaisseurannassa ei raportoitu uusia hoitoon liittyviä haittoja (Mendell ym. 2021).

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Taloudellinen arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamiin analyysihin, joissa Zolgensma-hoitoa verrataan (1) nusinerseeni- ja tukihoidon sekä (2) pelkkään tukihoidon. Kustannusvaikuttavuusanalyysin kohteena on oireinen SMA1:ta sairastava potilaskohortti. Kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmät ja tulokset on kuvattu Fimean arviointiraportissa.

Zolgensma-hoito annetaan kertainfuusiona, ja analyysissä on käytetty sen listahintaa 1 945 000 euroa. Nusinerseenin yksikköhinta on 83 328 euroa (tukkumyyntihinta) ja sitä annetaan ensimmäisenä vuonna kuusi annosta ja sen jälkeen kolme annosta vuodessa niin kauan kuin vähintään ensimmäisen vuoden hoitovaste säilyy. Analyysissä on oletettu, että Zolgensma-hoidon saaneita potilaita ei myöhemmin hoideta nusinerseenillä.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin tuottama ICER on noin 29 000 euroa/QALY nusinerseeni-hoitoon verrattuna ja 221 000 euroa/QALY tukihoidon verrattuna. Kustannusten osalta ICER:n arvioinnissa on huomioitu lääkekustannukset, annostelukustannukset ja muut hoitoon liittyvät kustannukset (esim. peruslääkkeet, lääketieteelliset kokeet, hoitokäynnit, sairaalahoitajaksot ja hengitystukihoidot).

Mallinnuksen perusteella Zolgensma-hoidon lisäkustannukset nusinerseeni-hoitoon verrattuna ovat noin 208 000 euroa/potilas ja tukihoidon verrattuna 2,4 miljoonaa euroa/potilas. Zolgensma-hoidolla saavutettaisiin noin 7,2 QALYä nusinerseeni-hoitoon ja 10,7 QALYä tukihoidon verrattuna. Nämä tulokset on perusanalyysissä diskontattu 3 %:n korolla. Korkokannalla on merkittävä vaikutus analyysin tuloksiin, koska hyödyt tulevat pitkän ajan kuluessa, samoin nusinerseenin kustannukset. Diskonttaamattomien tulosten perusteella Zolgensma-hoitoa saaneiden potilaiden on arvioitu elävän keskimäärin 30,5 vuotta (21,1 QALYä), nusinerseeni-hoitoa saaneet potilaat arviolta 10,3 vuotta (5,3 QALYä) ja pelkkää tukihoidoa saaneet potilaat 2,5 vuotta (0,2 QALYä).

Fimea toteaa, että myyntiluvan haltijan malli perustuu oletuksiin ja tutkimusnäyttö Zolgensma-hoitoa saaneiden potilaiden pidemmän aikavälin ennusteesta puuttuu. Lisäksi kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos on riippuvainen vertailtavien hoitojen hinnoista ja niistä mahdollisesti saatavista alennuksista. Fimean arviointiraportissa on matriisi (taulukko 16), jossa alennusten vaikutusta ICER-arvoon on havainnollistettu. Kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos muuttuu huomattavasti, mikäli mallissa huomioidaan mahdolliset hinnanalennukset Zolgensmalle tai vertailuhoidolle. Zolgensma-hoidon hinnan kohtuullisuutta arvioitaessa tulee huomioida, että nusinerseeni-hoitoa ei voida pitää kustannusvaikuttavana hoitovaihtoehtona tukihoidon verrattuna lääkevalmisteiden listahinnalla arvioituna (ICER = 625 000 euroa/QALY). Lisäksi myyntiluvan haltijan ICER-arvioon liittyy huomattavaa epävarmuutta. Keskeiset epävarmuuden lähteet liittyvät puutteelliseen näyttöön Zolgensma-hoidon vaikutuksen suuruudesta nusinerseeni-hoitoon verrattuna sekä puuttuvaan seurantatietoon siitä, millainen on Zolgensma-hoitoa saaneiden potilaiden pidemmän aikavälin ennuste.

Oireettomien SMA-potilaiden sekä SMA2 ja SMA3:ta sairastavien potilaiden osalta Palkon käytössä ei ole uskottavaa arviota Zolgensma-hoidon kustannuksista ja vaikutuksista hoitovaihtoehtoihin verrattuna.

Fimea on omassa budjettivaikutusanalyysissään olettanut Zolgensman käytön kohdentuvan vain SMA1-potilaille. Analyysissä on oletettu, että kolme uutta SMA1-potilasta vuodessa aloittaa hoidon joko nusinerseenillä tai Zolgensmalla. Ensimmäisen kuuden vuoden aikana kolmen uuden potilaan hoito Zolgensmalla nusinerseeni-hoidon sijaan aiheuttaisi 4,3 (1. vuosi) – 0,5 (6. vuosi) miljoonan euron vuosittaiset lisäkustannukset. Tämän jälkeen Zolgensman käytön kustannukset olisivat pienemmät kuin nusinerseenin käytön johtuen siitä, että nusinerseeni-hoito jatkuu sen aloittaneilla potilailla, ja Zolgensma on kertahoito. Budjettivaikutus on arvioitu listahinnoin ja analyysissä on oletettu, ettei nusinerseeni-hoito keskeydy yhdeltäkään sen aloittavalta potilaalta, eikä valmisteiden hinta muutu ajan kuluessa. Lisäksi on oletettu, että Zolgensma-hoidon saaneita potilaita ei voida myöhemmin hoitaa nusinerseenillä ja, että SMA-potilaan hoidon muut kustannukset eivät lisääntyisi. Nämä oletukset rajoittavat budjettivaikutusanalyysin tulosten sovellettavuutta käytäntöön. Kustannuksia ei ole

diskontattu. Fimean arviointiraportissa on lisätietoja alennusten vaikutuksesta budjettivaikutusten tuloksiin.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Sekä Zolgensmaan että nusinerseeniin liittyy merkittäviä eettisiä kysymyksiä erityisesti johtuen epävarmuudesta pitkäaikaisvaikutusten ja –seurausten osalta. Zolgensman esitetään johtavan pysyvään muutokseen liikehermosolun tarvitseman proteiinin tuotannossa, mikä tarkoittaisi sitä, että saavutetut vaikutukset ovat pysyviä.

Lyhytaikaisessa seurannassa (korkeintaan 2 vuotta) noin kolmannes lapsista pystyi vain lyhytaikaiseen päinhallintaan ilman muita merkittäviä, itsenäisen toimintakyvyn edellyttämiä karkeamotorisia taitoja. Erityisesti näillä lapsilla voidaan arvioida olevan suurentunut riski joutua ympärivuorokautiseen hengitystukihoitoon, joka vaikuttaa merkittävästi lapsen elämänlaatuun ja edellyttää ympärivuorokautisen hengityshoidon järjestämistä. Voidaan myös arvioida, että paine kokeilla nusinerseeni-hoitoa Zolgensmahoidon jälkeen erityisesti tässä ryhmässä tulisi olemaan suuri, vaikka näyttöä sen lisähyödystä ei toistaiseksi ole. Ei myöskään ole tutkimustietoa siitä, miten Zolgensmahoidon vaikutus karkeamotoriseen toimintaan säilyy potilaan painon lisääntyessä iän myötä. Pidemmällä aikavälillä on todennäköistä, että ero normaaliin motoriseen kehitystasoon kasvaa iän myötä. Voi syntyä vaatimuksia kokeilla nusinerseenia, jos saavutettu vaste iän myötä heikkenee.

Zolgensma-hoitoon voi liittyä suuria toiveita kertaluonteisesta taudin parantamisesta, kun taas nusinerseeni hoitoon voi liittyä huoli hoidon vaikuttavuuden päättymisestä. On tärkeää, että vanhemmat ymmärtävät kumpaankin hoitoon liittyvän tiedon epävarmuuden, hoitojen rajalliset mahdollisuudet vaikuttaa motoriseen suoriutumiseen, haittavaikutusten riskin sekä vaikutusten pysyvyyteen ja pitkäaikaisseurauksiin liittyvän tiedon puutteen. On myös tärkeä ymmärtää, että vain pienellä osalla hoidetuista potilaista on mahdollista saavuttaa itsenäinen kävelykyky. Zolgensma-hoitoon liittyy enemmän vakavia haittoja kuin nusinerseeniin.

Zolgensma on kertaluonteinen hoito. Nusinerseeni-hoidon antaminen edellyttää merkittävästi enemmän erikoissairaanhoidon resursseja niin hoidon toteutuksen kuin hoidon jatkamisen edellyttämien arviointien suhteen. Jos nusinerseenillä ei saavuteta

hoitovastetta, lopetetaan sen anto ja tauti etenee luonnollisen kulkunsa mukaisesti.

Molempiin hoitoihin liittyy yksilön tarpeiden mukainen muu hoito (terapiat, apuvälineet, kodin muutostyöt, ortopediset leikkaukset, hengityksen tukihoido, ravitsemusneuvonta ja –tuki), joka vaihtelee sairauden vakavuusasteen mukaisesti. Zolgensma voi johtaa potilaan elinaikana merkittävästi suurempiin hoitokustannuksiin, jos hoidon vaikutukset ovat tavoiteltua pienempiä. Potilas voi joutua pysyvän avun ja mahdollisen ympärivuorokautisen, usean hoitajan työpanosta vaativan hengitystukihoidon piiriin useiksi vuosiksi. Tämä tulee huomioida hoidon kokonaiskustannuksia ja kustannusvaikuttavuutta arvioitaessa.

Palkon soveltamia palveluvalikoimaan kuulumisen arviointikriteerejä sovelletaan yhdenvertaisesti kaikkiin sairauksiin. Arviointikriteereissä hoidettavan sairauden vakavuus on keskeinen periaate ja se sisältää mm. sairauden ennusteen huomioimisen. Palko katsoo, että yleisellä tasolla tapahtuvassa palveluvalikoiman määrittelyssä huomioidaan asianmukaisesti perus- ja ihmisoikeuksia koskevat velvoitteet sekä eri ryhmiä koskevat kansainväliset sopimukset.

Seulonta mahdollistaisi geenihoidon antamisen ennen taudin kliinisten oireiden merkittävää etenemistä. Seulontaan liittyy kuitenkin merkittäviä eettisiä kysymyksiä, koska geenivirheiden määrän perusteella ei voida ennustaa oireettoman henkilön taudin ilmaantumisen aikataulua tai ennustetta, mikä vaikeuttaa erilaisten hoitojen aloittamisesta päättämistä. Tutkimusnäyttö oireettomien hoidosta on toistaiseksi puutteellista. Suomessa ei ole käytössä vastasyntyneiden seulontaohjelmaa tautiin liittyvien geenimutaation tunnistamiseksi.

8 Johtopäätökset

SMA1 on erittäin vaikea, varhaisessa lapsuusiässä kuolemaan johtava geneettinen sairaus, joka johtuu etenevästä ja palautumattomasta motoristen hermosolujen vaurioitumisesta. Zolgensman kliiniset tutkimukset ovat olleet avoimia yksihaaraisia tutkimuksia ilman vertailuryhmää, eikä Zolgensmaa ole verrattu käytössä olevaan nusinerseeni-hoitoon tutkimusasetelmassa, vaan ainoastaan epäsuorasti. Tämänhetkinen tutkimusnäyttö keskittyy vaikeimpiin SMA-taudin muotoihin eli kahden SMN2-geenikopion potilaisiin. Myyntiluvan käyttöaiheessa mukana ovat myös kolmen SMN2-kopion potilaat,

joista on alustavaa tutkimusnäyttöä. Tässä ryhmässä taudin luonnollinen kulku voi vaihdella vaikeasta muodosta (SMA1) lievempään muotoon, jossa elinajanodote on tavanomainen (SMA3).

Tulokset osoittivat Zolgensmalla hoidettujen SMA1-potilaiden (kaksi SMN2- geenin kopiota) elinajan pidentyvän ja motorisen toimintakyvyn parantuvan tukihoidon verrattuna lyhyen 14 ja 18 kuukauden seurannan aikana. Varhain aloitettu hoito saattaa parantaa hoitotuloksia lyhyen aikavälin seurannassa. Pidempiaikaista vaikuttavuustietoa on toistaiseksi vain rajoitetusti, ja tarvitaan tietoa siitä, säilyykö Zolgensma-hoidon avulla saavutettu motorinen toimintakyky potilaiden elinajan ja mitä tapahtuu noin kolmannekselle potilaista, joilla saavutetaan korkeintaan pään hallinta ilman muita itsenäisen toimintakyvyn edellyttämiä karkeamotorisia taitoja. Pitkäaikaisseurantatutkimuksessa (LT-001/START, Mendell 2021) yli puolet Zolgensma-hoitoa saaneista sai myös nusinerseeni-hoitoa tavoitteena Zolgensma-hoidon tehon maksimoiminen. Tällä hetkellä ei ole kuitenkaan luotettavaa lääketieteellistä näyttöä siitä, että Zolgensman ja nusinerseenin yhdistelmä olisi parempi kuin kumpikaan hoito yksin, eikä tällaista hoitomuotoa siksi voida pitää lääketieteellisesti perusteltuna.

Myyntiluvan haltijan epäsuoran vertailun mukaan Zolgensman hoitotulokset olisivat parempia kuin nusinerseeni-hoidon, mutta Palkon näkemyksen mukaan näistä epäsuoran vertailun tuloksista ei voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

Oireettomien SMA-potilaiden hoidosta, joilla on kaksi tai kolme SMN2-geenikopiota, on alustavia tietoja, eikä vertaisarvioituja tuloksia ole toistaiseksi julkaistu. Virtuaalisessa tieteellisessä kokouksessa esitetyn abstraktitiedon mukaan CL-304 tutkimuksessa hoitotulokset olivat parempia kuin jo oireisilla SMA1-lapsilla. Suomessa ei ole vastasyntyneiden SMA-taudin seulontaohjelmaa. SMAn seulonta tulisi arvioida kansallisten seulontakriteerien mukaisesti. Seulontaohjelmien arviointi ja niistä päättäminen on sosiaali- ja terveysministeriön vastuulla.

Palko toteaa, että Zolgensma-hoitoon liittyy vaikeita haittoja kuten maksatoksisuus, trombosytopenia, ja hengenvaaralliset pienten verisuonten tukokset. Yhden pienen tutkimuksen pitkäaikaisseurannassa ei ole todettu uusia Zolgensma-hoitoon liittyviä haittoja.

Zolgensma-hoidon kustannukset ovat erittäin merkittävät, noin 2 miljoonaa euroa, ja kustannus on kertaluonteinen. Mallinnukseen perustuvat arviot Zolgensma-hoidon elinaika- ja QALY-hyödyistä nusinerseeni-hoitoon verrattuna ovat huomattavat: 7,2 tai 15,8 laatupainotettua lisäelinvuotta (QALYa) riippuen siitä, onko tuloksia diskontattu (3 %) vai ei. Skenaarioihin liittyy merkittävää epävarmuutta. ICER oli nusinerseeniin verrattuna melko pieni, 30 000 euroa/QALY, ja lisäkustannukset 208 000 euroa.

Kustannusvaikuttavuusmallin mukaan Zolgensma voisi olla kustannuksia säästävä kuuden vuoden käytön jälkeen, mutta mallin vaikuttavuusosioon liittyy paljon epävarmuustekijöitä. Erityisesti on epäselvää, mitä terveydenhuollon palveluja tulevat tarvitsemaan ne potilaat, joilla saavutetaan korkeintaan päänhallinta ja miten parhaat tulokset (itsenäinen istuminen ja kävely) tulevat säilymään potilaan kasvaessa. Kustannusvaikuttavuusmalli on mahdollista tehdä vain SMA1-potilaille, joilla on kaksi SMN2-geenin kopiota.

Zolgensman kustannusvaikuttavuus nusinerseeniin verrattuna on riippuvainen kummastakin hoidosta saatavista alennuksista, sekä pitkällä aikavälillä kertyvistä, osin vielä tuntemattomista kustannuksista ja säästöistä. Jos nusinerseenistä saadaan alennus (kuten nykyisin on yleistä), muuttuu Zolgensman kustannusvaikuttavuus heikommaksi. Jos hoito tulisi käyttöön myös tilanteessa, jossa potilaalla on kolme SMN2-geenin kopiota, olisi sen kustannusvaikuttavuus huomattavasti heikompi (ja saman kustannusvaikuttavuuden saavuttamiseksi tarvittaisiin suuremmat alennukset). Kanadassa CADTHin (2021) arvion mukaan Zolgensma voidaan ottaa hoitovalikoimaan, mutta hinnanalennuksen tulee olla 90 %, jotta sen ICER tukihoidon verrattuna olisi alle 50 000 Kanadan dollaria/QALY.

9 Yhteenveto suosituksesta

Onasemnogeneeniabeparvovekki (Zolgensma®) kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan spinaalisen lihasatrofian (SMA-taudin) tyypin 1 (SMA1) hoidossa (kaksi SMN2-geenikopiota) edellyttäen, että valmisteen myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästi julkista tukkumyyntihintaa alemmasta hinnasta, jossa huomioidaan hoidon vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvän tiedon merkittävä epävarmuus.

SMA1-potilaiden geenitestattujen nuorempien sisarusten Zolgensma-hoidon aloitus on mahdollista oireettomassa vaiheessa, jos se on kliinisen arvion mukaan perusteltua ja nuoremmalla sisaruksella on SMN1-geenin puutos sekä SMN2-geenikopiota kaksi.

Palko katsoo, että kliininen hyöty on osoitettu yksihaaraisissa tutkimuksissa SMA1-taudin osalta. Tutkimustieto hoidon vaikuttavuudesta oireisilla SMA2- ja SMA3-potilailla, joilla on korkeintaan kolme SMN2-geenikopiota, on toistaiseksi alustavaa.

Vanhemmille tulee kertoa SMA1-potilaiden hoitovaihtoehtoihin liittyvistä epävarmuustekijöistä ja mahdollisista hyödyistä ja haitoista ennen hoitopäätöstä.

10 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Tutkimustietoa tarvitaan pitkäaikaisvaikuttavuudesta, hoidollisista seurauksista ja tehosta oireettomien hoidossa niin kahden kuin kolmen SMN2-kopion potilailla. Myös nusinerseeni-hoidon tarpeesta ja vaikuttavuudesta Zolgensman jatkohoitona tarvitaan lisää tietoa, samoin tehosta nusinerseeni-hoidosta Zolgensma-hoitoon siirtyneillä. Vertaileva kliininen tutkimus nusinerseeni-hoidon kanssa olisi tärkeä tehdä, jotta hoitovaihtoehdon valinta voi perustua tietoon vaihtoehtojen vaikutuksista ja seurauksista.

Suomessa Zolgensma-hoitoa saaneista tulee kerätä vaikuttavuustietoa samoilla objektiivisilla mittareilla kuin nusinerseeni-hoitoa saaneista.

LT-001-tutkimuksen 15-vuotisseuranta päättyy vuonna 2033. Myyntiluvan haltijan ylläpitämään SMA-potilaiden rekisteriin on tavoitteena kerätä tietoja 500 potilaasta.

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

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

Puheenjohtaja:

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

Jäsenet:

Ylilääkäri, Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala
Toimialuejohtaja, Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
Linjajohtaja, infektiotaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala (ei osallistunut tämän suosituksen valmisteluun)

Johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri/ KaikuHealth

Arviointiyylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM

Arviointiyylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

Asiantuntija:

Ylilääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet Palkon sihteeristön erityisasiantuntijat Sinikka

Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisena sihteerinä syöpätautien erikoislääkäri

Katariina Klintrup. Tämän suosituksen laadintaan on osallistunut myös Palkon

pääsihteeri Ilona Autti-Rämö.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Lääkintöneuvos Sirkku Pikkujämsä, puheenjohtaja, sosiaali- ja terveysministeriö

Tapani Hämäläinen, lääkintöneuvos, sosiaali- ja terveysministeriö

Mirva Lohiniva-Kerkelä, apulaisprofessori, Lapin yliopisto

Katri Vehviläinen-Julkunen, professori, Itä-Suomen yliopisto

Heli Mattila, ylilääkäri, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

Janne Leinonen, johtava ylilääkäri, Kansaneläkelaitos

Heikki Lukkarinen, toimialuejohtaja, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Anu Maksimow, arviointiyylilääkäri, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri

Kaisa Riala, ryhmäpäällikkö, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto

Sari Raassina, hallintoylilääkäri, Suomen Kuntaliitto

Kari Punnonen, jaostopäällikkö, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus

Miia Turpeinen, arviointiyylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Marja Pöllänen, dosentti, Turun yliopisto

Riitta Aejmelaesus, budjettineuvos, valtiovarainministeriö

Ismo Linnosmaa, professori, Itä-Suomen yliopisto

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

Lokakuu 2020 Fimean arviointiraportin julkaisu

marraskuu 2020-huhtikuu 2021 salassapitosopimuksen laatinen

19.4.2021 suositusluonnoksen lääkejaoston 1. käsittely

17.5.2021 lääkejaoston 2. käsittely

17.6.2021 suositusluonnos esiteltiin Palveluvalikoimaneuvostossa, palautettiin valmisteluun

16.8.2021 lääkejaoston 3.käsittely

1.9.2021 suositusluonnoksen hyväksyminen Palveluvalikoimaneuvostossa vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun

6.9 - 4.10.2021 suositusluonnos kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa

18.10.2021 lääkejaoston 4. käsittely

27.10.2021 Palko hyväksyi suosituksen

14 Viitteet

CADTH [Onasemnogene abeparvovec \(Zolgensma\)](#). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. 26.3.2021.

Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V. [Onasemnogeeniabeparvovekki-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.

Kirschner J, Butoianu N, ym. [European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy](#). European Journal of Paediatric Neurology 2020; 28:38-43.

Mendell JR, Al-Zaidy SA ym. [Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy](#). JAMA Neurol. 2021;78(7):834-841.

Mercuri E, Muntoni F, ym. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021 Oct;20(10):832-841. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00251-9.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence. [Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy](#). July 2021.

Strauss K, Farrar M, ym. Onasemnogene Abeparvovec for Presymptomatic Infants with Spinal Muscular Atrophy and 2 Copies of SMN2: A Phase III Study. *EAN* June 2021, *European Journal of Neurology* 2021a, 28 (Suppl. 1), 950–951 (abstrakti)

Strauss K, Muntoni F, Farrar MA ym. Onasemnogene abeparvovec gene therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy (sma): spr1nt study update in children with 3 copies of SMN2. *2021b MDA Virtual Clinical and Scientific Conference, March 15–18.* (abstrakti)

Zolgensma. [Valmisteyhteenveto](#). 28.5.2020.