

Hyväksytty 5.5.2021 julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palvelussa

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

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

Serliponaasi alfa ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan neuronaalisen seroidilipofuskinoosi tyyppi 2:n (CLN2) hoidossa.

Kliinisen näytön perusteella serliponaasi alfa hidastaa taudin luonnollista kulkua. Tutkimustieto on kuitenkin epävarmaa ja kliiniseen näyttöön liittyy merkittäviä puutteita. Hoidon kustannukset ovat kohtuuttomat, kun huomioidaan hoidon odotettuihin terveyshyötyihin liittyvä epävarmuus.

Sisällys

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

Lyhenteet

CLN2	tyypin 2 neuronaalinen seroidilipofuskinooosi
HR	riskitiheyssuhde, hasardisuhde (hazard ratio)
ICER	inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde
LV	95 %:n luottamusväli
QALY	laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)

Palkon suosituksista

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveystieteiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveystieteiden menetelmä terveystieteiden palveluvalikoimaan tietyn terveystieteen 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 palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveystietelain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveystieteiden 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 [terveystietelain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

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

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suositus koskee serliponaasi alfan käyttöä neuronaalisen seroidilipofuskinoosi tyyppi 2:n (CLN2) hoidossa. Suositus perustuu Fimean helmikuussa 2021 julkaisemaan arviointikoosteeseen¹, jonka Fimea tuotti Palkon pyynnöstä.

2 Terveysongelma

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

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

3 Arvioitava menetelmä

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

Serliponaasi alfa annostellaan joka toinen viikko infuusiona aivokammioon kirurgisesti asennettavalla annostelulaitteella, joka kulkee kallon ulkopuolelta aivokammioon. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kun potilas hyötyy siitä. Ennen infuusiota potilaalle voidaan

¹ Wikman E, Kiviniemi V. Serliponaasi alfa. Arviointikooste (julkaistu 2/2021) Arvioitu käyttöaihe: Serliponaasi alfa neuronaalisen seroidilipofuskinoosi tyyppi 2:n (CLN2) hoidossa. Fimea.

antaa kuumetta alentavaa lääkettä ja/tai antihistamiinia häiritsevien vaikutusten vähentämiseksi. Infuusio pitää keskeyttää ja/tai infuusionopeutta hidastaa potilailla, joiden kallonsisäisen paineen hoitava lääkäri arvioi mahdollisesti kohoavan infuusion aikana. Kun serliponaasi alfaa sisältävä liuos on annettu, annetaan lyhyempi infuusio huuhteluliuosta, jotta koko lääkeannos pääsee aivokammioihin.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

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

CLN2-taudin esiintyvyyttä ja ilmaantuvuutta ei tiedetä tarkasti. Ruotsissa, Norjassa ja Suomessa on arvioitu CLN2-taudin esiintyvyyden olevan noin 0,6–0,7 miljoonaa ihmistä kohden, ja kansainvälisissä arvioissa noin 0,5 sairastunutta 100 000 elävänä syntyneellä kohden.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

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

Potilaiden mediaani-ikä oli 4 vuotta (vaihteluväli 3–8), 62 % (n=15) oli tyttöjä. Potilaiden taudin eteneminen oli määritelty kliinisen CLN2-arviointiasteikon motorisella ja kielellisellä osiolla (CLN2 ML, Liite 1). Kummassakin osiossa voi pisteitä saada 0–3: 0 ilmaisee huonointa mahdollista ja 3 normaalia tilaa. Potilailla tuli olla pistemäärä välillä 3–6 ja

vähintään 1 piste sekä motorisella että kielellisellä asteikolla, mutta kahdella potilaalla pisteitä oli tätä vähemmän. Potilaiden keskimääräinen pistemäärä CLN2 ML -arviointiasteikolla oli 3,5. Kahdella potilaalla (9 %) CLN2 ML -pistemäärä oli 6 eli karkeasti ottaen normaali, kahdella 5 (9 %) ja seitsemällä (22 %) pistemäärä oli 4. Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli samanaikaisesti käytössä useita muita lääkkeitä oireiden hoitoon.

Vertailuryhmä koottiin DEM-CHILD-tietokannasta

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

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

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

Potilaista 87 % (n=20) saavutti vasteen, eli heillä CLN2 ML -pisteet eivät alentuneet kahdella pisteellä 96 viikon hoidon aikana. Serliponaasi alfaa saaneilla oli pienempi todennäköisyys saada kahden pisteen alenema CLN2 ML -arviointiasteikolla kuin historiallisen vertailuryhmän potilailla (n=42) (HR= hazard ratio, riskiteheyssuhde/hasardisuhde: 0,08, 95 % luottamusväli LV 0,02–0,23), eikä mediaaniaikaa kahden pisteen alenemiselle CLN2 ML -arviointiasteikolla oltu saavutettu. Vertailuryhmässä mediaaniaika kahden pisteen alenemiseen oli 345 päivää (49 viikkoa).

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

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

Aivojen atrofiaa eli surkastumista mitattiin magneettikuvilla. Serliponaasi alfaa saaneilla potilailla aivojen harmaasta aineesta oli vähentynyt 12,4 % ($\pm$ 9,2 %) lähtötasoon verrattuna, mikä tarkoittaa vuosittaista 6,7 %:n vähenemistä. Euroopan lääkeviraston arviointiraportin mukaan terveyteen liittyvä elämänlaatu parani kolmella mittarilla (PedsQL Parent Report for Toddlers, Parent Family Impact, CLN2 disease-based Quality of Life) 48 viikon seurannassa: nousua elämänlaadussa todettiin eri mittareilla 4,3 %, 6 % ja 10,9 % lähtötilanteeseen verrattuna. Elämänlaatua ei ole tietävästi raportoitu myöhempinä ajankohtina.

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

Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla esiintyi jonkinasteinen hättätapahtuma 116 viikon analyysikohdassa. Yleisimpiä hättätapahtumia olivat kouristelut (96 %), kuume (71 %) ja oksentelu (63 %) ja yliherkkyysoireet (63 %) ja ylähengitysteiden infektio (54 %). Epileptisiä kohtauksia ja kouristeluja ilmeni 58 %:lla. Yhtään kuolemaa ei raportoitu, eikä yksikään potilas keskeyttänyt tutkimusta hättätapahtumien takia. Vakavia hättätapahtumia

raportoitiin yhteensä 55, kaikkiaan 20 potilaalla (83 %). Tapahtumista 11 oli tutkijan mukaan hoitoon tai annostelulaitteeseen liittyviä. Puolella potilaista (n=12) havaittiin 34 laitteeseen liittyvää haattatapahtumaa, joista kolme oli laitteeseen liittyviä 3–4 asteen infektioita. Kahdelta potilaalta piti poistaa laite tulehduksen takia väliaikaisesti. (Schulz ym. 2018)

Viimeisimmässä analyysiajankohdassa (jolloin keskimääräinen hoitoaika oli 246 viikkoa) yleisimmin raportoituja vakavia haattatapahtumia (SAE) olivat yliherkkyyssreaktiot (29 %), laitteeseen liittyvä infektio (25 %) ja ylähengitystieinfektio (21 %). Annostelulaitteeseen liittyviä haattatapahtumia raportoitiin useita, mm. 9 (38 %) kanyyliin liittyvää ongelmaa, 7 (29%) annostelulaitteeseen liittyvää infektiota, 4 (17 %) aivo-selkäydinnesteen runsassoluisuutta ja 3 (13 %) annostelulaitteen toimintahäiriötä.

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

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Serliponaasi alfan suositeltu annos on yli 2-vuotiaille 300 mg joka toinen viikko. Lääkepakkauksen tehdashinta on 19 230 euroa ja se sisältää 300 mg:n annoksen. Kun lääkettä annostellaan kahden viikon välein, eli 26 kertaa vuodessa, yhden potilaan vuosittaiset lääkekustannukset ovat noin 500 000 euroa. Ennen ensimmäistä lääkkeen annostelukertaa potilaalle asennetaan annostelulaite. Tämän hoitokäynnin kustannus on 2 800 euroa. Kun annostelukustannukset ovat noin 290 euroa käyntiä kohden, ensimmäisen vuoden annosteluun liittyvät kustannukset ovat 10 335 euroa ja jatkovuosilta 7 540 euroa.

Hoidon kokonaiskustannuksiin vaikuttavat sekä hoidettavien potilaiden määrä että se, kuinka kauan hoitoa jatketaan. Suomessa on arvioitu CLN2-taudin esiintyvyyden olevan noin 0,6–0,7 miljoonaa ihmistä kohden, jolloin Suomessa olisi mahdollisesti muutamia hoitoon soveltuvia potilaita. Tutkimus 190-202 on edelleen käynnissä, ja siitä on julkaistu

tuloksia noin 246 viikon eli lähes viiden vuoden ajalta. Tällöin tutkimuksessa jatkoi edelleen 19 potilasta 23:sta (82 %).

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

CLN2-tauti on ultraharvinainen etenevä sairaus, joka johtaa kuolemaan lapsuus/nuoruusiässä. Serliponaasi alfa on tämän sairauden toistaiseksi ainoa hoito, mutta sekään ei vaikuta taudin luonnollisen kulun suuntaan. Serliponaasi alfa saattaa vaikuttaa yksittäisen potilaan taudinkulkua hidastavasti joillakin toimintakyvyn osa-alueilla. Toistaiseksi ei tiedetä, miten serliponaasi alfa vaikuttaa muihin tautiin liittyviin oireisiin (mm. näkö, kognitio, epilepsia, kivut) koko elämänkaaren aikana, mikä on serliponaasi alfan vaikutus elinennusteeseen ja muuttaako se taudin loppuvaiheen kulkua millään tavoin.

Serliponaasi alfa annetaan sairaalaolosuhteissa kahden viikon välein suoraan aivonestekammioon, mikä rasittaa lasta ja sitoo perheen arkea. Keskeisiä arvokysymyksiä ovat, millainen toimintakyky lapsella tulisi olla, jotta hoidolla olisi mahdollista saavuttaa hänelle itselleen merkittävää terveyshyötyä, millainen mahdollisesti saavutettavissa olevan lapsen ja perheen elämänlaadun muutoksen tulisi olla suhteessa taudin luonnolliseen kulkuun ja milloin hoito tulisi lopettaa, jotta hoito olisi eettisesti perusteltua ja laadukasta eikä kokonaisuutena lisäisi kärsimystä.

Hoitoa ei ole käytetty Suomessa, eikä perheiden näkökantoja ole kartoitettu. Sairaus vaikuttaa merkittäväksi koko perheen elämään. Jo diagnoosivaiheessa lapsi tarvitsee epilepsian vuoksi ympärivuorokautista valvontaa ja vuorovaikutteisen kommunikaation sekä motoristen vaikeuksien edetessä päivittäinen avuntarve lisääntyy. Loppuvuosina nuori on täysin autettava. Serliponaasi alfa saattaa joidenkin vuosien ajan estää avun tarpeen lisääntymisen ja ylläpitää kommunikaation sekä motoristen toimintojen mahdollisuuksia. Ei kuitenkaan ole tietoa siitä, miten hoito vaikuttaa elinennusteeseen.

8 Johtopäätökset

Tyypin 2 neuronaalinen seroidilipofuskinoosi (CLN2) on erittäin harvinainen parantumaton sairaus, joka yleensä johtaa kuolemaan noin 8–12 vuoden iässä. Serliponaasi alfa on tällä

hetkellä ainoa hyväksytty hoito CLN2-tautiin. Serliponaasi alfan tehoa ja turvallisuutta on tutkittu pääosin avoimessa, faasin 1/2 tutkimuksessa, jossa ei ole vertailuryhmää. Harvinaissairaudesta johtuen potilasmäärä oli tutkimuksessa pieni (n=23). Vertailuja on tehty kansainvälisestä CLN-tautitietokannasta (DEM-CHILD) poimittuihin potilastietoihin. Vaikka potilaita yritettiin kaltaistaa, historiallisen rekisteritietokannan potilaista puuttuu paljon kliinistä tietoa.

Kliinisessä tutkimuksessa suurin osa potilaista (20/23, 87 %) saavutti asetetun hoitovasteen, eli CLN2 ML - asteikon pisteet eivät alentuneet kahta pistettä analyysiajankohdassa, jossa mediaani hoitoaika oli 116 viikkoa. Tulosta voidaan pitää kliinisesti merkittävä. CLN2-taudin historiallisessa vertailuryhmässä mediaaniaika kahden pisteen alenemiseen oli noin 49 viikkoa. CLN2-taudin eteneminen näyttäisi hidastuvan serliponaasi alfa -hoidolla sekä 116 viikon, että päivitettyjen 246 viikon analyysiajantulosten mukaan. On kuitenkin huomioitava, että käytetty päätulosmittari on hyvin karkea muutoksen mittari. CLN2 ML -arviointiasteikko ei anna kokonaiskuva potilaiden tilasta, vaan se mittaa kävelykykyä ja kielellisiä toimintoja (kts. liite 1). Se ei myöskään anna tietoa kaikista vaikutuksista, jotka voivat olla potilaan ja perheen kannalta tärkeitä, kuten kipu, kohtaukset, kognitiivisuuden heikkeneminen ja näkökyvyn heikkeneminen.

Tutkimuksessa mitattiin myös CLN2-asteikon kokonaispisteitä, jotka sisältävät myös näköön ja kouristuksiin liittyvät osiot. Näköön liittyvän osion tuloksia ei ole raportoitu erikseen, joten vaikutuksia näkökykyyn ei voida arvioida. Epilepsia puolestaan on taudin ensioireita, eikä serliponaasi alfalla välttämättä voida vaikuttaa epileptisiä kouristuskohtauksia aiheuttaviin, taudin varhaisvaiheen solutason muutoksiin. Verrattuna historiallisiin kontroleihin on myös huomioitava uusien epilepsialääkkeiden käyttöönotto.

Haittavaikutukset olivat yleisiä mutta hoidettavissa olevia, eikä yksikään potilas ole tiettävästi keskeyttänyt hoitoa haittatapahtumien vuoksi. Vakavista haittatapahtumista yleisimpiä olivat yliherkkyystapahtumat, joita havaittiin lähes joka kolmannella potilaalla. Kouristukset ja epilepsia olivat yleisesti raportoituja haittatapahtumia, mutta niiden ilmaantuvuus näytti vähenevän pidemmällä seuranta-ajalla. Niiden merkitystä ei voida

arvioida, kun vertailutieto puuttuu. Annostelulaitteeseen liittyviä ongelmia kuten kanyyliin liittyviä ongelmia, infektoita ja laitteen toimintahäiriöitä esiintyi.

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

Toistaiseksi ei tiedetä, tehoaako serliponaasi alfa pitkälle edenneeseen CLN2-tautiin, koska 190-201/202 tutkimuksissa potilaiden CLN2 ML -arviointiasteikon pisteidentuli olla vähintään 3, kun maksimi pistemäärä on 6 (kts. liite 1). Yleisen asiantuntijanäkemyksen mukaan hoito tehoaa sitä paremmin mitä varhaisemmassa vaiheessa se aloitetaan. Siksi tulee pohdittavaksi myös sellaisten oireettomien hoito, joilla on vahvistettu geneettinen diagnoosi (esim. sairastuneen lapsen nuoremmat sisarukset), mutta ei vielä oireita. Vaikutuksista elossaoloaikaan ei ole toistaiseksi tietoa. Tuloksia terveyteen liittyvän elämänlaadun muutoksista on raportoitu rajallisesti vain ensimmäiseltä 48 viikolta.

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

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

9 Yhteenveto suosituksesta

Serliponaasi alfa ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan neuronaalisen seroidilipofuskinoosi tyyppi 2:n (CLN2) hoidossa.

Kliinisen näytön perusteella serliponaasi alfa hidastaa taudin luonnollista kulkua. Tutkimustieto on kuitenkin epävarmaa ja kliiniseen näyttöön liittyy merkittäviä puutteita. Hoidon kustannukset ovat kohtuuttomat, kun huomioidaan hoidon odotettuihin terveyshyötyihin liittyvä epävarmuus.

10 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

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

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

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

Vastuualuejohtaja, Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Linjaohjaja, infektioaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala

Lääketieteellinen johtaja Vesa Kataja, KaikuHealth

Arviointiyliääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM

Arviointiyliääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

Asiantuntija:

Yliääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet Palkon sihteeristön erityisasiantuntijat Sinikka

Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisena sihteerinä syöpätautien erikoislääkäri

Katariina Klintrup.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Lisätään myöhemmin.

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

Helmikuu 2021 Fimean arviointikooste valmistui

15.2.2021 Arviointi koosteen esittely lääkejaostossa

15.3.2021 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa

19.4.2021 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa

5.5.2021 Palkon hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi

6.5-2.6.2021 suositusluonnos otakantaa.fi—palvelussa kommentoitavana

14 Viitteet

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

EMA. EPAR [Brineura](#) 2017.

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

Schulz A, Ajayi T, ym. [Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease](#). N E J Med 2018; 378:1898-907. DOI: 10.1056/NEJMoa1712649.

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

15 Liitteet

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

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