

Hyväksytty vietäväksi otakantaan.fi-palveluun kommentoitavaksi 27.10.2021

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Nusinerseeni SMA-taudin hoidossa – päivitetty suositus



Nusinerseeni kuuluu julkiseen palveluvalikoimaan seuraavin edellytyksin:

Uudet diagnosoidut SMA1- tai SMA2-potilaat

Potilaalla on objektiivisesti todettu oireet ja SMA-diagnoosi (geneettisesti todettu SMN1-geenien deleetio ja SMN2-geenejä 1–3) on tehty ennen kahden vuoden ikää.

Diagnostisesta prosessista johtuva muutaman kuukauden viive on yksittäistapauksissa hyväksyttävissä.

Potilas ei ole pysyvän hengitystuen tarpeessa tai ei ole muuta lääketieteellistä estettä hoidon toteuttamiselle.

Geneettisesti ja kliinisesti SMA1- tai SMA2-taudin kriteerit täyttävät alle 18-vuotiaat lapset, jos tarkkojen historiatietojen saaminen ei ole mahdollista.

Jo hoitoa saavat SMA1- ja SMA2-potilaat

Potilas ei ole pysyvän hengitystuen tarpeessa tai ei ole muuta lääketieteellistä estettä hoidon toteuttamiselle ja jatkohoidon kriteerit täyttyvät.

SMA3-potilaat

Ne alle 18-vuotiaat SMA3-potilaat, joilla diagnoosi on annettu lapsuusiässä, tauti on varmistettu geenitutkimuksella, taudin kulku on nopeasti etenevä ja kävelykyky on uhattuna. Hoidon vaikuttavuus on arvioitava vuoden hoitokokeilun jälkeen.

SMA1- ja SMA2-potilaiden oireettomat, nuoremmat sisarukset

SMA1- ja SMA2-potilaiden geenitestattujen nuorempien sisarusten nusinerseeni-hoidon aloitus on mahdollista oireettomassa vaiheessa, jos se on kliinisen arvion mukaan perusteltua ja nuoremmalla sisaruksella on SMN1-geenin puutos sekä SMN2-geenikopiota korkeintaan kolme.

Lisäksi edellytetään erittäin merkittävää hinnanalennusta nykyiseen hintaan verrattuna.

Sisälllys

| | | |
|----|---|----|
| 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, turvallisuus ja näytön arviointi | 4 |
| 6 | Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset | 6 |
| 7 | Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat | 7 |
| 8 | Johtopäätökset..... | 9 |
| 9 | Yhteenveto suosituksesta | 12 |
| 10 | Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta | 14 |
| 11 | Suosituksen valmisteluun osallistuneet..... | 14 |
| 12 | Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet | 15 |
| 13 | Suosituksen valmistelun vaiheet | 16 |
| 14 | Viitteet | 16 |

Lyhenteet

| | |
|-------------|--|
| CHOP INTEND | Toimintakykyä kuvaava mittari erityisesti imeväisikäisille (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease) |
| HFMSE | Toimintakykyä kuvaava mittari (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) |
| ICER | inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio) |
| QALY | laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year) |
| RULM | Muutettu yläraajan moduulitestit (Revised Upper Limb Module/Measure) |
| SMA | Spinaalinen lihasatrofia (Spinal Muscular Atrophy) |

Palkon suosituksista

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

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

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

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

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

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

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

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Nusinerseeni (Spinraza®) on tarkoitettu spinaalisen lihasatrofian eli SMA-taudin hoitoon. Suositus on Palkon vuonna 2018 ja 2019 nusinerseeni-hoitoa koskevien suositusten päivitys. Suositus kumoaa vanhat suositukset. Se perustuu Fimean (2021) laatimaan vastaukseen Palkon tietopyyntöön, sekä muuhun materiaaliin, kuten suomalaisten SMA-tautipotilaita hoitavien lastenneurologien antamiin tietoihin.

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 geneeissä kromosomissa 5q. SMA-taudissa on useita alaryhmiä, jotka määritellään 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 2. 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 3. Tyypin 3 SMA-taudissa (SMA3) oireet alkavat 1,5-10-vuotiaana, lapsi oppii kävelemään, mutta lihasvoiman heikentyessä voi menettää kävelykyvyn jossain elämänvaiheessa, elinajanodote on normaali ja SMN2-geenin kopioita on 3-5, yleensä 4.

SMA-taudin esiintyvyyden on arvioitu olevan noin 9,4 tapausta per 100 000 elävänä syntynyttä lasta. Suomessa on SMA Finland -yhdistyksen arviomana 125 ja Fimean arvion mukaan enintään 180 SMA-diagnoosin saanutta henkilöä. THL:n

hoitoilmoitusrekisteritietojen perusteella ei ollut mahdollista saada luotettavaa kuvaa käytetyistä diagnoosinumeroista ja potilasmääristä.

Vuosittain on arvioitu syntyvän korkeintaan kahdeksan SMA-diagnoosin elinaikanaan saavaa henkilöä, heistä SMA1 on 2-4:llä, SMA2 0-3:lla ja SMA3 1-3:lla (Fimean arviointiraportti 2017). Keväällä 2021 SMA-potilaita hoitavien lastenneurologien mukaan alle 18-vuotiaita SMA1-potilaita oli kahdeksan, SMA2-potilaita 26 ja SMA3-potilaita 12. Kaikille SMA1- ja SMA2-potilaille oli aloitettu nusinerseeni-hoito. Potilasjärjestö SMA Finlandin mukaan SMA3-potilaita olisi yhteensä noin 50.

3 Arvioitava menetelmä

Nusinerseeni on antisense-oligonukleotidi, joka lisää SMN2-geenin mahdollisuuksia tuottaa selkäytimessä sijaitsevan liikehermosolun tarvitsemaa proteiinia. Nusinerseeni annetaan lannepistolla selkäydinnesteeseen ja hoito aloitetaan neljällä latausannoksella päivinä 0, 14, 28 ja 63. Tämän jälkeen annetaan ylläpitoannos neljän kuukauden välein, kunnes hoitovastetta ei ole todettavissa.

Nusinerseeni on hyväksytty käyttöön noin 20 Euroopan maassa SMA1 ja SMA2 hoidossa. Keväällä 2021 NICE suositteli nusinerseenin käytön laajentamista osana Managed Access Agreement (MAA) -ohjelmaa myös niille SMA3-potilaille, jotka eivät pysty kävelemään (NICE 2021). Pohjoismaista Ruotsissa ja Norjassa nusinerseeniä voidaan käyttää tietyissä tilanteissa SMA3-potilaille. Tanskassa on valmisteilla SMA-taudin hoitosuositus.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Palkon 15.3.2018 antaman suosituksen mukaan nusinerseeni-hoidon aloitus kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan SMA-taudin hoidossa kun

- potilaan SMA-diagnoosi on tehty ennen kahden vuoden ikää ja
- potilaan lääkärin toteamat oireet ovat alkaneet ennen 20 kuukauden ikää ja
- potilas on korkeintaan 17-vuotias, eikä

- potilas ole pysyvän hengitystuen tarpeessa tai ei ole muuta lääketieteellistä estettä hoidon toteuttamiselle

Palkon 20.9.2019 antaman suosituksen mukaan nusinerseeni-hoidon jatkamisen edellytykset arvioidaan ensimmäisen kerran 12 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta kansallisen asiantuntijaryhmän toimesta. Hoidon jatkaminen edellyttää, että lääkkeen voidaan luotettavasti todeta ensimmäisen hoitovuoden aikana parantaneen potilaan toimintakykyä huomioiden hänen ikänsä, toimintakykyä rajoittavat rakenteelliset muutokset sekä taudin luonnollinen kulku. Ensimmäisen hoitovuoden jälkeen nusinerseeni-hoidon jatko arvioidaan 12 kuukauden välein. Ensimmäisen hoitovuoden aikana saavutetun hoitovasteen säilyminen on vähimmäisvaatimus, jotta hoitoa on lääketieteellisesti perusteltua jatkaa. Suosituksessa edellytettiin, että kliiniset asiantuntijat keräävät systemaattisesti tietoa nusinerseeniä saaneiden toimintakyvystä nimettyjen arviointimittareitten avulla ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen.

Kansallisen asiantuntijaryhmän keväällä 2021 antamien tietojen mukaan Suomessa on toistaiseksi hoidettu 34 potilasta (8 SMA1 ja 26 SMA2). Hoidon aloitusikä on ollut 4 viikkoa – 17 vuotta. Kolmella potilaalla hoito on jouduttu lopettamaan sen antamiseen liittyvien teknisten vaikeuksien vuoksi, kaksi potilasta on menehtynyt ja yhdellä SMA1-potilaalla hoito on keskeytetty geenihoidon saamisen vuoksi. Kaikilla lapsilla on todettu hoitovaste, joka on vaihdellut yleisen jaksavuuden paranemisesta uusien motoristen taitojen oppimiseen. Jatkohoitokriteerejä koskevan suosituksen sisältämistä validoiduista mittareista pienillä lapsilla on parhaiten toiminut yleistä motorista toimintaa kuvaava CHOP-intend ja isommilla lapsilla yläraajojen toimintaa mittaava RULM. Validoituina lisämittareina on käytetty hengitysfunktion mittaamista sekä strukturoituja haastatteluja. Uupumisen väistyminen on kliinisen kokemuksen myötä todettu keskeiseksi hyödyksi ja sitä mittaavan pätevän arviointimenetelmän tarve on tunnistettu.

Asiantuntijalääkärit kertoivat, että taudin tunnistamiseen liittyvien haasteiden ja diagnostisten viiveiden vuoksi Palkon suosituksen asettama yläikäraja lääkärin toteamille oireille ja diagnoosin varmistumiselle on tällä hetkellä liian tiukka SMA2-taudin kohdalla.

Nusinerseenin vaihtoehtoisia hoitomuotoja ovat onasemnogeneeniabeparvovekki (Zolgensma®), jonka Palko on 27.10.2021 hyväksynyt ehdollisesti käyttöön otettavaksi tyyppin 1 SMA-taudissa. Uusin hoitovaihtoehto on vuonna 2021 myyntiluvan saanut myös suun kautta otettava avohoitolääke risdiplaami (Evrysdi®). Myyntiluvan mukaan Evrysdi on tarkoitettu kromosomiin 5q liittyvän SMAn hoitoon vähintään kahden kuukauden ikäisille potilaille, joilla on SMA1, SMA2 tai SMA3 spinaalisen lihasatrofian kliininen diagnoosi tai yhdestä neljään SMN2-kopiota. Lääkkeiden hintalautakunta ei ole antanut lääkkeelle vielä korvattavuuspäätöstä.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Fimean Palkolle toimittamassa tietopyynnössä kartoitettiin tutkimuksia, joiden avulla olisi mahdollista arvioida uuden tutkimustiedon merkitystä Palkon aiemmin määrittämän kohderyhmän mahdollisen laajentamisen suhteen eli vaikuttavuudesta oireettomilla, kun oireet alkaneet 20 kuukauden jälkeen sekä käytön aloituksesta aikuisilla (yli 17-vuotiailla) SMA2- ja SMA3-potilailla. Palkon aikaisempien suositusten jälkeen on julkaistu useampia seurantatutkimuksia (Duong ym. 2021, Acsadi ym. 2021, Maggi ym. 2020, Hagenacker ym. 2020, De Wel ym. 2021, Moshe-Lilie ym. 2020, Szabo ym. 2020, Osredkar ym. 2020, Darras ym. 2019, Walter ym. 2019). Acsadin ym. (2021) tutkimus oli kaksoissokkoutettu faasin II EMBRACE-tutkimus, jossa verrattiin nusinerseeniä saaneita (n=14) lumeryhmään (n=7). Muissa ei ollut mukana vertailuryhmää.

Nuoria koskevassa tutkimuksessa (Darras ym. 2019) seurattiin 2-15-vuotiaita SMA2- ja SMA3-potilaita (n=25) noin kolmen vuoden ajan. Motoriset tulokset HFMSE-mittarilla nousivat SMA2-potilailla seurannan aikana ja SMA3-potilailla pysyivät stabiilina. 6-minuutin kävelytestissä väliaikamittauksessa (päivä 253) keskimääräinen muutos oli noin 35 metriä. Kävelymatka piteni edelleen toisen ja kolmannen hoitovuoden aikana ollen arviolta 70 metriä päivän 850 mittauksessa (N=12/13). Tutkimustuloksen kliinisen merkityksen arviota vaikeuttaa se, että kävelymatkaa ennen hoidon aloitusta ei ilmoitettu, mutta tutkimuksessa kliinisesti merkittäväksi muutokseksi oli asetettu vähintään 30 metriä. Puolet (2/4) kävelykyvyn menettäneistä potilaista saavutti sen uudestaan tutkimuksen

aikana. Osredkarin ym. 14 kuukauden seurantatutkimuksessa (2020) oli mukana 61 potilasta, joilla diagnoosi oli tehty ennen 19 vuotta. Tulokset olivat parempia tyyppin 1 ja tyyppin 2 potilailla, ja tyyppin 3 potilailla tulos osoitti positiivista kehitystrendiä. Nuoremmat potilaat näyttivät hyötävän enemmän kuin vanhemmat. Puolet (6/13) SMA3-potilaista oli käveleviä, eikä heistä yksikään menettänyt kävelykykyä seurannan aikana.

Aikuisia SMA-potilaita koskevissa seurantatutkimuksissa oli mukana 16–72-vuotiaita ja potilaiden määrä vaihteli 16–124 välillä. Myös oireiden alkamisikä, diagnosointi-ikä sekä ikä lääkkeen aloitusvaiheessa vaihtelivat niin eri tutkimusten sisällä kuin niiden välillä (Duong ym. 2021, De Wel ym. 2021, Maggi ym. 2020, Hagenacker ym. 2020, Moshe-Lilie ym. 2020, Veerapandiyani ym. 2020, Walter ym. 2019). Hoitovastetta arvioitiin 6-14 kuukauden kohdalla. Arviointimenetelminä käytettiin mm. 6 tai 10 minuutin kävelymatkaa, hengitysfunktiota mittaavaa FVC (forced vital capacity) ja validoituja toimintakykymittareita kuten HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) ja RULM (Revised Upper Limb Measure). Tutkimuksissa (Duong ym. 2021, Maggi ym. 2020, Hagenacker ym. 2020, Walter ym. 2019) kaikkien lopputulosmittareitten osalta ei saatu tilastollisesti tai kliinisesti merkittäviä tuloksia, mutta havaittavissa oli vähintään positiivinen trendi. Motorinen muutos oli odotetusti parempi hyväkuntoisemmilla SMA3-potilailla kuin SMA2-potilailla (Hagenacker ym. 2020, Maggi ym. 2020) johtuen näiden potilasryhmien eroista lähtötilanteesta. Hagenackerin ym. tutkimuksessa (2020) SMA2-potilaiden HFMSE keskiarvon erotus lähtötilanteeseen verrattuna oli 6 kuukauden kohdalla 0,6, 10 kuukauden kohdalla 0,8 ja 14 kuukauden kohdalla 1,1 (95 % luottamusväli 0,4; 1,7). Vastaavat arvot SMA3-tyypin potilailla olivat 2,4; 3,4 ja 4,2 (95% luottamusvälit 2,7; 5,7). Maggin ym. tutkimuksessa (2020), HFMSE oli 14 kuukauden kohdalla SMA2-potilailla 1,2 (hajonta 2,68), istumaan kykenevillä SMA3-potilailla 3,53 (hajonta 3,67) ja kävelytaitoisilla SMA3-potilailla 2,85 (hajonta 2,93). Tutkimukseen osallistuneista 89 % (103/116) oli SMA3-potilaita. Kummassakin tutkimuksessa oli seurannan loppuvaiheessa mukana enää alle puolet potilaista.

Oireettomien, geneettisesti diagnosoitujen SMA-potilaiden hoitoa nusinerseenillä on tutkittu faasin II yksihaarisessa NURTURE-tutkimuksessa (De Vivo ym. 2019) sekä

saksalaisessa vastasyntyneiden seulonnan pilottihankkeessa (Vill ym. 2019). NURTURE-tutkimuksen noin kolmen vuoden seurantatietojen perusteella potilaat (n=25) saavuttivat taitoja, joita SMA1- tai SMA2-potilaat eivät tyypillisesti saavuta: kaikki oppivat istumaan ilman tukea; 87 % (13/15) kahden SMN2-geenikopion ja 100% (10/10) kolmen SMN2-geenikopion potilaista oppivat kävelemään avustettuna ja 80 % (12/15) kahden SMN2-geenikopion ja 100 % (10/10) kolmen SMN2-geenikopion potilaista itsenäisesti. 24 kuukauden iässä kaikki (3/3) kolme SMN2-geenikopiota omaavat olivat oireettomia, kun taas seitsemällä (7/15) kahden SMN2-geenikopion omaavista oli kliinisesti havaittavia oireita ja neljä heistä tarvitsi hengitystukihoitoa.

Saksalaisessa pilottiseulontaprojektissa (Vill ym. 2019) 165 525 seulotusta lapsesta 22:ltä löytyi SMA-tauti: kaksi SMN2-geenikopiota oli 10:llä, kolme geenikopiota neljällä ja neljä geenikopiota kahdeksalla vastasyntyneellä. Kymmenelle lapselle aloitettiin nusinerseenihoito keskimäärin 24 päivän sisällä syntymästä. Neljällä (kaikilla kaksi SMN2-geenikopiota) todettiin oireita ensimmäisten elinviikkojen aikana. Oireettomat lapset (6/10) säilyivät motorisesti oireettomina lyhyen, 1-13 kuukauden, seurannan aikana.

Tutkimuksissa ei tullut esille merkittäviä (uusia) lääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia. Nusinerseeniin liittyy tavanomaisia lannepiston yhteydessä esiintyviä haittoja. Haittavaikutuksina on raportoitu erilaisia hengitysteihin liittyviä oireita, joiden erottaminen SMA-taudin luonnollisesta oirekuvasta on haastavaa.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Fimea arvioi 2017 raportissaan silloisen myyntihinnan, esiintyvyyden ja oletetun käytön perusteella nusinerseenihoidon budjettivaikutuksia, mutta tosiasiallisesti mikään mallin oletuksista ei ole pitänyt paikkaansa. Suomessa nusinerseenihoitoa on annettu kaikille Palkon suosituksen kohderyhmää määrittävät kriteerit täyttävälle ja jatkohoidon kriteereissä määritelty objektiivisesti todettu toimintakyvyn paraneminen on tulkittu toteutuvan kaikkien hoitoa saaneiden kohdalla. Fimea oletti, että kolmen vuoden kohdalla (2020) hoitoa saisi viisi SMA1- ja kahdeksan SMA2-potilasta ja hoitojen yhteiskustannukset olisivat 5,6 miljoonaa euroa. Tosiasiallisesti hoitoa sai vuonna 2020 noin 34 potilasta, joista

kahdeksan oli SMA1-potilaita ja 26 SMA2-potilaita. Nusinerseeni-hoitojen lääkekustannukset olivat vuonna 2020 noin 7 miljoonaa euroa. Huolimatta hintaneuvottelujen ilmeisestä myönteisestä vaikutuksesta, on hoitojen budjettivaikutus merkittävästi arvioitua korkeampi ja vaikuttavuudeksi on kliinisessä käytännössä hyväksytty Palkon suositusta vähäisempiä muutoksia. Tämä heikentää merkittävästi nusinerseenin aiemmin arvioitua kustannusvaikuttavuutta. Lisäksi on huomioitava hoitojenannon ja vaikutusten seurannan edellyttämä erikoissairaanhoidon resurssien merkittävä käyttö.

Kustannusvaikuttavuuden perusta on luotettavat taustatiedot, erityisesti vaikuttavuuden ja hoidon keston osalta. Tietoihin liittyvän epävarmuuden vuoksi kustannusvaikuttavuuden mallintaminen on epäluotettavaa. Huomioiden nusinerseenin kliinisen käytön ja jatkohoitokriteerien soveltamisen on myös Suomessa kustannusvaikuttavuus todennäköisesti saavutetusta alennuksesta huolimatta merkittävästi korkeampi kuin Fimean 2017 tekemissä laskelmissa.

Nusinerseeni-hoidon kustannusvaikuttavuudesta on julkaistu useita kansainvälisiä laskelmia (mm. Dangoulof ym. 2021, Jalali ym. 2020, Zuluaga-Sanchez ym. 2019, CADTH 2019). Niihin liittyy paljon epävarmuustekijöitä. Erityisesti SMA3-tautityypin mallinnuksissa on suurta epävarmuutta. Ruotsalaisessa kustannusvaikuttavuusanalyysissä (Zuluaga-Sanchez ym. 2019) nusinerseeni-hoidon ICER oli 551 000 euroa/QALY kun sairaus oli alkanut ennen kuuden kuukauden ikää ja 312 000 euroa/QALY kun sairaus oli alkanut kuuden kuukauden iän jälkeen. Hoito ei ollut kustannusvaikuttavaa Ruotsissa harvinaissairauksille ehdotetun maksuhalukkuus kynnyksen (196 000 euroa/QALY) mukaan. Kustannuksiin vaikuttaa erityisesti arvio ylläpito-hoidon kestosta koko eliniän ajan.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Vaikka nusinerseeni-hoito ei paranna itse tautia, voi se paitsi pysäyttää taudin etenemisen myös mahdollistaa uusien motoristen taitojen oppiminen. Tämä on erityisen arvokasta

tautimuodoissa, joissa luonnollinen kulku johtaa itsenäisen toimintakyvyn menetykseen ja ennenaikaiseen kuolemaan. SMA1- ja SMA2-tautimuodoissa vaikuttava hoito vähentää hengitystukihoidon tarvetta ja parantaa motorista suoriutumista ja ainakin SMA1:ssa parantaa elinaikaennustetta. SMA2:n osalta ei ole vielä tutkimusnäyttöä hoidon vaikutuksesta elinaikaan. Kliinisen kokemuksen mukaan hoitovaste on SMA1- ja SMA2-tautimuodoissa todettavissa vuoden seurannassa ja se vaihtelee yleisen jaksavuuden paranemisesta merkittäviin uusiin motorisiin taitoihin. Vanhemmille tulee kertoa hoitovaikutuksiin liittyvä epävarmuus ennen hoidon aloitusta.

Koska hoito on erittäin kallista ja henkilökuntaresursseja vievää, on tärkeää, että hoito kohdistetaan niille SMA1- ja SMA2-potilaille, joiden kohdalla positiivinen hoitovaste on objektiivisesti todettu ja kliinisesti merkittävä. Palko on aiemmin todennut, että hoitovasteena on oltava itsenäisen toimintakyvyn paraneminen huomioiden hoidon aloitusvaiheessa todetut taudista aiheutuvat yksilölliset rajoitukset. SMA1- ja SMA2-potilaiden hoito on muuttunut kokonaisvaltaisesti aktiivisemmaksi ja esimerkiksi ravitsemuksen tehostamisen sekä hengityksen tukihoidon varhaisemmalla aloittamisella on todennäköisesti myös merkitystä vireystilan paranemiseen. Tieto hoidon pitkäaikaisvaikutuksista on edelleen puutteellinen eikä tietoa nusinerseenin vaikutuksesta SMA2-potilaiden elinikään tai myöhempään hengitystukihoidon tarpeeseen ole.

SMA3-potilaiden kliininen kuva oireiden alkamisiän, toimintakyvyn sekä taudin etenemisen suhteen on hyvin vaihteleva. Tutkimusten mukaan nusinerseeni-hoito saattaa joillakin SMA3-potilailla pidentää kävelymatkaa tai ylläpitää kävelykykyä, parantaa hengitysfunktiota tai yleistä toimintakykyä, mutta tutkimusnäyttöä ei ole siitä, että hoito vaikuttaisi sairaalahoitoa vähentävästi tai että se vaikuttaisi avuntarpeeseen tai elinaikaan.

Ääritapauksissa SMA3-potilas muistuttaa taudinkulultaan hyvätasoista SMA2-potilasta ja nämä potilaat menettävät kävelykykynsä jo lapsuus iässä. Keskeinen ero SMA2- ja SMA3-tautien välillä on se, että SMA2-taudissa lapsi saavuttaa yleensä parhaan mahdollisen karkeamotorisen tason kahden vuoden ikään mennessä eikä opi kävelemään tuetta. Mikäli haluttaisiin parantaa mahdollisuuksia SMA3-potilaan kävelykyvyn säilyttämiseen niillä,

joilla sen menettämisen uhka on todellinen, tulisi olla selkeät objektiiviset arviointimenetelmät, miten tämä potilasryhmä voidaan ennalta tunnistaa.

SMA-taudit ovat harvinaisia ja potilaiden diagnosointi-ikään vaikuttaa oikea-aikainen erikoissairaanhoidon ohjaus eli oireiden tunnistaminen perusterveydenhuollossa. Tautimuodot muodostavat heterogeenisen kokonaisuuden, jossa keskeinen ennusteeseen vaikuttava tekijä on oireiden alkamisikä ja paras saavutettu karkeamotorinen taito. SMN1-geenien deleetio ja SMN2-geenikopioiden määrä vahvistaa diagnoosin, mutta ei määritä taudin kulkua.

Hoidettavien SMA-potilaiden määrä ja kustannukset ovat jatkuvassa kasvussa, sillä hoitoja ei ole toistaiseksi juurikaan lopetettu. Nusinerseeni-hoitojen toteutus on jo tähän mennessä vaatinut runsaasti resursseja. Diagnosointi sekä toimintakyvyn ja hoitovasteen arviointi on yhdenmukaistettu yliopistosairaaloiden välillä. Keskeinen ero hoitokäytännöissä liittyy lannepistoksina annettavien (intratekaalisten) hoitojen antajatahoon (lastenestesiologi, lastenneurologi tai hematologinen yksikkö). Siirtoa aikuispuolelle ei ole vielä toteutettu eikä ole tiedossa, miten hoitojen anto sekä vaikuttavuuden seuranta tulisi tosiasiallisesti toteutumaan ja miten se vaikuttaisi neurologian yksiköiden resurssien jakoon sekä koulutustarpeeseen. Mitä laajempi potilasryhmä on, sitä suurempia hoitoresursseja nusinerseeni-hoidon anto ja vaikutusten seuranta edellyttävät.

Harvinaissairauksien kalliiden lääkkeiden, kuten nusinerseenin, vaikutusten seuranta edellyttää yhtenäistä tiedonkeruuta. Tällä hetkellä seurantatiedon keruu ei toteudu optimaalisesti, jotta arkivaikuttavuudesta saataisiin luotettavaa tietoa. Haasteena on myös standardoitujen potilaslähtöisten mittareitten kehittäminen, joissa voidaan huomioida yhdenmukaisesti myös potilaiden arvottamia laadullisia muutoksia kuten vireystilaa.

8 Johtopäätökset

Spinaalinen lihasatrofia on geneettinen sairaus, jonka eri muodot poikkeavat toisistaan alkamisiältään ja vaikeusasteeltaan. Taudin luonnollisessa kulussa on huomattavia eroja

myös eri alaryhmien sisällä. Tutkimusnäyttöön liittyy huomattavia puutteita, erityisesti koska mukana ei ole yleensä vertailuryhmää. Arkivaikuttavuustiedon tulkintaa vaikeuttaa se, että potilaiden taudinkuva on vaihteleva, käytetyt mittarit vaihtelevat ja seuranta on puutteellista.

SMA1- ja SMA2-potilasryhmissä on tutkimustietoa vertailevassa tutkimusasetelmissa (Finkel ym. 2017, Mercuri ym. 2018) ja vaikuttavuuden edellytykseksi oli tutkimuksissa asetettu ja todettu merkittävä ero motorisessa suoriutumisessa. Palkon suosituksessa jatkohoidon edellytyksenä oli, että voidaan luotettavasti todeta ensimmäisen hoitovuoden aikana potilaan toimintakyvyn parantuneen huomioiden hänen ikänsä, toimintakykyä rajoittavat rakenteelliset muutokset sekä taudin luonnollisen kulun vaihe. Kliinisessä käytännössä on hyväksytty myös jaksavuuden paraneminen, johon on voinut vaikuttaa myös muun hoidon tehostuminen. Pitkäaikaisvaikuttavuustieto vaikutuksista elinikään tai myöhempään hengitystukihoidon tarpeeseen SMA2-ryhmässä puuttuu edelleen.

Palkon näkemyksen mukaan myöhemmässä vaiheessa diagnosoitujen nuorten ja aikuisten SMA2- ja SMA3-potilaiden hoidon aloitusta nusinerseenillä ei voida suositella tutkimusnäyttöön liittyvien rajoitteiden takia. Myös Kanadassa tehdyssä arvioinnissa todettiin nuoria ja aikuisia SMA-potilaita koskevien tutkimusten rajoitukset (CADTH 2020). Arkivaikuttavuusaineistoista kootuissa tiedoissa seurantamittaukset sisältävät mm. paljon puuttuvaa tietoa. Lisäksi tutkimuksissa potilaat ovat keskenään hyvin erilaisia niin iän kuin toimintakyvyn suhteen, on käytetty eri mittareita, mittausajankohtia sekä seuranta-aikoja, ja ryhmäkoot ovat pieniä. Näin kalliin ja hoitoresursseja merkittävästi tarvitsevan hoidon kohdentamisessa tärkeintä on varmistaa, että hoito kohdistetaan tarkasti siihen potilasryhmään, jonka kohdalla on tutkimusnäytön perusteella mahdollista merkittävästi vaikuttaa taudin luonnolliseen kulkuun ja ennusteeseen. Tämä edellyttää huolellista, objektiivisin mittareiden avulla tehtyä arviointia ja seurantaa.

SMA-potilaita hoitavat lastenneurologit ovat tuoneet esille palvelujärjestelmästä johtuvia viiveitä diagnoosien tekemisessä, jolloin Palkon suosituksen asettama kahden vuoden raja diagnoosin tekemiselle nusinerseeni-hoidon ehtona voi ylittyä. Lisäksi on potilaita, joilla

diagnoosin antoikää ei voida varmentaa. Hyvin pienellä osalla SMA3-diagnoosin saaneista lapsista taudin kliininen kulku diagnoosin jälkeen lähestyy hyvätasoisien SMA2-lapsen kliinistä kuvaa ja he menettävät kävelykyvyn jo lapsuusiällä.

Nusinerseeni-hoito tulisi aloittaa mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Oireettomien, geenitestillä todettujen lasten hoidosta on alustavaa näyttöä ja nämä potilaat saavuttivat taitoja, joita SMA1- ja SMA2- potilaat eivät yleensä saavuta. Toisaalta, kun seulontatutkimuksessa löytyy 3–4 SMN2-geenikopiota, ei voida oireettomassa vaiheessa tietää, mihin SMA-alaryhmään he tulisivat kliinisen kulun mukaan kuulumaan eli missä iässä tauti tulisi aiheuttamaan oireita. SMA:n seulonta tulisi arvioida kansallisten seulontakriteerien mukaisesti. Seulontaohjelmien arviointi ja niistä päättäminen on STM:n vastuulla.

Nusinerseenin turvallisuudessa ei ole tullut esille uusia huolenaiheita.

Nusinerseeni-hoitojen toteuttaminen kuormittaa erikoissairaanhoidoa, eikä nuorten SMA2-potilaiden siirtymiseen noin 18-vuoden iässä aikuisneurologiseen hoitoon ole valmistauduttu. Kyseessä tulee olemaan usean vuoden ajan vain yksittäisiä potilaita, joten on pohdittava myös näiden hoitojen keskittämisen tarvetta.

Hoidon laajentaminen kattamaan nykyisen kohderyhmän lisäksi muita SMA-potilasryhmiä edellyttäisi merkittäviä henkilöstöläisäresursseja erikoissairaanhoidossa. Ei ole tietoa siitä, voidaanko nusinerseeni-hoidolla vähentää SMA-taudin hoidon muita kustannuksia paitsi tilanteessa, jossa nusinerseeni hoito estää kävelykyvyn menetyksen.

Korkeiden kustannusten takia on tärkeää, että hoito kohdistetaan vain niille SMA-potilaille, joiden on luotettavalla tutkimuksella todettu hyötyvän hoidosta. SMA1- ja SMA2-potilailla hoitovaste on objektiivisesti todettu vertaisasetelmassa ja tutkimuksissa kliinisesti merkittävä tulos edellytti muutoksia validoiduissa motorisissa arviointimenetelmissä. Kliininen asiantuntijaryhmä on Palkon suosituksen mukaisesti arvioinut hoidon jatkamisen edellytykset yhtenäisin periaattein, joissa on kuitenkin hyväksytty myös sellaisia

muutoksia, jotka eivät näy itsenäisen toimintakyvyn muutoksena, esimerkiksi vireystilan muutos.

Kokemukset Palkon vuosina 2018 ja 2019 antamien nusinerseeni-suositusten jälkeen ovat osoittaneet, että käyttäjien määrä ja kustannukset ovat olleet arvioitua korkeammat ja vaikutukset odotettua pienemmät, mikä heikentää merkittävästi kustannusvaikuttavuutta. Jos käytön piiriin otettaisiin laajasti myös SMA3-aikuiset, kasvaa käyttäjien määrä, kustannukset ja hoitoressurssin tarve merkittävästi, sillä SMA3:ssa elinajanodote on normaali. Palkon näkemyksen mukaan käytön laajentaminen tähän ryhmään ei ole odotettavissa olevan terveyshyödyn ja kokonaiskustannukset huomioiden perusteltua. Poikkeuksena on pieni SMA3-lapsipotilaiden ryhmä, joilla tauti etenee nopeasti lapsuudessa ja kävelykyky on uhattuna lapsuusiässä. Tämän potilasryhmän kohdalla voisi olla perusteltua arvioida nusinerseeni-hoidon mahdollisuudet ylläpitää kävelykyky ja hoidon vaikutus olisi myös arvioitavissa ensimmäisen hoitovuoden aikana.

Zolgensma-hoitoa koskevissa tutkimuksissa (Mendell 2021) on tullut esille, että osa kertahoidoksi tarkoitetun Zolgensma-hoidon saaneista sai myös nusinerseeni-hoitoa Zolgensma-hoidon jälkeen. Ei ole luotettavaa lääketieteellistä näyttöä siitä, että Zolgensman ja nusinerseenin yhdistelmä olisi parempi kuin kumpikaan hoito yksin, eikä tällaista hoitomuotoa siksi voida pitää tällä hetkellä perusteltuna.

Kustannusvaikuttavuusvertailua Zolgensmaan on tehty ainoastaan epäsuorasti ja arvio on riippuvainen kummastakin hoidosta saatavista alennuksista sekä pitkällä aikavälillä kertyvistä kustannuksista ja säästöistä. Vertailua uuteen hoitovaihtoehtoon risdiplaamiin ei ole saatavilla.

9 Yhteenveto suosituksesta

Nusinerseeni kuuluu julkiseen palveluvalikoimaan seuraavin edellytyksin:

Uudet diagnosoidut SMA1- tai SMA2-potilaat

- Potilaalla on objektiivisesti todettu oireet ja SMA-diagnosi (geneettisesti todettu SMN1-geenien deleetio ja SMN2-geenejä 1–3) on tehty ennen kahden vuoden ikää. Diagnostisesta prosessista johtuva muutaman kuukauden viive on yksittäistapauksissa hyväksyttävissä.
- Potilas ei ole pysyvän hengitystuen tarpeessa tai ei ole muuta lääketieteellistä estettä hoidon toteuttamiselle.
- Geneettisesti ja kliinisesti SMA1- tai SMA2-taudin kriteerit täyttävät alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret, jos tarkkojen historiatietojen saaminen ei ole mahdollista.

Jo hoitoa saavat SMA1- ja SMA2-potilaat

- Potilas ei ole pysyvän hengitystuen tarpeessa tai ei ole muuta lääketieteellistä estettä hoidon toteuttamiselle ja jatkohoidon kriteerit täyttyvät

SMA3-potilaat

- Ne alle 18-vuotiaat SMA3-potilaat, joilla diagnosi on annettu lapsuusiässä, tauti on varmistettu geenitutkimuksella, taudin kulku on nopeasti etenevä ja kävelykyky on uhattuna. Hoidon vaikuttavuus on arvioitava vuoden hoitokokeilun jälkeen.

SMA1- ja SMA2- potilaiden oireettomat, nuoremmat sisarukset

- SMA1- ja SMA2-potilaiden geenitestattujen nuorempien sisarusten nusinerseeni hoidon aloitus on mahdollista oireettomassa vaiheessa, jos se on kliinisen arvion mukaan perusteltua ja nuoremmalla sisaruksella on SMN1-geenin puutos sekä SMN2-geenikopiota korkeintaan kolme.

Lisäksi edellytetään erittäin merkittävää hinnanalennusta nykyiseen hintaan verrattuna.

Jatkohoitokriteerit

Hoidon vaikutuksia tulee arvioida vuosittain. Ensimmäisen hoitovuoden aikana on saavutettava objektiivisesti varmistettu ja selkeästi toimintakykyä parantanut kliinisesti merkittävä hoitovaste ja SMA3 kohdalla näyttö kävelykyvyn paranemisesta. Hoitovasteen arvioinnissa on huomioitava toimintakyky ja muutoksen mahdollisuus ennen hoidon

aloitusta. Tämän hoitovasteen säilyminen on vähimmäisvaatimus, jotta hoitoa on lääketieteellisesti perusteltua jatkaa.

Moniammatillisen lastenneurologisen ja aikuisneurologisen työryhmän tulee laatia yhdenmukainen validoituihin ja objektiivisiin mittareihin perustuva toimintakyvyn arviointikuvaus, jota käytetään hoidon vaikuttavuuden seurannassa ja hoidon jatkamisesta päätettäessä. Lisäksi Palko suosittaa elämänlaatumittarin käyttöönottoa. On huomioitava myös muut hoitomenetelmien muutokset (ravitseminen, yöaikainen hengitystukihoito), jolla voi olla samansuuntainen vaikutus esim. yleiseen jaksavuuteen.

Palko ehdottaa, että Suomessa perustetaan kansallinen, erikoissairaanhoidopiirien yhdessä muodostama asiantuntijaryhmä päättämään harvinaissairauksien hoidon jatkamiskriteereistä kunkin Palkon suosituksen osalta. Tämä varmistaa harvinaissairauksia koskevien suositusten yhdenvertaisen toimeenpanon sekä objektiivisten kriteerien ennakolta sopimisen vaikuttavuuden määrittämiseksi kussakin potilas-valmiste yhdistelmässä. Ryhmä arvioi säännöllisesti myös annettujen hoitojen vaikuttavuutta ja raportoi tuloksista.

10 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Nusinerseenin vaikutuksia tulee seurata kansallisesti yhdenmukaisin mittarein, jotta hoidon pitkäaikaisvaikutuksista ja mahdollisista haitoista kertyy lisänäyttöä. Tietoa tulee olla yhdistettävissä kansallisesti, jotta vaikuttavuutta voidaan arvioida objektiivisesti. Lisäksi tulee kerätä tietoa myös muista interventioista (ravitseukseen vaikuttavat tekijät, hengitystukihoito ja muut uudet aktiiviset hoitomuodot), jotka voivat myös vaikuttaa potilaan vireystilaan, toimintakykyyn sekä elämänlaatuun.

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)

Lääketieteellinen johtaja, Vesa Kataja, KaikuHealth

Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM

Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Läketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

Asiantuntija:

Ylilääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet Palkon sihteeristön erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisesti vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup (Kela). Tämän suosituksen laatimiseen on osallistunut myös Palkon pääsihteeri Ilona Autti-Rämö.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Täydennetään Palkon kokouksen jälkeen.

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

20.9.2021 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa

18.10.2021 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa

27.10.2021 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi otakantaan.fi-palveluun kommentoitavaksi.

14 Viitteet

Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, Shieh PB, Richardson R, Natarajan N, et al. [Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: the EMBRACE study.](#) Muscle Nerve 2021. DOI:10.1002/mus.27187

CADTH. [Nusinersen for adolescents and adults with spinal muscular atrophy: a review of clinical effectiveness.](#) Ottawa: CADTH; 2020 Sep. (CADTH rapid response report: peer-reviewed summary with critical appraisal).

CADTH. CADTH COMMON DRUG REVIEW. [Pharmacoeconomic Review Report \(Resubmission\). NUSINERSEN \(SPINRAZA\).](#) April 2019

Dangouloff T, Botty C, Beaudart C, Servais L, Hilgsmann M. [Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments.](#) Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):47.

Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, et al. [Nusinersen in lateronset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies.](#) Neurology 2019;92(21):e2492-e506.

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.

De Wel B, Goosens V, Sobota A, Van Camp E, Geukens E, Van Kerschaver G, et al. [Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4](#). *J Neurol.* 2021 Mar;268(3):923-935. doi: 10.1007/s00415-020-10223-9

Duong T, Wolford C, McDermott MP, Macpherson CE, Pasternak A, et al. [Nusinersen Treatment in Adults With Spinal Muscular Atrophy](#). *Neurology: Clinical practice* 2021;11(3); e317-e327. DOI: <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000001033>.

Fimea. Nusinerseeni spinaalisen lihasatrofian hoidossa. Fimean vastaus Palkon tietopyyntöön nusinerseenia koskevien suositusten päivittämistä varten. Helmikuu 2021. [saatavilla otakantaa sivuilla]

Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al.; ENDEAR Study Group. [Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy](#). *N Engl J Med.* 2017;377(18):1723-1732. doi: 10.1056/NEJMoa1702752.

Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. [Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study](#). *Lancet Neurol.* 2020;19(4):317-25.

Jalali A, Rothwell E, Botkin JR, Anderson RA, Butterfield RJ, Nelson RE. [Cost-Effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy](#). *J Pediatr.* 2020;227:274-80e2.

Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. [Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3](#). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(11):1166-74.

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

Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al.; CHERISH Study Group. [Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy](#). N Engl J Med. 2018 Feb 15;378(7):625-635. doi: 10.1056/NEJMoa1710504.

Moshe-Lilie O, Visser A, Chahin N, Ragole T, Dimitrova D, Karam C. [Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy: Observations from a single center](#). Neurology 2020;95(4):e413-e6.

NICE. [Nusinersen for treating spinal muscular atrophy](#). NICE announces more people eligible for nusinersen following review of Managed Access Agreement. May 2021.

Osredkar D, Jílková M, Butenko T, Loboda T, Golli T, Fuchsová P, et al. [Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen](#). Eur J Paediatr Neurol. 2020;30:1-8.

Szabó L, Gergely A, Jakus R, Fogarasi A, Grosz Z, Molnár MJ, et al. [Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients](#). Eur J Paediatr Neurol 2020;27:37-42.

Veerapandiyan A, Eichinger K, Guntrum D, Kwon J, Baker L, Collins E, et al. [Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience](#). Muscle Nerve 2020;61(2):222-6.

Vill K, Kölbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E, et al. [One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project](#). J Neuromuscul Dis. 2019;6(4):503-15.

Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, et al. [Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study](#). J Neuromuscul Dis. 2019;6(4):453-65.

Zuluaga-Sanchez S, Teynor M, et al. [Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden.](#)
PharmacoEconomics (2019) 37:845–865.

LUONNOS