Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio ja perusteet neuvostolle suosituksen antamiseksi

**Aihe: NUSINERSEENI SMA-TAUDIN**

**HOIDOSSA**

Sisällys

[1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen 1](#_Toc501459765)

[2. Aiheen määrittely ja rajaus 1](#_Toc501459766)

[2.1. Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu 1](#_Toc501459767)

[3. Terveysongelman vakavuus 2](#_Toc501459768)

[4. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset 3](#_Toc501459769)

[4.1. Fimean arviointiraportti 3](#_Toc501459770)

[4.2. Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset 4](#_Toc501459771)

[4.3. Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset 4](#_Toc501459772)

[5. Intervention sisällöstä 5](#_Toc501459773)

[6. Vaihtoehdot interventiolle 6](#_Toc501459774)

[7. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys 7](#_Toc501459775)

[8. Intervention vaikuttavuus 7](#_Toc501459776)

[9. Intervention turvallisuus 9](#_Toc501459777)

[10. Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset 9](#_Toc501459778)

[11. Intervention kustannusvaikuttavuus 11](#_Toc501459779)

[12. Eettinen pohdinta 13](#_Toc501459780)

[13. Kohdentaminen ja seuranta 14](#_Toc501459781)

[14. Lisänäytön kerääminen 15](#_Toc501459782)

[15. Johtopäätökset 15](#_Toc501459783)

[16. Suosituksen seuranta ja niiden vaikutukset 18](#_Toc501459784)

[17. Suosituksen valmistelun vaiheet 18](#_Toc501459785)

[18. Yhteenveto 19](#_Toc501459786)

[19. Lähteet 19](#_Toc501459787)

## Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen

Yliopistollisten sairaanhoitopiirien johtajaylilääkärit tekivät terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostolle ehdotuksen ”Harvinaissairauksien lääkehoito, erityisesti nusinerseenin käyttö SMA 1 -taudissa”. Ehdotuksen mukaan PALKO ottaisi käsittelyynsä ja antaisi ennen EMA:n myyntiluvan saantia suosituksen nusinerseenin käytöstä SMA 1-taudin hoidossa.

Spinaalinen lihasatrofia (spinal muscular atrophy, SMA) on harvinaissairaus, johon ei ole parantavaa hoitoa. Vakavimmat SMA-taudin muodot voivat johtaa hengitysvajaukseen ja kuolemaan jo varhaislapsuudessa, kun taas lievimmät tautimuodot ilmenevät vasta aikuisiällä ja oireilevat lievänä tai kohtalaisena lihasheikkoutena (Fimea 2017).

Nusinerseeni on lannepistolla selkäydintilaan annosteltava uusi lääkeaine, joka on tarkoitettu kromosomiin 5q liittyvän SMA-taudin hoitoon. Nusinerseeni sai Euroopan komission myöntämän myyntiluvan toukokuussa 2017.

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto päätti, että suositus laaditaan kattamaan SMA-taudin kaikki tautimuodot.

## Aiheen määrittely ja rajaus

### Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu

***Terveysongelma***

Lähes kaikilla (noin 95 %) SMA-tautia sairastavilla potilailla on SMN1-geenin poikkeama. Tämä johtaa SMN-proteiinin tuotannon häiriintymiseen ja selkäytimessä sijaitsevien motoristen hermosolujen vaurioitumisen vuoksi etenevään lihasheikkoteen. Lihasheikkoutta ilmenee erityisesti alaraajojen lihaksissa ja hengityslihaksissa. (Fimea 2017)

Toinen geeni, SMN2, vastaa pienestä määrästä (alle 10 %) SMN-proteiinin tuotantoa. Myös NAIP-geenin deleetioilla voi olla vaikutus SMA-taudin vaikeusasteeseen. (Fimea 2017)

SMA-taudin diagnostiikka perustuu kliiniseen taudinkuvaan ja potilaan sairastumisikään. Suomessa on vasta viime aikoina käytetty geenitestejä diagnostiikan tukena. Diagnoosia ei kuitenkaan tehdä pelkän geenitestin perusteella. (Fimea 2017)

SMA-taudissa on useita alaryhmiä, jotka määritellään kliinisen kuvan ja sairastumisiän perusteella (*taulukko 1*). Mitä nuorempana oireet alkavat, sitä vakavammasta tautimuodosta yleensä on kyse. Vaikeinta (tyypin 0) tautimuotoa sairastavat potilaat elävät vain muutaman viikon syntymän jälkeen.

**Taulukko 1.** *SMA:n luokittelu ja alaryhmät (muokattu lähteestä EPAR 2017 ja Wang ym. 2007)*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tauti-tyyppi**  | **SMN-geenin kopioita**  | **Ikä taudin tai sen oireiden alkaessa**  | **Motoriset taidot** **tai muut piirteet**  | **Ennuste**  |
| **SMA 0**  | 1  | Alkaa ennen syntymää  | Hengitystuen tarve syntyessä tai pian syntymän jälkeen  | Kuolema viikkojen kuluessa  |
| **SMA I**  | 2 (tai 3)  | 0–6 kuukautta  | Ei opi istumaan  | Kuolema tai hengitystuen tarve 2 v ikään mennessä  |
| **SMA II**  | 3 (vaihteluväli 2–4) | 7–18 kuukautta  | Ei opi seisomaan  | Elinajanodote yli 2 v, jopa yli 40 v.  |
| **SMA III**  | 3–4  | > 18 kuukautta  | Seisoo ja kävelee  | Normaali elinajanodote  |
| **SMA IV**  | ≥4  | 10–30 vuotta  | Lievä motorinen heikkous  | Normaali elinajanodote  |

Fimea 2017

#### Interventio

Nusinerseeni on selkäydinnesteeseen injisoitava lääkeaine, joka on tarkoitettu kromosomiin 5q liittyvän SMA-taudin hoitoon.

## Terveysongelman vakavuus

Tyypin 0 SMA alkaa ennen syntymää. Hengitystuen tarve on jo syntyessä tai pian syntymän jälkeen ja kuolema seuraa viikkojen sisällä (Fimea 2017)

Tyypin I SMA tunnetaan myös nimellä Werdnig-Hoffmannin tauti. Tässä tautimuodossa oireet ilmenevät ennen kuuden kuukauden ikää. Lapsi ei hallitse päätään, itkuääni on hento, yskiminen heikkoa ja nieleminen vaikeaa. Lapsi ei opi istumaan ilman tukea. Tauti johtaa hengitysvajeeseen ja kuolemaan tyypillisesti ennen kahden vuoden ikää. (Fimea 2017)

Tyypin II SMA-taudissa oireet ilmenevät ennen 18 kuukauden ikää. Lapsi oppii istumaan, mutta ei opi seisomaan tai kävelemään ilman tukea. Yskiminen on usein heikkoa ja nieleminen vaikeaa. Elinajanodote on lyhentynyt, mutta suurin osa potilaista saavuttaa aikuisiän. (Fimea 2017)

Tyypin III SMA-tauti tunnetaan myös nimellä Kugelberg-Welanderin tauti tai nuoruustyypin SMA. Oireet ilmenevät yleensä yli 18 kuukauden iässä. Kaikki lapset oppivat kävelemään, mutta osa heistä voi menettää kävelykyvyn taudin edetessä. Taudin etenemisessä on suurta potilaskohtaista vaihtelua, ja oireet ovat yleensä sitä vaikeammat mitä varhaisemmalla iällä tauti puhkeaa. (Fimea 2017)

Tyypin IV SMA-taudissa oireet ilmenevät nuoruusiällä tai vasta aikuisena. Motoriset oireet ovat lieviä, eikä hengitysteiden tai ruuansulatuskanavan oireita yleensä ilmene. Elinajanodote on normaali. (Fimea 2017)

## Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset

### Fimean arviointiraportti

Palkon suositus perustuu Fimean tuottamaan arviointiraportiin (Fimea 2017).

Osana arviointia Fimea on tehnyt kirjallisuushaun PubMed-tietokantaan (4.7.2017). Arvioinnin hetkellä vertaisarvioituja julkaisuja nusinerseenin tehosta ja turvallisuudesta oli saatavilla erittäin rajallisesti. Siksi arviointiraportti perustuu pääasiassa Euroopan lääkeviraston (EMA:n) julkaisemaan materiaaliin sekä myyntiluvan haltijan Fimelle toimittamiin tietoihin siltä osin kun niitä oli mahdollista julkaista.

Nusinerseenin myyntilupa Euroopassa perustuu pääasiassa kahteen satunnaistettuun faasin III tutkimukseen (ENDEAR ja CHERISH). ENDEAR-tutkimuksen potilailla SMA-taudin oireet ovat ilmenneet ennen kuuden kuukauden ikää ja CHERISH-tutkimuksen potilailla myöhemmin (> 6kk iässä).

ENDEAR-tutkimus on keskeytetty ennaltamääritellyn välianalyysin (15.6.2016) jälkeen, koska tilastollisesti merkitsevästi suurempi osuus nusinerseeni-ryhmän potilaista täytti motorisen kehitystason saavuttamisen määritelmän verrattuna kontrolliryhmän potilaisiin. Tutkimuksesta on käytettävissä lopullisen analyysin tulokset (database lock 16.12.2016), jonka jälkeen potilaille on tarjottu mahdollisuus siirtyä avoimeen SHINE-jatkotutkimukseen. Lopullisen analyysin tuloksia on julkaistu Euroopan julkisessa arviointiraportissa (EPAR) ja vertaisarviointuna julkaisuna (Finkell ym. 2017).

Myös CHERISH-tutkimus on keskeytetty ennaltamääritellyn välianalyysin jälkeen, koska toimintakykypisteissä havaittu paraneminen oli tilastollisesti merkittävästi suurempi nusinerseeni-ryhmän potilailla kontrolliryhmään verrattuna.

Fimean arviointi perustuu pääasiassa lopullisen analyysin tuloksiin sekä soveltuvin osin ennalta määritellyn ensimmäisen välianalyysin tuloksiin. Vertaisarvioitujen julkaisujen vähäisyydestä johtuen arvioinnin kannalta oleellisiin tutkimuksiin liittyviä tietoja (esim. kongressiesityksiä) etsittiin myös muista lähteistä. (Fimea 2017).

Nusinerseenin vaikutuksia ja turvallisuutta on tutkittu satunnaistetussa tutkimusasetelmassa vain tyypin I–III SMA-taudin hoidossa, enintään 9-vuotiailla lapsilla (Fimea 2017).

### Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Kotimaisia hoitosuosituksia SMA-taudista ei ole. Fimean arviointiraportin (2017) lisäksi ei ole muita kotimaisia selvityksiä.

### Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset

|  |
| --- |
| Priorisointikäytännöt ja kriteerit sekä näitä ohjaava lainsäädäntö ovat eri maissa erilaiset (Sosiaali- ja terveysministeriö 2017). Siksi toisen maan linjauksia tai päätöksiä ei voi suoraan soveltaa Suomeen.  |

Ruotsi: Ruotsissa maakäräjien yhteinen Nya teknologier-elin on 13.6.2017 antanut ”väliaikaisen” suosituksen, jonka mukaan nusinerseenin käyttöä tulisi toistaiseksi vältää, kunnes on saatu riittävästi tietoa, mukaan lukien terveustaloustieteellinen arviointi, jonka perusteella Nya teknologier voi antaa suosituksen. Väliaikaisen suosituksen mukaan nusinerseenihoitoa voidaan harkita poikkeustilanteissa tarkasti määritellyille potilalle.

Tanskan Medicinrådet-neuvosto (12.10.2017) ei suosittele nusinerseeniä standardihoidoksi [[1]](#footnote-2)potilaille, joilla on 5q spinaalinen lihasatrofia.

Hakija[[2]](#footnote-3) on asettanut nusinerseenin hinnan kohtuuttoman korkeaksi ja neuvosto katsoo, että hintapyyntö on suhteeton verrattuna lääkkeen standardihoidoksi ottamisen vaikutuksiin.

Medicinrådet suosittaa aloittamaan määrämuotoisen hoitoseurannan nusinerseenistä oireettomilla vastasyntyneillä sekä SMA tyypin I -potilailla, joilla on kaksi SMN2 -geenin kopiota, joiden oireet ovat alkaneet ennen kuuden kuukauden ikää ja jotka eivät ole pysyvän hengitystuen tarpeessa. Määrämuotoinen hoitoseuranta tarkoittaa sitä, että lääkettä käytetään sovituilla kriteereillä tietojen keräämiseksi.

Mikäli hakija haluaa laskea hintapyyntöään, Medicinrådet on valmis arvioimaan, onko mahdollinen uusi hinta kohtuullinen suhteessa lääkkeen kliiniseen arvoon.

Norjassa Beslutningsforum for nye metoder -toimielin on 23.10.2017 hyväksynyt kannan, jonka mukaan toivotaan, että nusinerseeni otettaisiin käyttöön SMA-taudin hoidossa. Suosituksen mukaan hintapyyntö on kuitenkin selvästi kohtuuton ja epäeettinen sekä suhteessa hoidon vaikuttavuuteen että lääkejakelijan[[3]](#footnote-4) tuotto- ja voittomarginaalin tarpeeseen. Lääkejakelijan toimittamat tiedot hoidon vaikutuksista olivat riittämättömät. Beslutningsforum kannusti jakelijaa mahdollisimman pian arvioimaan hintatarjouksen eettisyyden ja laskemaan hintaa merkittävästi. Nusinerseenia ei siis otettu Norjassa käyttöön SMA-taudin hoidossa. Päätös ei koskenut potilaita, joille hoito oli jo aloitettu.

Beslutningsforum on kokouksessa 20.11.2017 saanut tiedoksi uuden hintatarjouksen. Se pyysi terveydenhoitoalueiden johtajia arvioimaan hintatarjouksen ja tuomaan asian mahdollisimman pian foorumin käsiteltäväksi. Kokouksessa 8.12.2017 hintapyynnön katsottiin edelleen olevan liian korkea.

NHS England on antanut “policy statement”-dokumentin 4.8.2017. Siinä on arvioitu pelkästään nusinerseenin lääketieteellistä vaikuttavuutta ja suositellaan nusinerseenin käyttöönottoa SMA I -tautimuodossa tarkasti määritellyillä potilailla. Policy statement on tarkoitus arvioida uudelleen NICE:n terveystaloustieteellisen arvioinnin sisältämän arvioinnin valmistuttua. (NHS England 2017)

## Intervention sisällöstä

Spinaalista lihasatrofiaa sairastavilta potilailta puuttuu ns. survival motor neuron (SMN) -proteiini, joka on motoristen hermosolujen (lihasten liikkeitä hallitsevien, selkäytimessä olevien hermosolujen) eloonjäämisen ja normaalin toiminnan kannalta välttämätön. SMN1 – ja SMN2-geenit ohjaavat SMN-proteiinin tuotantoa. Spinaalista lihasatrofiaa sairastavilta potilailta puuttuu SMN1-geeni, mutta heillä on SMN2-geeni. SMN2-geeni tuottaa pääasiassa lyhyttä SMN-proteiinia, joka ei toimi niin hyvin kuin täyspitkä proteiini. Nusinerseeni on synteettinen antisense-oligonukleotidi (erääntyyppinen geneettinen materiaali), jonka ansiosta SMN2-geeni voi tuottaa täyspitkää proteiinia, joka pystyy toimimaan normaalisti. (EPAR-yhteenveto, valmisteyhteenveto).

Lääke ehkäisee motoristen hermosolujen tuhoutumista, mutta jo vaurioituneita motorisia hermosoluja ei lääke pysty korjaamaan. Tämän vuoksi lääkkeen ei odoteta helpottavan oireita potilaita, joilla on jo pitkälle edennyt lihasheikkous eli motoneuroneiden tuhoutumien vuoksi.

Nusinerseeni annetaan lannepistolla spinaalineulaa ja aseptista tekniikkaa käyttäen 1–3 minuutin kestoisena injektiona selkäydinnesteeseen. Nusinerseenin suositeltu annos on 12 mg (5 ml) antokertaa kohden. Annostelua edeltävästi on suositeltavaa poistaa injisoitavaa nusinerseeni-tilavuutta vastaava määrä aivo-selkäydinnestettä. Potilaan kliinisestä tilasta riippuen nukutus voi olla tarpeen ja lapsipotilailla näin yleensä on. Hengitysvaje lisää nukutukseen liittyvää riskiä. Annostelun apuna voidaan käyttää ultraääntä (tai muuta kuvantamismenetelmää), etenkin nuorille potilaille tai potilailla, joilla on skolioosi. Osalla potilasta lannepisto on hankala tai mahdoton selkärangan virheasennon tai tehtyjen leikkausten vuoksi.

Valmisteyhteenvedon mukaan hoito aloitetaan mahdollisimman pian diagnoosin jälkeen neljällä latausannoksella päivinä 0, 14, 28 ja 63. Tämän jälkeen annetaan ylläpitoannos 4 kuukauden välein.

Hoitopäätöksen tulee perustua yksilölliseen asiantuntija-arvioon hoidon oletettavista hyödyistä kyseiselle henkilölle, ja niitä on arvioitava nusinerseeni-hoidon mahdollisiin riskeihin nähden. Hoidon jatkamisen tarve tulee tarkistaa säännöllisesti ja arvioida yksilöllisesti potilaan kliinisen tilan sekä hoitovasteen mukaan. (Valmisteyhteenveto)

Vanhemmille tulee kertoa hoidon vaikuttavuuteen liittyvät epävarmuustekijät ja osallistaa heidät päätökseen hoidon aloituksesta.

## Vaihtoehdot interventiolle

SMA-tautiin ei ole parantavaa hoitoa. Käytettävissä olevat hoitomuodot painottuvat oireiden hallintaan ja elämänlaadun parantamiseen. Hoito suunnitellaan perheen kanssa yhteisymmärryksessä ja se on moniammatillista yhteistyötä. Hoidon tarve vaihtelee suuresti taudin vaikeusasteen mukaan. Hoidon keskeisiä osa-alueita ovat hengitysvajeen hoito ja hengitystuki, ravinnonsaannin turvaaminen, ortopedinen hoito ja kuntoutus sekä aktiivinen palliatiivinen hoito. (Orphanet 2017, Wang ym. 2007)

Tulevaisuudessa voi käyttöön tulla myös parantava hoito. Pienellä potilasjoukolla on tutkittu hoitoa, jossa virusvälitteisesti potilaaseen istutetaan SMN-proteiinia koodaava DNA. Onnistuessaan hoito tarvitaan vain kerran. Tulokset eloonjäämisen ja motorisen toimintakyvyn suhteen ovat lupaavia, mutta tarvitaan runsaasti lisätutkimuksia turvallisuudesta ja tehosta. (Mendell ym 2017) Hoidolla ei missään maassa ole viranomaisen hyväksyntää.

Vuonna 2007 on eri maiden edustajien mielipiteitä kartoittamalla laadittu SMA tyyppi I:tä varten konsensusohje, jonka mukaan taudin hoitovaihtoehtoina ovat hyvä palliatiivinen hoito, koneellisesti tuettu hengitys sekä tarvittaessa trakeostomia (Wang ym 2007).

## Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys

Fimean arviointiraportissa on kirjallisuuskatsauksen perusteella tehty arviota SMA-taudin ilmaantuvuudesta Suomessa. Arvio vaihtelevat Suomen väestömäärään suhteutettuna 3-10 vuosittaisen uuden tapauksen välillä. Arviointiraportin perusteella Suomessa diagnosoitaisiin vuosittain enintään 8 uutta SMA-tautia sairastavaa potilasta, ja SMA-tautia sairastavia potilaita arvioidaan tällä hetkellä olevan enintään 180. (Fimea 2017)

Fimean arvion mukaan ensimmäisenä vuonna nusinerseeni-hoitoon soveltuvia potilaita olisi Suomessa seuraavasti:

* SMA I-potilaita 2
* SMA II-potilaita 10
* SMA III-potilaita 15.

Fimean oletuksen mukaan viidentenä vuonna potilasmäärien arvioidaan olevan vastaavasti 6, 9, ja 11, koska Fimean arvion mukaan hoidetuista potilasta noin puolen oletetaan hyötyvän nusinerseeni-hoidosta ja muilla lääkitys tultaisiin lopettamaan ensimmäisen hoitovuoden jälkeen. (Fimea 2017).

## Intervention vaikuttavuus

Nusinerseenin vaikutuksia ja turvallisuutta on tutkittu satunnaistetussa tutkimusasetelmassa tyypin I–III SMA-taudin hoidossa, enintään 9-vuotiailla lapsilla. Hoidon vaikutuksia ei ole tutkittu satunnaistetussa tutkimusasetelmassa geneettisesti diagnosoiduilla oireettomilla potilailla eikä yli 9-vuotiailla. Tyypin I SMA-tautia koskevassa tutkimuksessa (ENDEAR) potilaiden mediaani-ikä tutkimuksen alkaessa oli 5–6 kuukautta ja tyypin II–III SMA-tautia koskevassa tutkimuksessa (CHERISH) 3 - 4 vuotta. (Fimea 2017)

Nusinerseeni ei paranna SMA-tautia. Nusinerseeni-hoidosta huolimatta osa etenkin hyvin nuorella iällä sairastuneista potilaista menehtyy. Lääkkeen on todettu parantavan motorista toimintakykyä ja motorista kehitystasoa lumetoimenpiteeseen verrattuna lapsipotilailla, joilla on oireinen SMA-tauti. Tulokset ovat samansuuntaiset imeväisiässä (< 6 kk) ja myöhemmin sairastuneilla lapsipotilailla.

* ***Alle 6 kuukauden iässä sairastuneet potilaat*** (SMA1). ENDEAR-tutkimuksessa 51 % nusinerseeni-ryhmän ja 0 % kontrolliryhmän potilaista saavutti motorisen kehitystason, arvioituna HINE-testin 2. osan mukaisesti. Lopulliseen analyysiin mennessä 39 % nusinerseeni-ryhmän ja 68 % kontrolliryhmän potilaista oli kuollut tai tarvitsi jatkuvaa ventilaatiota (HR 0,53; 95 %:n LV 0,32–0,89).
* ***Yli 6 kuukauden iässä sairastuneet potilaat*** (SMA2 tai SMA3, CHERISH-tutkimus). Niiden potilaiden osuus, joilla toimintakykyä kuvaava HFMSE-tulos parani alkutilanteen ja kuukauden 15 välillä vähintään 3 pistettä, oli nusinerseeni-ryhmässä 57 % ja kontrolliryhmässä 21 % (RR 2,67; 95 %:n LV 1,45–4,90). CHERISH-tutkimuksesta ei ole raportoitu erillisinä alaryhminä SMA2- ja SMA3-potilaiden tuloksia.

Kuitenkin vain osa potilaista hyötyi lääkkeestä. Tutkimuksissa SMA I potilaista noin puolella motorinen toimintakyky parani jonkin verran. SMA II-III potilasta noin viidesosa saavutti iänmukaisen motorisen kehitystason ja noin puolella motorinen toimintakyky parani jonkin verran. (Fimea 2017)

ENDEAR-tutkimuksessa (SMA I) on havaittu, että nusinerseeni-hoidon teho voi olla parempi niillä potilailla, joilla hoito päästään aloittamaan nopeastitaudin toteamisen tai oireiden alkamisen jälkeen. (Fimea 2017)

Tutkimusten seuranta-ajat ovat toistaiseksi kuitenkin lyhyet eikä nusinerseeni-hoidon tehosta ja turvallisuudesta ole julkaistu pitkän aikavälin seurantatietoa. Lisätietoa tarvitaan myös hoidon vaikutuksista elämänlaatuun. Pidemmän aikavälin vaikutuksiin liittyvän tiedon puute on erityisen merkittävä, koska kyseessä on tyypin I SMA-taudin osalta vain osalla potilaista elossaoloaikaa pidentävä, mutta ei sairautta parantava hoito. Ei tiedetä, millaiseen elinkaareen tai millaista hoitoa ja hoitoresursseja vaativaan tilanteeseen potentiaalisesti pidentynyt elossaoloaika tyypin I SMA-potilailla johtaa. (Fimea 2017)

Lääke sai myyntiluvan Euroopassa keväällä 2017 ja käyttökokemusta lääkkeestä on vain vähän.

## Intervention turvallisuus

Nusinerseenin annosteluun liittyen on raportoitu haittavaikutuksia, jotka vastaavat tavanomaisia lannepiston yhteydessä esiintyviä tapahtumia. Imeväisiässä sairastuneilla potilailla nusinerseenin yleisinä ja myös tavallisimpina vakavina haittavaikutuksina on raportoitu erilaisia hengitysteihin liittyviä oireita, joiden erottaminen SMA-taudin luonnollisesta oirekuvasta on haastavaa (Fimea 2017). Joidenkin tutkimusten mukaan nusinerseenillä on jopa vähemmän haittavaikutuksia kuin lumelääkkellä (NHS England 2017).

Meneillään on yksi faasin III tutkimus (SHINE), jossa tarkoituksena on arvioida nusinerseenin turvallisuutta ja siedettävyyttä pitkällä aikavälillä. Aineiston keruun odotetaan päättyvän ensisijaisen tulosmuuttujan osalta elokuussa 2022. (Fimea 2017).

##  Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset

Valmistaja on asettanut yhden nusinerseeni-annoksen hinnaksi noin 83 000 euroa. Potilaskohtaiset lääkekustannukset ensimmäisenä hoitovuonna olisivat noin 500 000 euroa ja seuraavina vuosina noin 250 000 euroa/vuosi. Kustannukset on laskettu annoksen verottomalla tukkuhinnalla, eikä mahdollisia sairaaloille myönnettäviä alennuksia ole huomioitu. (Fimea 2017)

Käytännössä sairaalalääkkeen valmistaja määrittää lääkkeen tukkuhinnan. Siihen vaikuttavat lääkkeen tutkimus- ja kehittämiskustannusten lisäksi erityisesti lääkkeeseen sijoitetut tuotto-odotukset ja arviot yhteiskunnan maksuhalukkuudesta. Sairaanhoitopiirit tai hankintarenkaat neuvottelevat hankintahinnan.

Fimean budjettivaikutusmallissa on otettu huomioon ainoastaan se osa potilaista, joiden arvioidaan soveltuvan nusinerseeni-hoitoon. SMA I-potilaita arvioitiin hoidettavan ensimmäisenä hoitovuotena 2 ja seuraavina vuosina 3 uutta potilasta vuosittain. SMA I-potilaista 51 % arvioitiin hyötyvän nusinerseeni-hoidosta ja muilla potilailla hoidon arvioitiin keskeytyvän. SMA II-potilaita arvioitiin ensimmäisenä vuotena hoidettavan 10 ja seuraavina vuosina 2 uutta potilasta vuosittain. SMA III-potilaita arvioitiin ensimmäisenä vuotena hoidettavan 15 ja seuraavina vuosina 2 uutta potilasta vuosittain. SMA II- ja SMA III-potilaista 57 % arvioitiin hyötyvän hoidosta, ja muilla potilailla (43 %) hoidon arvioitiin keskeytyvän ensimmäisen hoitovuoden jälkeen. (Fimea 2017)

Fimean budjettivaikutusarvion mukaan ensimmäisenä vuonna nusinerseeni-hoitoon soveltuvia potilaita on Suomessa seuraavasti: SMA I-potilaita 2, SMA II-potilaita 10 ja SMAIII-potilaita 15. Viidentenä vuonna potilasmäärien arvioidaan olevan vastaavasti 6, 9, ja 11. Näillä potilasmäärillä arvioituna nusinerseeni hoidon lääkeustannukset koko maan tasolla ovat ensimmäisenä vuonna noin miljoonaa euroa (SMA I), viisi miljoonaa euroa (SMA II) ja 7,5 miljoonaa euroa (SMA III). Vastaavasti viidentenä hoitovuotena kustannukset olisivat 2,2 miljoona euroa (SMA I), 2,8 miljoonaa euroa (SMA II) ja 3,3 miljoonaa euroa (SMA III). (Fimea 2017)

Fimean budjettivaikutusarvion mukaan SMA I-, SMA II- ja SMA III-potilaiden yhteenlasketut nusinerseeni-hoidon lääkekustannukset olisivat siis ensimmäisenä hoitovuonna noin 13,5 miljoonaa euroa ja viidentenä vuonna noin 8,4 miljoonaa euroa, mikäli hoitoa saavia potilaita on vuosittain hieman alle 30. Kustannukset painottuvat lievempiin tautityyppeihin (SMA II ja SMA III), joissa elinajanodote on pidempi ja siten myös hoitoaika on pidempi ja potilasmäärä suurempi. Budjettivaikutus arvioon liittyy merkittävää epävarmuutta. Potilasmäärä ja hoidon kesto ovat budjettivaikutuksen arvioinnin keskeisiä epävarmuustekijöitä, samoin hoidolla saavutettava hyöty. Mikäli lääke pidentää elinikää myös pitkäkestoisen seurannan aikana, odotettavissa olevat budjettivaikutukset kasvavat. (Fimea 2017)

Lääkekustannusten lisäksi hoidon toteuttaminen lisää hoitoresurssien tarvetta, joka voi olla huomattavaa. SMA-tautia sairastavien potilaiden hoidon muut kustannukset voivat potilaan elinkaaren aikana olla hyvin korkeat ja enimmillään vastaavat hengityshalvauspotilaiden hoidon kustannuksia. Tällä hetkellä ei tiedetä, voidaanko nusinerseeni-hoidolla vaikuttaa muihin hoitokustannuksiin.

Lääkkeen hinnan lisäksi on huomioitava hoidon järjestäminen. Lääkkeen anto edellyttää sairaalaolosuhteita, koska käytännössä kaikki lapsipotilaat tarvitsevat lyhyen nukutuksen. Nukutukseen liittyvät riskit on arvioitava yksilöllisesti. Tilanteesta riippuen se annetaan leikkaussalissa tai osastolla. Ulkomaisten kokemusten mukaan hoidon toteuttaminen ja SMA potilaiden kokonaisvaltainen seuranta edellyttää moniammatillisen tiimin työpanosta (erikoisaloista ainakin pediatria/lastenneurologia, keuhkotaudit, radiologia, anestesiologia, ortopedia sekä erityistyöntekijöistä fysioterapia ja toimintaterapia). Siksi lääkkeen anto on keskitetty yliopistollisiin sairaaloihin.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan annostelukustannukset ovat 720 euroa/kerta. Palkon arvion mukaan todelliset hoitokustannukset ovat huomattavasti suuremmat. SMA-tautia sairastavien potilaiden hoidon muut kustannukset voivat potilaan elinkaaren aikana olla hyvin korkeat. (Fimea 2017).

## Intervention kustannusvaikuttavuus

Terveydenhuollon tavoitteena on tuottaa mahdollisimman paljon terveyshyötyjä käytettävissä olevilla voimavaroilla oikeudenmukaisesti väestölle jakautuneena. Taloudellisessa arvioinnissa eri hoitomenetelmien terveysvaikutuksia punnitaan suhteessa niiden saavuttamiseen tarvittaviin voimavaroihin (kustannuksiin).

Vertailtavien hoitojen terveysvaikutukset mitataan tyypillisesti elinvuosina (LY, life year) ja/tai laatupainotettuina elinvuosina (QALY, quality adjusted life year). QALY yhdistää terveyteen liittyvän elämänlaadun ja odotettavissa olevan elinajan/tarkasteltavan ajan. Näin vaikuttavuutta voidaan mitata laatupainotettuina elinvuosina, joka mahdollistaa vertailun sekä erilaisten hoitojen että lääketieteen eri erikoisalojen välillä. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) vastaa kysymykseen ”Kuinka paljon uudella hoidolla aikaansaatu lisähyöty-yksikkö (tässä tapauksessa laatupainotettu elinvuosi, QALY) maksaa vaihtoehtoiseen hoitoon verrattuna?”

Eräissä maissa käytetään päätöksenteossa maksuhalukkuuden kynnysarvoja yhdenmukaistamassa menetelmien käyttöön liittyvää päätöksentekoa. Maksuhalukkuuden kynnysarvolla tarkoitetaan perusteltua yhteiskunnallista näkemystä siitä, kuinka paljon ollaan valmiita maksamaan kalliimman mutta vaikuttavamman hoidon lisähyödystä. Englannin ja Walesin arviointiviranomaisen NICE:n (National Institute for Health and Clinical Excellence) maksuhalukkuuden kynnysarvoksi on muotoutunut 20 000–30 000 £ (n. 23 000–34 000 €)/QALY. Erittäin harvinaisten sairauksien hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kohdalla käytössä on kuitenkin korkempi kynnysarvo (100 000 £ (n. 113 000 €)/QALY ja erikseen määritellyissä tapauksissa jopa 300 000 £ (n. 340 000€)/QALY).  (Nice 2017). Alankomaissa taas on esitetty, että kynnysarvo tulisi mukauttaa sairauden vakavuuden ja tautitaakan mukaan seuraavasti:  80 000 €/QALY vaikeissa sairauksissa (severe condition), 50 000 €/QALY  keskivaikeissa (moderate burden) ja 20 000€/QALY lievissä sairauksissa (mild bureden).

Nusinerseenistä on julkaistu taloudellisen arvioinnin tulokset Ruotsista (TLV 2017) ja Norjasta (NoMa 2017).

Norjan lääkeviraston (Norwegian Medicines Agency, NoMA) arvion mukaan nusinerseenin inkrementaalinen kustannusnnusvaikuttavuussuhde (ICER) standardihoitoon verrattuna on

* 1,6 milj euroa /QALY (16 milj kruunua) SMA I taudin hoidossa
* 2,5 milj euroa/QALY (25 milj kruunua) SMA II taudin hoidossa
* 4,1 milj euroa/QALY (40 milj kruunua) SMA III taudin hoidossa.

Norjan lääkevirasto on julkaissut myös myyntiluvan haltijan heille toimittaman kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset. Myyntiluvan haltijan arvion mukaan ICER on

* 366 000 euroa /QALY (3,6 milj kruunua) SMA I taudin hoidossa
* 356 000 euroa /QALY (3,5 milj kruunua) SMA II taudin hoidossa
* 1,5 milj. euroa /QALY (15 milj kruunua) SMA III taudin hoidossa

Ero lääkeviraston ja myyntiluvan haltijan arvioissa on siis huomattava. Norjan lääkevirasto onkin todennut, että sekä viraston omaan arvioon että myyntiluvan haltijan toimittamaan arvioon liittyy huomattavaa epävarmuutta, minkä takia kustannusanalyysien tulokset eivät uskottavasti kuvaa nusinerseeni-hoidon lopputuloksia Norjan terveydenhuollon arjessa.

Ruotsin TLV:n (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket) arvion mukaan ICER on 580 000 - 770 000 euroa/QALY SMA I-taudin hoidossa ja 730 000 -1 300 000 euroa/QALY SMA II-taudin hoidossa.  TLV:n mukaan taloudellisen arvioinnin tulos on herkkä erityisesti elämänlaatuun ja elinajan mallintamiseen liittyville oletuksille ja menetelmä ratkaisuille.  TLV ei ole arvioinut nusinerseenin kustannusvaikuttavuutta SMA III -taudin hoidossa, koska analyysiin liittyy liikaa epävarmuutta. Epävarmuus johtuu käytössä olevan näytön rajoitteista.

Sekä Ruotsin että Norjan analyyseissä käytetty yhden nusinerseeni annoksen hinta (n. 80 000–83 000 €) vastaa hoidon listahintaa Suomessa.

*Lisätään Kanada (julkaistaan 20.12.)ja NICE, kun ovat ilmestyneet*

Palkon näkemyksen mukaan erot edellä esitetyissä  ICER-estimaateissa osoittavat, että kustannusvaikuttavuusanalyysien tulos on herkkä analyysissä tehtyjen oletusten ja menetelmäratkaisujen muutoksille. Se rajoittaa kustannusvaikuttavuusanalyysien tulosten hyödynnettävyyttä päätöksenteossa.  Analyysien tulokset kuitenkin osoittavat, että lääkkeen hinta ilman huomattavia alennuksia on kohtuuton hoidon odotettuihin hyötyihin nähden.

Suomessa ei ole toistaiseksi linjattu maksuhalukkuuden kynnysarvoa. Muiden maiden kynnysarvoja voidaan käyttää arvioinnissa suuntaa-antavina. Lisäksi muissa maissa tehdyt kustannusvaikuttavuustutkimukset antavat riittävän arvion lisävaikuttavuuden kustannuksesta (ICER/QALY). Listahinnalla arvioituna nusinerseeni-hoidon kustannukset ovat kohtuuttoman suuret verrattuna hoidolla saavutettavaan terveyshyötyyn. Listahinnalla se ylittää moninkertaisesti eri maiden kynnysarvot.

Terveydenhuollon kustannukset (voimavarat) ovat vaihtoehtoiskustannuksia. Sairauksien hoitoon käytettävissä olevat voimavarat (terveydenhuollon kustannukset) voidaan käyttää vaihtoehtoisilla tavoilla terveyshyötyjen aikaan saamiseksi. Rajalliset voimavarat tulisi käyttää niin, että voimavaroilla saataisiin mahdollisimman paljon terveyshyötyjä. Jos terveydenhuollon voimavarat käytetään hoitomenetelmiin, joiden kustannukset saavutettuihin hyötyihin nähden ovat korkeat, menetetään ne terveyshyödyt (QALYt), jotka vastaavalla voimavarojen käytöllä muissa tilanteissa (kynnysarvolla) saataisiin.

## Eettinen pohdinta

#### Ihmisarvo ja itsemääräämisoikeus

SMA-tauti todetaan yleensä pienillä lapsilla. SMA-tauti on geneettisesti määräytyvä sairaus, johon potilas ei voi vaikuttaa omilla valinnoillaan. Siihen ei ole parantavaa hoitoa.

Osalla potilasta nusinerseenihoito saattaa pidentää elinikää, mutta potilas saattaa joutua pysyvästi hengityskoneeseen ja selkärankaa joudutaan tukemaan puutteellisen lihasvoiman vuoksi. Silloin on punnittava eri hoitovaihtoehtoja myös elämän pidentymisen ja kärsimyksen pitkittymisen näkökulmasta. SMA-tauti useimmiten todetaan pienillä lapsilla, jotka eivät kykene ilmaisemaan omaa tahtoaan ja osallistumaan itseään koskevaan päätöksentekoon. Hoitopäätös tulee tehdä yhdessä vanhempien kanssa.

#### Oikeudenmukaisuus

Oikeudenmukaisuutta voidaan tarkastella sekä yksilöetiikan että yhteisöetiikan näkökulmasta. Yksilöetiikassa painottuu yhden yksilön hyvä ja tarpeet. Yhteisöetiikassa painottuu yhteisön hyvä. Yleensä yhteiskunnassa rajalliset voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Tärkeää on, että yhtäläisessä tarpeessa olevilla on yhtäläinen mahdollisuus käyttää palveluita. Tästä seuraa että hoitoon käytettävät kustannukset voivat ja saavat vaihdella potilasryhmien välillä

Nusinerseeni on hinnaltaan hyvin kallis lääke ja on eettisesti perustelua rajata sen käyttö ainoastaan vaikeasti sairaisiin potilaisiin, joilla lääkehoito parantaa tai ylläpitää motorisia kykyjä ja vähentää lisäavun tarvetta.

SMA-tautia sairastavien potilaiden määrä on pieni ja siksi lääkkeen budjettivaikutukset koko maan tasolla eivät ole kohtuuttoman suuria. Sitä ei kuitenkaan voi pitää oikeudenmukaisena perusteluna

potilaskohtaisten suurten kustannusten hyväksymiselle. Moniin yleisiin sairauksiin pystytään tulevaisuudessa kehittämään täsmähoitoja osalle potilasta, jolloin myös yleisten sairauksien hoidot muuttuvat kalliiksi. Myöskään tästä syystä taudin harvinaisuutta ei voi pitää kohtuuttomiin hoitokustannuksiin oikeuttavana perusteluna. On punnittava yksilön etua suhteessa yhteiseen hyvään, kun rajallisilla terveydenhuollon voimavaroilla pyritään saamaan aikaan mahdollisimman paljon terveyshyötyä oikeudenmukaisesti jakautuneena ja

varmistamaan julkisen talouden kestävyys.

#### Hyvän tekeminen ja vahingon välttäminen

Nusinerseenihoidon riskit liittyvät lääkkeen antoon selkäydintä ympäröivään nestetilaan. Toisaalta hoito voi parantaa lapsen motorista toimintakykyä ja motorista kehitystasoa. Toistuva nusinerseenihoidon antaminen voi olla raskas kokemus pienelle lapselle, koska lääke annostellaan selkäydintä ympäröivään tilaan ja lapsipotilailla annostelu edellyttää usein nukutusta.

## Kohdentaminen ja seuranta

Valmisteyhteenvedon mukaan nusinerseeni-hoito tulisi aloittaa mahdollisimman pian SMA-diagnoosin jälkeen, ja hoidon jatkamisen tarve arvioidaan säännöllisesti potilaan kliinisen tilan sekä hoitovasteen mukaan. Hoitopäätöksen tulee perustua yksilölliseen asiantuntija-arvioon hoidon oletettavista hyödyistä kyseiselle henkilölle, ja niitä on arvioitava nusinerseeni-hoidon mahdollisiin riskeihin nähden. Hoidon jatkamisen tarve tulee tarkistaa säännöllisesti ja arvioida yksilöllisesti potilaan kliinisen tilan sekä hoitovasteen mukaan. (Valmisteyhteenveto)

Toistaiseksi ei kuitenkaan ole selkeää tutkimusnäyttöä siitä, että hoito kannattaisi aloittaa oireettomille potilaille pelkän geneettisen diagnoosin perusteella. (Fimea 2017)

Suomessa geenitutkimuksia tehdään diagnoosivaiheessa ja tutkitaan SMN2-geenin kopiomäärät. SMA-tautia ei kuitenkaan voi diagnosoida eikä erotusdiagnostiikkaa eri SMA-tautimuotojen välillä voi tehdä pelkän geenitestin perusteella.

Fimean arviointiraportin mukaan hoidon kliinisiä hyötyjä voidaan arvioida vuosittain, ja hoito olisi syytä lopettaa, ellei motorista edistymistä tapahdu validoiduilla testeillä (esim. HINE, CHOP INTEND) mitattuna 1–2 vuoden seurannassa. (Fimea 2017)

## Lisänäytön kerääminen

SMA on harvinainen sairaus, ja tutkimusnäyttöä nusinerseeni-hoidon pitkäaikaisvaikutuksista on hyvin rajallisesti. Siksi on välttämätöntä kerätä systemaattisesti lisätietoa nusinerseeni-hoidon käytöstä, kustannuksista, hoitotuloksista ja turvallisuudesta sen mahdollisen kliinisen käytön yhteydessä. Kerättäviin tietoihin voisi potilaan iän ja tarkan diagnoosin ohella kuulua esimerkiksi

* perustelut hoidon aloittamiselle ja etukäteen määritellyt kriteerit hoidon lopettamiselle
* diagnoosista hoidon aloittamiseen kulunut aika
* hoidon tilapäisen keskeyttämisen syy
* hoidon lopettamisen syy
* motorinen kehitys ennen hoidon aloitusta (verrattuna normaaliin kehitysvaiheeseen kyseisessä iässä)
* toimintakyky (verrattuna normaaliin kehitysvaiheeseen kyseisessä iässä)
* näiden ja muun hoitovasteen seuranta koko hoidon ajan
* muut kliiniset tiedot kuten vaikutukset hengitystuen tarpeeseen
* haittavaikutusten seuranta (välittömät sekä vaikutukset lapsen koettuun elämänlaatuun)

## Johtopäätökset

PALKO on 26.5.2016 hyväksymässään väliraportissa katsonut, että palveluvalikoiman määrittelyssä tulee perustuslain ja terveydenhuoltolain (TervHL 7a § ja TervHL 78a §) asettamien reunaehtojen puitteissa noudattaa seuraavia periaatteita:

#### Terveysongelman merkittävyys

Terveysongelman on oltava riittävän merkittävä, jotta sitä on perusteltua hoitaa lääketieteen keinoin julkisin varoin. Merkityksen arvioinnissa sovelletaan lääketieteellisen tiedon lisäksi yhteiskunnallisia arvoja.

SMA-tauti on lääketieteellisin keinoin hoidettava terveysongelma ja sen hoitaminen julkisin varoin on sinänsä perusteltua.

#### Lääketieteellinen perusteltavuus

Palveluvalikoimaan kuuluvan toiminnan on terveydenhuoltolain 7a §:n 1 momentin mukaan oltava lääketieteellisesti tai hammaslääketieteellisesti perusteltua. Perusteltavuutta arvioidaan suhteuttamalla toisiinsa vaikuttavuus, turvallisuus ja terveysongelman vakavuus.

Vaikuttavuutta ja turvallisuutta arvioidaan suhteessa hoidettavan terveysongelman vakavuuteen tutkimustiedon ja muun näytön perusteella. Toiminnalla on oltava näytön perusteella riittävä vaikuttavuus ja siihen liittyvien riskien suuruuden on oltava hyväksyttäviä***.***

SMA-taudin taudinkuva eri alaryhmissä vaihtelee huomattavasti erittäin vaikeasta ja kuolemaan imeväisiässä johtavasta taudista lievään lihasheikkouteen aikuisilla. Tutkimustietoa lääkkeen vaikuttavuudesta yli 9-vuotiailla ei ole. Nusinerseeni ei paranna SMA-tautia. Sen on todettu parantavan motorista toimintakykyä ja motorista kehitystasoa osalla lapsipotilaista, joilla on oireinen SMA-tauti. Lyhytkestoisen tutkimusten mukaan nusinerseeni pienentää imeväisiässä sairastuneiden SMA-potilaiden kuoleman riskiä tai pitkäkestoisen avustetun hengitystuen tarvetta lumehoitoon verrattuna, mutta tiedot hoidon pitkäaikaisvaikutuksista puuttuvat.

Tiedossa ei ole, että nusinerseeniin liittyisi vakavia haittavaikutuksia, mutta pitkäaikaistutkimuksia lääkkeen turvallisuudesta ei ole.

Edellä todetuilla perusteilla nusinerseeni olisi puhtaasti lääketieteellisestä näkökulmasta arvioituna perusteltu hoito oireisilla SMA-potilalla, joilla tauti on todettu varhaisessa vaiheessa.

SMA alaryhmässä IV sitä ei voi pitää lääketieteellisesti perusteltuna tutkimustiedon puuttumisen vuoksi.

#### Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena

Palveluvalikoiman määrittelemisessä on terveydenhuoltolain 78a §:n 1 momentin mukaan otettava huomioon eettiset ja terveydenhuollon organisointiin liittyvät näkökohdat. Tämä tarkoittaa esimerkiksi sitä, että julkisin varoin rahoitettu terveydenhuollon toiminta rakentuu yhteiskunnassa hyväksytyille arvoille, muun muassa ihmisarvoisen kohtelun periaatteelle. Kokonaisvoimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Erityisesti kalliiden uusien menetelmien käyttöönottoa arvioidaan myös yhteiskunnan ja terveydenhuoltojärjestelmän taloudellisen kokonaiskantokyvyn kannalta.

Julkisesti rahoitetussa terveydenhuollossa käytettäviä lääkkeitä koskevassa päätöksenteossa tulee käyttää samoja periaatteita kuin muidenkin terveydenhuollon menetelmien kohdalla.

Ruotsissa ja Norjassa julkaistujen kustannusvaikuttavuusnalyysien perusteella tiedetään, että nusinerseeni-hoidon odotettu terveyshyöty on huomattavan pieni suhteessa sen käytön vaihtoehtoiskustannukseen. Erityisesti vakavien sairauksien ja lasten ja nuorten hoitoon voidaan olla valmiita panostamaan muita potilasryhmiä enemmän varsinkin silloin, kun hoidon tiedetään olevan parantavaa ja siten merkittävää ja pitkäaikaista terveyshyötyä tuottavaa. Tälläisen arvovalinnan vaihtoehtoiskustannus ei kuitenkaan saisi olla kohtuuttoman suuri.

#### Johtopäätös edellä todetun perusteella

Edellä todetun perusteella PALKO toteaa johtopäätöksenään, että nusinerseenin käyttö on syytä rajata potilasryhmiin, joissa sen vaikuttavuus on tällä hetkellä käytettävissä olevien tietojen perusteella osoitettu.

Nusinerseenihoidon aloittaminen olisi lääketieteellisestä näkökulmasta arvioituna perusteltua ainoastaan oireisille, korkeintaan yhdeksänvuotiailla SMA-tautia sairastaville potilaille, joilla diagnoosi on tehty ennen kahden vuoden ikää, eikä potilas ole pysyvän, invasiivisen hengitystuen tarpeessa.

Hoidon jatkaminen olisi lääketieteellisestä näkökulmasta arvioituna perusteltua potilailla, jotka ovat kliinisen arvion perusteella säännöllisessä seurannassa hyötyneet hoidosta. Sosiaali- ja terveysministeriö antaa tarkemman ohjeen hoidon jatkamisesta päätettäessä noudatettavista kriteereistä.

Nusinerseeni-lääkkeen nykyinen potilaskohtainen listahinta on kuitenkin liian korkea ja siten kustannukset ovat odotettuun vaikuttavuuteen nähden kohtuuttomat, jotta lääke voitaisiin ottaa palveluvalikoimaan edes edellä todetuilla potilailla. Lääkehoidon korkeat kustannukset heikentäisivät muiden potilasryhmien asemaa tavalla, joka vaarantaisi yhdenvertaisuuden ja olisi siten eettisesti kestämätön. Muilla kuin edellä mainituilla SMA-tautia sairastavilla potilasryhmillä ei ole tieteelliseen tutkimukseen perustuvaa lääketieteellistä perustetta nusinerseenihoidon aloittamiselle.

## Suosituksen seuranta ja niiden vaikutukset

Lisänäytön keräämisellä nusinerseeni-hoidon käytöstä, kustannuksista, hoitotuloksista ja turvallisuudesta pystyttäisiin seuraamaan suosituksen vaikutuksia.

## Suosituksen valmistelun vaiheet

Yliopistollisten sairaanhoitopiirien johtajaylilääkärit tekivät terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostolle ehdotuksen tammikuussa 2017.

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto päätti suositusvalmistelun aloittamisesta 8.2.2017.

 Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto päätti, että suositus valmistellaan kattamaan SMA-taudin kaikki tautimuodot 2.-4.10.2017

Ota kantaa-palveluun 19.12. 2017-15.1.2018

Päätös…

## Yhteenveto

Nusinerseenihoito ei kuulu suomalaiseen terveydenhuollon palveluvalikoimaan SMA-taudin hoidossa, koska lääkkeen kustannukset ovat odotettuun vaikuttavuuteen nähden kohtuuttomat.

Mikäli hinta olisi huomattavasti matalampi, hoidon aloittaminen voisi kuulua palveluvalikoimaan, mutta ainoastaan oireisilla, korkeintaan yhdeksänvuotiailla SMA-tautia sairastavilla potilailla, joilla diagnoosi on tehty ennen kahden vuoden ikää ja potilas ei ole pysyvän, invasiivisen hengitystuen tarpeessa.

Hoidon jatkaminen kuuluisi palveluvalikoimaan edellä mainituista potilaista niillä, jotka ovat kliinisen arvion perusteella säännöllisessä seurannassa hyötyneet hoidosta.

Muilla kuin edellä mainituilla SMA-tautia sairastavilla potilasryhmillä nusinerseeni ei kuulu palveluvalikoimaan, koska sillä ei ole tutkimukseen perustavaa lääketieteellistä perustetta

Suositus on voimassa korkeintaan vuoden 2022 loppuun saakka. Meneillään olevien tutkimusten odotetaan valmistuvan tähän mennessä, jolloin käytössä toivotaan olevan tutkimustietoa hoidon pitkäaikasvaikutuksista. Lisäksi SMA-taudin hoitoon voi tulla muita hoitovaihtoehtoja lähivuosien aikana.

## Lähteet

|  |
| --- |
| Fimea. Nusinerseeni spinaalisen lihasatrofian hoidossa. Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2017 [https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Nusinerseeni+spinaalisen+lihasatrofian+hoidossa/3e47e39a-d7b8-77f4-f84f-4625fba96092](https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Nusinerseeni%2Bspinaalisen%2Blihasatrofian%2Bhoidossa/3e47e39a-d7b8-77f4-f84f-4625fba96092) |

Tanskan Medicinrådet

(<http://medicinraadet.dk/nyheder/foerste-anbefaling-fra-medicinraadet-nusinersen-anbefales-ikke-som-standardbehandling-til-patienter-med-5q-spinal-muskelatrofi> , luettu 11.12.2017)

Norjan Legemiddelverket

(<https://legemiddelverket.no/nyheter/hurtig-metodevurdering-av-spinraza-nusinersen> )

Norjan Nye metoder -elin

(<https://nyemetoder.no/metoder/nusinersen-spinraza>)

Ruotsin NT-rådet

[http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt\_inforande\_av\_nya\_lakemedel/Nusinersen-(Spinraza)-170613.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Nusinersen-%28Spinraza%29-170613.pdf)

Ruotsin Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

<https://www.tlv.se/lakemedel/Kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/Halsoekonomisk-bedomning-av-Spinraza-vid-spinal-muskelatrofi-av-typ-5q/>

NHS England. Urgent Clinical Commissioning Policy Statement: Nusinersen for genetically confirmed Spinal Muscular Atrophy (SMA) type 1 for eligible patients under the Expanded Access Programme (EAP) . NHS England Reference: 170018/P.

 (<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/08/clinical-comm-pol-nusinersen-170018P.pdf>, luettu 11.12.2017))

Finkel, E. Mercuri, B.T. Darras, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy N Engl J Med 2017;377:1723-32.

Mendell JRAl‑Zaidy S,Shell R et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular

Atrophy. N Engl J Med 2017;377:1713-22.

Wang y. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy, J  Child Neurol 2007; 22:1027-1049.

Sosiaali- ja terveysministeriö. Katsaus terveydenhuollon priorisointiin eri maissa. Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 2017:18. [http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3892-2](http://urn.fi/URN%3AISBN%3A978-952-00-3892-2%20%20)

1. Standardihoito tarkoittaa vakiintuneesti käyttöön otettavaa menetelmää [↑](#footnote-ref-2)
2. Tanska: Hakija viittaa siihen tahoon, joka on hakenut käsittelyä. [↑](#footnote-ref-3)
3. Norja: Lääkejakelija viittaa tahoon, joka hakenut käsittelyä [↑](#footnote-ref-4)