



PALVELUVALIKOIMA

Tjänstebudet | Choices in health care

versio 12.6.2019

Palveluvalikoimaneuvoston valmistelumuistio

Nusinerseeni-jatkohoidon kriteerit

LUONNOS



versio 12.6.2019

Lyhenteet

CHOP intend arviointimenetelmä	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
HFMS arviointimenetelmä	Hammersmith Functional Motor Scale
HINE arviointimenetelmä	Hammersmith Infant Neurological examination
RULM arviointimenetelmä	Revised Upper Limb Module
SBMAFRS	Spinal and Bulbar Muscular Atrophy Functional Rating Scale
SMA	Spinal muscular atrophy, selkäydintason sairaus, joka aiheuttaa lihasten surkastumaa
RCT	Randomized controlled trial, satunnaistettu tutkimusasetelmä
PEG	Ravinto annetaan letkun kautta suoraan vatsalaukkuun siihen laitettun avanteen avulla
6-MWT	6 minute walking test, 6 minuutin kävelytesti



versio 12.6.2019

Sisällys

Lyhenteet.....	2
1. Suosituksen tausta ja rajaukset	1
2. SMA1 ja SMA2 -tautien luonnollinen kulku.....	2
2.1. SMA1-taudin luonnollinen kulku	2
2.2. SMA2-taudin luonnollinen kulku	4
3. Nusinurseeni hoito ja tutkimustulokset vaikuttavuudesta	5
3.1. Satunnaiset, kontrolloidut tutkimukset.....	5
4. Kliinisten asiantuntijoiden tapaamiset	7
4.1. Yhteenveto kansallisesta hoitokäytännöstä.....	7
4.2. Kliininen käytäntö hoitovasteen arvioimiseksi	8
4.3. Hoitovasteen arviointiin soveltuvat arviointimenetelmät	8
4.4. Hoidon lopettamiskriteereissä huomioitavat asiat	9
5. Vanhempien tapaaminen	10
5.1. Millaisin vaikutusten odotuksin perheessänne päätettiin nusinursen hoidosta?.....	11
5.2. Millaisia vaikutuksia lapset ovat pitäneet merkityksellisinä?.....	11
5.3. Millaisia vaikutuksia vanhemmat ovat nähneet ja pitäneet merkityksellisenä?.....	11
5.4. Miten lapset ja nuoret ovat kokeneet selkäydinnesteeseen annettavan hoidon?.....	12
5.5. Millaisia haittavaikutuksia?	12
5.6. Miten lapset kokevat mittaamisen, videoinnin ja toistuvat arvioinnit.....	12
5.7. Milloin hoidon lopettaminen olisi hyväksyttävää?.....	13
5.8. Suhtautuminen valtakunnalliseen asiantuntijaryhmään.....	13
6. Nusinurseeni-hoidon jatkamiskriteereitä koskevia kansainvälisiä suosituksia	13
6.1. Ruotsi.....	13
6.2. Norja	14
6.3. Kanada	15
6. Nusinurseeni-hoidon kustannukset ja budjettivaikutukset.....	15
7. Eettinen pohdinta	16



versio 12.6.2019

8.	Suosituksen valmisteluun osallistuneet	18
9.	Suosituksen valmisteluvaiheet	18
10.	Lähteet.....	19

LOMLOS

STM038:00/2017

1. Suosituksen tausta ja rajaukset

Palko antoi 15.3.2019 suosituksen koskien nusinerseeni-hoitoa spinaalisessa lihasatrofia -sairaudessa (spinal muscular atrophy, SMA). SMA on harvinaissairaus, johon ei ole toistaiseksi 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).

Palko totesi johtopäätöksensä, että nusinerseeni-hoidon aloitus voisi kuulua 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

Lisäksi Palko totesi, nusinerseeni-lääkkeen potilaskohtainen listahinta on kuitenkin liian korkea suhteessa odotettuun vaikuttavuuteen, jotta lääke voitaisiin ottaa palveluvalikoimaan edes edellä todetuilla potilailla.

Palko totesi, että puutteellisen tutkimustiedon vuoksi on tärkeä asettaa myös hoidon jatkamisen kriteerit. Hoidon jatkaminen olisi lääketieteellisestä näkökulmasta arvioituna perusteltua potilailla, jotka ovat kliinisen arvion perusteella säännöllisessä seurannassa hyötäneet hoidosta. Palkon näkemys oli, että arvio hoidon jatkamisesta olisi tehtävissä viimeistään yhden vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta. Palko antoi tehtäväksi laatia tarkemmat hoidon jatkamisessa sovellettavat lääketieteelliset kriteerit, joilla voidaan varmistaa potilaiden yhdenvertainen kohtelu.

Suosituksen valmistelu käynnistettiin tammikuussa 2019 ja siitä on vastannut Palkon lääkejaosto. Yhteisneuvottelut kliinisten asiantuntijoiden kanssa aloitettiin tammikuussa 2019 ja SMA-lasten vanhempia tavattiin toukokuussa 2019.

Tässä valmistelumuistiossa kuvataan suosituksen valmistelussa käytetyt keskeiset tieteelliset tulokset, yhteenveto kotimaisesta käytännöstä sekä havaituista vaikutuksista niin klinikoiden kuin lasten vanhempien kertomana.

Tässä suosituksessa ei käsitellä nusinerseeni-hoidon aloittamisen indikaatioita.

STM038:00/2017

2. SMA1 ja SMA2 -tautien luonnollinen kulku

SMA-taudissa on useita alaryhmiä, jotka määritellään kliinisen kuvan ja sairastumisiän perusteella (Fimea 2017). Mitä nuorempina oireet alkavat, sitä vakavammasta tautimuodosta yleensä on kyse. Vaikeinta (tyyppi 0) tautimuotoa sairastavat potilaat elävät vain muutaman viikon syntymän jälkeen. SMA-taudin kokonaishoitoa kehitetään aktiivisesti vaikuttavan lääkehoidon kehityksen myötä (Mercuri ym. 2018a).

2.1. SMA1-taudin luonnollinen kulku

SMA1 voidaan jakaa useaan eri alaryhmään ja jaottelun perusteissa huomioidaan erityisesti oirekuva ja ikä diagnoosin mahdollistuessa (De Sanctis ym. 2018). SMA-lasten motorisen toimintakyvyn kuvaukseen on käytetty mm. CHOP intend menetelmää (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders). CHOP intend asteikko on kehitetty spesifisesti lihasvoimiltaan heikkojen imeväisten arviointiin. Se sisältää 16 toimintakyvyn osa-alueita ja kokonaisarvo vaihtelee 0-64. CHOP intendin systemaattinen käyttäminen osoitti italiaisessa kliinisessä aineistossa, että SMA1-potilaat voidaan jakaa kolmeen ryhmään (De Sanctis ym. 2018). Yhteistä kaikille ryhmille on, että diagnoosin teon mahdollistuessa SMA1-potilaiden motorisessa suoritusessa ei tapahdu edistymistä, mutta saavutetussa motorisen toiminnan tasossa sekä erityisesti taudin kulussa on selkeät ryhmien väliset erot.

De Sanctis ym. (2018) artikkelissa kuvataan taudin varhaisen etenemisen eroja alle 4-vuotiaiden ikäryhmässä.

Vaikea SMA1 (N=8) diagnosoidaan yleensä 0-2 viikon iässä, joskus vasta 4 viikon iässä. CHOP intend pisteitä on diagnosivaiheessa 15-25 ja taudin progressio on tässä ryhmässä varsin yhtenäinen ja nopea. Kaikki lapset menehtyivät 13.5 kk ikään mennessä. Yhtä lukuunottamatta kaikille oli laitettu nenä-mahaletku mutta yhdellekään lapselle ei oltu aloitettu hengityksen tukihoidoa.

Tyypillinen SMA1 (N=8) on sekä diagnoosin anto iän että taudin progression suhteen heterogeenisempi. Lihashyökköus alkaa yleensä n 3 kk iässä ja diagnoosiin voidaan päätyä 3-10 kk iässä. CHOP intend pisteet vaihtelivat diagnosihetkellä noin 20-40 välillä ja diagnoosin jälkeen toimintakyky heikkeni kaikilla ilman vakaita vaiheita. Motorisen toiminnan heikkeneminen oli kuitenkin hitaampaa kuin vaikeassa muodossa. Potilaista 5/8 oli tutkimuksen ajankohtana menehtynyt 12kk-48 kk iässä, heistä yhdellä oli aloitettu hengitystukihoito ja tehty trakeostomia (avanne hengitysteihin) ja neljällä oli ollut joko nenämahaletku tai ravinnonanto suoraan vatsalaukkuun. Kolme potilasta oli artikkelin kirjoittamiseen aikaan elossa (ikä n 24-44kk).

Keskivaikeassa SMA1:ssa (N=4) on mahdollista saavuttaa ainakin osittainen pään hallinta. Diagnoosi tehtiin 6-11kk iässä ja CHOP intend pisteet olivat kaikilla diagnoosin antohetkellä n 40. Tässä ryhmässä taudin progressio oli hitain ja kaikilla lapsilla oli myös pitkiä vaiheita, jolloin tauti ei edennyt. Kaikki lapset olivat

STM038:00/2017

elossa artikkelin kirjoittamisen aikaan (ikä n 35-45 kk), kaikille oli aloitettu hengityksen tukihoido (alle 16h/vrk) ja kahdella ravinto annettiin suoraan vatsalaukkuun.

Toisessa italialaisessa poikkileikkaustutkimuksessa arvioitiin 122 lasta, joilla oli diagnosoitu SMA1, lasten ikä vaihteli 3kk-22v1kk (Pane ym. 2018). Lapsista 85/122 oli yli 2 vuotiaita ja 31/122 oli yli 10v. Lasten motorisia taitoja oli tutkittu CHOP intend ja HINE (Hammersmith Infant Neurological examination) menetelmillä. Vastaava kolmijako luokittelu antoi seuraavat tulokset

Vaikea SMA1 (N=15): Kaikille lapsille, jotka elivät yli 6kk oli laitettu trakeostomia tai heillä oli yli 16h/vrk hengityksen tukihoido. Yhtä lukuunottamatta heillä oli myös gastrostooma (avenne suoraan vatsalaukkuun). CHOP intend pisteet vaihtelivat välillä 0-21 ja HINE pisteet olivat 0.

Tyypillinen SMA1 (N=73): Hengityksen tukihoidojen tarve alkoi lisääntyä 1 vuoden jälkeen, yli 10 vuotiaista (N=24) vain muutamalla ei ollut hengityksen tukihoidoa. Gastrostooman tarve lisääntyi myös 1 ikävuoden jälkeen ja yli 10 vuotiaista vain 3/24 pärjäsivät ilman vatsalaukku avannetta. CHOP intend pisteet vaihtelivat välillä 0-42 ja HINE pisteet olivat 0-2.

Keskivaikea SMA1 (N=34): Vain neljällä lapsella oli hengityksen tukihoido yli 16h/vrk tai trakeostomia (yksi 3 vuotias ja kaksi yli 10 vuotiaista). Gastrostooman tarve ilmaantui ensimmäisen ikävuoden jälkeen mutta yli 10 vuotiaistakin vain 3/7 oli laitettu gastrostooma. CHOP intend pisteet vaihtelivat välillä 1-52 ja HINE pisteet 0-5.

Japanilaisessa tutkimuksessa SMA1-lapset on jaoteltu päähallinnan mukaan kahteen ryhmään (Kenko ym. 2017). SMA1-lapsia oli aineistossa 47, joista 38:lla ei ollut päähallintaa. Tässä aineistossa hengityksen tukihoido aloitettiin kaikille, joilla ei ollut itsenäistä päähallintaa. Heistä 92%:lle oli tehty trakeostomia keskimäärin 6kk iässä (vaihteluväli 2-51kk). Jos lapsi oli saavuttanut päähallinnan, hengityksen tukihoidon tarve oli vain osalla (5/9) ja vain 3:lle oli tehty trakeostomia (km 12kk iässä, vaihteluväli 11-122kk). 36/38 lapsella, joilla ei ollut päähallintaa, oli ravitsemuksen tukihoido joko nenämahaletkun avulla tai suoraan vatsalaukkuun (keskimäärin 4kk iässä, vaihteluväli 1-40kk). Jos lapsella oli päähallinta, vain 3/9 ei pystynyt syömään itse ja heille oli aloitettu letkuruokinta (keskimäärin 12.5kk iässä, vaihteluväli 12-13kk).

Yläraajojen itsenäistä käyttöä ei yhdessäkään artikkelissa kuvattu tarkemmin.

Yhteenvedon tutkimustuloksista voidaan todeta, että SMA1:ssa karkeamotorinen suoriutuminen on parhaimmillaan pään hallinta painovoimaa vastaan ja diagnoosin mahdollistumisen jälkeen ei lapsi opi enää uusia karkeamotorisia taitoja. SMA1-taudin elinennusteeseen vaikuttaa merkittävästi se, aloitetaanko hengityksen tukihoido, tehdäänkö trakeostomia ja kuinka intensiivisesti huolehditaan optimaalisesta ravitsemuksesta. Nämä hoidot eivät kuitenkaan vaikuta motoriseen toimintakykyyn, mutta parantavat hengitysfunktiota ja pidentävät elinikää.

STM038:00/2017

2.2. SMA2-taudin luonnollinen kulku

SMA2-taudin luonnollinen kulku on hyvin heterogeeninen. SMA2-taudin määrittely perustuu lihasheikkouden alkamisikään ja saavutettuihin taitoihin (oppivat istumaan, mutta ei itsenäistä kävelyä). SMA2 luonnollista kulkua on esitetty kahdessa artikkelissa. Kaneko ym. (2017) artikkelissa kuvataan 42 SMA2 potilasta. Zerres ym (1997) artikkelissa on 240 SMA2-lasta, joista 127 oppi istumaan itsenäisesti ja 41 myös seisomaan itsenäisesti.

Kanekon aineistossa (2017) motorisen suoriutumisen paras taso vaihteli yksilöiden välillä itsenäisestä istumisesta tuettuna kävelemiseen. Lapset jaettiin kahteen ryhmään sen mukaan, oppivatko he istumaan itsenäisesti ennen 9kk ikää (N=32, itsenäinen istuminen 4-8kk iässä) vai 8kk iän jälkeen (N=10, itsenäinen istuminen 9-30kk iässä). Paras karkeamotorinen taso saavutettiin yhtä lasta lukuunottamatta ennen 2 vuoden ikää. Yksi lapsi edistyi 3 vuoden ikään asti. 15 vuoden ikään jatkuneessa seurannassa osalla lapsista karkeamotorinen suoriutuminen pysyi samalla tasolla, osalla heikkeni hitaasti ja vain kahdella motorinen suorituminen heikkeni nopeasti jo 2 tai 4 vuoden ikään mennessä. Ne lapset, jotka olivat oppineet istumaan yli 8kk iässä, menettivät itsenäisen istumisen nuorempaan (km 132 kk iässä), kun taas varhain istumaan oppineista noin 50% pystyi istumaan itsenäisesti vielä 20 vuoden iässä. Hengityksen tukihoidon tarvetta tarvitsi hieman useammin ne SMA2-lapset, jotka oppivat myöhemmin istumaan (tukihoidon 60% vs 50%). Kukaan ei ollut tarvinnut gastrostoomaa.

Zerresin aineistossa (1997) on yhteensä 240 SMA2-potilasta Saksasta ja Puolasta. Tässä aineistossa potilaista oli tehty tarkempi analyysi sen mukaan, oliko lapsi pystynyt paitsi itsenäisesti istumaan (N=127) myös seisomaan tuettuna (N=41). Jos lapsi pystyi myös pystyasennon hallintaan, tapahtui vain 12%:lla käsien käytön heikkenemistä ennen 5 vuoden ikää. Istumaryhmässä käsien käyttö heikkeni vastaavasti 33%:lla jo ennen 5 vuoden ikää. Hengitysvaikeuksia ennen 5 vuoden ikää esiintyi vain niillä lapsilla, jotka eivät olleet oppineet pystyasennon hallintaa (12%:lla). Tässä aineistossa kuvataan myös elinaikaodotetta, 31/240 lasta oli menehtynyt. Aineiston perusteella 5 vuoden iässä elossa oli 98.5%, 10 vuoden iässä 97.8%, 15 vuoden iässä 82.8%, 20 vuoden iässä 75.1% ja 25 vuoden iässä 68.5%. 40 vuoden iän saavutti noin 50% koko ryhmästä ja 50 vuotta noin 30%.

Yhteenvedon voidaan todeta, että SMA2 on hyvin heterogeeninen potilasryhmä. Paras karkeamotorinen taso saavutetaan ilmeisesti viimeistään 3 vuoden ikään mennessä, jonka jälkeen karkeamotorinen suoriutuminen voi olla pitkään joko stabiili, heikentyä hitaasti vuosien aikana tai heikentyä hyvin nopeasti jo ensimmäisinä elinvuosina. Käsien lihasvoima alkaa heikentyä pienellä osalla ennen 5 vuoden ikää, mutta valtaosalla vasta sen jälkeen. Tarkempaa kuvausta yläraajojen käytön heikkenemisen aikataulusta ei tutkimuksissa ollut. Elinaikaennuste on hyvin vaihteleva. Hengityksen tukihoidon tarvitsee vähintään puolet, mutta gastrostooman tarvetta ei juuri näyttäisi olevan.

STM038:00/2017

3. Nusinerseeni hoito ja tutkimustulokset vaikuttavuudesta

3.1. Satunnaiset, kontrolloidut tutkimukset

3.1.1. SMA1

Finkel ym. (2017) on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus (N=31) (ENDEAR), jossa selvitettiin nusinerseenin vaikutusta karkeamotoriseen suoriutumiseen Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE-2) testin (maksimipisteet 26) avulla sekä vaikutusta elinaikaennusteeseen ja hengitystukihoidon aloittamisikään. HINE-2 koostuu 8:sta motorisen toiminnan osa-alueesta ja näistä käytettiin tutkimuksessa 7:ää (poissuljettu tahdonalainen käsien käyttö).

Sisäänottokriteerit oli seuraavat. 1) SMN1-geenin homotsygoottinen deleetio tai mutaatio, 2) kaksi SMN2-geenin kopiota, 3) oireiden alkamisikä alle 6kk, 4) ikä alle 7 kk ja 5) ääreisverenkierron happisaturaatio oli normaali.

149 lasta seulottiin ja 122 sisäänottokriteerit täyttäneitä lasta satunnaistettiin kahteen ryhmään (nusinerseeni ja kontrolli suhteessa 2:1, eli 81 ja 41), yksi nusinerseeni-ryhmän lapsista vetäytyi ennen tutkimuksen käynnistymistä eli lopulliset ryhmäkoot olivat 80 ja 41. Nusinerseenia saaneiden lasten diagnoosi oli tehty keskimäärin hieman nuorempana (12.6 vko vs 17.5 vko, vaihteluvälit 0-29 vkoa vs 2-30 vkoa) ja heillä oli enemmän paradoksaalista hengitystä (89% vs 66%) sekä nielemisvaikeuksia (51% vs 29%). Myös hengityksen tukihoido oli yleisempää nusinerseenia saaneiden ryhmässä (26% vs 15%). Keskimääräiset HINE-pisteet (1.29 vs 1.54) ja CHOP intend -pisteet (26.63 vs 28.43) olivat nusinerseeni saaneiden ryhmässä hieman matalammat eli nusinerseenia saaneet lapset olivat kontrolliryhmään nähden lähtötilanteessa keskimäärin hieman heikompia.

Nusinerseeni annettiin selkäydintä ympäröivään nestetilaan päivinä 1, 15, 29, 64 ja ylläpitoannokset päivinä 183 ja 302. Kontrolliryhmässä annettiin lumepistos.

Päävastemuuttujana oli karkeamotorinen edistyminen. Motoriseksi vasteeksi tulkittiin, jos: 1) toimintakyky parani vähintään yhdellä osa-alueella vähintään 1 pisteen verran (pään hallinta, kääntyminen, istuminen, ryömiminen, seisominen, kävely) tai potkimisessa 2 pisteen verran tai maksimipisteet, 2) lapsi edistyi useammalla osa-alueella kuin menetti taitojaan. Seuranta-ajankohdat olivat päivät 183, 302 ja 309 ensimmäisestä hoitoannoksesta. Lapsilla, jotka menehtyivät tai keskeyttivät hoidot ennen päivää 183, merkittiin vasteeksi 0. Toisena päävastemuuttujana oli elinikä tai pysyvä hengitystukihoido (yli 16h/vrk). Toimintakykyä mittaavana sekundaarisena vastemuuttujana oli CHOP intend pisteiden paraneminen vähintään 4 pistettä. Tuloksia arviotaessa on huomioitava, että tutkimuksen keskeyttämisen johdosta arvioinnin ajankohdat vaihtelivat.

STM038:00/2017

Välialalyysissa nusinerseeniryhmän tulokset olivat kliinisesti ja tilastollisesti merkittävästi parempia ja tutkimus päädyttiin keskeyttämään. Välialalyysissa 41% (21/51) nusinerseenia saaneiden ryhmässä ja 0% kontrolliryhmässä oli saavuttanut motorisen vasteen ja lopullisessa analyysissä 51% (37/73) nusinerseenia saaneiden ryhmästä saavutti motorisen vasteen. Motorisen vasteen suuruus HINE-2 asteikolla vaihteli 1-17 pistettä. Yhteensä 41 nusinerseeni hoitoa saaneista lapsista edistyi motorisesti HINE-2 asteikolla ja heistä 68% kuului ryhmään, jossa tutkimukseen osallistumisen seulonta oli tapahtunut viimeistään 13 viikon sisällä oireiden alkamisesta. CHOP intend pisteet nousivat yli 4 pistettä nusinerseenia saaneiden ryhmässä 71%:lla (52/73) ja kontrolliryhmässä vain 1 lapsella (3%). Nusinerseenia saaneiden ryhmästä oli kuollut 16%, kontrolliryhmästä 39%. Hengityksen tukihoido oli aloitettu nusinerseenia saaneiden ryhmässä 33%:lle ja kontrolliryhmässä 67%:lle.

3.1.2. SMA2

Mercuri ym. (2018b) on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus (CHERISH), jossa selvitettiin nusinerseeni hoidon vaikutusta karkeamotoriseen suoriutumiseen Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS) testin (maksimipisteet 66) avulla. HFMS on 33-kohtainen motorinen testi, joka on kehitetty SMA-potilaille arkitilanteissa tarvittavan motorisen suoriutumisen arviointiin. Vähintään 3 pisteen muutosta pidetään kliinisesti merkityksellisenä. Lisäksi arvioitiin yläraajojen käyttöä Revised Upper Limb Module (RULM) mittarilla (maksimipisteet 37), jonka on osoitettu soveltuvan yläraajojen käytön muutoksen mittaamiseen SMA:ssa (Sivo ym. 2015, Pera ym. 2019).

179 lasta seulottiin ja 126 sisäänottokriteerit täyttäneitä lasta satunnaistettiin kahteen ryhmään (nusinerseeni ja kontrolli suhteessa 2:1, eli 84 ja 42). Seurantatiedot saatiin kaikilta lapsilta 6kk hoitojen aloituksesta ja 66/84 (79%) vs 34/42 (81%) lapselta oli kerätty 15 kuukauden seurantatiedot. Tutkimuksen jälkeen kaikille lapsille tarjottiin mahdollisuus jatkaa avoimessa ylläpitohoidon vaikuttavuutta arvioivassa tutkimuksessa.

Oireiden alkamisiässä (10kk vs 11kk) ja diagnoosin antoiässä (18kk vs 18kk) ei ollut eroa ryhmien välillä. Kontrollilapsista hieman useampi oli pystynyt kävelemään tuetta (33% vs 24%). Lähtötilanteessa HFMS pisteet (22.4± 8.3kk vs 19.9±7.2kk) ja RULM pisteet (19.4±6.2 vs 18.4±5.7) olivat nusinerseenia saaneiden ryhmässä hieman korkeammat.

Nusinerseenia annettiin selkäydintä ympäröivään nestetilaan päivinä 1, 29, 85 ja ylläpitoannos päivänä 274. Kontrolliryhmässä annettiin ihon läpäisevä lumepistos samoina päivinä.

Päävastemuuttujana oli karkeamotorinen edistyminen eli ryhmien välinen HFMS-pisteiden ero (least square) 15kk kohdalla. Sekundaaripäätemuuttujana oli se osuus lapsista, joilla HFMS-pisteet olivat nousseet yli 3 pistettä tai jotka saavuttivat vähintään yhden uuden motorisen kehitystason. Lisäksi arvioitiin ryhmien välinen ero RULM-pisteissä.

Erot HFMS-pisteissä ilmaantuivat 9kk kohdalla ja ero ryhmien välillä 15kk kohdalla oli 4.9 pistettä (CI 3.1-6.7). Nusinerseenia saaneista lapsista useammalla HFMS-pisteiden lisäys oli kliinisesti merkittävä eli

STM038:00/2017

vähintään 3 (57% vs 26%, $p < 0.001$) ja useampi saavutti myös uuden motorisen kehitystason (20% vs 6%). Myös yläraajojen toiminta parani nusinerseeniryhmässä. Mitä nuorempana hoito oli aloitettu, sitä parempi oli hoitovaste.

Spesifisesti nusinerseeniin liittyviä haittoja ei tutkimuksessa tullut esille. Pistoksen liittyvää päänsärkyä esiintyi eri pistokertojen jälkeen 9-15 prosentilla nusinerseenilla hoidetuista lapsista.

4. Kliinisten asiantuntijoiden tapaamiset

Sihteeristö on tavannut kliinisiä asiantuntijoita kolme kertaa, kokouksiin on osallistunut sekä SMA lapsia hoitavia lastenneurologian erikoislääkäreitä että aikuisneurologeja, joista kaksi on erikoistunut lihastautien hoitoon.

4.1. Yhteenveto kansallisesta hoitokäytännöstä

Suomessa on aloitettu tammikuuhun 2019 mennessä nusinerseeni hoito yhteensä 28 lapselle, joista 6:lla on SMA1 ja 22:lla SMA2. SMA1 lasten ikä hoidon aloitushetkellä on ollut 1kk – alle 2 v. SMA2 lasten ikä hoidon aloitushetkellä on ollut 1v8kk-17v. Lapset on hoidettu pääsääntöisesti TYKS:ssä (N=13) ja HUS:ssa (N=12), OYS:ssa on hoidettu 1 ja KYS:ssä 2. Suomessa ei selkeitä kontraindikaatioita hoidon aloittamiselle ole todettu. Skolioosileikkaus ei ole nykyään kontraindikaatio, luudutusleikatuille on tehty laminektomia, eräänlainen ”ikkuna” läkkeen annon mahdollistamiseksi.

Hoitojen aloittamisen myötä myös muu hoito on tehostunut. Unenaikaisen hengitystukihoidon aloittamiseen suhtaudutaan aiempaa aktiivisemmin. Yöllinen hengitystukihoito ei ole pelkästään hengitysvajaveen hoitamista, se voi parantaa päiväaikaista suoriutumista, kun yö on nukuttu hyvin. Hengitystukihoidon aloittamista suunnitellaankin nykyään proaktiivisemmin. Tällä hetkellä on vielä epäselvää, kannattaisiko yöunenaikainen hengitystukihoito aloittaa SMA1-potilaille nykyistä aikaisemmin rintakehän rakenteellisten muutosten estämiseksi. Myös ravitsemustilaa arvioidaan aiempaa tarkemmin ja pyritään varmistamaan riittävä energian ja tasapainoisen ravinnon saanti.

Kaikilla lapsilla on todettu jonkinlainen hoitovaste, joka on vaihdellut laadullisesta muutoksesta selvään karkeamotoriseen edistymiseen. Lähes kaikilla lapsilla yleinen väsyvyys on vähentynyt ja he jaksavat paremmin keskittyä ja toimia eri tilanteissa. Osalla puhe on selkeämpää, nieleminen parempaa ja ruokahalu parantunut. Sairaalahoitoiset keuhkoinfektiot ovat vähentyneet osalla lapsista. Yhden lapsen skolioosi on merkittävästi oiennut ja korsetin käyttö on voitu lopettaa. Käsien käytössä on tapahtunut vahvistumista, joka näkyy joko pienissä pöytätason toimissa tai pyörätuolin kelaamismatkojen pidentymisenä. Joillakin lapsilla on saavutettu merkittäviä uusia karkeamotorisia toimintoja ja jo menetettyjä toimintoja on palautunut. Lähes kaikilla päänhallinta on parantunut. Vanhemmat ovat lisäksi kertoneet, että yöheräämiset ovat vähentyneet ja osa lapsista pystyy nyt kääntymään itse sängyssä.

STM038:00/2017

Sekä SMA1 että SMA2 -lapsilla hoitovaste on ollut sitä parempi, mitä nuorempana hoito on aloitettu. Mahdollisuuteen saavuttaa uusia karkeamotorisia ja hienomotorisia toimintoja on vaikuttanut myös se, oliko lapselle jo kehittynyt toimintakykyyn vaikuttavia kontraktuuria ja oliko selkä kirurgisesti suoristettu.

Yksi lapsi on menehtynyt nusinerseenihoidosta huolimatta. Kahdella lapsella on ollut merkittävä hoitoon liittyvä komplikaatio (metabolinen asidoosi ja keskushermostoinfektio), mutta kummallakaan hoitoja ei jouduttu lopettamaan. Kommunisoivaa hydrocephalusta ei ole esiintynyt.

Suunnitelmat aikuistuvien potilaiden siirrosta aikuisneurologian hoitoon ovat käynnistyneet, mutta siirtoään ajankohtaa ei ole sovittu. Tämä edellyttää selkeitä hoitovasteen arvioinnin sekä jatkamisen/lopettamisen kriteereitä. Tapaamisessa myös todettiin, että perinteisesti aikuisneurologian puolella ei SMA-potilaiden toimintakykyä ole tarvittavalla tarkkuudella objektiivisesti arvioitu, eikä heille ole olemassa valmista seurantasuunnitelmaa.

4.2. Kliininen käytäntö hoitovasteen arvioimiseksi

Suomessa lihastauteja hoitavat lastenneurologit ovat yhdessä sopineet arviointimenetelmät ja prosessin, jota kaikki nusinerseenihoitoja antavat ovat noudattaneet. Arviointimenetelminä on ollut SMA1:ssa HINE-2, CHOP intend ja SMA2:ssa HFMS sekä 2019 myös RULM. Toimintakykyarviot on videoitu. Arviointeja on toteutettu TYKS:ssä joka käynnin yhteydessä, jotta lapset tottuvat siihen, että heitä videoidaan ja tehdään testejä. HUS:ssa laaja vaikuttavuuden arvio on tehty 9 kk ensimmäisestä injektioista ja väliarvioita SMA1:ssa vain osalle, SMA2:ssa kaikille. Ensimmäinen vaikuttavuuden arviointi toteutetaan 9kk hoidon aloituksesta molemmissa sairaaloissa.

Kliininen kokemus on osoittanut, että johtuen pitkälle edenneestä sairaudesta, kehittyneistä kontraktuurista ja skolioosileikkauksista isolla osalla SMA2potilaista HFMS asteikko ei reagoi muutokseen. Osa potilaista ei täytä alkuperäisen tutkimuksen sisäänottokriteeriä (HFMS yli 10) ja yläraajojen toimintaa mittaava RULM testi on osoittautunut näissä tilanteissa käyttökelpoiseksi. Mittaaminen on lapsille raskasta ja kaikkien arviointien toteuttaminen ei useinkaan onnistu samalla kerralla. Koska lapset väsyvät helposti, on tarvittaessa mahdollistettu lepotauko. Myös mahdollinen infektio vaikuttaa lapsen suoriutumiseen, mikä on huomioitava hoitovastetta arvioitaessa.

4.3. Hoitovasteen arviointiin soveltuvat arviointimenetelmät

Kliiniset asiantuntijat pitivät hyväksyttävänä, että nusinerseenihoidon tavoitteena on sellainen karkea- tai hienomotorisen toiminnan edistyminen, joka on kliinisesti merkityksellinen eli parantaa itsenäistä toimintakykyä ja vähentää avun tarvetta. Jotta hoidon vaikutuksia voidaan arvioida, tulee jatkaa systemaattista toimintakykytiedon keruuta sekä sovitulla mittareilla että videoiden. Hoidon teho tulisi arvioida viimeistään 15kk kohdalla hoidon aloituksesta.

STM038:00/2017

Kliinisten asiantuntijoiden kanssa sovittiin yhteisistä arviointimittareista ja arviointikäytännöstä, jossa huomioidaan ikä, SMA tyyppi, motorinen toimintakyky sekä kliinisissä tutkimuksissa käytetyt SMA potilaiden toimintakyvyn arviointiin kehitetyt menetelmät ja eurooppalainen käytäntö (Pechmann ym 2019). Koska lapset väsyvät helposti ja yhteistyö arviointitilanteissa ei aina kerro parasta toimintakykyä, ei päätöstä hoitojen jatkamisesta tule perustaa yhteen arviointikertaan. Ensimmäisen hoitovuoden aikana lapsia on arvioitu toistuvasti, joten motorinen kehityskulku ja hoitovaste on tunnistettavissa. Aikuisille ei ole hyviä objektiivisia toimintakyvyn muutokseen soveltuvia mittareita valmiina olemassa. Koska nusinerseenin vaikuttaa lihasvoimaan, tulisi myös mitattavien toimintojen kuvata lihasvoiman lisääntymisen mahdollistamia karkea- ja hienomotorisia toimintoja.

Arviointimittarit ja menetelmät, joita tulee käyttää ovat:

SMA 1: HINE-2
 CHOP intend
 HFMS kun tulee iän ja taitojen myötä mahdolliseksi
 RULM kun tulee iän ja taitojen myötä mahdolliseksi
 videointi
 hengitysfunktio

SMA 2: HFMS
 RULM
 Videointi
 Hengitysfunktio

Aikuisilla tulisi systemaattisesti kerätä tietoa muissa lihassairauksissa käytettyjen menetelmien avulla. Soveltuvia menetelmiä ovat:

 SBMAFRS
 ALS functional rating scale

4.4. Hoidon lopettamiskriteereissä huomioitavat asiat

Kliiniset asiantuntijat kokivat hyväksi ehdotuksen, että hoidon jatkamispäätös tehdään yhdenmukaisin periaattein konsultoiden kansallista asiantuntijaryhmää. Tämä mahdollistaisi yhdenvertaisuuden sekä objektiivisuuden hoitopäätöksen perusteluissa. Kliiniset asiantuntijat hyväksyivät myös ehdotuksen, että hoidon jatkaminen edellyttää, että ensimmäisen hoitovuoden jälkeen on nähtävissä itsenäistä

STM038:00/2017

toimintakykyä ja avuntarvetta vähentävä hoitovaste. Ensimmäisen vuoden jälkeen hoitovaste tulee arvioida aina 6kk:n välein käyttäen edellä kuvattuja menetelmiä.

Ensimmäisen hoitovuoden jälkeen yksittäisen lapsen kliinisesti merkitsevää hoitovastetta arvioitaessa tulee huomioida seuraavat tekijät:

- SMA1:ssa tauti etenee nopeammin ja myös hoitovaste on nähtävissä nopeammin. Hoitovasteen tulee olla selkeä motorisen suoriutumisen paraneminen.
- SMA2:ssa yksilölliset erot ovat suuret niin parhaimman motorisen suoriutumisen tason kuin taudin etenemisvauhdin suhteen. Vanhemmilla SMA-potilaille taudin progressio voi olla niin hidasta, että tauti näyttäytyy stabiilina lyhyellä seurantavälillä. Karkeamotorisen toiminnan muutoksen mahdollisuus riippuu myös kontraktuurista ja tehdyistä leikkauksista, eikä tutkimuksessa käytetyt mittarit aina sovellu muutoksen mittaamiseen. Oleellista on, että lapsesta ja nuoresta on käytettävissä luotettavaa seurantatietoa (mittaukset, videoinnit), joiden avulla on mahdollista arvioida yksilöllinen hoidosta hyötyminen niin itsenäisen toimintakyvyn kuin avuntarpeen näkökulmasta.
- Yöllinen hengitystukihoito ei ole nusinerseeni hoidon vasta-aihe, sillä hengitysvajeen korjaamisella on laajat ja pitkäkestoiset vaikutukset sydän- ja verenkiertoelimistöön sekä keskushermostoon ja sitä kautta valveillaolon toimintakykyyn.
- Jatkuvan hengityksen tukihoidon tarve pitää olla alle 16h/vrk, jotta hoidon jatkaminen on perusteltua

Hoidon jatkamisen arvioinnissa 18 kuukauden kohdalla ja sen jälkeen aina 6 kuukauden välein huomioitava:

- Karkea tai hienomotorinen edistyminen siten, että itsenäinen toimintakyky paranee ja avun tarve vähenee, on hoidon jatkamisen perusta
- Jos edistymistä ei ole enää tapahtunut, on arvioitava, mikä on ensimmäisen vuoden/aikaisemmin annetulla hoidolla saavutettu hyöty lapsen itsenäisen toiminnan ja avuntarpeen näkökulmasta ja mitä merkitsisi, jos nämä nusinerseeni-hoidon lopettamisen myötä menetettäisiin. Jos hoitoa päädytään jatkamaan, se on kuitenkin perusteltua myöhemmin lopettaa, jos tauti etenee nusinerseeni-hoidosta huolimatta.
- Motorisen suoriutumisen heikkeneminen on lopettamisen indikaatio
- Jos päiväaikainen hengitystukihoito (h/vrk) lisääntyy pysyvästi (vähintään 21 vuorokauden ajan ilman samanaikaista hengitystieinfektiota), nusinerseeni-hoito on perusteltua lopettaa. Hengityksen tukihoidon tarve on arvioitava ennen jokaista hoitokertaa.

5. Vanhempien tapaaminen

Sihteeristö tapasi 10 SMA-lapsen vanhemmat. Lääkejaoston puheenjohtaja osallistui tapaamiseen skype-yhteyden välityksellä. Kahden perheen lapsilla on SMA1, kumpikin oli haastatteluhetkellä alle 1v. Kahdeksassa perheessä lapsella on SMA2 ja lasten iät ovat 4-16v.

STM038:00/2017

Vanhemmille oli lähetetty etukäteen kysymykset, jotka oli tunnistettu kliinisten asiantuntijoiden ja lääkejaoston jäsenten kanssa tärkeiksi. Vanhempien vastauksista ja käydystä keskustelusta on koottu yhteenveto.

5.1. Millaisin vaikutusten odotuksin perheessänne päätettiin nusinersen hoidosta?

SMA1-lasten vanhemmat kertoivat, että heillä ei ollut edessään kuin lapsen menehtyminen, joten toiveena oli lapsen pysyminen hengissä.

SMA2-lasten vanhemmat kertoivat, että heillä oli tavoitteena taudin etenemisen pysäyttäminen. Kaikki tapaamiseen osallistuneiden vanhempien lapset olivat menettäneet taitoja ennen nusinerseenihoidon aloitusta.

Pääasiallinen tavoite perheillä oli, että lasten elämää voi alkaa suunnitella: opiskelu, työ, perhe, pitkä ja hyvä elämä. Pelko jatkuvasta toimintojen menettämisestä loppuisi.

5.2. Millaisia vaikutuksia lapset ovat pitäneet merkityksellisinä?

Ainoastaan SMA2 sairastavat lapset ovat riittävän vanhoja, jotta heidän mielipidettään oli voitu kysyä. Koetut vaikutukset olivat pääsääntöisesti toiminnallisia. Kaikilla oli pään hallinta parantunut. Isona asioina koettiin, että pystyy itse nostamaan pään ylös, jos menettää sen hallinnan. Käsiin oli saatu lisää lihasvoimaa, mikä näkyy niin liikelaajuksissa painovoimaa vastaan kuin hienomotorisessa suorittamisessa (pienet lapset leikkiminen, isot lapset erityisesti kirjoittaminen, syöminen, juominen, kurkottaminen eteen ja ylös, vetoketjun avaaminen jne). Itse kelattavan pyörätuolin käyttö oli osalla parantunut, mikä lisäsi itsenäisyyttä. Joillakin jo menetetyt karkeamotoriset taidot olivat palautuneet: itsenäinen istuminen, polviseisonta. Esimerkki lapselle tärkästä kokemuksesta on ”Sitä, että voi olla yksin”.

5.3. Millaisia vaikutuksia vanhemmat ovat nähneet ja pitäneet merkityksellisenä?

Vanhemmat kuvasivat paljon laadullisia muutoksia, jotka näkyvät perheen arjessa. Lapsi on virkeämpi, jaksaa koko päivän paremmin ja osallistuu enemmän erilaisiin toimintoihin sekä jaksaa myös terapiassa paremmin harjoitella. Kolme vanhempaa kertoi, että lapsi nukkuu yöt paremmin, eikä herätä kääntämään. Tämän tulkittiin liittyvän siihen, että lapsi pystyy itse yöllä vaihtamaan asentiaan.

Karkeamotorisista muutoksista yleisin oli pään hallinnan paraneminen.

STM038:00/2017

Koko perheelle on ollut iso merkitys se, että ei tarvitse koko ajan pelätä, mitä seuraavaksi menetetään.

Yhdellä lapsella paino on merkittävästi noussut, samalla lapsella myös infektiokierre on päättynyt. Muilla lapsilla ei ole ollut infektiokierrettä, mutta toipuminen infektiosta tapahtuu nyt kuten muillakin perheen jäsenillä.

Vaikutukset ovat näkyneet erilaisin aikaviivein, osalla vasta vajaa vuosi nusinerseeni hoidon aloituksesta.

5.4. Miten lapset ja nuoret ovat kokeneet selkädinnesteeseen annettavan hoidon?

Vain yksi nuori reagoi voimakkaasti (mm. itkua) ennen hoidon antoa, mutta muuten lapset pelkäävät verinäytteitä enemmän kuin punktiota, jos jotain pelkäävät. Imeväisille lääke on annettu EMLA-puudutteen turvin, samoin joillekin vanhemmille lapsille, muilla lyhyessä anestesiassa.

5.5. Millaisia haittavaikutuksia?

Lapset olivat saaneet 4 -8 hoitoannosta eli selkädinnestetilaa kohdistuvia punktiota oli ollut yhteensä noin 50. Kolmella lapsella (n 6% hoitokerroista) oli ollut yhden punktiokerran jälkeen seuraavana päivänä alkanut pääsärky, joka oli kestänyt 2-3 päivää sopien postpunktio pääsärkyyn. Yhdellä lapsella yksittäinen laboratorioarvo oli noussut tilapäisesti hoitoannoksen jälkeen ja tilannetta seurataan.

5.6. Miten lapset kokevat mittaamisen, videoinnin ja toistuvat arvioinnit

Vanhemmat kertoivat, että osa lapsista stressaantuu. Perheillä on odotusarvo, että pitää koko ajan osata enemmän, mikä on raskasta. Yksi lapsi on tällä hetkellä kieltäytynyt videoinnista, mutta suostunut arviointeihin. Imeväisen videoinnit ja testaamiset eivät aina onnistu. Vanhemmat kokivat raskaana sen, jos yhden mittauksen perusteella tehtäisiin päätös. Pitäisi olla useampia arviointikertoja, jotta nähtäisiin kehityksen kaari.

STM038:00/2017

5.7. Milloin hoidon lopettaminen olisi hyväksyttävää?

Jos on vakavia haittavaikutuksia, elämänlaatu heikkenee, jatkuva kipu tai jos 2-3 vuoden seurannassa toimintakyky on merkittävästi heikentynyt. Hoidon lopettaminen on perusteltua myös jos tarjolla on uusi, parempi hoito.

5.8. Suhtautuminen valtakunnalliseen asiantuntijaryhmään

Ryhmässä ymmärrettiin, että päätöstä hoidon jatkamista ei tulisi siirtää yksittäiselle lääkärille. Toisaalta oltiin huolissaan, että kyseisessä asiantuntijaryhmässä ei olisi riittävää ymmärrystä SMA-taudista, sen luonnollisesta kulusta ja vaikutuksista elämään. Haluttiin tietää, millä perusteilla päätös tehtäisiin ja varmistaa, että toiminta on avointa. Puheenjohtaja täsmensi, että asiantuntijaryhmän tavoitteena on tukea hoitavia lääkäreitä, jotta yksilöllinen päätöksenteko olisi helpompaa ja yhdenvertaista.

Tuotiin myös esille, että miksi ei laadita EU-tason kriteereitä, joihin kaikki maat sitoutuisivat. Vanhemmat esittivät huolen, että eri maissa on erilaiset kriteerit.

6. Nusinerseeni-hoidon jatkamiskriteereitä koskevia kansainvälisiä suosituksia

6.1. Ruotsi

6.1.1. Arvioinnin ajankohta

Yhdeksän kuukauden jälkeen hoidon aloittamisesta (ennen 7. annosta) ja sen jälkeen 6 kuukauden välein (NT-rådet 20.12.2017)

6.1.2. SMA 1: hoidon lopettamisen kriteerit

Hoidon lopettamisen kriteerit:

- potilas tarvitsee hengityskonehoitoa enemmän kuin 16 tuntia vuorokaudessa 21 peräkkäisen vuorokauden ajan ilman samanaikaista infektiota



STM038:00/2017

- potilaan ravitsemustila ja hengitys huononevat 9 kuukautta kestäneessä hoidosta huolimatta. Hengitysfunktion arviointi perustuu hengityskoneen käyttöaikaan ja PaO₂ ja PaCO₂ arvoihin ilman happilisää.

6.1.3. SMA2

Hoidon jatkaminen edellyttää, että potilaan tilanne ei ole huonontunut seuraavilla mittareilla:

- Karkea motoriikka HFMSE-mittarilla mitattuna
- Hengitysfunktio arvioituna respiraattorin tarpeella (tuntia/vrk) sekä PaO₂ ja PaCO₂ mittauksilla ilman happilisää.

6.2. Norja

6.2.1. Arvioinnin ajankohta

Ensimmäinen arvio 12 kk hoidon aloituksesta ja sen jälkeen 4 kk välein. Erillisten edistymistä arvioivien kriteerien lisäksi on joka kerta arvioitava eettiset näkökulmat erityisesti huomioiden odotettavissa oleva elämänlaatu.

6.2.2. SMA1

Hoido tulee lopettaa jos

- HINE tai CHOP intend pisteet laskevat, hoidosta huolimatta potilaan ravitsemustila tai hengitysfunktio heikkenee. Hengitysfunktio arvioidaan sen perusteella, kuinka pitkän aikaa potilas tarvitsee hengitystukihoitoa sekä PaO₂/SaO₂ arvojen mukaan ilman happilisää, myös PaCO₂ arvo huomioidaan
- potilas tarvitsee hengityskonehoitoa/BiPAP laitetta yli 16h/vrk enemmän kuin 21 päivän ajan yhtäjaksoisesti ilman samanaikaista hengitysfunktioon vaikuttavaa ylähengitystieinfektiota

6.2.3. SMA2

Hoido tulee lopettaa jos

- Karkeamotorinen toimintakyky heikkenee HFMSE mittarilla mitattuna

STM038:00/2017

- Hengitysfunktio heikkenee sen perusteella, kuinka pitkän aikaa potilas tarvitsee hengitystukihoitoa/vrk, sekä PaO₂/SaO₂ arvojen mukaan ilman happilisää, myös PaCO₂ arvo huomioidaan

6.3. Kanada

6.3.1. Hoidon lopettamisen kriteerit

Hoidon lopettamisen kriteerit:

- Ei osoitettua toimintakyvyn paranemista tai säilymistä (HINE-2, CHOP intend tai HFMSE) hoidon aloituksen jälkeen
- Pysyvä invasiivisen hengitystukihoidon tarve

6. Nusinerseeni-hoidon kustannukset ja budjettivaikutukset

Nusinerseeni-hoidon on todettu olevan erittäin kallista, minkä vuoksi kaikki sen käyttöön ottaneet maat ovat neuvotelleet kansallisen hinnan, joka on salainen.

Ruotsalaisessa tutkimuksessa on arvioitu, että nusinerseeni-hoidon inkrementaaliset kustannukset ovat yli 21 miljoonaa SEK (n 2 miljoona €) (Zuluaga-Sanchez ym 2019). Nusinerseeniä ei pidetä kustannusvaikuttavana nykyisin tukkuhinnoin huomioiden Ruotsin epävirallinen harvinaislääkkeiden kynnyksarvo 195 000 €/Qaly.

Suomessa neuvoteltu tosiasiallinen hankintahinta ei ole julkinen. Fimean budjettivaikutusarvion mukaan ensimmäisenä vuonna nusinerseeni hoitoon soveltuvia potilaita olisi ollut Suomessa seuraavasti: SMA1-potilaita 2 ja SMA2-potilaita 10. Viidentenä vuonna potilasmäärien arvioidaan olevan vastaavasti 6 ja 9. Arvioi perustui siihen, että hoito aloitettaisiin joka vuosi kolmella uudella SMA1 ja kahdella SMA2 potilaalla. Vastaavasti SMA1 potilaista 51% ja SMA2 potilaista 57% hyötyisi hoidosta ja jatkaisi hoitoa. Positiiviseksi hoitovasteeksi määritettiin tutkimuksissa olleet toimintakyvyn paranemista kuvaavat kriteerit. Näin arvioituna nusinerseeni-hoidon lääkekustannukset koko maan tasolla olisivat julkisen tukkumyyntihinnan perusteella olleet ensimmäisenä vuonna noin miljoonaa euroa (SMA1) ja viisi miljoonaa euroa (SMA2). Vastaavasti viidentenä hoitovuotena kustannukset olisivat 2,2 miljoonaa euroa (SMA1), 2,8 miljoonaa euroa (SMA2) (Fimea 2017)

Nusinerseeni-hoidot aloitettiin vuonna 2018. Hoito oli aloitettu tammikuuhun 2019 mennessä kaikille diagnosoiduille alle 18 vuotiaalle SMA1 (N=6) ja SMA 2 (N=22) potilaille. Yhdenkään lapsen hoitoja ei ole toistaiseksi lopetettu, yksi lapsi on menehtynyt hoidosta huolimatta. Julkisen tukkumyyntihinnan mukaan ensimmäisen hoitovuoden lääkehoitokulut olisivat täten noin 21 miljoonaa, kustannukset jakautuvat vuosille 2018 ja 2019. Riippuen siitä, kuinka moni hoitoa jatkaa, tämän potilasryhmän vuosittaiset

STM038:00/2017

ylläpitohoidon kustannukset nykyisin tukkuhinnoin olisivat korkeintaan 10 miljoonaa €. Koska hoidot on aloitettu koko ikäryhmässä eikä hoitoja ole keskeytetty, ovat nusinerseeni-hoidon kokonaiskustannukset merkittävästi ennakoitua suuremmat. Lisäksi vuosittain syntyy arviolta 3 SMA1 ja 2 SMA2 potilasta, joilla hoito todennäköisesti aloitettaisiin viiveettä ja hoidon jatkamisen todennäköisyys olisi suuri, koska hoito voidaan aloittaa nykytilannetta varhemmin. Hoidon aloituksesta aiheutuisi 2.5 miljoonan euron lääkekustannukset (3 uutta SMA1 ja 2 SMA2 potilasta) ja seuraavina vuosina korkeintaan 1.25 miljoonan euron ylläpitohoitokustannukset kutakin uutta diagnosoitua ”vuosiryhmää” kohden. Hoitojen toteuttaminen edellyttää myös merkittävää henkilöstön resurssien käyttöä.

7. Eettinen pohdinta

Sekä SMA1 että SMA2 taudin luonnollista kulkua koskevat tutkimusjulkaisut osoittavat, että molempien tautimuodon sisällä on merkittävää variaatiota niin oireiden alkamisiin, saavutettavissa olevien motoristen taitojen kuin taudin progression suhteen. Eliniän ennuste on hyvin vaihteleva ja siihen vaikuttaa erityisesti SMA1:n osalta myös se, onko maassa käytäntönä aloittaa invasiivinen hengityksen tukihoido ja ravintojen antaminen avanteen kautta.

SMA1 lapsia koskevassa tutkimuksessa nusinerseeni hoidon ensisijaisina tavoitteina oli toisaalta karkeamotorisen toimintakyvyn paraneminen ja toisaalta hengitystoiminnan paraneminen siten, että potilas ei tarvitse pysyvää invasiivista hengitystukihoidoa ja elinaikaennuste paranee. Tutkimus keskeytettiin kun välialalyysissa 41% nusinerseeni ryhmässä ja 0% kontrolliryhmässä oli saavuttanut päämuuttujaksi asetetun motorisen vasteen ja nusinersen ryhmässä oli elossa 84 %, mutta kontrolliryhmässä vain 61%. Tutkimuksessa osoitettiin myös, että hoitovaste on todennäköisesti parempi jos hoito voidaan alkaa mahdollisimman pian diagnoosin jälkeen. Tutkimustulos tarkkaan valikoidussa potilasryhmässä toisaalta osoitti, että vaikka kuolleisuus oli nusinerseeni ryhmässä merkittävästi pienempi, ei kaikilla eloon jääneillä lapsilla tapahtunut toivottua motorisen toimintakyvyn paranemista suhteessa hoidon aloitustilanteeseen. Kun kyseessä on SMA1-lapsi, niin tämä tarkoittaa käytännössä sitä, että tällöin lapsi ei ehkä pysty muuhun aktiiviseen karkeamotoriseen toimintaan kuin korkeintaan pään hallintaan painovoimaa vastaan. Käsien tahdonalaista toimintaa ei tutkimuksessa kuitenkaan kartoitettu. Parhaimillaan hoitovaste on ollut erinomainen ja mahdollistanut itsenäisen kävelyn.

Tutkimukset eivät vielä mahdollista sen arvioimista, miten pitkään imeväisaikana aloitettu nusinerseeni ylläpitohoito vaikuttaa lapsen motorisen kehityksen kulkuun ja onko hoitovaste pysyvä. On ilmeistä, että hoidon jatkamis päätökset ovat helppoja niin kauan kun SMA1 lapsella on tapahtunut merkittävää itsenäistä toimintakykyä mahdollistavaa edistymistä. Mutta tilanteessa, jossa itsenäistä toimintakykyä parantavaa motorista hoitovastetta ei ole, joudutaan arviomaan sitä, onko stabiili tilanne ja elossa pysyminen riittävä hoitovaste. Elämänlaatu ja eettinen pohdinta hoidon jatkamisen oikeutuksesta ovat tällöin keskeisiä.

SMA2-potilaille hoidon jatkamiskriteereistä päättäminen on monessa mielessä haasteellisempää, sillä tämän tautimuodon luonnollinen kulku on heterogeenisempi. Taudin luonnolliseen kulkuun kuuluu merkittävät erot niin saavutettavissa olevan karkeamotorisen toiminnan tason kuin taudin

STM038:00/2017

etenemisvauhdin suhteen. Osalla potilaista tauti voi olla vuosia varsin stabiili, jolloin hoitovasteen erottaminen taudin normaalista kulusta ei ole mahdollista. Yläraajojen heikkeneminen alkaa useimmiten vasta 5 vuoden iän jälkeen, mutta kliinistä kuvausta siitä, miten yläraajojen toimintojen heikkeneminen etenee, ei ole. On mahdollista, että myös yläraajojen sekä hengityselinten toimintojen heikkenemisessä on tasannevaiheita. On kuitenkin ilmeistä, että taudin luonnolliseen kulkuun ei kuulu karkeamotoristen toimintojen vahvistuminen tai uusien, hierarkisesti vaativampien taitojen ilmaantuminen noin 3 ikävuoden jälkeen tai jo menetettyjen taitojen uudelleen ilmaantuminen. Siitä, mihin asti käden taidot edistyvät, ei ole tutkimukseen perustuvaa tietoa. Tämä vaikeuttaa erityisesti sen selvittämistä, milloin stabiili tilanne liittyy taudin luonnolliseen kulkuun ja milloin kyseessä on hoitovaste.

Arkivaikuttavuus ei ole välttämättä ollut sitä, mitä myyntiluvan edellytyksenä olleet satunnaiset tutkimusasetelmat antoivat odottaa ja lisäksi hoitoa on annettu potilaille, jotka eivät olisi täyttäneet tutkimusten sisäänottokriteereitä. Tämä on tehnyt erityisen vaikeaksi luotettavan ja objektiivisen hoitovasteen kliinisen arvioinnin. Joillakin lapsilla tutkimuksissa käytetyn HFMS arviointimenetelmän pisteet ovat olleet lähtötilanteessa O, mikä kuvaa tämän arviointimenetelmän kyvyttömyyttä osoittaa tilan heikkeneminen ja useimmiten myös toimintakyvyn paraneminen. Vanhemmat kertovat, että heille riittävä hoitovaste on se, että taudin eteneminen on pysähtynyt. Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että ei tapahdu mitään muutosta. Tilanteessa, jossa kyseessä on etenevä tauti, mikä tahansa hoito, joka voi pysäyttää taudin etenemisen, on potilaille ja perheille merkityksellinen. Taudin etenemisen pysähtyminen mahdollistaa tulevaisuuden suunnittelun ja pienikin edistyminen luo toivoa. Toivo on ihmistä kannatteleva tunne.

Nusinerseeni-hoito on erittäin kallista ja sen kustannusvaikuttavuus ylittää kaikki eri maissa sovellettavat raja-arvot. Hoidon kohdistamisen kriteerit on tehty maakohtaisesti ja eri periaattein sekä erilaisten hintaneuvottelutulosten pohjalta. Kliininen käyttö on ainakin Suomessa ollut laajempaa kuin mitä Fimeassa ja Palkossa oli ennakoita arvioitu, sillä lääketieteellisiä kontraindikaatioita ei oltu todettu. Eettisesti on tärkeä arvioida koko väestön lääketieteellisten hoitojen tarvetta ja terveydenhuollon keinoin saavutettavissa olevaa terveyshyötyä. Riski siihen, että nusinerseeni-hoitojen kustannukset voivat johtaa joidenkin toisten hoitojen karsimiseen tai muun toiminnan vähentämiseen, on tunnistettu. Nusinerseenista on tullut esimerkki erittäin kalliista lääkkeestä, jonka käyttöönotto perustui epävarmaan vaikuttavuustietoon, käyttö on levinnyt laajempaan potilasryhmään kuin missä sen vaikuttavuutta oli tutkittu ja jonka pitkäaikaisvaikuttavuudesta sekä taudin kulkua muuntavasta vaikutuksista ei ole edelleenkään riittävästi tutkimustietoa (Michelson ym. 2018, Vukovic ym. 2019).

Palko on jo aiemmin todennut, että nusinerseenin veroton tukkuhinta on liian korkea odotettavissa olevaan vaikuttavuuteen nähden ja edellyttänyt merkittävää hinnanalennusta. Tällöin lääkkeeltä odotettiin itsenäistä toimintakykyä parantavaa vaikutusta (Fimea 2017). Jos lääkkeen vaikuttavuus on mahdollisesti taudin etenemisen pysäyttäminen tai vähäinen laadullinen muutos, niin mikä on se hinta, jonka yhteiskunta on siitä vuosittaisena ylläpitokustannuksena valmis maksamaan? Tässä keskustelussa on myös huomioitava, että terveydenhuollon resurssien jaossa varmistetaan kaikkien potilasryhmien lääketieteelliseen hoidontarpeeseen vastaaminen. Nykykäytäntö myös osoittaa, että yhteiskunnan varoin hankitaan

STM038:00/2017

vaikuttavuustietoa potilasryhmässä, joka on rajattu aiempien kliinisten vaikuttavuustutkimusten ulkopuolelle. Myös nämä tekijät tulisi huomioida lääkkeen hintaneuvotteluissa.

8. Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Lääkejaoston kokoonpano vuonna 2019

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, professori, arviointiylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

Risto Huupponen, professori emerita, Turun yliopisto

Sirkku Jyrkkiö, dosentti, tulosaluejohtaja, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri (5.2.2019 alkaen)

Heikki Lukkarinen, dosentti, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Marja Blom, professori, Helsingin yliopisto

Piia Rannanheimo, proviisori, lääketaloustieteilijä, Fimea

Vesa Kataja, dosentti, johtajaylilääkäri, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri

Asko Järvinen, dosentti, ylilääkäri, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri

Anna-Kaisa Parkkila, dosentti, arviointiylilääkäri, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Jaoston vastuusihteereinä toimivat pääsihteeri, dosentti Ilona Autti-Rämö ja erityisasiantuntija Reima Palonen ja osa-aikaisena sihteerinä LT Katariina Klintrup

9. Suosituksen valmisteluvaiheet

Tammikuu 2019 Sihteeristö käynnistää suositusvalmistelun

22.1.2019 Kliinisten asiantuntijoiden (Pirjo Isohanni, Tuire Lähdesmäki, Sari Atula, Tiina Sairanen) tapaaminen

5.2.2019 Palkon neuvosto, ohjeistusta suosituksen valmisteluun

18.2.2019 Lääkejaoston valmistelee suositusta

5.3.2019 Kliinisten asiantuntijoiden (Pirjo Isohanni, Tuire Lähdesmäki, Manu Jokela, Sari Atula, Tiina Sairanen) tapaaminen

STM038:00/2017

13.3.2019 Palkon neuvosto, ohjeistusta suosituksen valmisteluun
18.3.2019 Lääkejaosto valmistelee suositusta
2.4.2019 Kliinisten asiantuntijoiden tapaaminen
9.4.2019 Palkon neuvosto, ohjeistusta suosituksen valmisteluun
23.4.2019 Lääkejaosto valmistelee suositusta
2.5.2019 Vanhempien tapaaminen
14.5.2019 Palkon neuvosto, tilannetiedotus
29.5.2019 Lääkejaosto hyväksyy suositusluonnoksen ja sen valmistelumuistion
12.6.2019 Palkon neuvosto hyväksyy suositus- ja valmistelumuistioluonnokset lähetettäväksi julkisesti kommentoitavaksi
kesä-elokuu 2019 Luonnokset kommentoitavana Otakantaa-palvelussa
19.8.2019 Lääkejaosto
4.9.2019 Palkon neuvosto

10. Lähteet

CADTH common drug review: Nusinersen

https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525_Spinraza_complete_Dec_22_17.pdf

De Sanctis R, Pane M, Coratti G ym.: Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal

muscular atrophy. *Neuromusc Dis* 2018;28:24-28 Finkel RS, Mercuri E, Darras BT ym.: Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723-32.

Fimea: Nusinerseeni spinaalisen lihasatrofian hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi –julkaisusarja 5/2017.

Hashizume A, Katsuno M, Suzuki K ym.: A functional scale for spinal and bulbar muscular atrophy: cross-sectional and longitudinal study. *Neuromusc Dis* 2015;25:554-562.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960896615001030>

Kaneko K, Arakawa R, Urano M ym. Relationships between long-term observations of motor milestones and genotype analysis results in childhood-onset Japanese spinal muscular atrophy patients. *Brain Dev* 2017;39:763-773.

STM038:00/2017

Mercuri E, Finkel RS, Muntoni R ym: Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromusc Dis* 2018a;28:103-115.

Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA ym. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018b;378:625-35.

Michelson D, Ciagaloni E, Ashwal S ym.: Evidence in focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2018;91:923-933.

NICE: Single Technology Appraisal Nusinersen for treating spinal muscular atrophy ID1069] Committee papers.

NT-rådetin lausunto maakäräjille Spinraza-valmisteen (nusinerseeni) käytöstä kromosomiin 5q liittyvän spinaalisen lihasatrofian hoitoon. 20.12.2017

Palkon suositus: Nusinerseeni SMA taudin hoidossa <https://palveluvalikoima.fi/nusinerseeni-sma-taudin-hoidossa>

Pane M, Palermo C, Messina S ym._ An observational study of functional abilities in infants, children, and adults with type I SMA. *Neurology* 2018;91:e696-e703

Pechmann A, König K, Bernert G ym: SMARtCARE – A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:18.

Pera MC, Coratti G, Mazzone ES ym.: Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: 12 month changes. *Muscle Nerve* 2019;59:426-430.

Sivo S, Mazzone E, Antonaci L ym. Upper limb module in non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: 12 month changes *Neuromusc Dis* 2015;25:212-215.

Zuluaga-Sanchez S, Teynor M, Knight C ym. Cost effectiveness of nusinersen in the treatment of patients with infantile-onset and later-onset spinal muscular atrophy in Sweden. *Pharmacoeconomics* 2019 <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00769-6>.

Vucovic S, McAdam L, Zlotnik-Shaul R ja Amin R: Putting our best foot forward: clinical, treatment-based and ethical considerations of nusinersen therapy in Canada for spinal muscular atrophy. *J Ped Child Health* 2019;55:18-24.