

Fimea kehittää,
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 5/2017

NUSINERSEENI SPINAALISEN LIHASATROFIAN HOIDOSSA

Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi

fimea

NUSINERSEENI SPINAALISEN LIHASATROFIAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2017

Julkaisuajankohta syyskuu 2017

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2017

Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot

www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut

ISBN 978-952-5624-77-9

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkójulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Ulla Härkönen

LL, TtM, terveydenhuollon erikoislääkäri
tutkijalääkäri
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Vesa Kiviniemi

FL, arviointipäällikkö
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Anne Lipponen

FM, korkeakouluharjoittelija
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Tuomas Oravilahti

FM, prov., ON, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

KLIININEN ASIAANTUNTIJA

Jaana Lähdetie

Dosentti, LKT, lastenneurologian erikoislääkäri
Osastonylilääkäri
TYKS
*Arviointiin liittyvät sidonnaisuudet: koulutus-
/kongressikuluja yrityksen tuella (Biogen, PTC)*

Kliininen asiantuntija osallistuu arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ.....	5	3.3	Nusinerseeni-hoidon vaikutukset imeväisiässä sairastuneiden oireisten potilaiden hoidossa (tyypin I SMA)	14
RESUMÉ.....	6	3.4	Nusinerseeni-hoidon vaikutukset myöhemmin sairastuneiden oireisten potilaiden hoidossa (tyypin II tai III SMA)	16
ABSTRACT.....	7	3.5	Alaryhmäanalyysit.....	17
LYHENTEET	8	3.6	Nusinerseeni-hoidon turvallisuus	18
1 JOHDANTO.....	9	3.7	Lisätiedon kerääminen.....	20
2 SPINAALINEN LIHASATROFIA JA SEN HOITOVAIHTOEHDOT	10	3.8	Pohdinta	20
2.1 Spinaalinen lihasatrofia.....	10	4	KUSTANNUKSET	22
2.2 Käytettävissä olevat hoitovaihtoehdot.....	11	4.1	Nusinerseeni-hoidon lääke- ja annostelukustannukset	22
2.3 Nusinerseeni ja sen käyttöaihe	11	4.2	Myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta	22
3 NUSINERSEENIN KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS	12	4.3	Fimean arvio budjettivaikutuksesta.....	23
3.1 Nusinerseenin vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	12	4.4	Pohdinta	26
3.2 Meneillään olevat tutkimukset.....	14	LÄHTEET		28
		Liite 1: Kirjallisuuskatsaus SMA-taudin ilmaantuvuudesta ja esiintyvyydestä.....		29

Härkönen U, Kiviniemi V, Lipponen A, Oravilahti T. Nusinerseeni spinaalisen lihasatrofian hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2017. 30 s. ISBN 978-952-5624-77-9.

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 puhkeavat vasta aikuisiällä ja oireilevat lievänä tai kohtalaisena lihasheikkoutena.

Nusinerseeni on lannepistolla selkäydinnesteeseen annosteltava uusi lääkeaine, joka on tarkoitettu kromosomiin 5q liittyvän SMA-taudin hoitoon. Tutkimusnäyttö nusinerseenin hoidollisista vaikutuksista perustuu pääasiassa kahteen satunnaistettuun faasin III tutkimukseen (ENDEAR ja CHERISH), joissa nusinerseeniä verrattiin lumetoimenpiteeseen. Molemmat tutkimukset on keskeytetty nusinerseenille suotuisien vaikutusten vuoksi.

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). Kokonaisuudessaan mediaania ei ole toistaiseksi saavutettu kummassakaan ryhmässä.

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.

Turvallisuus. Nusinerseenin annosteluun liittyen on raportoitu haittavaikutuksia, jotka vastaavat tavanomaisia lannepiston yhteydessä esiintyviä tapahtumia. Alle 6 kuukauden iässä sairastuneilla potilailla nusinerseenin yleisinä ja myös tavallisimpina vakavina haittavaikutuksina on raportoitu erilaisia hengitysteihin liittyviä oireita, joiden erottaminen SMA-taudin luonnollisesta oirekuvasta voi olla haastavaa.

Kustannukset. Yhden nusinerseeni-annoksen hinta on noin 83 000 euroa. Potilaskohtaiset lääkekustannukset ensimmäisenä hoitovuonna ovat noin 500 000 euroa ja seuraavina vuosina noin 250 000 euroa/vuosi. Budjettivaikutusarvion mukaan SMA1-, SMA2- ja SMA3-potilaiden yhteenlasketut nusinerseeni-hoidon lääkekustannukset ensimmäisenä hoitovuonna ovat 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 (SMA2 ja SMA3), joissa elinajanodote on pidempi ja siten myös potilasmäärä on suurempi. Laskelmassa huomioitiin vain lääkekustannukset ilman mahdollisia sairaalakoh- taisia alennuksia.

Yhteenveto. Nusinerseeni-hoito on erittäin kallista. Hoidon vaikutukset ovat suotuisat lu- meeseen verrattuna, mutta vaikutuksia ei tunneta pitkällä aikavälillä. Hoidon vaikutuksia ei ole tutkittu satunnaistetussa tutkimusasetelmassa geneettisesti diagnosoiduilla oireettomilla potilailla eikä yli 9-vuotiailla. Nusinerseeni-hoidon käyttöönottoa harkittaessa voitaisiin pyrkiä hyödyntämään hallitun käyttöönoton sopimuksia. Tällaisissa sopimuksissa voidaan sopia esimerkiksi suorista hinnan alennuksista tai hinnoittelun kytkemisestä hoidon tuloksiin tai hoidettavien potilaiden lukumäärään. Tämän kaltaisia sopimuksia hyödynnetään laajasti useissa Euroopan maissa uusien hoitojen käyttöönoton yhteydessä.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Fimea tuottaa nopeita arviointeja uusista sairaalaympäristös- sä käytettävistä lääkkeistä. Arvioinnin tavoitteena on koota ja tuottaa tietoa lääkkeen hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista. Tässä arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

RESUMÉ

Härkönen U, Kiviniemi V, Lipponen A, Oravilahti T. Nusinersen vid behandling av spinal muskelatrofi. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och in-formerar 5/2017. 30 s. ISBN 978-952-5624-77-9.

Spinal muskelatrofi (spinal muscular atrophy, SMA) är en sällsynt sjukdom, för vilken det inte finns någon botande behandling. Vid de svåraste sjukdomsformerna kan SMA leda till andningsinsufficiens och dödsfall redan i tidig barndom, medan de lindrigare sjukdomsformerna bryter ut först i vuxen ålder med lindrigare symtom eller måttlig muskelsvaghet.

Nusinersen är ett nytt läkemedel som administreras som en intratekal injektion genom lumbalpunktion. Läkemedlet är avsett för behandling av sjukdomen SMA av typ 5q. Forskningsbevisen på den terapeutiska effekten hos nusinersen grundar sig i huvudsak på två randomiserade fas III studier (ENDEAR och CHERISH), där nusinersen jämfördes med sham-behandling. Båda studierna har avbrutits på grund av nusinersens gynnsamma effekt.

Patienter som insjuknat före 6 månaders ålder (SMA1). I ENDEAR-studien uppnådde 51 % av patienterna i nusinersen-gruppen och 0 % av patienterna i kontrollgruppen kriterier för fördefinierat svar på motorisk milstolpe (HINE avsnitt 2). Vid den slutliga analysen hade 39 % av patienterna i nusinersen-gruppen och 68 % av patienterna i kontrollgruppen avlidit eller behövde permanent ventilation (HR 0,53; 95 % KI 0,32–0,89). Medianen för den totala överlevnadstiden har hittills inte uppnåtts i någondera gruppen.

Patienter som insjuknat efter 6 månaders ålder (SMA2 eller SMA3, CHERISH-studien). Andelen för de patienter vars HFMSE-resultat, som beskriver motoriska funktionen, förbättrades mellan baslinjen och femton månader med minst tre poäng, var i nusinersen-gruppen 57 % och i kontrollgruppen 21 % (RR 2,67; 95 % KI 1,45–4,90). I CHERISH-studien har resultaten hos SMA2- och SMA3-patienter inte rapporterats som separata undergrupper.

Säkerhet. I samband med administrering av nusinersen har biverkningar rapporterats som motsvarar sedvanliga händelser som förekommer i samband med lumbalpunktion. Hos patienter som insjuknat före 6 månaders ålder har som den allmännaste och även vanligaste allvarliga biverkningen av nusinersen rapporterats olika symtom förknippade med luftvägar-na, vilka kan vara svåra att särskilja från den naturliga symtombilden vid sjukdomen SMA.

Kostnader. Priset på en dos av nusinersen är cirka 83 000 euro. De patientspecifika läkemedelskostnaderna under det första behandlingsåret är cirka 500 000 euro och under de följande åren cirka 250 000 euro per år. Enligt den uppskattade budgetkonsekvensen är de sammanlagda läkemedelskostnaderna för nusinersen-behandlingen till SMA1-, SMA2- och SMA3-patienter under det första behandlingsåret 13,5 miljoner euro och under det femte året 8,4 miljoner euro, om antalet patienter som får behandlingen årligen är något under 30. Kostnaderna fokuseras till de lindrigare sjukdomstyperna (SMA2 och SMA3), där den förväntade livslängden är längre och antalet patienter därmed är högre. I kalkylen beaktades endast läkemedelskostnaderna utan eventuella sjukhusrelaterade rabatter.

Konklusioner. Behandlingen med nusinersen är mycket dyr. Behandlingens effekter är gynnsamma jämfört med placebo, men effekterna på lång sikt är inte kända. Behandlingens effekter har inte undersökts i randomiserade studier hos genetiskt diagnostiserade, symtom-fria patienter och inte hos patienter över 9 år. När man överväger ett införande av nusinersen-behandling bör man försöka utnyttja olika slags avtalsförfaranden. I sådana avtal kan man komma överens till exempel om direkta rabatter eller koppling av prissättningen till behandlingsresultat eller antal patienter som behandlas. Liknande avtal används i omfattande utsträckning i många europeiska länder i samband med införande av nya behandlingar.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. Fimea producerar snabba utvärderingar av nya läkemedel som används i sjukhusmiljö. Syftet med utvärderingen är att samla och producera information om läkemedlets behandlingsmässiga och ekonomiska effekter. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

ABSTRACT

Härkönen U, Kiviniemi V, Lipponen A, Oravilahti T. Nusinersen in the treatment of spinal muscular atrophy. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication "Fimea Develops, Assesses and Informs" 5/2017. 30 p. ISBN 978-952-5624-77-9.

Spinal muscular atrophy (SMA) is a rare disease that cannot be cured. The most serious forms of SMA can lead to respiratory insufficiency and death already in early childhood, whereas the milder forms of the disease manifest themselves in adulthood with symptoms ranging from mild to moderate motor impairment.

Nusinersen is a new medicinal product intended for the treatment of 5q SMA. Nusinersen is administered as an intrathecal injection via a lumbar puncture. Research evidence on the therapeutic effects of nusinersen is mostly based on two randomised phase III trials (ENDEAR and CHERISH) in which nusinersen was compared to a sham procedure. Both studies were terminated due to effects favourable for nusinersen.

Patients with onset at less than 6 months of age (SMA1). In the ENDEAR study, 51% of the subjects in the nusinersen group and 0% of the control group achieved a motor milestone response assessed according to the section 2 of the HINE test. By the time of the final analysis, 39% of the patients in the nusinersen group and 68% of the patients in the control group had died or needed permanent ventilation (HR 0.53; 95% CI 0.32–0.89). Neither group has so far reached median overall survival.

Patients with onset at over 6 months of age (SMA2 or SMA3, CHERISH study). The percentage of patients whose HFMSE result (that indicates motor function) improved by at least 3 points between the baseline and month 15 was 57% in the nusinersen group and 21% in the control group (RR 2.67, 95% CI 1.45–4.90). The CHERISH study did not report the results of the SMA2 and SMA3 patients as separate subgroups.

Safety. Adverse events have been reported in association with the administration of nusinersen. However, these are consistent with events observed in the context of the lumbar puncture procedure. In patients with SMA onset prior the age of 6 months, frequent and also the most common severe adverse events reported have been various respiratory symptoms that can be difficult to distinguish from the typical symptoms of SMA.

Costs. The price of a single dose of nusinersen is approximately EUR 83,000. On the first year of treatment, the patient-specific nusinersen costs amount to approximately EUR 500,000, and thereafter approximately EUR 250,000 per year. According to the budget impact assessment, the total pharmaceutical costs of nusinersen treatment of SMA1, SMA2 and SMA3 patients are approximately EUR 13.5 million during the first year of treatment, and approximately EUR 8.4 million during the fifth year of treatment, if the annual number of patients receiving treatment is less than 30. Most of the costs come from the milder types of the disease (SMA2 and SMA3) in which the life expectancy is longer and thus the number of patients is higher. The calculation included only drug costs based on list prices.

Conclusions. Nusinersen treatment is extremely expensive. The effects of the treatment are favourable compared to placebo, but the long-term effects are not known. The effects of the treatment have been studied in a randomised study design neither with genetically diagnosed symptom-free patients nor patients over 9 years of age. When considering the uptake of nusinersen therapy, managed entry agreements could be a viable option. Such agreements could, for example, contain provisions on direct discounts or linking the pricing with the outcomes of the therapy or the number of patients treated. Managed entry agreements are widely used in many European countries in the uptake of new therapies.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. Fimea produces rapid assessments of new medicines used in hospital environment. The purpose of such an assessment is to review and assess the therapeutic effects and costs of the pharmacotherapy. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

LYHENTEET

CHOP INTEND	Motorista toimintakykyä kuvaava testi, joka on kehitetty erityisesti imeväisiällä sairastuneiden oireisten SMA-potilaiden (tyypin I SMA) arviointia varten (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease)
CMAP	Elektrofysiologinen mittausmenetelmä, jonka avulla voidaan arvioida neuromuskulaarisen sairauden etenemistä (Compound Muscle Action Potential)
CSR	Kliininen tutkimusraportti (clinical study report)
HFMSE	Toimintakykyä kuvaava mittari (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded)
HINE	Motorisen kehitystason saavuttamista kuvaava mittari (Hammersmith Infant Neurological Examination). ENDEAR-tutkimuksessa motorisia kehitystasoja arvioitiin HINE-testin 2. osan avulla
HR	Hasardisuhde
LV	Luottamusväli
RR	Riskisuhde
RULM	Muutettu yläraajan moduulitesti (Revised Upper Limb Module)
SMA	Spinaalinen lihasatrofia (Spinal Muscular Atrophy)
SMA1	Tyypin I spinaalinen lihasatrofia
SMA2	Tyypin II spinaalinen lihasatrofia
SMA3	Tyypin III spinaalinen lihasatrofia

1 JOHDANTO

Spinaalinen lihasatrofia (spinal muscular atrophy, SMA) on autosomaalisesti resessiivisesti periytyvä¹ neuromuskulaarinen harvinaissairaus. Taudin keskeisenä oireena on etenevä lihasheikkous. Vakavimmat SMA-taudin muodot voivat johtaa hengitysvajaukseen ja kuolemaan jo varhaislapsuudessa, kun taas lievimmät tautimuodot puhkeavat vasta aikuisiällä ja oireilevat lievänä tai kohtalaisena lihasheikkoutena. Esiintyvyys painottuu lievempiin tautimuotoihin (tyypin II ja III SMA), koska vakavissa tautimuodoissa (tyypin 0 ja I SMA) elinajanodote on lyhyt. SMA-tautiin ei ole parantavaa hoitoa. (EPAR 2017, Wang ym. 2007)

Nusinerseeni on uusi lääkeaine, joka sai Euroopassa myyntiluvan toukokuussa 2017. Se on tarkoitettu kromosomiin 5q liittyvän SMA-taudin hoitoon. Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää nusinerseenin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia sen käyttöaiheen mukaisessa kohdepopulaatiossa. Arviointiaiheen määrittelyn yksityiskohdat on esitetty *taulukossa 1*.

Taulukko 1. *Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.*

Väestö	Potilaat, joilla on kromosomiin 5q liittyvä spinaalinen lihasatrofia (spinal muscular atrophy, SMA) Alaryhmät <ul style="list-style-type: none">• Imeväisiässä sairastuneet oireiset potilaat (tyypin I SMA)• Myöhemmin sairastuneet oireiset potilaat (tyypin II tai III SMA)• Oireettomat imeväisikäiset (tyypin I tai II SMA)
Arvioitava lääkehoito	Nusinerseeni
Vertailuhoito	Lumetoimenpide
Lopputulokset	<ul style="list-style-type: none">• Motorinen toimintakyky tai kehitystaso• Kokonaiselossaoloaika• Aika kuolemaan tai jatkuvaan ventilaatioon• Haittavaikutukset• Kustannukset
Hoitoympäristö	Sairaala tai sairaalaa vastaavat olosuhteet

¹ noin 2 % on uusia (de novo) mutaatioita (Orphanet 2017)

2 SPINAALINEN LIHASATROFIA JA SEN HOITOVAIHTOEHDOT

2.1 Spinaalinen lihasatrofia

Lähes kaikilla (noin 95 %) SMA-tautia sairastavilla potilailla on SMN1-geenin (survival motor neuron -gene) homotsygoottinen deleetio kromosomissa 5q. Tämä johtaa toimivan SMN-proteiinin tuotannon häiriintymiseen. Vähäinen toimivan SMN-proteiinin määrä ei riitä ylläpitämään selkäytimen etusarven alfamotoneuronien toimintaa, jolloin potilaalle kehittyy etenevä lihasatrofia. Lihasseikkoutta ilmenee erityisesti alaraajojen lihaksissa ja hengityslihaksissa. (Orphanet 2017, Valmisteyhteenvedo)

Toinen geeni, SMN2, vastaa pienestä määrästä (noin 10 %) SMN-proteiinin tuotantoa. SMN2-geenin kopioiden määrä on kääntäen verrannollinen SMA-taudin vaikeusasteeseen: vaikeassa tautimuodossa kopioita on 1–2, lievässä muodossa 3–4. Myös NAIP-geenin deleetioilla voi olla vaikutus SMA-taudin vaikeusasteeseen. (Orphanet 2017, Valmisteyhteenvedo)

SMA-taudin diagnostiikka perustuu kliiniseen taudinkuvaan ja potilaan sairastumisikään, ja kliinisen asiantuntijan mukaan Suomessa on vasta viime aikoina käytetty geenitestejä diagnostiikan tukena. Diagnoosia ei kuitenkaan tehdä pelkän geenitestin perusteella.

SMA-taudissa on useita alaryhmiä, jotka määritellään kliinisen kuvan ja sairastumisiän perusteella (taulukko 2). Mitä nuorempana oireet alkavat, sitä vakavammasta tautimuodosta yleensä on kyse. Vaikeinta (tyypin 0) tautimuotoa sairastavat potilaat elävät vain muutaman viikon syntymän jälkeen.

Taulukko 2. SMA:n luokittelu ja alaryhmät (muokattu lähteestä EPAR 2017 ja Wang ym. 2007)

Tautityppi	SMA2-geenin kopioita	Ikä taudin alkaessa	Motoriset taidot tai muut piirteet	Ennuste
SMA 0	1	Alkaa ennen syntymää	Hengitystuen tarve syntymästä 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

Tyypin I SMA tunnetaan myös nimellä Werdnig-Hoffmannin tauti. Tässä tautimuodossa oireet ilmenevät ennen kuuden kuukauden ikää. Lapsi ei hallitse päätään, itkuäänäni on hento, yskiminen heikkoa ja nieleminen vaikeaa. Lapsi ei opi istumaan ilman tukea. Tauti johtaa hengitysvajeeseen ja kuolemaan tyypillisesti ennen kahden vuoden ikää. (Wang ym. 2007)

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 kuitenkin aikuisiän. (EPAR 2017, Farrar ym. 2013, Wang ym. 2007)

Tyypin III SMA-tauti tunnetaan myös nimellä Kugelberg-Welanderin tauti tai nuoruustyyppin SMA. Oireet ilmenevät yleensä yli 18 kuukauden iässä. Kaikki potilaat 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. (EPAR 2017, Wang ym. 2007)

Tyyppin IV SMA-taudissa oireet ilmenevät nuoruusiällä tai vasta aikuisena. Motoriset oireet ovat lieviä, eikä hengitysteiden tai ruuansulatuskanavan oireita yleensä ilmene. Elinajanodote on normaali. (Wang ym. 2007)

2.2 Käytettävissä olevat hoitovaihtoehdot

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

2.3 Nusinenseeni ja sen käyttöaihe

Euroopan komissio myönsi toukokuussa 2017 nusinenseenille myyntiluvan kromosomiin 5q liittyvän spinaalisen lihasatrofian hoitoon. Nusinenseenin vaikutuksia ja turvallisuutta on tutkittu satunnaistetussa tutkimusasetelmassa vain tyyppin I–III SMA-taudin hoidossa, enintään 9-vuotiailla lapsilla (Mercuri ym. 2017). Tyyppin I SMA-tautia koskevassa ENDEAR-tutkimuksessa potilaiden mediaani-ikä tutkimuksen screening-vaiheessa oli noin 5–6 kuukautta² (Finkel ym. 2017) ja tyyppin II–III SMA-tautia koskevassa CHERISH-tutkimuksessa 3 vuotta (valmisteyhteenvedo).

Nusinenseeni on antisense-oligonukleotidi, joka lisää eksoni 7:n inklusion osuutta SMN2-geenin lähetti-RNA:n (mRNA) transkripteissa. Kun eksoni 7 saadaan säilymään SMN2-geenin mRNA:ssa, tuotettu mRNA voidaan kääntää normaalipituisiksi, toimivaksi SMN-proteiiniksi. (Valmisteyhteenvedo)

Nusinenseeni annetaan lannepistolla spinaalineulaa ja aseptista tekniikkaa käyttäen 1–3 minuutin kestoisena bolusinjektiona selkäydinnesteeseen. Nusinenseenin suositeltu annos on 12 mg (5 ml) antokertaa kohden. Annostelua edeltävästi on suositeltavaa poistaa injisoitavaa nusinenseeni-tilavuutta vastaava määrä aivo-selkäydinnestettä. Potilaan kliinisestä tilasta riippuen sedaatio voi olla tarpeen. Annostelun apuna voidaan käyttää ultraääntä (tai muuta kuvantamismenetelmää), etenkin nuorille potilaille tai skolioosipotilaille. (Valmisteyhteenvedo)

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 oleettavista hyödyistä kyseiselle henkilölle, ja niitä on arvioitava nusinenseeni-hoidon mahdollisiin riskeihin nähden. Hoidon jatkamisen tarve tulee tarkistaa säännöllisesti ja arvioida yksilöllisesti potilaan kliinisen tilan sekä hoitovasteen mukaan. (Valmisteyhteenvedo)

² Nusinenseeni-ryhmän potilailla iän mediaani oli 152 vuorokautta ja kontrolliryhmän potilailla 190 vuorokautta (Finkel ym. 2017)

3 NUSINERSEENIN KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

3.1 Nusinerveen vaikutuksia koskevat tutkimukset

Nusinerseenin myyntilupa Euroopassa perustuu pääasiassa kahteen satunnaistettuun faasiin III tutkimukseen (ENDEAR ja CHERISH). ENDEAR-tutkimuksen potilailla SMA-taudin oireet ovat ilmenneet ennen kuuden kuukauden ikää ja CHERISH-tutkimuksen potilailla myöhemmin (> 6kk iässä). Lisäksi myyntilupa-arvioinnissa hyödynnettiin avoimia tutkimuksia (esim. NURTURE), joissa oli mukana geneettisen SMA-diagnoosin saaneita toistaiseksi oireettomia vauvoja ja lapsia. Vertaisarvioituja julkaisuja näistä tutkimuksista on saatavilla erittäin rajallisesti³. Siksi tämä arviointiraportti perustuu pääasiassa Euroopan lääkeviraston (EMA:n) julkaisemaan materiaaliin sekä myyntiluvan haltijan toimittamiin tietoihin siltä osin kuin niitä oli mahdollista julkaista. Myyntiluvan haltijan toimittamat, liikesalaisuuden piiriin kuuluvat tiedot, esitetään peitettyinä. Vertaisarvioitujen julkaisujen puutteesta johtuen arvioinnin kannalta oleellisiin tutkimuksiin liittyviä tietoja (esim. kongressiesityksiä) etsittiin myös muista lähteistä.

Tutkimuspopulaatioiden ominaispiirteitä kolmesta keskeisimmästä tutkimuksesta (ENDEAR, CHERISH, NURTURE) on koottu taulukkoon 3. Tutkimuksia on kuvattu tarkemmin alaluissa 3.1.1–3.1.3.

Taulukko 3. Tutkimuspopulaatioiden ominaispiirteitä ENDEAR-, CHERISH- ja NURTURE-tutkimuksissa*.

	ENDEAR		CHERISH		NURTURE
	Nusinerseeni (n = 80)	Kontrolli (n = 41)	Nusinerseeni (n = 84)	Kontrolli (n = 42)	(n = 18)
Miehiä, %	46	41	45	50	-
Ikä oireiden alussa, mediaani (min; max)	6,5 vk (█)	8,0 vk (█)	10,0 kk (6; 20)	11,0 kk (6; 20)	-
Ikä, jolloin SMA-diagnosi, mediaani (min; max)	11,0 vk (█)	20,0 vk (█)	18,0 kk (0; 48)	18,0 kk (0; 46)	-
Ikä tutkimuksen screening- vaiheessa, mediaani (min; max)	152 vrk (█)	190 vrk (█)	4,0 v. (2; 9)	3,0 v. (2; 7)	-
Ikä hoidon alussa, mediaani (min; max)	165 vrk (█)	205 vrk (█)	-	-	19 vrk
Sairauden kesto, mediaani (min; max)	13,1 vk (█)	12,7 vk (█)	39,3 kk (8; 94)	30,2 kk (10; 80)	-
2 SMN2-geenin kopiota, %	99		7	10	72
3 SMN2-geenin kopiota, %	-	-	88	88	28
4 SMN2-geenin kopiota, %	-	-	2	2	-

*ENDEAR-tutkimuksen tiedot perustuvat valmisteyhteenvetoon ja Finkel ym. 2017 kongressiesitykseen sekä peitettyjen tietojen osalta kliiniseen tutkimusraporttiin (CSR). CHERISH-tutkimuksen tiedot perustuvat Mercuri ym. 2017 kongressiesitykseen. NURTURE-tutkimuksen tiedot perustuvat valmisteyhteenvetoon.

kk: kuukautta; v.: vuotta; vk: viikkoa; vrk: vuorokautta; -: tieto ei käytettävissä

ENDEAR-, CHERISH- ja NURTURE-tutkimusten lisäksi nusinerseenin vaikutuksia on tutkittu faasin I ja II tutkimuksissa (CS1, CS10, CS2 ja CS12). Näissä tutkimuksissa tutkimuspopulaatioiden koko on pieni (n = 18–47), ja niissä ei ole vertailuryhmää. Tutkimuksissa potilaat olivat 2–17-vuotiaita. Näitä aiempien faasien tutkimuksia ei käsitellä tarkemmin tässä arviointiraportissa. (EPAR 2017)

³ PubMed-kirjallisuushaku 4.7.2017: ["nusinerseen" AND ("spinal muscular atrophy" OR "SMA")]: 20 hakutulosta, joiden joukossa ei yhtään satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta. Mukana oli yksi sokkouttamaton faasin II nusinerseenin annosvastetutkimus (Finkel ym. 2016) sekä yksi faasin I tutkimus (Chiriboga ym. 2016).

3.1.1 ENDEAR-tutkimus (CS3B, NCT02193074)

ENDEAR on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumetoimenpiteellä (sham) kontrolloitu faasin III tutkimus. Potilailla tuli olla kromosomiin 5q liittyvä SMA ja kaksi SMN2-geenin kopiota. SMA-taudin oireet olivat alkaneet alle kuuden kuukauden iässä ja potilaiden ikä tutkimukseen tullessa (screening-vaiheessa) oli alle 7 kuukautta. Perustietoja tutkimusväestöstä on koottu *taulukkoon* 3. (EPAR 2017)

Hoitoaieanalyysin mukainen tutkimusväestö (ITT-populaatio) koostui 121 satunnaistetusta potilaasta, jotka saivat nusinerseeniä (n = 80) tai kuuluivat kontrolliryhmään (n = 41). Nusinerseeniä annosteltiin intratekaalisesti eli lannepistolla selkäydinnesteeseen päivinä 1, 15, 29 ja 64, ja sen jälkeen ylläpitohoitona neljän kuukauden välein (päivinä 183 ja 302). Kontrolliryhmän potilaille tehtiin vastaavina päivinä lumetoimenpide, jossa ohuella neulalla pistettiin alaselän ihoon, mutta ei edetty selkäydinnesteeseen saakka. Nusinerseeni-annos suhteutettiin arvioituun selkäydinnesteen tilavuuteen siten, että se vastaisi 12 mg:n (5 ml:n) annosta 2-vuotiaalla lapsella (vaihteluväli alle 2-vuotiailla 9,6–11,3 mg eli 4–4,7 ml). Nusinerseenin annostelu tai lumetoimenpide toistettiin yhteensä kuusi kertaa, eli tutkimuksen kesto oli noin 10 kuukautta (vaihteluväli 6–442 päivää, valmisteyhteenveto).

Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida nusinerseenin vaikutusta motorisiin toimintoihin ja elossaoloaikaan. Ensisijaisia lopputulosmuuttujia olivat

- niiden potilaiden osuus, jotka täyttivät motorisen kehitystason saavuttamisen määritelmän (motor milestone responders). Motorista kehitystasoa arvioitiin HINE-testin⁴ 2. osan avulla. (EPAR 2017)
- aika kuolemaan tai jatkuvaan ventilaatioon. Jatkuvalle ventilaatiolle tarkoitettiin trakeostomiaa tai tilannetta, jossa hengitystukea annetaan vähintään 16 tuntia vuorokaudessa yhtäjaksoisesti yli 21 vuorokauden ajan ilman akuuttia, korjautuvaa taantumaa. (EPAR 2017)

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 (CS11, ks. alaluku 3.2). SHINE-tutkimuksessa arvioidaan nusinerseenin tehoa ja turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä. (EPAR 2017, valmisteyhteenveto)

3.1.2 CHERISH-tutkimus (CS4, NCT02292537)

CHERISH-tutkimus on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumetoimenpiteellä kontrolloitu faasin III tutkimus. Potilailla tuli olla kromosomiin 5q liittyvä SMA. Tutkimuksen sisäänottokriteerinä oli 2–12 vuoden ikä (Clinical Trials -tietokanta). Seulontavaiheen mediaani-ikä oli nusinerseeni-ryhmän potilailla 4 vuotta, kontrolliryhmässä 3 vuotta, ja vanhimmat tutkimuspotilaat olivat 9-vuotiaita (Mercuri ym. 2017). SMA-taudin oireet olivat ilmenneet yli kuuden kuukauden iässä (mediaani 11 kuukautta). Suurimmalla osalla potilaista (88 %) oli kolme SMN2-geenin kopiota. Potilaat kykenivät istumaan itsenäisesti, mutta eivät olleet oppineet kävelemään. HFMSE-toimintakyky pisteet seulontajakson aikana olivat vähintään 10, mutta enintään 54. Elinajanodotteen tuli olla yli kaksi vuotta. Perustietoja tutkimusväestöstä on koottu *taulukkoon* 3. (Clinical Trials -tietokanta, EPAR 2017, valmisteyhteenveto, Mercuri ym. 2017)

Tutkimuksessa oli neljä vaihetta: seulonta (enintään 28 päivää), satunnaistaminen, hoitojakso (9 kuukautta) ja seurantajakso (6 kuukautta). 126 potilasta satunnaistettiin saamaan nusinerseeniä (n = 84) tai kontrolliryhmään (n = 42). Nusinerseeniä annosteltiin intratekaalisesti eli lannepistolla selkäydinnesteeseen 12 mg päivinä 1, 29 ja 85, sekä kertaluontoinen ylläpitoannos kuusi kuukautta myöhemmin (päivänä 274). Kontrolliryhmän potilaille tehtiin vastaavina päivinä lumetoimenpide, jossa ohuella neulalla pistettiin alaselän ihoon, mutta ei edetty selkäydinnesteeseen saakka. (CHERISH-CSR) Hoidon kesto oli noin 9 kuukautta (yhteensä neljä nusinerseeni-annosta tai lumetoimenpidettä) (EPAR 2017, Mercuri ym. 2017).

⁴ HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination

Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli toimintakyvyn muutos alkutilanteen ja kuu-kauden 15 välillä. Toimintakykyä mitattiin HFMSE-mittarilla (Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded). Tutkimuksessa vähintään kolmen pisteen muutosta pidettiin kliinisesti merkittävänä. (EPAR 2017)

CHERISH-tutkimus on keskeytetty ennaltamääritellyn välianalyysin jälkeen, koska HFMSE-toimintakyypisteissä havaittu paraneminen oli tilastollisesti merkittävästi suurempi nusinerseeni-ryhmän potilailla kontrolliryhmään verrattuna. Potilaille on tarjottu mahdollisuus siirtyä avoimeen SHINE-jatkotutkimukseen (CS11, ks. alaluku 3.2), jossa arvioidaan nusinerseenin tehoa ja turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä. (EPAR 2017, valmisteyhteenveto)

Välianalyysiin () mennessä

(CHERISH-CSR)

3.1.3 NURTURE-tutkimus (CS5, SM201, NCT02386553)

NURTURE on sokkouttamaton yksihaarainen faasin II tutkimus. Potilaat olivat tutkimushoidon alkaessa enintään kuuden viikon ikäisiä vauvoja, joilla oli geneettisesti diagnosoitu kromosomiin 5q liittyvä SMA-tauti. Heillä oli 2 tai 3 SMN2-geenin kopiota, mutta SMA-tautiin liittyviä oireita tai löydöksiä ei saanut olla. Perustietoja tutkimusväestöstä on koottu *taulukkoon 3*. (EPAR 2017)

Välianalyysiin (data cut-off 8.6.2016) mennessä tutkimukseen oli rekrytoitu 17 potilasta (taivoite 25), jotka kaikki olivat saaneet vähintään yhden nusinerseeni-annoksen. 65 % potilasta oli miehiä/poikia ja suurimmalla osalla (71 %, n = 12) oli 2 SMN2-geenin kopiota. Mediaanikä ensimmäisen annoksen hetkellä oli 19 päivää (vaihteluväli 8–42 päivää). (EPAR 2017)

NURTURE-tutkimus on väestöltään erittäin pieni yksihaarainen tutkimus, jonka seuranta on toistaiseksi kesken. Siksi tässä arvioinnissa ei käsitellä yksityiskohtaisesti NURTURE-tutkimuksen tuloksia. Lyhyt yhteenveto tuloksista on saatavilla valmisteyhteenvedossa ja EMA:n arviointilausunnossa (EPAR 2017).

3.2 Meneillään olevat tutkimukset

Clinical Trials⁵ -tietokannasta etsittiin nusinerseeniin liittyviä meneillään olevia faasin III tai IV tutkimuksia. ENDEAR- ja CHERISH-tutkimusten lisäksi tunnistettiin vain yksi tutkimus, SHINE (CS11, NCT02594124). Se on sokkouttamaton ei-satunnaistettu jatkotutkimus potilaille, jotka ovat aiemmin osallistuneet kliinisiin nusinerseeni-tutkimuksiin. ENDEAR- ja CHERISH-tutkimusten lisäksi potilaita on ohjattu tähän jatkotutkimukseen myös faasin II tutkimuksesta (CS3A, NCT01839656, imeväisiällä sairastuneet) sekä faasin I tutkimuksesta (CS12, NCT02052791, myöhemmin sairastuneet).

SHINE-tutkimuksen ensisijaisena tarkoituksena on arvioida nusinerseenin turvallisuutta ja siedettävyyttä pitkällä aikavälillä. Tutkimuksen arvioitu potilasmäärä on 289, ja aineiston keruun odotetaan päättyvän ensisijaisen tulosmuuttujan osalta elokuussa 2022.

3.3 Nusinerseeni-hoidon vaikutukset imeväisiässä sairastuneiden oireisten potilaiden hoidossa (tyypin I SMA)

ENDEAR-tutkimus on vielä keskeneräinen eikä tuloksista ole vertaisarvioituja julkaisuja. Tämä arviointi perustuu pääasiassa lopullisen analyysin tuloksiin (database lock 16.12.2016) sekä soveltuvin osin ennalta määritellyn ensimmäisen välianalyysin tuloksiin (data cutoff date 15.6.2016). Näitä tuloksia on koottu *taulukkoon 4*.

⁵ Clinical Trials -haku 20.6.2017: "nusinersen | Interventional Studies | nusinersen | Phase 3, 4". 3 hakutulosta.

Taulukko 4. ENDEAR-tutkimuksen keskeiset tulokset välianalyysistä ja lopullisesta analyysistä (EPAR 2017, valmisteyhteenveto).

	Nusinerseeni	Kontrolli	HR (95 %:n LV)
Ensimmäinen välianalyysi (15.6.2016)			
Motorisen kehitystason (HINE-testin osa 2) saavuttaneet	41 % (21/51)	0 % (0/27)	-
Kuolleet	15 % (12/80)	32 % (13/41)	-
Kuolleet tai jatkuvaa ventilaatiota saaneet	34 % (27/80)	49 % (20/41)	-
Motorinen toimintakyky (CHOP INTEND) parantunut vähintään 4 pistettä	65 % (33/51)	0 % (0/27)	-
Motorinen toimintakyky (CHOP INTEND) huonontunut vähintään 4 pistettä	0 % (0/51)	44 % (12/27)	-
Lopullinen analyysi (16.12.2016)			
Motorisen kehitystason (HINE-testin osa 2) saavuttaneet	51 % (37/73)	0 % (0/37)	-
Aika kuolemaan tai jatkuvaan ventilaatioon, mediaani (viikkoa)	-	22,6	0,53 (0,32–0,89)
Kokonaiselossaoloaika, mediaani	-	-	0,37 (0,18–0,77)
Aika jatkuvaan ventilaatioon, mediaani	-	-	0,66 (0,32–1,37)
Kuolleet	16 % (13/80)	39 % (16/41)	-
Kuolleet tai jatkuvaa ventilaatiota saaneet	39 % (31/80)	68 % (28/41)	-
Motorinen toimintakyky (CHOP INTEND) parantunut vähintään 4 pistettä	71 % (52/73)	3 % (1/37)	-
Motorinen toimintakyky (CHOP INTEND) huonontunut vähintään 4 pistettä	3 % (2/73)	46 % (17/37)	-

HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; CHOP INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease; HR: hasardisuhde; LV: luottamusväli; -: tieto ei käytettävissä (esim. kokonaiselossaoloajan mediaania ei ole saavutettu, hasardisuhdetta ei voi laskea kaikille muuttujille)

3.3.1 Motorisen kehitystason saavuttaminen (motor milestone response)

ENDEAR-tutkimuksen ensimmäisessä välianalyysissä (15.6.2016) 41 % (21/51) nusinerseeni-ryhmän potilaista saavutti motorisen kehitystason. Yksikään kontrolliryhmän potilaista (0/27) ei saavuttanut motorista kehitystasoa alkutilanteeseen verrattuna. (Taulukko 4) Välianalyysissä arvioitiin tuloksia vain motorisen kehitystason saavuttamisen osalta. Analyysissä oli mukana 78 potilasta, 51 nusinerseeni- ja 27 kontrolliryhmästä. Näiltä potilailta oli käytettävissä tutkimuspäivän 183 tiedot, ja siten he muodostivat IES-populaation (intermin efficacy set population). (EPAR 2017)

Lopullisessa analyysissä (final results, database lock 16.12.2016) 51 % nusinerseeni-ryhmän potilaista (37/73) saavutti motorisen kehitystason, mutta ei yksikään kontrolliryhmän potilaista (0/37) (taulukko 4). Lopullisessa analyysissä oli mukana tämän muuttujan osalta 110 potilasta. (EPAR 2017, valmisteyhteenveto)

Motorisen kehitystason saavuttamista arvioitiin HINE-testin 2. osan (HINE section 2) mukaan. Mittaristo muodostuu 8 kategoriasta, joista jokaiseen kuuluu 2–4 kehitystasoa. Kategoriat ovat omaehtoinen tarttuminen (voluntary grasp), pään hallinta, potkimiskyky, kääntäminen (rolling), istuminen, ryömiminen, seisominen ja käveleminen. Arviointi perustui seitsemään kategoriaan, pois lukien tarttuminen, koska kehitystasojen saavuttaminen tarttumisen osalta ei vaadi työskentelyä painovoimaa vastaan ja siten osa potilaista voi saavuttaa kaikki tarttumisen kehitystasot. (EPAR 2017)

Motorisen kehitystason saavuttamisen kriteerinä oli, että sellaisia kategorioita, joissa kehitystaso parani alkutilanteeseen verrattuna, oli enemmän kuin niitä, joissa kehitystaso huonontui. Lisäksi edellytyksenä oli vähintään 2 pisteen paraneminen (tai enimmäispisteet) potkimiskyvyssä tai vähintään 1 pisteen paraneminen jossakin seuraavista motorisista kehitystasoista: pään hallinta, kääntäminen, istuminen, ryömiminen, seisominen tai käveleminen. (EPAR 2017, valmisteyhteenveto)

3.3.2 Aika kuolemaan tai jatkuvaan ventilaatioon

ENDEAR-tutkimuksen lopulliseen analyysiin (database lock 16.12.2016) mennessä 39 % (31/80) nusinerseeni-ryhmän ja 68 % (28/41) kontrolliryhmän potilaista oli kuollut tai tarvitsi jatkuvaa ventilaatiota. Mediaaniaika kuolemaan tai jatkuvaan ventilaatioon oli kontrolliryhmän potilailla 22,6 viikkoa (vaihteluväli 13,6–31,3), mutta nusinerseeni-ryhmän potilailla mediaania ei ollut vielä saavutettu (vaihteluväli 36,3–NA). Riski kuolemaan tai jatkuvaan ventilaatioon pieneni 47 % (HR 0,53; 95 %:n LV 0,32–0,89). (Taulukko 4) (EPAR 2017, valmisteyhteenveto)

Jatkuvaan ventilaatioon johtavan ajan mediaania ei ole saavutettu kummassakaan ryhmässä. Ryhmien välisessä vertailussa lopullisen analyysin hasardisuhde oli 0,66 (95 %:n LV 0,32–1,37). (Taulukko 4) (EPAR 2017)

Jatkuvalla ventilaatiolla tarkoitettiin trakeostomiaa tai tilannetta, jossa hengitystukea annetaan vähintään 16 tuntia vuorokaudessa yhtäjaksoisesti yli 21 vuorokauden ajan ilman akuuttia, korjautuvaa tapahtumaa. Tutkimuksen alkutilanteessa yksikään potilas nusinerseeni- tai kontrolliryhmästä ei tarvinnut jatkuvaa ventilaatiota. (EPAR 2017)

3.3.3 Kokonaiselossaoloaika

Lopulliseen analyysiin (database lock 16.12.2016) mennessä ENDEAR-tutkimuksessa 16 % (13/80) nusinerseeni-ryhmän ja 39 % (16/41) kontrolliryhmän potilaista oli kuollut. Kokonaiselossaoloajan mediaania ei ole vielä saavutettu nusinerseeni- eikä kontrolliryhmässä. Kuoleman riski pieneni 63 % (HR 0,37; 95 %:n LV 0,18–0,77). (Taulukko 4)

3.3.4 Motorinen toimintakyky (CHOP INTEND)

CHOP INTEND -pisteiden mediaani oli alkutilanteessa nusinerseeni-ryhmän potilailla 27,5 (vaihteluväli 8,5–48,5) ja kontrolliryhmän potilailla 28,5 (10,5–50,5). ENDEAR-tutkimuksen lopullisessa analyysissä (database lock 16.12.2016) 71 %:lla (52/73) nusinerseeni-ryhmän ja 3 %:lla kontrolliryhmän (1/37) potilaista CHOP INTEND -pistemäärä oli parantunut vähintään 4 pistettä alkutilanteeseen verrattuna. Vastaavasti 3 %:lla (2/73) ja 46 %:lla (17/37) pistemäärä huonontui vähintään 4 pisteellä. (valmisteyhteenveto)

CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease) on validoitu testi motorisen toimintakyvyn arvioimiseksi. Se on kehitetty erityisesti imeväisiällä sairastuneiden oireisten SMA-potilaiden (tyypin I SMA) arviointia varten (Glanzman ym. 2010). Testin avulla arvioidaan niskan ja vartalon sekä raajojen proksimaalista ja distaalista voimaa. Jokaisesta testin 16 osa-alueesta voi saada enintään 4 pistettä, jolloin maksimipistemäärä on 64. (EPAR 2017)

3.3.5 Elektrofysiologiset mittaukset (CMAP)

Elektrofysiologisen mittauksen (CMAP) perusteella 35 % nusinerseeni-ryhmän potilaista (18/51) saavutti hoitovasteen. Yksikään kontrolliryhmän potilaista ei saavuttanut vastetta.

CMAP (Compound Muscle Action Potential) on elektrofysiologinen mittaustekniikka, jonka avulla voidaan karkeasti arvioida, kuinka monta liikehermosolua (motor neuron) on lihaksessa tai lihasryhmässä. Tämän menetelmän avulla voidaan arvioida SMA:n ja muiden neuromuskulaaristen sairauksien etenemistä (esim. Lewelt 2010, Swoboda 2005). ENDEAR-tutkimuksessa CMAP-mittauksia tehtiin kyynärhermon (m. abductor digiti minimus) ja pohjehermon (m. tibialis anterior) alueelle. Potilas määriteltiin hoitovasteen saavuttajaksi, mikäli pohjehermon alueelta mitattu amplitudi kasvoi vähintään lukemaan 1 mV tai pysyi ennallaan alkutilanteeseen verrattuna, mikäli alkutilanteen lukema oli vähintään 1 mV. (EPAR 2017)

3.4 Nusinerseeni-hoidon vaikutukset myöhemmin sairastuneiden oireisten potilaiden hoidossa (tyypin II tai III SMA)

CHERISH-tutkimus on vielä keskeneräinen eikä tuloksista ole vertaisarvioituja julkaisuja. Tämä arviointi perustuu ennalta määritellyn välianalyysin tuloksiin (data cutoff date 31.8.2016), jotka on koottu taulukkoon 5.

Taulukko 5. *CHERISH-tutkimuksen välianalyysin keskeiset tulokset, muutos alkutilanteen ja kuukauden 15 välillä. (EPAR 2017, valmisteyhteenveto)*

	Nusinerseeni	Kontrolli	Ryhmien välinen ero tai riskisuhde
HFMSE-pisteiden muutos, pienimmän neliösumman keskiarvo (95 %:n LV)	4,0 (2,9–5,1)	-1,9 (-3,8–0,0)	5,9
HFMSE-tulos parantunut vähintään 3 pistettä	57 % (48/84)	21 % (9/42)	RR 2,67 (95 % LV 1,45–4,90)
Motorisen kehitystason (WHO:n määritelmä) saavuttaneet	17 % (6/35)	11 % (2/19)	RR 1,90 (95 % LV 0,44–8,25)
RULM-pisteiden muutos, pienimmän neliösumman keskiarvo	3,7	0,3	3,4

HFMSE: toimintakykyä mittaava testi, kliinisesti merkittävänä pidetään vähintään 3 pisteen muutosta (Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded); **RULM:** yläraajojen toimintakykyä mittaava testi, maksimipistemäärä 37 (Revised Upper Limb Module Test); **RR:** riskisuhde (laskettu Fimean toimesta); **LV:** luottamusväli

3.4.1 Toimintakyvyn muutos (HFMSE)

Niiden potilaiden osuus, joilla HFMSE-tulos parani alkutilanteen ja kuukauden 15 välillä vähintään 3 pistettä, oli nusinerseeni-ryhmässä 57 % ja kontrolliryhmässä 21 % (riskisuhde 2,67; 95 %:n LV 1,45–4,90). Nusinerseeni-ryhmän potilailla HFMSE-pisteiden muutos (pienimmän neliösumman keskiarvo) alkutilanteen ja kuukauden 15 välillä oli 4,0 pistettä. Kontrolliryhmässä muutos oli vastaavasti -1,9 pistettä. Ryhmien välinen ero pisteiden muutoksessa oli siis 5,9 pistettä. (Taulukko 5) (EPAR 2017, valmisteyhteenveto)

CHERISH-tutkimuksessa toimintakykyä mitattiin HFMSE-mittarilla (Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded). Vähintään kolmen pisteen muutosta pidetään kliinisesti merkittävänä. Ensimmäisessä välianalyysissä (31.8.2016) HFMSE-tuloksia arvioitiin hoitoaieanalyysin mukaisesta populaatiosta (n = 126). Mikäli potilailta puuttui HFMSE-tulokset kuukauden 15 tutkimuskäynniltä, tulokset korvattiin käyttämällä useiden puuttuvien tietojen korvausmenetelmää. (EPAR 2017, valmisteyhteenveto)

3.4.2 Motoriset kehitystasot (WHO:n määritelmä)

Niiden potilaiden osuus, jotka olivat kuukauden 15 kohdalla saavuttaneet minkä tahansa uuden motorisen kehitystason, oli nusinerseeni-ryhmässä 17 % ja kontrolliryhmässä 11 %. (EPAR 2017, valmisteyhteenveto)

CHERISH-tutkimuksessa motoristen kehitystasojen arvioinnissa käytettiin WHO:n määritelmää, ja analyysi tehtiin väli aikaista tehoa koskevassa potilasjoukossa (Interim Efficacy Set population, n = 54). (Valmisteyhteenveto)

3.4.3 Muutettu yläraajan moduulitestit (RULM)

RULM-pisteiden muutos (pienimmän neliösumman keskiarvo) alkutilanteen ja kuukauden 15 välillä oli nusinerseeni-ryhmässä 3,7 pistettä ja kontrolliryhmässä 0,3 pistettä. Ryhmien välinen ero pisteiden muutoksessa oli siis 3,4 pistettä. (EPAR 2017, valmisteyhteenveto)

CHERISH-tutkimuksessa yläraajojen toimintakykyä arvioitiin muutetun yläraajan moduulitestin (Revised Upper Limb Module Test, RULM) avulla. Se on kehitetty mittaamaan yläraajan toimintakykyä potilailla, joilla alaraajojen jäykkyydestä (contractures) johtuen kääntymiseen tai pitkäaikaiseen istumiseen liittyy haasteita. Alkuperäisessä testissä (Mazzone ym. 2011) on 9 osa-aluetta. Muutetussa testissä (RULM) on 19 osa-aluetta, jotka yhtä osa-aluetta lukuun ottamatta pisteytetään asteikolla 0–2 (Mazzone ym. 2017). Maksimipistemäärä on 37 (Mazzone ym. 2017).

3.5 Alaryhmäanalyysit

ENDEAR-tutkimuksen potilailla (imeväisiässä sairastuneet oireiset potilaat) taudin keston mediaani tutkimuksen alkutilanteessa oli 13,1 viikkoa. Alaryhmäanalyysin mukaan aika kuolemaan tai jatkuvaan ventilaatioon oli pidempi erityisesti niillä nusinerseeniä saaneilla potilailla, joilla taudin kesto oli alle mediaanin (taulukko 6). (EPAR 2017)

Käytännössä tulosten soveltaminen on hankalaa, mutta tulos viittaa siihen, että mitä aiemmin hoito päästään aloittamaan taudin toteamisen jälkeen, sitä parempi ennuste on kuollei-

suuden tai jatkuvan ventilaation tarpeen suhteen. Tulos perustuu pienehkön tutkimuksen alaryhmäanalyysiin ja siihen on syytä suhtautua varauksin.

CHERISH-tutkimuksesta ei ole raportoitu vastaavia alaryhmäanalyysin numeerisia tuloksia.

Taulukko 6. Aika kuolemaan tai jatkuvaan ventilaatioon ENDEAR-tutkimuksessa, taudin keston mukaisissa alaryhmissä (lopullinen analyysi, 16.12.2016). (EPAR 2017)

Aika kuolemaan tai jatkuvaan ventilaatioon, viikkoa (mediaani, 95 %:n LV), cox proportional hazard model	Nusinerseeni	Kontrolli	HR (95 %:n LV)
ITT-populaatio (n = 121)	NA	22,6	0,53 (0,32–0,89)
Taudin kesto alle mediaanin	NA	25,4 (13,1–40,3)	0,24 (0,10–0,58)
Taudin kesto yli mediaanin	27,4 (12,0–NA)	19,0 (11,3–27,1)	0,84 (0,43–1,67)

HR: hasardisuhde; LV: luottamusväli; NA: tieto ei käytettävissä

3.6 Nusinerseeni-hoidon turvallisuus

Nusinerseenin myyntilupa-arvioinnin yhteydessä hoidon turvallisuusanalyysi perustui kahteen faasin III tutkimukseen, joissa oli mukana SMA-tautia sairastavia imeväisikäisiä (ENDEAR) sekä myöhemmin sairastuneita lapsia (CHERISH). Lisäksi turvallisuusanalyysissä hyödynnettiin avoimia tutkimuksia, joissa oli mukana vielä oireettomia geneettisen SMA-diagnoosin saaneita vauvoja sekä SMA-tautia sairastavia vauvoja ja lapsia. Keskeiset haittavaikutustiedot ENDEAR-, CHERISH- ja NURTURE-tutkimuksista on koottu taulukkoon 7. (Valmisteyhteenveto)

Nusinerseeni annostellaan lannepistolla, injektiona selkäydinnesteeseen. Annosteluun liittyen on raportoitu haittavaikutuksia, joiden ilmaantuvuus ja vaikeusaste ovat olleet yhdenmukaisia lannepiston yhteydessä tavallisesti esiintyvien tapahtumien kanssa. Koska tutkimusväestö muodostuu pääasiassa pikkulapsista, joitakin lannepistoon yleisesti liittyviä haittavaikutuksia (esim. päänsärky ja selkäkipu, ks. taulukko 7) ei ole mahdollista arvioida kommunikoinnin rajoitusten vuoksi. (valmisteyhteenveto)

3.6.1 Imeväisiässä sairastuneet oireiset potilaat (ENDEAR-tutkimus)

ENDEAR-tutkimuksen turvallisuusaineisto perustuu lopulliseen analyysiin (final analysis data, 21.11.2016), jolloin hoitoajan mediaani nusinerseeni-ryhmän potilailla oli 280 päivää ja kontrolliryhmässä 187 päivää. (EPAR 2017)

Haittavaikutusten ilmeneminen oli ENDEAR-tutkimuksessa yhtä yleistä nusinerseeni- ja kontrolliryhmien potilailla (96 % vs. 98 %). Vakavia haittavaikutuksia (SAE) ilmeni nusinerseeni-ryhmässä hieman vähemmän kuin kontrolliryhmässä (76 % vs. 95 %). Myös hoidon keskeyttäminen haittavaikutusten vuoksi oli nusinerseeni-ryhmässä harvinaisempaa (16 % vs. 39 %). Kaikkien keskeytysten syynä oli kuolemaan johtanut SAE. (Taulukko 7) (EPAR 2017)

Yleisimpiä haittavaikutuksia nusinerseeni-ryhmän potilailla olivat kuume, ummetus, ylähengitystieinfektiot, hengitysvaikeudet ja pneumonia (taulukko 7). Yleisimmistä haittavaikutuksista ylähengitystieinfektioita (30 % vs. 22 %), pneumoniaa (29 % vs. 17 %) ja ummetusta (35 % vs. 22 %) esiintyi enemmän nusinerseeni- kuin kontrolliryhmän potilailla. Vakavista haittavaikutuksista (SAE) muun muassa hengitysvaikeuksia (26 % vs. 20 %), pneumoniaa (24 % vs. 12 %) ja atelektaseja (18 % vs. 10 %) esiintyi enemmän nusinerseeni- kuin kontrolliryhmän potilailla. (EPAR 2017)

Myyntilupa-arvioinnin mukaan haittavaikutuksissa ei ollut merkittävää eroa nusinerseeni-ylläpito-hoidon ja latausvaiheen välillä. Pidemmän aikavälin seurannassa ei ilmaantunut uusia haittavaikutuksia. Tulokset ovat samankaltaiset myös sokkouttamattomassa faasin II CS3A-tutkimuksessa. (EPAR 2017)

Taulukko 7. Haittavaikutukset ENDEAR- ja CHERISH-tutkimuksissa, % potilaista (EPAR 2017).

	ENDEAR (CS3B)		CHERISH (CS4)	
	Nusinerseeni	Kontrolli	Nusinerseeni	Kontrolli
Kaikki haittavaikutukset (vähintään yksi haittavaik.)	96	98	-	-
Vaikea tai kohtalainen haittavaikutus (severe or moderate)	88	95	42	48
Vaikea haittavaikutus (severe event)	56	80	5	7
Vakava haittavaikutus (SAE)*	76	95	14	26
Hoidon keskeyttäminen haittavaikutuksen vuoksi**	16	39	0	0
Yleisimmät vakavat haittavaikutukset (SAE)				
Hengitysvaikeudet (respiratory distress)	26	20	2	5
Hengitysvajaus (respiratory failure)	25	39	-	-
Pneumonia	24	12	2	12
Akuutti hengitysvaikeus (acute respiratory failure)	14	22	-	-
Atelektaasi	18	10	-	-
Aspiraatiopneumonia	10	12	-	-
Rhinovirusinfektio	9	5	-	-
Viruspneumonia	8	5	2	0
Sydämenpysähdys (Cardio-respiratory arrest)	6	12	-	-
Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi vähintään 20 %:lla potilaista jommassa kummassa ryhmässä				
Ylähengitystieinfektio	30	22	27	38
Hengitysvaikeudet (respiratory distress)	26	29	-	-
Pneumonia	29	17	-	-
Hengitysvajaus (respiratory failure)	25	39	-	-
Atelektaasi	23	29	-	-
Akuutti hengitysvaikeus (acute respiratory failure)	14	24	-	-
Happisaturaation lasku	13	24	-	-
Yskä	11	20	24	21
Kuume	56	59	39	36
Ummetus	35	22	-	-
Oksentelu	18	20	25	10
Gastroesofageaalinen refluksi	13	20	-	-
Nielemisvaikeus	11	20	-	-
Nenänielun tulehdus	-	-	20	36
Selkikipu	-	-	25	0
Päänsärky	-	-	27	7

SAE: Vakava haittavaikutus (serious adverse event). Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoitoon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvä tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

; -: tieto ei käytettävissä

*tutkijan arvon mukaan ENDEAR- ja CHERISH-tutkimuksissa yksikään SAE ei ollut hoitoon liittyvä

**kaikkien keskeytysten syynä oli kuolemaan johtanut SAE

3.6.2 Myöhemmin sairastuneet oireiset potilaat

CHERISH-tutkimuksen turvallisuusaineisto oli hoitoaie-populaation mukainen (n = 126). 90 % potilaista oli saanut kaikki suunnitellut injektiot (completed treatment). Annosten mediaani oli

4 (vaihteluväli 3–4). Tutkimus oli päättynyt 43 %:lla potilaista (completed the study), ja lopuilla (57 %) hoito jatkui edelleen. Kukaan ei ollut keskeyttänyt tutkimusta. (EPAR 2017)

CHERISH-tutkimuksessa vakavia haittavaikutuksia (SAE) ilmeni vähemmän (nusinerseeni-ryhmässä 14 % ja kontrolliryhmässä 26 %) kuin ENDEAR-tutkimuksen potilailla, jotka olivat nuorempia ja imeväisiässä sairastuneita (76 % vs. 95 %). Yleisimmistä haittavaikutuksista esimerkiksi päänsärkyä (27 % vs. 7 %), oksentelua (25 % vs. 10 %) ja selkikipua (25 % vs. 0 %) esiintyi enemmän nusinerseeni- kuin kontrolliryhmän potilailla. (Taulukko 7)

3.7 Lisätiedon kerääminen

Nusinerseeni-hoito on kallista. SMA on harvinainen sairaus, ja tutkimusnäyttöä nusinerseeni-hoidon pitkäaikaisvaikutuksista on hyvin rajallisesti. Siksi olisi tärkeää 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, diagnoosista hoidon aloittamiseen kulunut aika, hoidon kesto, hoidon mahdollisen keskeyttämisen syy, hoitovasteen seurantatiedot (mm. motorinen kehitystaso tai toimintakyky) sekä mahdolliset muut kliiniset tiedot kuten vaikutukset hengitystuen tarpeeseen.

3.8 Pohdinta

Oireiset SMA-potilaat

Nusinerseenin on todettu parantavan motorista toimintakykyä ja motorista kehitystasoa lumenonipiteeseen verrattuna potilailla, joilla on oireinen SMA-tauti. Tulokset ovat samansuuntaiset imeväisiässä (< 6 kk) ja myöhemmin sairastuneilla potilailla. Imeväisiässä sairastuneilla oireisilla potilailla, jotka saivat nusinerseeniä, myös kuoleman tai jatkuvan ventilaation riski oli pienempi kontrolliryhmän potilaisiin verrattuna. ENDEAR- ja CHERISH-tutkimukset on keskeytetty nusinerseenille suotuisien välianalyysin tulosten vuoksi.

Tutkimusten seuranta-ajat ovat toistaiseksi kuitenkin lyhyet eikä nusinerseeni-hoidon vaikutuksista ja turvallisuudesta ole julkaistu pitkän aikavälin seurantatietoa. EMA:n arviointilauseennoissa edellytetään faasin III jatkotutkimuksen (SHINE, CS11) tulosten raportointia (EPAR 2017). Pidemmän aikavälin vaikutuksiin liittyvän tiedon puute on erityisen merkittävä, koska kyseessä on tyypin I SMA-taudin osalta elossaoloaika pidentävä mutta ei parantava hoito. Ei tiedetä, millaiseen elinkaareen tai millaista hoitoa ja hoitoresursseja vaativaan tilanteeseen potentiaalisesti pidentynyt elossaoloaika tyypin I SMA-potilailla johtaa. Lisätietoa tarvitaan myös hoidon vaikutuksista elämänlaatuun.

CHERISH-tutkimuksen screening-vaiheessa potilaiden mediaani-ikä oli 3 vuotta (valmisteyhteenveto). Tutkimuksen sisäänottokriteerinä oli 2–12 vuoden ikä, eikä nusinerseeni-hoidon vaikutuksia ole tutkittu satunnaistetussa tutkimusasetelmassa yli 9-vuotiailla potilailla. (Mercuri ym. 2017)

Lisäksi on syytä huomioida, että CHERISH-tutkimuksessa (> 6 kk iässä sairastuneet oireiset potilaat) nusinerseenin annostelu ei vastaa valmisteyhteenvetdon ohjetta. Tutkimuksessa annettiin vain kolme latausannosta (päivinä 0, 28 ja 84), sekä kertaluontoinen ylläpitoannos kuusi kuukautta myöhemmin (päivänä 273). Valmisteyhteenvetdon mukainen annostelu on kuitenkin neljä latausannosta (päivinä 0, 14, 28 ja 63), jonka jälkeen ylläpitoannokset 4 kuukauden välein.

Alaryhmät

ENDEAR- ja CHERISH-tutkimusten alaryhmäanalyyseista on raportoitu numeerisia tuloksia varsin niukasti. Tutkimuksissa on havaittu viitteitä siitä, että nusinerseeni-hoidon teho voi olla parempi niillä potilailla, joilla hoito päästään aloittamaan nopeammin taudin toteamisen tai oireiden alkamisen jälkeen.

CHERISH-tutkimuksesta ei ole raportoitu erillisinä alaryhminä tyypin II ja tyypin III SMA-tautia sairastavien potilaiden tuloksia.

Oireettomat potilaat

Imeväisikäisillä potilailla, joilla on geneettisesti diagnosoitu kromosomiin 5q liittyvä SMA-tauti mutta ei vielä SMA-tautiin liittyviä oireita tai löydöksiä, nusinerseeni-hoidon vaikutuksista tie-

detään toistaiseksi hyvin vähän. Yksihaaraisesta NURTURE-tutkimuksesta (CS5, SM201) on raportoitu 18 potilaan tulokset, ja seuranta-aika on lyhyt (tutkimukseen osallistumisen mediaani 317 päivää). Potilaat saavuttivat kehitystasoja, jotka vastaavat normaalia iän mukaista kehitystä ja ovat epätavallisia tyyppi I ja II SMA-potilaille. Potilaiden vähäisen lukumäärän ja vertailuryhmän puuttumisen vuoksi ei kuitenkaan voida arvioida, miten potilaiden kehitys olisi edennyt ilman nusinerseeni-hoitoa, ja olisivatko SMA-taudin oireet ilmenneet seuranta-ajan puitteissa. EMA:n arviointilausunossa edellytetään NURTURE-tutkimuksen lopullisten tulosten raportointia (EPAR 2017).

Turvallisuus

Nusinerseenin annosteluun liittyen on raportoitu haittavaikutuksia, jotka vastaavat tavannomaisia lannepiston yhteydessä esiintyviä tapahtumia. Imeväisiässä sairastuneilla oireisilla potilailla (ENDEAR-tutkimus) nusinerseenin yleisinä ja myös tavallisimpina vakavina haittavaikutuksina on raportoitu erilaisia hengitysteihin liittyviä oireita, joiden erottaminen SMA-taudin luonnollisesta oirekuvasta voi olla haastavaa. Lisäksi vakavia haittavaikutuksia on raportoitu vähemmän yli 6 kuukauden iässä sairastuneilla potilailla (CHERISH-tutkimus) kuin nuorempina sairastuneilla potilailla (ENDEAR-tutkimus), joilla SMA-taudin vaikeusaste todennäköisesti on hankalampi. Myös tämä havainto viittaa siihen, että hoidon haittavaikutusten erottaminen SMA-taudin oireista on haastavaa. Haittavaikutusten arviointia hankaloittavat myös kommunikointiin liittyvät haasteet, koska tutkimusväestö muodostuu pääasiassa pikkulapsista.

Hoidon aloittaminen ja lopettaminen

Valmisteyhteenvedon mukaan nusinerseeni-hoito tulisi aloittaa mahdollisimman pian SMA-diagnoosin jälkeen, ja hoidon jatkamisen tarve arvioidaan säännöllisesti potilaan kliinisen tilan sekä hoitovasteen mukaan. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole selkeää tutkimusnäyttöä siitä, että hoito kannattaisi aloittaa oireettomille potilaille, pelkän geneettisen diagnoosin perusteella. Lisäksi ei ole tarkemmin määritelty, kuinka usein hoidon jatkamista tulisi arvioida, kuinka kauan nusinerseeni-hoitoa tulisi jatkaa ja mitkä ovat mahdolliset kriteerit hoidon jatkamiselle tai lopettamiselle. Joissakin maissa on kuitenkin laadittu kansallisia suosituksia hoidon aloittamiselle ja lopettamiselle (esim. Iso-Britannia, NHS 2017).

Nusinerseeniä saaneiden potilaiden hoitoajat ovat varsin lyhyet ENDEAR- ja CHERISH-tutkimuksissa (noin 10 kk ja noin 9 kk), eikä jatkotutkimusten tuloksia ole toistaiseksi julkaistu. Kliinisen asiantuntijan 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. Lisäksi hoidon aikana voi ilmetä haittavaikutuksia tai muita tekijöitä, joiden vuoksi hoidon keskeyttäminen voi olla tarpeen missä hoidon vaiheessa tahansa. Myös hoidon aloituksen yhteydessä on huomioitava, että aiempi skolioosileikkaus saattaa oleellisesti vaikeuttaa nusinerseeni-hoidon toteutusta.

Yhteenveto

Nusinerseeni-hoidon vaikutukset ovat suotuisat lumeeseen verrattuna, mutta vaikutuksia ei tunneta pitkällä aikavälillä. Tarkkoja kriteereitä hoidon aloittamiselle, kestolle tai lopettamiselle ei ole määritelty. Nusinerseeni-hoidon vaikutuksia ei ole tutkittu satunnaistetussa tutkimusasetelmassa geneettisesti diagnosoiduilla oireettomilla potilailla eikä yli 9-vuotiailla. Nusinerseenin annosteluun lannepistona liittyy haittavaikutuksia, ja haittavaikutusten tulkintaa ja raportointia hankaloittaa tutkimuspopulaation nuori ikä.

Mikäli nusinerseeni-hoito tulee käyttöön Suomessa, olisi tärkeää kerätä systemaattisesti lisätietoa sen kliinisestä käytöstä, hoitotuloksista, turvallisuudesta ja kustannuksista.

4 KUSTANNUKSET

4.1 Nusinerveeni-hoidon lääke- ja annostelukustannukset

Yhden nusinerveeni-annoksen (12 mg) veroton tukkumyyntihinta on 83 328 euroa. Nusinerveeni-hoito aloitetaan neljällä latausannoksella, jotka annostellaan päivinä 0, 14, 28 ja 63. Tämän jälkeen hoito jatkuu neljän kuukauden välein annettavilla ylläpitoannoksilla. Nusinerveeni-hoidon ensimmäisen vuoden potilaskohtaiset lääkekustannukset ovat noin 500 000 euroa ja seuraavien vuosien kustannukset noin 250 000 euroa/vuosi. (Taulukko 8)

Laskelmassa ei ole huomioitu nusinerveenin annostelukustannuksia, sillä annostelukustannukset ovat pienet suhteessa lääkkeen hintaan.

Taulukko 8. Nusinerveeni-hoidon lääkekustannukset.

	Hinta
1 annos	83 328 €
Latausannokset (ensimmäiset 4 annosta)	333 312 €
Lääkekustannukset ensimmäisen hoitovuoden ajalta (yhteensä 6 annosta)	499 968 €
Vuosittaiset lääkekustannukset seuraavien vuosien ajalta (3 annosta/vuosi)	249 984 €

4.2 Myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta

4.2.1 Myyntiluvan haltijan toimittama budjettivaikutusmalli

Myyntiluvan haltijan toimittamassa budjettivaikutusmallissa aikahorisontti on 5 vuotta. SMA-taudin esiintyvyyttä ja ilmaantuvuutta on arvioitu kirjallisuuden perusteella ja suhteutettu Suomen väestömäärään ja syntyvyyteen.

Mallin mukaan SMA-tautia sairastavista potilaista nusinerveeni-hoitoa saa ensimmäisenä vuonna 23 %, ja seuraavina vuosina uusista potilaista 80 % saa hoitoa. Mallissa ei eritellä spinaalisen lihasatrofian eri tautityyppejä (I–III), vaan hoitoa saava potilasjoukko käsitellään yhtenä joukkona. Mallissa ei arvioida nusinerveeni-hoidon kestoa, vaan hoidettava potilasjoukko arvioidaan väestömäärän ja uusien potilastapausten ilmenemisen kautta.

Mallissa on huomioitu nusinerveenin lääkekustannuksen lisäksi annostelukustannukset 720 euroa/kerta.

4.2.2 Myyntiluvan haltijan toimittamat tulokset

Myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan ensimmäisenä vuotena nusinerveeni-hoitoa saa 24 potilasta ja viidentenä vuotena 36 potilasta. Mallin mukaan hoidettavien potilaiden lukumäärä on vuosittain kasvava.

Nusinerveeni-hoidon kokonaishinta ensimmäisenä hoitovuotena on myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan noin 11,8 miljoonaa euroa ja viidentenä hoitovuotena noin 10 miljoonaa euroa.

4.2.3 Fimean kommentit

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusmallissa hoidettavien potilaiden lukumäärä on arvioitu väestömäärän perusteella. Hoidon aloittaa väestömäärästä arvioiduista spinaalista lihasatrofiaa sairastavista potilaista ensimmäisenä vuotena 23 % ja seuraavina vuosina tulevista uusista potilaista 80 %.

Fimean näkemyksen mukaan spinaalisen lihasatrofian eri tautityyppejä (I–III) tulee tarkastella budjettivaikutusmallissa erillisinä, koska tautityyppi vaikuttaa merkittävästi potilaan elinajan ennusteeseen ja siten myös arvioituun hoidon keston. Lisäksi hoitovasteen vaiku-

tus hoidon kestoon tulee ottaa huomioon budjettivaikutusmallissa. Näistä syistä Fimea laati myös oman budjettivaikutusanalyysinsä.

4.3 Fimean arvio budjettivaikutuksesta

4.3.1 Potilasmäärän arviointi

SMA-taudin ilmaantuvuutta ja esiintyvyyttä arvioitiin kirjallisuuskatsauksen avulla (*liite 1*). Kirjallisuuskatsauksessa keskityttiin eurooppalaista väestöä koskeviin tutkimuksiin, joissa ilmaantuvuutta ja esiintyvyyttä oli arvioitu rekisteritutkimusten avulla.

Kirjallisuuskatsauksen perusteella arviot SMA-taudin ilmaantuvuudesta vaihtelivat Suomen väestömäärään suhteutettuna 3-10 vuosittaisen uuden tapauksen väliillä. Kirjallisuuskatsauksen perusteella Suomessa ilmenisi vuosittain enintään 8 uutta SMA-tautia sairastavaa potilasta. SMA-tautia sairastavia potilaita arvioidaan tällä hetkellä olevan enintään 180. (*Taulukko 9*)

Taulukko 9. SMA-taudin ilmaantuvuus ja esiintyvyys kirjallisuuden perusteella, Suomen väkilukuun ja syntyvyyteen suhteutettuna.

	SMA1	SMA2	SMA3	SMA*
SMA-taudin ilmaantuvuus (henkilöä/vuosi)	2–4	0–3	1–3	enintään 8
SMA-taudin esiintyvyys (henkilöä)	0–22	11–30	14–6	enintään 180

*Luvut perustuvat eri lähteisiin, ks. tarkemmin liite 1

Fimean arvion mukaan hoitoon soveltuvien potilaiden esiintyvyys on tällä hetkellä hieman alle 30 henkilöä ja vuotuinen uusien hoitoon soveltuvien potilaiden ilmaantuvuus noin 7 henkilöä (*taulukko 10*). Fimean budjettivaikutuslaskelma perustuu näihin arvioihin.

Taulukko 10. Fimean arvio SMA1-, SMA2- ja SMA3-tautityyppien hoitoon soveltuvien potilaiden määrästä.

	SMA1	SMA2	SMA3
Hoitoon soveltuvien potilaiden ilmaantuvuus (henkilöä/vuosi)	3 (2–5)	2 (1–3)	2 (1–3)
Hoitoon soveltuvien potilaiden esiintyvyys (henkilöä)	2	10	15

4.3.2 Budjettivaikutusmallin kuvaus

Budjettivaikutusmallissa on otettu huomioon ainoastaan se osa potilaista, joiden arvioidaan soveltuvan nusinerseeni-hoitoon. Mallissa potilaat saavat nusinerseeni-hoitoa vuoden ajan, minkä jälkeen arvioidaan hoitovaste. Mikäli potilas ei hyödy hoidosta, hoito lopetetaan. Mikäli potilas hyötyy hoidosta (saavuttaa motorisen kehitystason tai toimintakyky paranee), hoitoa jatketaan. Tämän jälkeen hoitovastetta arvioidaan vuoden välein, ja mikäli potilas ei hyödy hoidosta, hoito lopetetaan. Koska SMA1-, SMA2- ja SMA3- tautityyppien ennuste on erilainen, tarkastellaan eri tautityyppien budjettivaikutukset erikseen.

SMA1-potilaita arvioitiin hoidettavan ensimmäisenä hoitovuotena 2 ja seuraavina vuosina 3 uutta potilasta vuosittain. SMA1-potilaista 51 % arvioitiin hyötävän nusinerseeni-hoidosta ja muilla potilailla hoidon arvioitiin keskeytyvän. 51 % on niiden nusinerseeni-hoitoa saaneiden potilaiden osuus ENDEAR-tutkimuksessa, jotka saavuttivat motorisen kehitystason HINE-testin 2. osan mukaisesti (ks. *taulukko 4*).

SMA2-potilaita arvioitiin ensimmäisenä vuotena hoidettavan 10 ja seuraavina vuosina 2 uutta potilasta vuosittain. SMA3-potilaita arvioitiin ensimmäisenä vuotena hoidettavan 15 ja seuraavina vuosina 2 uutta potilasta vuosittain. SMA2- ja SMA3-potilaista 57 % arvioitiin hyötävän hoidosta, ja muilla potilailla (43 %) hoidon arvioitiin keskeytyvän ensimmäisen hoitovuoden jälkeen. 57 % on niiden nusinerseeni-hoitoa saaneiden potilaiden osuus CHE-RISH-tutkimuksessa, joilla toimintakyky (HFMSE-tulos) parantui vähintään 3 pistettä (ks. *taulukko 5*). Fimean arvion mukaan 10 % SMA2- ja SMA3-potilaista keskeyttää hoidon vuosittain kuoleman tai muun syyn takia toisesta hoitovuodesta eteenpäin.

4.3.3 Fimean tulokset

Fimean arvion mukaan SMA1-potilaiden hoitojen lääkekustannukset ovat ensimmäisenä hoitovuotena noin miljoona euroa ja viidentenä hoitovuotena noin 2,2 miljoonaa euroa. Viiden vuoden kuluessa vuosittain hoidettavien SMA1-potilaiden lukumääräksi vakiintuu arvion mukaan 6 potilasta. (Taulukko 11)

Taulukko 11. SMA1-potilaiden nusinerseeni-hoidon lääkekustannukset vuosina 1–5.

	Keskimääräinen potilasmäärä	Vuosittaiset annosmäärät	Läákekustannukset/potilas	Läákekustannukset yhteensä
1. vuosi	2	12	500 000 €	1 000 000 €
2. vuosi	4	21	437 000 €	1 800 000 €
3. vuosi	5	24	398 000 €	2 000 000 €
4. vuosi	6	26	384 000 €	2 100 000 €
5. vuosi	6	27	378 000 €	2 200 000 €

SMA2-potilaiden hoitojen lääkekustannukset ensimmäisenä hoitovuotena ovat noin 5 miljoonaa euroa ja viidentenä hoitovuotena noin 2,8 miljoonaa euroa. Hoidettavien SMA2-potilaiden lukumääräksi vakiintuu viiden vuoden kuluessa arvion mukaan 9 vuosittaista potilasta. (Taulukko 12)

Taulukko 12. SMA2-potilaiden nusinerseeni-hoidon lääkekustannukset vuosina 1–5.

	Keskimääräinen potilasmäärä	Vuosittaiset annosmäärät	Läákekustannukset/potilas	Läákekustannukset yhteensä
1. vuosi	10	60	500 000 €	5 000 000 €
2. vuosi	8	29	315 000 €	2 400 000 €
3. vuosi	8	31	310 000 €	2 600 000 €
4. vuosi	9	32	307 000 €	2 700 000 €
5. vuosi	9	34	304 000 €	2 800 000 €

SMA3-potilaiden hoitojen lääkekustannukset ensimmäisenä hoitovuotena on noin 7,5 miljoonaa euroa ja viidentenä hoitovuotena noin 3,3 miljoonaa euroa. Hoidettavien SMA3-potilaiden lukumääräksi vakiintuu viiden vuoden kuluessa arvion mukaan 11 vuosittaista potilasta. (Taulukko 13)

Taulukko 13. SMA3-potilaiden nusinerseeni-hoidon lääkekustannukset vuosina 1–5.

	Keskimääräinen potilasmäärä	Vuosittaiset annosmäärät	Läákekustannukset/potilas	Läákekustannukset yhteensä
1. vuosi	15	90	500 000 €	7 500 000 €
2. vuosi	11	38	297 000 €	3 100 000 €
3. vuosi	11	39	296 000 €	3 200 000 €
4. vuosi	11	39	295 000 €	3 300 000 €
5. vuosi	11	40	294 000 €	3 300 000 €

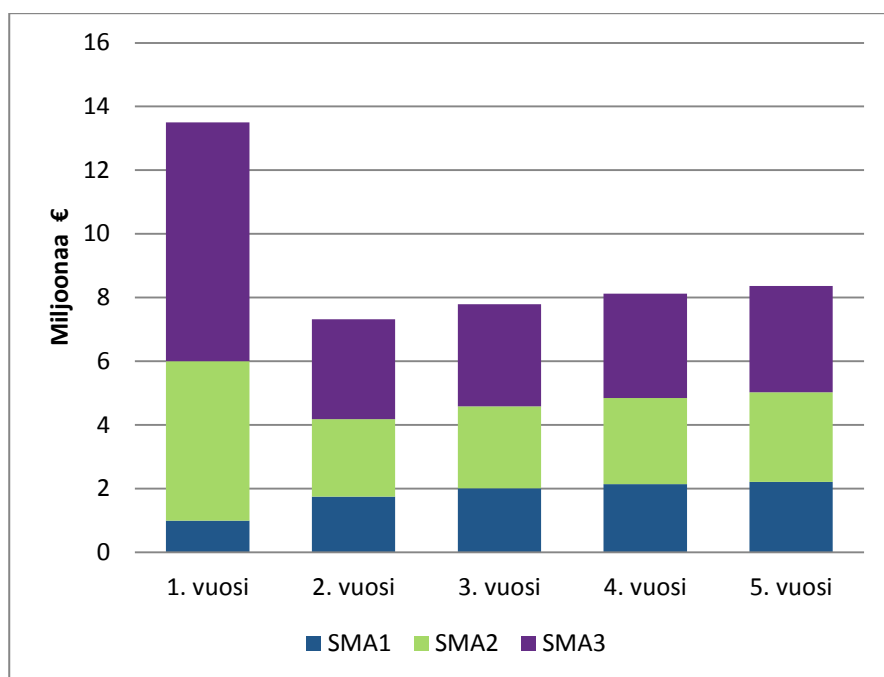
SMA1-, SMA2- ja SMA3-tautityyppien yhteenlasketut lääkekustannukset ensimmäisenä hoitovuotena ovat noin 13,5 miljoonaa euroa ja viidentenä hoitovuotena noin 8,4 miljoonaa euroa. Viiden vuoden kuluessa vuosittain hoidettavien SMA-potilaiden yhteenlasketuksi lukumääräksi tulee arvion mukaan 26 potilasta. (Taulukko 14, taulukko 15, kuvio 1)

Taulukko 14. SMA1-, SMA2- ja SMA3-potilaiden yhteenlasketut nusinerseeni-hoidon lääkekustannukset vuosina 1–5.

	Keskimääräinen potilasmäärä	Vuosittaiset annosmäärät	Lääkekustannukset/potilas	Lääkekustannukset yhteensä
1. vuosi	27	162	500 000 €	13 500 000 €
2. vuosi	22	88	328 000 €	7 300 000 €
3. vuosi	24	94	322 000 €	7 800 000 €
4. vuosi	25	97	319 000 €	8 100 000 €
5. vuosi	26	100	316 000 €	8 400 000 €

Taulukko 15. Arvio nusinerseeni-hoitoa saavien SMA-potilaiden määrästä ja hoidon kustannuksista.

	SMA1	SMA2	SMA3
Hoidon 1. vuonna aloittavien potilaiden lukumäärä	2	10	15
Uusien hoidettavien potilaiden lukumäärä seuraavina vuosina	3	2	2
Hoidosta hyötyvien potilaiden osuus	51 %	57 %	57 %
Osuus potilaista, joita hoidetaan 3. vuotena hoidon aloittamisesta	26 %	51 %	51 %
Osuus potilaista, joita hoidetaan 4. vuotena hoidon aloittamisesta	13 %	46 %	46 %
Lääkekustannukset 1. vuotena	1 000 000 €	5 000 000 €	7 500 000 €
Lääkekustannukset 5. vuotena	2 200 000 €	2 800 000 €	3 300 000 €
Lääkekustannukset yhteensä 1. vuotena	13 500 000 €		
Lääkekustannukset yhteensä 5. vuotena	8 400 000 €		



Kuvio 1. Nusinerseeni-hoidon lääkekustannukset yhteensä tautityypeittäin.

4.3.4 Budjettivaikutuksen arviointiin liittyvät epävarmuustekijät

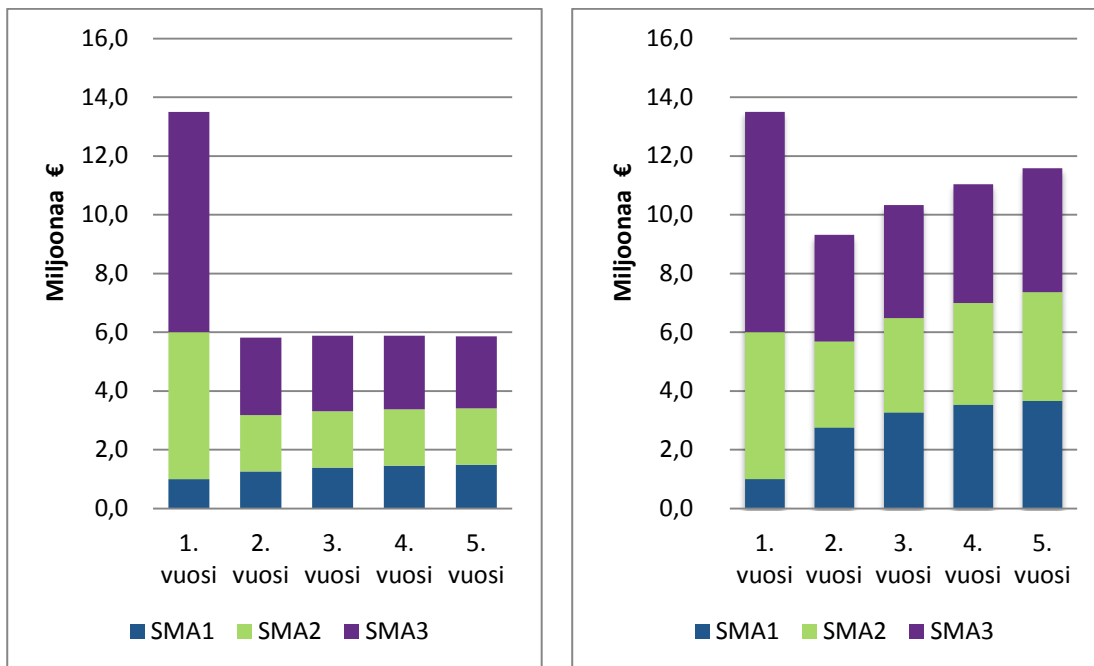
Potilasmäärä ja hoidon kesto ovat keskeisiä epävarmuustekijöitä budjettivaikutuksen arviointiin liittyen. SMA-tautia sairastavien, hoitoon soveltuvien, potilaiden lukumäärästä ei ole olemassa tarkkoja tietoja.

Lisäksi nusinerseeni-hoidon pitkäaikaisvaikutuksista ei ole olemassa tutkimustietoa. Tutkimustiedon puuttumisen vuoksi hoidon kestoa ei voida luotettavasti määrittellä. Nusinerseeni-hoidon keston liittyvä epävarmuus koskee erityisesti SMA2- ja SMA3-tautimuotoja sairastavia potilaita, koska elinajanodote näissä tautimuodoissa on pidempi.

Perusanalyysissä arvioitiin, että nusinerseeni-hoitoa saa vuosittain 7 uutta potilasta. Viidentenä vuotena lääkekustannukset olivat tällöin 8,4 miljoonaa euroa (taulukko 14, kuvio 1).

Mikäli nusinerseeni-hoitoa saavia potilaita olisi 7 uuden potilaan sijaan 4 uutta potilasta vuosittain (SMA1 2 kpl, SMA2 1 kpl, SMA3 1 kpl), olisivat lääkekustannukset viidentenä hoitovuotena 5,9 miljoonaa euroa. Vastaavasti, mikäli hoitoa saisi vuosittain 11 uutta potilasta (SMA1 5 kpl, SMA2 3 kpl, SMA3 3 kpl), olisivat lääkekustannukset viidentenä hoitovuotena 11,6 miljoonaa euroa. (Kuvio 2)

Hoidon annostelufrekvenssistä johtuen SMA-taudin esiintyvyyteen liittyvä epävarmuus vaikuttaa potilaiden määrään erityisesti ensimmäisenä hoitovuonna. Olemassa olevien hoitoon soveltuvien potilaiden lukumäärä oli herkkyysanalyysissä sama kuin perusanalyysissä.



Kuvio 2. Nusinerseeni-hoidon lääkekustannukset yhteensä tautityypeittäin, kun uusia hoitoon soveltuvia potilaita on vuosittain yhteensä 4 (vasemmalla) tai 11 (oikealla).

4.4 Pohdinta

Yhden nusinerseeni-annoksen lääkekustannukset ovat huomattavan suuret, noin 83 000 euroa. Potilaskohtaiset lääkekustannukset ensimmäisenä hoitovuonna ovat noin 500 000 euroa ja seuraavina vuosina noin 250 000 euroa/vuosi. Hoitovaste voi tulla esiin hitaasti, ja hoitovasteen luotettava arviointi voi edellyttää jopa vuoden kestävästä hoitosta. Tämä tarkoittaa, että nusinerseeni-hoidon aloittaminen on useimmiten vähintään 500 000 euron investointi.

Fimean arvion mukaan ensimmäisenä vuonna nusinerseeni-hoitoon soveltuvia potilaita Suomessa seuraavasti: SMA1-potilaita 2, SMA2-potilaita 10 ja SMA3-potilaita 15. Viidentenä vuonna potilasmäärien arvioidaan olevan vastaavasti 6, 9, ja 11. Näillä potilasmäärillä arvioituna nusinerseeni-hoidon lääkekustannukset ovat ensimmäisenä vuonna noin 13,5 miljoonaa euroa ja viidentenä vuonna noin 8,4 miljoonaa euroa. Ensimmäisen vuoden kustannukset ovat suurimmat, koska hoidon aloituksia oletetaan tuolloin olevan eniten ja nusinerseeni-hoito aloitetaan reilun kahden kuukauden aikana annosteltavin latausannoksin (4 kpl). Lisäksi kustannukset painottuvat lievempiin tautityyppeihin (SMA2 ja SMA3), joissa elinajanodote on pidempi ja siten myös potilasmäärä on suurempi.

Potilasmäärä ja hoidon kesto ovat keskeiset budjettivaikutuksen arviointiin liittyvät epävarmuustekijät. Herkkyyksianalyyssissä arvioitiin, että mikäli vuosittaisen 7 potilaan sijaan nusinerseeni-hoitoa saavia uusia potilaita olisi vuosittain 4, olisivat lääkekustannukset viidentenä vuonna 5,9 miljoonaa euroa. Vastaavasti, mikäli hoitoa saavia uusia potilaita olisi vuosittain 11, olisivat lääkekustannukset viidentenä vuonna 11,6 miljoonaa euroa.

Budjettivaikutuslaskelmassa huomioitiin vain lääkekustannukset ilman mahdollisia sairaala-kohtaisia alennuksia. Annostelukustannukset ja muut nusinerseeni-hoitoon liittyvät kustannukset arvioitiin vähäisiksi nusinerseeni-annoksen hintaan verrattuna.

Lääkekustannusten lisäksi hoidon toteutukseen voi liittyä lisääntyneitä hoitoressurssien tarvetta. SMA-tautia sairastavien potilaiden hoidon muut kustannukset voivat potilaan elinkaa- ren aikana olla hyvin korkeat. Tällä hetkellä ei ole tietoa, voidaanko nusinerseeni-hoidolla vaikuttaa hoidon muihin kustannuksiin.

Nusinerseeni-hoito on erittäin kallista. Nusinerseeni-hoidon käyttöönottoa harkittaessa voitaisiin pyrkiä hyödyntämään hallitun käyttöönoton sopimuksia. Tällaisissa sopimuksissa voidaan sopia esimerkiksi suorista hinnan alennuksista tai hinnoittelun kytkemisestä hoidon tuloksiin tai hoidettavien potilaiden lukumäärään. Tämän kaltaisia sopimuksia hyödynnetään laajasti useissa Euroopan maissa uusien hoitojen käyttöönoton yhteydessä.

Nusinerseeni on niin uusi lääke, ettei siihen liittyviä hoidollisen ja/tai taloudellisen arvon arviointeja ole toistaiseksi julkaistu keskeisissä Euroopan maissa⁶. Ainakin Ruotsissa ja Norjassa arviointi on meneillään, ja Norjassa pyritään nopeutettuun menettelyyn siten, että nusinerseenin käyttöönotosta voitaisiin tehdä päätös mahdollisesti lokakuussa 2017 (Sekretariatet for nye metoder 2017, TLV 2017).

⁶ Julkishallinnon rahoittamien toimijoiden tuottamia arviointeja haettiin 7.9.2017 Englannin ja Walesin (NICE), Norjan (NoMA/Sekretariatet for nye metoder), Ruotsin (TLV), Saksan (IQWiG) ja Skotlannin (SMC) arviointiyksiköiden julkaisuista.

Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT ym. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016 Mar 8;86(10):890-7

Clinical Trials –tietokanta. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) (CHERISH), NCT02292537. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02292537?term=nusinersen+cherish&rank=1> [siteerattu 25.8.2017]

European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Spinraza, EMA/289068/2017. First published 21.6.2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004312/WC500229706.pdf [siteerattu 26.6.2017]. Tekstiviite (EPAR 2017)

Farrar MA, Vucic S, Johnston HM ym. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *J Pediatr* 2013;162(1):155-9

Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J ym. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016 Dec 17;388(10063):3017-3026

Finkel RS, Kuntz N, Mercuri E ym. Primary Efficacy and Safety Results From the Phase 3 ENDEAR Study of Nusinersen in Infants Diagnosed With Spinal Muscular Atrophy (SMA). 43rd Annual Congress of the British Paediatric Neurology Association 11-13 January, 2017 Cambridge, UK. <http://www.curesma.org/documents/research-documents/biogens-primary-efficacy.pdf> [siteerattu 8.9.2017]

Glanzman AM, Mazzone E, Main M ym. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul Disord.* 2010 March;20(3):155–161

Lewelt AJ, Krossschell KJ, Scott C ym. Compound Muscle Action Potential and Motor Function in Children with Spinal Muscular Atrophy. *Muscle Nerve.* 2010 November ; 42(5): 703–708

Mazzone E, Bianco F, Martinelli D ym. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: Development of a new module. *Neuromuscul Disord.* 2011 Jun;21(6):406-12

Mazzone ES, Mayhew A, Montes J ym. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve.* 2017 Jun;55(6):869-874

Mercuri E, Finkel R, Kirschner J ym. Efficacy and Safety of Nusinersen in Children With Later-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): Results From the Phase 3 CHERISH Study. *American Academy of Neurology* 2017, 69th Annual Meeting, April 22–28, 2017 Boston, MA. http://investors.biogen.com/sites/biogen.investorhq.businesswire.com/files/doc_library/file/NUSINERSEN_CHERISH_Final_Results_Poster_Presentation_Ph3_AAN_2017.pdf [siteerattu 19.9.2017]

NHS England 4.8.2017: 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> [siteerattu 15.9.2017]

Sekretariatet for nye metoder. Nusinersen (Spinraza) ved behandling av spinal muskeltrofi (SMA). <https://nyemetoder.no/metoder/nusinersen-spinraza> [siteerattu 7.9.2017]

Orphanet version 5.04.0, last updated 2.7.2017: Proximal spinal muscular atrophy [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=633&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=proximal-spinal-muscular-atrophy-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group of diseases=Proximal-spinal-muscular-atrophy&title=Proximal-spinal-muscular-atrophy&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=633&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=proximal-spinal-muscular-atrophy-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group of diseases=Proximal-spinal-muscular-atrophy&title=Proximal-spinal-muscular-atrophy&search=Disease_Search_Simple) [siteerattu 2.7.2017]

Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, Natural History of Denervation in SMA: Relation to Age, SMN2 Copy Number, and Function. *Ann Neurol.* 2005 May ; 57(5): 704–712

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Pågående hälsköekonomiska bedömningar. <https://www.tlv.se/lakemedel/Kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-omprovningsar/> [siteerattu 7.9.2017]. Tekstiviite (TLV 2017)

Valmisteyhteenveto, nusinerseeni (Spinraza®), 21.6.2017. http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004312/WC500229704.pdf [siteerattu 26.6.2017].

Wang CH, Finkel RS, Bertini ES. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007 Aug;22(8):1027-49

Liite 1: Kirjallisuuskatsaus SMA-taudin ilmaantuvuudesta ja esiintyvyydestä

Taulukko. SMA-taudin potilasmäärien arvioinnissa käytetyt lähteet, lähteissä mainitut insidenssi- ja prevalenssiarvot sekä lähteiden perusteella johdetut arviot SMA-potilaiden määrästä Suomessa.

Lähde	Insidenssi	Prevalenssi	Suomi	
			Insidenssi (henkilöä/vuosi)	Prevalenssi (henkilöä)
Arkblada, Eva, ym. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. <i>Acta Paediatrica</i> , 2009, 98.5: 865-872.	1/11800 elävänä syntynyttä	1/31250 alle 16-vuotiaiden joukossa	4,8	28,6
Darin, N., Tulinius, M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. <i>Neuromuscular Disorders</i> , 2000, 10.1: 1-9.	SMA1: 4,1/100000 elävänä syntynyttä (95 % lv 2,2-6,6) SMA2: 1/100000 elävänä syntynyttä (95 % lv 0,2-3,0)	2,8/100000 alle 16-vuotiaiden joukossa (95 % lv 1,5-5,1)	2,3 (1,23-3,8)	32,7
Jedrzejowska, M. ym. Incidence of Spinal Muscular Atrophy in Poland—More Frequent than Predicted?. <i>Neuroepidemiology</i> , 2010, 34.3: 152-157.	10,3/100000	-	5,9	-
Jones, C., Oskoui, M., Zielinski, D., Vinikoor, L., Farwell, W. PP09.1 – 2352: Systematic review of incidence and prevalence of spinal muscular atrophy (SMA), <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> , Volume 19, 2015, Pages S64-S65, ISSN 1090-3798, http://dx.doi.org/10.1016/S1090-3798(15)30213-0 . (http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090379815302130)	5,1-16,6/100000 elävänä syntynyttä SMA1: 3,5-7,1/100000 SMA2: 1,0-5,2/100000 SMA3: 1,5-4,6/100000	SMA1: 0,1-0,15/100000 SMA2: 0,57-0,69/100000 SMA3: 0,64-1,05/100000	SMA: 2,9-9,5 SMA1: 2,0-4,1 SMA2: 0,6-3,0 SMA3: 0,89-2,6	SMA: 28,1-46,2 SMA1: 4,4-22 SMA2: 25-30
Ludvigsson, P. Olafsson, E., ja Hauser, W. Spinal muscular atrophy. <i>Neuroepidemiology</i> , 1999, 18.5: 265-269.	13,7/100000 elävänä syntynyttä	-	7,8	-
Mostacciolo, M. L., ym. "Epidemiology of spinal muscular atrophies in a sample of the Italian population." <i>Neuroepidemiology</i> 11.1, 1992: 34-38.	7,8/100000 elävänä syntynyttä SMA1: 4,1/100000 elävänä syntynyttä	-	2,3	-
Ogino, S., Wilson R. B., ja Gold B.. "New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations." <i>European journal of human genetics: EJHG</i> 12.1, 2004: 1015.	9,7-10,1/100000 elävänä syntynyttä	1,2/100000	5,6-5,8	52,7
Pearn, J. Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. <i>Journal of medical genetics</i> , 1978, 15.6: 409-413.	1/24100 elävänä syntynyttä	1,2/100000 (vaihteluväli 0,39-4,55/100000)	2,4	52,7 (vaihteluväli 17,1-200)
Tangsrud, S. E. ja Halvorsen, S. Child neuromuscular disease in southern Norway. <i>Acta Paediatrica</i> , 1989, 78.1: 100-103.	-	4,17/100000	-	183,3
Verhaart, Ingrid EC, ym. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. <i>Journal of Neurology</i> , 2017, 264.7: 1465-1473.	1/100000 elävänä syntynyttä (kirjallisuuskatsaus) 11,9/100000 elävänä syntynyttä (potilasaineisto)	1-2/100000 (kirjallisuuskatsaus) 0,01-2,43/100000 (potilasaineisto) 0-4,11/100000 (potilasaineisto)	0,6 (kirjallisuuskatsaus) 6,8 (potilasaineisto)	44-88 (kirjallisuuskatsaus) 0,4-106,8 (potilasaineisto) 0-180,7 (potilasaineisto)



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

PL 55, 00034 FIMEA | Käyntiosoitteet: Helsinki, Mannerheimintie 103b | Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Microkatu 1, Kuopio