

# Serliponaasi alfa

Arviointikooste (julkaistu 2/2021)

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

## Arviointiryhmä

### **Essi Wikman**

Proviisori, lääketaloustieteilijä  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

### **Vesa Kiviniemi**

FL, arviointipäällikkö  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

# Sisällysluettelo

<b>1. Arvioinnin tavoite</b> .....	<b>4</b>
<b>2. Terveysongelma ja arvioitava lääkehoito</b> .....	<b>5</b>
2.1. Neuronaalinen seroidilipofuskinoosi tyyppi 2 (CLN2) .....	5
2.2. Serliponaasi alfa .....	5
<b>3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus</b> .....	<b>7</b>
3.1. Serliponaasi alfan vaikutuksia koskevat tutkimukset .....	7
3.1.1. Tutkimukset 190-201 ja 190-202 .....	7
3.2. Serliponaasi alfan vaikutus lopputuloksiin .....	9
3.2.1. Tulokset: serliponaasi alfan mediaani hoitoaika 116 viikkoa .....	9
3.2.2. Tulokset: serliponaasi alfan keskimääräinen hoitoaika 246 viikkoa .....	11
3.3. Turvallisuus .....	12
3.4. Meneillään olevat tutkimukset .....	16
3.5. Pohdinta .....	16
<b>4. Kustannukset</b> .....	<b>18</b>
<b>5. HTA-arvioinnit muissa maissa</b> .....	<b>19</b>
<b>6. Johtopäätökset</b> .....	<b>20</b>
<b>Lähteet</b> .....	<b>22</b>
<b>Liitteet</b> .....	<b>23</b>

# 1. Arvioinnin tavoite

Tämä arviointikooste on laadittu vastauksena Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvostolta (Palkolta) tulleeseen tietopyyntöön, serliponaasi alfaa koskevan suosituksen laadintaa varten. Koosteen tavoitteena on selvittää serliponaasi alfan hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia neuronaalisen seroidilipofuskiinotyyppi 2:n (CLN2) hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitelty tarkemmin **taulukossa 1**. Kooste on laadittu siten, että se perustuu pääosin julkisesti saatavilla olevaan materiaaliin.

**Taulukko 1.** Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Potilasryhmä	Neuronaalista seroidilipofuskiinotyyppi 2:sta sairastavat potilaat
Arvioitava lääkehoito	Serliponaasi alfa
Vertailuhoidot	Tukihoito
Lopputulokset	Hoitovaste Vasteen kesto Elossaoloaika Elämänlaatu Turvallisuus Kustannukset

## 2. Terveysongelma ja arvioitava lääkehoito

### 2.1. Neuronaalinen seroidilipofuskinoosi tyyppi 2 (CLN2)

Neuronaalinen seroidilipofuskinoosi on joukko neurodegeneratiivisia lysosomaalisia sairauksia, joille on ominaisia vaikealiukoisten rappeumaväriaineiden (seroidi, lipofuskiini) kertyminen kudoksiin ja aivojen surkastuminen (1). Nämä luokitellaan eri tyyppeihin sairauden alkamisajankohdan sekä puutteellisesti toimivan geenin mukaan. Tyypin 2 neuronaalista seroidilipofuskinoosia (CLN2) sairastavilta potilailta puuttuu tripeptidyylipeptidaasi 1 (TPP1) -entsyymi. Tätä lysosomaalista entsyymiä tarvitaan aivojen normaaliin kehittymiseen.

CLN2-tautiin liittyvät ensimmäiset oireet alkavat toisena tai kolmantena elinvuotena, ja näihin kuuluu kehityksen hidastuminen ja psykomotorisen aktiivisuuden hidastuminen (1). Ensimmäisten oireiden jälkeen taudin eteneminen on hyvin nopeaa. Useimmat yli 6-vuotiaat potilaat ovat vuodehoitopotilaita. CLN2 johtaa neurodegeneraatioon, hermoston toiminnan menettämiseen ja kuolemaan noin 10–16 vuoden iässä (2, 3).

Tämänhetkisen tutkimustiedon mukaan CLN2-tautiin ei ole parantavaa hoitoa, vaan hoito on oireenmukaista ja palliatiivista tukihoidoa. Serliponaasi alfa on ainoa hyväksytty CLN2-taudin hoitoon tarkoitettu lääke. Tukihoidossa hoidetaan epilepsia-kohtauksia, levottomuutta, uniongelmia ja lihasten jäykkyyttä oireenmukaisella lääkehoidolla. Lisäksi puhe-, toiminta- ja fysioterapialla pyritään ylläpitämään toimintakykyä.

CLN2-taudin esiintyvyyttä ja ilmaantuvuutta ei tiedetä tarkasti. Ruotsissa, Norjassa ja Suomessa on arvioitu CLN2-taudin esiintyvyyden olevan noin 0,6–0,7 miljoonaa ihmistä kohden, joskaan aivan tuoretta tietoa ei ole saatavilla (4, 5).

### 2.2. Serliponaasi alfa

Serliponaasi alfa on ihmisen tripeptidyylipeptidaasi-1:n yhdistelmäproteiini (rhTPP1). Serliponaasi alfa on proteolyyttinen inaktiivinen proentsyymi (tsymogeeni), joka aktivoituu lysosomissa. (2)

Suosittelun serliponaasi alfan annostus on 300 mg infuusiona aivokammioon joka toinen viikko. Alle 2-vuotiaille potilaille suositellaan pienempää annosta **taulukon 2** mukaisesti. Hoitoa jatketaan niin kauan, kun potilas hyötyy siitä. Enintään 14 päivää ennen ensimmäistä annostelukertaa potilaalle asennetaan kirurgisesti annostelulaite, joka kulkee kallon ulkopuolelta aivokammioon. (2)

Jokaisella infuusiokerralla lääkäri voi ennen infuusiota antaa lapselle kuumetta alentavaa lääkettä tai antihistamiinia vähentääkseen haittavaikutuksia. Lääkäri voi lisäksi säätää annosta tai infuusionopeutta, jos lääke aiheuttaa allergisen reaktion tai on olemassa mahdollisuus, että aivojen paine nousee. Kun serliponaasi alfaa sisältävä liuos on annettu, annetaan lyhyempi infuusio huuhteluliuosta, jotta koko lääkeannos pääsee aivoihin (2). Infuusion päättyessä potilaan tila täytyy arvioida kliinisesti ja tarkkailua voi olla tarpeen jatkaa pidempään.

**Taulukko 2.** Suositellut serliponaasi alfan annokset (2).

<b>Ikäryhmät</b>	<b>Joka toinen viikko annettava kokonaisannos (mg)</b>	<b>Liuksen tilavuus (ml)</b>
Syntymä - < 6 kk	100	3,3
6 kk - < 1 vuotta	150	5
1 vuosi - < 2 vuotta	200 (ensimmäiset 4 annosta) 300 (seuraavat annokset)	6,7 (ensimmäiset 4 annosta) 10 (seuraavat annokset)
2 vuotta ja vanhemmat	300	10

# 3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

## 3.1. Serliponaasi alfan vaikutuksia koskevat tutkimukset

Serliponaasi turvallisuutta ja tehoa on tutkittu avoimessa, faasin 1/2 annosmääritystutkimuksessa (190-201) (6), ja edelleen käynnissä olevassa pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa (190-202). Tutkimukset on kuvattu **taulukossa 3**.

**Taulukko 3.** Serliponaasi alfan tehoa ja turvallisuutta koskevat tutkimukset.

Tutkimus	Kuvaus	Tavoite	Populaatio	Annos
190-201 NCT01907087	Faasi 1/2 avoin, annoksen suurentamistutkimus. Kesto 48 viikkoa.	Turvallisuus, teho, farmakokinetiikka, immunogeenisyys	24 (23 jatkoi loppuun asti)	30, 100, 300 mg
190-202 NCT02485899	Jatkotutkimus potilaille, jotka olivat loppuun asti 190-201 tutkimuksessa. Kesto vähintään 240 viikkoa.	Turvallisuus, teho, farmakokinetiikka, immunogeenisyys	23 potilasta	300 mg

### 3.1.1. Tutkimukset 190-201 ja 190-202

Tutkimus 190-201 on avoin, faasin 1/2 monikeskustutkimus (6). Tutkimuksen ensimmäinen osa oli annoksen suurentamisosio, jossa potilaat saivat serliponaasi alfaa annoksella 30 mg, 100 mg tai 300 mg. Annoksen suurentaminen eri kohorteissa on kuvattu **liitteessä 1**. Kaikki potilaat, jotka 190-201-tutkimuksessa saivat 48 viikon ajan serliponaasi alfaa joka toinen viikko annoksella 300 mg, jatkoivat 190-202-jatkotutkimukseen. Jatkotutkimuksessa potilaat saavat serliponaasi alfaa annoksella 300 mg joka toinen viikko 240 viikon ajan. Tutkimuksen arvioitu päättymisaika oli 12/2020, mutta lopullisia tuloksia ei ole vielä julkaistu.

Tässä arvioinnissa raportoidaan pääosin tuloksia ajanhetkeltä, jossa kaikki potilaat ovat saaneet serliponaasi alfaa annoksella 300 mg vähintään 96 viikon ajalla (6). Hoidon keston mediaani annoksella 300 mg oli tässä ajanhetkessä 116 viikkoa (vaihteluväli 96–145). Lisäksi joitakin tuloksia on esitetty päivitetystä analyysistä, jossa keskimääräinen hoitoaika serliponaasi alfalla oli 246 viikkoa.

#### Lähtötaso

Tutkimuksessa oli kaksi määriteltyä lähtötasoa (baseline): 300 mg lähtötaso ja tutkimuksen lähtötaso (7). Tehoon liittyvät analyysit mitattiin verraten tuloksia lähtötasoon, joka oli ajanhetki ennen kuin potilas sai ensimmäisen 300 mg serliponaasi alfa -annoksen (300 mg lähtötaso). Terveysteen liittyvän elämänlaadun arvioinnissa lähtötasona oli ajanhetki ennen kuin potilas oli saanut yhtäkään serliponaasi alfa -annosta (millä tahansa annoksella).

#### Potilaat

190-201-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden mediaani-ikä oli 4 vuotta (vaihteluväli 3-8). Tutkimukseen osallistuneista 9 (38 %) oli poikia ja 15 (63 %) tyttöjä. Yksi potilas lopetti

tutkimuksen ensimmäisen viikon jälkeen, joten tehoon liittyvät tulokset on raportoitu 23 potilaasta.

Potilaiden taudin eteneminen oli määritelty kliinisellä CLN2-arviointiasteikon motorisella ja kielellisellä osiolla (CLN2 ML) (**taulukko 4**). Tutkimuksen alkaessa kaikilla potilailla tuli olla pistemäärä välillä 3–6, ja vähintään 1 piste sekä motorisella että kielellisellä asteikolla. 300 mg lähtötasossa potilaiden keskimääräinen pistemäärä CLN2 ML -arviointiasteikolla oli 3,5. Kahdella potilaalla CLN2 ML -pistemäärä oli 6 (karkeasti ottaen normaali). Potilaiden ominaisuuksia on esitetty **liitteessä 2** ja tarkemmat sisäänottokriteerit on esitetty **liitteessä 3**.

Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli samanaikaisesti muuta oireiden hoitoon liittyvää lääkitystä (7). Yleisimmät käytössä olleet lääkkeet olivat parasetamoli (92 %), propofoli (79 %), midatsolaami (75 %), natriumvalproaatti (75 %), diatsepaami (71 %), setiritsiini (67 %), ibuprofeeni (67 %), levetirasetami (50 %), prednisoloni (50 %), sevofluraani (46 %) ja valproaattihappo (46 %).

### Vertailu historiallisiin kontroleihin

Vertailuryhmänä oli luonnollinen historiallinen kontrolliryhmä, joka koostui DEM-CHILD-tietokannasta kerätyistä potilasta. DEM-CHILD-tietokanta sisältää tietoja yli 500 potilaasta Euroopasta. Tietokannasta löydettiin 49 sopivaa potilasta, jotka täyttivät sisäänottokriteerit. Näistä seitsemän potilasta aloitti myöhemmin 190-201/202-tutkimuksissa. Tutkimuksen 190-201/202 tuloksia verrattiin lopulta 42 potilaan historialliseen kohorttiin.

Lisäksi kaltaistettuja vertailuja varten historiallisen kontrolliryhmän potilaat kaltaistettiin (matching) 190-201/202-tutkimuksen potilaiden kanssa (1:1) vertailua varten. Kaltaistaminen tehtiin CLN2 ML -asteikon pisteiden ja iän mukaan sekä CLN2 ML -asteikon pisteiden ja genotyyppin mukaan. Kuutta potilasta tutkimuksessa 190-201/202 ei voitu kaltaistaa kenenkään potilaan kanssa historiallisessa kontrolliryhmässä. Kaltaistettuja vertailuja esitettiin siis vertaamalla 17 serliponaasi alfaa saanutta potilasta 17 kaltaistettuun verrokkiin, mutta vertailuja on esitetty vain rajatusti.

### Interventio

Ennen ensimmäistä lääkkeen annostelukertaa potilaille asennettiin annostelulaite. Serliponaasi alfaa annosteltiin kahden viikon välein keskimäärin 2,5 ml/h vauhdilla neljän tunnin ajan. Kaikille potilaille annettiin antihistamiinia noin 30 minuuttia ennen infuusiota.

### Lopputulospuuttajat

190-201/202-tutkimuksissa taudin etenemisen arviointiin käytettiin pääosin kliinistä motoristen ja kielellisten alueiden CLN2-arviointiasteikkoa (CLN2 ML) (**taulukko 4**). Arviointiasteikko oli muokattu Hamburg-asteikon motorisesta ja kielellisestä osuudesta (8). Hamburg-asteikko sisältää yhteensä neljä osuutta: motorinen, kielellinen, näkö ja kouristukset. Näistä jokaisessa on asteikko 0:sta (syvästi vammautunut) 3:een (normaali). CLN2 ML -asteikon lisäksi 190-201/202-tutkimuksissa taudin etenemistä mitattiin erikseen motorisella ja kielellisellä osa-alueella sekä CLN2-arviointiasteikon kaikilla osa-alueilla.

Potilaiden pisteet arviointiasteikolla arvioitiin ennen ensimmäistä infuusiota, neljännen päivän jälkeen ensimmäisestä infuusiosta, joka 4. viikko annoksen nostamisen aikana sekä joka 8. viikko annoksen vakiinnuttua.



**Taulukko 4.** Motoristen ja kielellisten alueiden CLN2-arviointiasteikko (CLN2 ML) (2).

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

Tutkimuksissa 190-201/202 ensisijaisena lopputulosmuuttujana oli vasteanalyysi, jossa vaste määriteltiin CLN2 ML -asteikon kahden pisteen aleneman puuttumisena mitattuna 48 viikon ajanjaksoissa.

Toissijaisia tulosmuuttujia olivat hoidon vaikutus aivojen atrofiaan havaittuna magneettikuvista verrattuna CLN2-taudin luonnollisen historian aineistoon sekä farmakokinetiikka ja immunogeenisyys aivo-selkäydinnesteessä (CSF) ja plasmassa. Eksploratiivisia tulosmuuttujia olivat hoidon vaikutus tautiin liittyviin biomarkkereihin sekä CLN2-tautiin liittyvä elämänlaatu.

### **3.2. Serliponaasi alfan vaikutus lopputuloksiin**

Tutkimuksessa 190-201 aloitti 24 potilasta, mutta yksi potilas lopetti tutkimuksen ensimmäisen viikon jälkeen. Tässä arvioinnissa tehoon liittyvät tulokset 190-201/202-tutkimuksista on raportoitu 23 potilaasta.

Kappaleessa **3.2.1** raportoidaan tehoon liittyviä tuloksia pääosin ajanhetkeltä, jossa mediaani hoidon kesto on 116 viikkoa (vaihteluväli 96–145). Kappaleessa **3.2.2** raportoidaan lisäksi tuloksia päivitetystä analyysistä, jossa keskimääräinen hoidon kesto on 246 viikkoa (vaihteluväli 162–274).

#### **3.2.1. Tulokset: serliponaasi alfan mediaani hoitoaika 116 viikkoa**

Yhteenveto tutkimusten 190-201/202 päätuloksista on esitetty **taulukossa 5**.

**Taulukko 5.** Keskimääräinen CLN2 ML -pisteiden alenema 48 viikon ajanjaksoa kohden verrattuna historialliseen kontrollikohorttiin.

	Tutkimus 190-201/202 (n=23)	Historiallinen kontrollikohortti (n=42)	Erotus
<b>CLN2 ML -pisteiden aleneman keskiarvo (keskihajonta) 48 viikon ajanjaksoa kohden</b>			
Hoidon keston mediaaniaika 116 vko	- 0,27 (0,35)	- 2,12 (0,98)	1,85 (95 % LV: 1,95–2,18)
<b>Vakioitu lähtötason taustatekijöiden<sup>a</sup> mukaan</b>			
Hoidon keston mediaaniaika 116 vko	- 0,38 (0,10)	- 2,06 (0,15)	1,68 (95 % LV: 1,29–2,06)

<sup>a</sup> Ikä, CLN2 ML -pisteet ja genotyyppi.

Kun hoitoajan mediaani oli 116 viikkoa, keskimääräinen CLN2 ML -pisteiden alenema, oli serliponaasi alfaa saaneilla 0,27 (keskihajonta 0,35), ja historiallisessa kontrolliryhmässä 2,12 (keskihajonta 0,98) mitattuna 48 viikon ajanjaksoissa (6). Kahdella potilaalla, jolla lähtötasossa oli CLN2 ML -pistemäärä 6 (karkeasti ottaen normaali), ei laskenut tutkimuksen aikana pisteet ollenkaan (6).

#### **Kahden pisteen alenema CLN2 ML -arviointiasteikolla**

Tutkimuksissa 190-201/202 ensisijaisen tulosmuuttujan eli vasteen saavutti 20 potilasta (87 %). Tämä tarkoittaa sitä, että 20 potilaalla (87 %) CLN2 ML -pisteet eivät alentuneet kahdella pisteellä 96 viikon serliponaasi alfa -hoidon aikana.

Mediaaniaikaa, joka kului siihen, että CLN2 ML -arviointiasteikon pisteet alenivat kahdella, ei oltu saavutettu ajanhetkellä, jossa hoitoajan mediaani oli 116 viikkoa tutkimuksissa 190-201/202 (6). Historiallisessa kontrolliryhmässä mediaaniaika kahden pisteen alenemiseen oli 345 päivää (49,3 viikkoa). Serliponaasi alfaa saaneista potilasta kahdella (9 %) havaittiin kahden pisteen alenema CLN2 ML -arviointiasteikolla päivänä 345.

Analyysijankohdassa, jossa hoitoajan mediaani oli 116 viikko, serliponaasi alfaa saaneilla oli pienempi todennäköisyys saada CLN2 ML -arviointiasteikolla kahden pisteen alenema verrattuna historialliseen kontrolliryhmään (HR: 0,08, 95 % LV: 0,02–,23).

#### **Kaltaistettujen analyysien tulokset**

Tutkimuksen 190-201/202 ja historiallisten kontrollien kaltaistettujen parien CLN2 -arviointiasteikon pisteiden muutokset on esitetty **taulukossa 6**.

**Taulukko 6.** Kaltaistettujen parien tulokset tutkimuksesta 190-201/202 (6).

	Tutkimus 190-201/202 (n=17)	Historiallinen kontrollikohortti (n=17)
<b>Muutos CLN2 ML -pisteissä</b>		
48 viikon hoidon jälkeen	- 0,20 (0,67)	- 1,90 (1,23)
96 viikon hoidon jälkeen	- 0,50 (0,71)	- 2,80 (1,10)
<b>Muutos CLN2 -asteikon kokonaispisteissä</b>		
48 viikon hoidon jälkeen	+ 0,30 (1,70)	- 2,80 (2,04)
96 viikon hoidon jälkeen	+ 0,40 (2,08)	- 4,30 (2,26)

### Aivojen atrofia

Aivojen atrofiaa mitattiin magneettikuvilla. Analyysiajankohdassa, jossa mediaani hoitoaika oli 116 viikkoa, lähtötasoon verrattuna serliponaasi alfaa saaneilla potilailla aivojen harmaasta aineesta oli vähentynyt 12,4 % ( $\pm$  9,2 %), mikä tarkoittaa vuosittaista 6,7 %:n vähenemistä (6).

### Terveyteen liittyvä elämänlaatu

Terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin tutkimuksissa 190-201/202 kolmella eri mittarilla: PedsQL Parent Report for Toddlers, Parent Family Impact, CLN2 disease-based Quality of Life (7). Tässä esitetyt tulokset ovat ajanhetkeltä, kun potilaat olivat saaneet serliponaasi alfaa vähintään 48 viikkoa annoksella 300 mg. Tuloksia myöhemmistä ajankohdista ei ole tietävästi raportoitu. Kaikilla mittareilla ITT-populaation terveyteen liittyvä elämänlaatu parani:

- PedsQL Generic Core Scale, Parent Report for Toddlers: lähtötilanteeseen verrattuna keskimääräinen pisteiden kasvu oli 2,6 (keskihajonta 12,16), mikä tarkoittaa noin 4,3 % nousua
- PedsQL Family Impact Module: lähtötilanteeseen verrattuna keskimääräinen pisteiden kasvu oli 3,7 (keskihajonta 19,04), mikä tarkoittaa noin 6 % nousua
- CLN2 Disease-based QoL: lähtötilanteeseen verrattuna keskimääräinen pisteiden kasvu oli 8,1 (keskihajonta 14,33), mikä tarkoittaa noin 10,9 % nousua

### 3.2.2. Tulokset: serliponaasi alfan keskimääräinen hoitoaika 246 viikkoa

Päivitetyn analyysin tuloksia tutkimuksesta 190-202 on julkaistu lähinnä tieteellisissä konferensseissa. Viimeisimmät tulokset ovat ajankohdasta, jossa keskimääräinen hoitoaika serliponaasi alfalla on 246 viikkoa (vaihteluväli 162–274) (9, 10). Tässä analyysiajankohdassa 19 potilasta jatkoi edelleen tutkimuksessa. Yksi potilas lopetti tutkimuksessa lopettamiskriteerien täytyttyä (CLN2 ML -pisteet 0 kahdessa peräkkäisessä mittauspisteessä) (9).

Tehoon liittyvät tulokset päivitettyissä analyyseissä olivat samankaltaiset kuin aiemmassa (mediaani hoitoaika 116 viikkoa) analyyseissä. Kaikkien potilaiden CLN2 ML -pistemäärän alenema oli keskimäärin 0,24 (95 % LV: 0,16–0,32) 48 viikon ajanjaksoa kohden (10). Serliponaasi alfaa saaneiden potilaiden todennäköisyys CLN2 ML -pisteiden alenemiseen oli

8 kertaa pienempi kuin historiallisen kontrolliryhmän kohortissa (HR: 0,12, 95 % LV: 0,05–0,29) (9).

### 3.3. Turvallisuus

Turvallisuuspopulaatioon kuului kaikki potilaat, joille asennettiin annostelulaite (n=24) (6, 7). Turvallisuuteen liittyviä havaintoja verrataan ajanhetkeen juuri ennen annostelulaitteen asentamista. Tässä raportoidut turvallisuuteen liittyvät tulokset ovat pääosin viimeisimmästä analyysiajankohdasta, jossa potilaat (n=23) olivat saaneet serliponaasi alfaa keskimäärin 246 viikkoa (9). Tästä analyysiajankohdasta on saatavilla vain rajoitetusti tietoja, joten aiemmista analyysiajankohdista raportoidaan lisäksi joitain yksityiskohtaisempia tietoja.

Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla 24 potilaalla esiintyi jonkinasteinen haittatapahtuma (6, 9). Yhtään kuolemaa ei raportoitu 190-201/202-tutkimusten hoidon tai seurannan aikana. Yksikään potilas ei keskeyttänyt tutkimusta haittatapahtumien takia (7, 9).

#### Hoitoon liittyvät haittatapahtumat

Hoitoon liittyviä haittatapahtumia on esitetty viimeisimmästä analyysiajankohdasta, jossa keskimääräinen hoitoaika on 246 viikkoa (**taulukko 7**). Tiedot on saatu julkaistusta posterista, joten tarkempia tietoja hoitoon liittyvistä haittatapahtumista tässä ajankohdassa ei ole saatavilla.

**Taulukko 7.** Tutkimuksissa 190-201/202 ilmaantuneet lääkkeeseen liittyvät (drug-related) haittatapahtumat (keskimääräinen hoitoaika 246 viikkoa).

Lääkkeeseen liittyvä (drug-related) minkä tahansa asteinen haittatapahtuma	n=24 (%)
Ylähengitystieinfektio	21 (88)
Kuume	20 (83)
Oksentelu	19 (79)
Viruksen aiheuttama ylähengitystietinfektio	18 (75)
Toonis-klooninen kohtaus	15 (63)
Kouristus	14 (58)
Epilepsia	13 (54)
Nielemishäiriö (dysfagia)	13 (54)
Nuha (riniitti)	13 (54)
Ummetus	12 (50)
Näön heikkeneminen	11 (46)
Vapina (tremor)	11 (46)
Myoklonus	10 (42)
Yliherkkyys	10 (42)
Yskä	10 (42)
Dystonia	9 (38)
Ripuli	9 (38)
Maha-suolitulehdus (gastroenteriitti)	9 (38)
Virusinfektio	9 (38)
Kävelyhäiriö (gait disturbance)	9 (38)
Neulaan liittyvä ongelma	9 (38)

**Lähde:** päivitetty analyysi, tulokset esitetty posterina (esitetty 2/2020) (9).

#### **Vakavat haittatapahtumat (SAE)**

Analyysiajankohdasta, jossa keskimääräinen hoitoaika oli 246 viikkoa, yleisimmin raportoidut vakavat haittatapahtumat, on esitetty **taulukossa 8** (9).

SAE-tapahtumista 3 tapahtui ennen ensimmäistä serliponaasi alfan annostelua. Näistä kaksi liittyivät ajallisesti läheisesti infuusiolaitteen asentamiseen (7).

**Taulukko 8.** Yleisimmät vakavat haattatapahtumat (keskimääräinen hoitoaika 246 viikkoa).

Vakava haattatapahtuma (SAE)	n=24 (%)
Yliherkkyys	7 (29)
Laitteeseen liittyvä infektiio	6 (25)
Ylähengitystieinfektiio	5 (21)
Maha-suolitulehdus (gastroenteriitti)	4 (17)
Nielutulehdus (faryngiitti)	4 (17)
Nielemishäiriö (dysfagia)	4 (17)
Aivo-selkäydinnesteen runsassoluisuus (pleosytoosi)	3 (13)
Epilepsia/kouristukset	2 (8)
Karies	2 (8)
Kuume	2 (8)
Annostelulaitteen käyttöönottoon liittyvä ongelma	2 (8)

**Lähde:** päivitetty analyysi, tulokset esitetty posterina (esitetty 2/2020) (9).

Analyysiajankohdassa, jossa mediaani hoitoaika oli 116 viikkoa, oli raportoitu 55 vakavaa haattatapahtumaa yhteensä 20 potilaalla (83%). Näistä tapahtumista 11 oli tutkijan mukaan hoitoon tai annostelulaitteeseen liittyviä. (6)

#### **Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haitat (AEOSI)**

Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haitat ovat yliherkkyysreaktiot, laitteeseen liittyvät haattatapahtumat, ajallisesti liittyvät haattatapahtumat, kouristukset/status epilepticus, hydrokefalus ja meningiitti (7).

Ajallisesti liittyvät haattatapahtumat oli määritelty siten, että ne alkoivat serliponaasi alfan annostelun aloittamisen jälkeen ja 24 tunnin sisällä annostelun aloittamisen tai uudelleenaloittamisen jälkeen. Analyysiajankohdassa, jossa mediaani hoitoaika oli 116 viikkoa, useimmat ajallisesti liittyvät haattatapahtumat olivat asteen 1 tai 2 haattatapahtumia. 7 potilaalla (29 %) oli vähintään yksi asteen 3 ajallisesti liittyvä haattatapahtuma, joista ainoastaan yliherkkyysreaktiot (38 % potilaista) oletettiin liittyvän lääkkeeseen. (7)

Yhtään hydrokefalusta tai meningiittiä ei oltu havaittu analyysiajankohdassa, jossa mediaani hoitoaika oli 116 viikkoa. Myöhemmistä analyysiajankohdista ei ole tietoja näiden haattatapahtumien osalta. Muita erityisen mielenkiinnon kohteena olevia haittoja on esitelty seuraavissa kappaleissa. (7)

#### **Annostelulaitteeseen liittyvät haitat**

Päivitetystä analyysiajankohdasta, jossa keskimääräinen hoitoaika oli 246 viikkoa, yleisimmät annostelulaitteeseen liittyvät haattatapahtumat on esitetty **taulukossa 9**.

**Taulukko 9.** Annostelulaitteeseen liittyvät haittatapahtumat (keskimääräinen hoitoaika 246 viikkoa).

Annostelulaitteeseen liittyvät haittatapahtumat	n=24 (%)
Neulaan liittyvä ongelma	9 (38)
Annostelulaitteeseen liittyvä infektio	7 (29)
Aivo-selkäydinnesteen runsassoluisuus (pleosytoosi)	4 (17)
Annostelulaite toimintahäiriö	3 (13)
Annostelulaitteen vuoto	2 (8)
Annostelulaitteen käyttöönottoon liittyvä ongelma	2 (8)
Annostelulaite vaikea käyttää	2 (8)

**Lähde:** päivitetty analyysi, tulokset esitetty posterina (esitetty 2/2020) (9).

Analyysiajankohdassa, jossa mediaani hoitoaika oli 116 viikkoa, yhteensä 12 potilaalla (50 %) oli havaittu 34 laitteeseen liittyvää haittatapahtumaa (6). Asteen 3–4 haittatapahtumia oli näistä viisi, joista kolme oli laitteeseen liittyviä infektoita. Infektiot havaittiin kahdella potilaalla aivo-selkäydinnesteestä, joka tutkittiin ennen jokaista lääkkeen annostelua. Molemmat potilaat hoidettiin antibiooteilla, ja he jatkoivat hoitoa sen jälkeen, kun annostelulaite oli vaihdettu uuteen. Molemmilla potilailla infektioiden hoito johti serliponaasi alfa annoksen viivästymiseen.

Analyysiajankohdassa, jossa mediaani hoitoaika oli 72 viikkoa, aivokammion sisäisen paineen nousua ei oltu havaittu yhdelläkään potilaalla (7). Tosin aivokammion sisäistä painetta ei myöskään mitattu tutkimuksen aikana, joten ei voida poissulkea mahdollisuutta, että osa oireista, kuten päänsärky, pahoinvointi, oksentelu tai kouristukset voisivat johtua väliaikaisesta aivokammion paineen noususta. Tämän takia valmisteyhteenvedon mukaisesti infuusio pitää keskeyttää ja/tai infuusionopeutta pitää hidastaa lapsilla, joilla hoitavan lääkärin arvion mukaan kallonsisäinen paine mahdollisesti kohoaa infuusion aikana (2).

### Yliherkkyyksireaktiot

Yliherkkyyksireaktiot ovat tunnettu entsyymikorvaushoitoon liittyvä riski (6).

Analyysiajankohdasta, jossa keskimääräinen hoitoaika oli 246 viikkoa, yleisimmät yliherkkyystapahtumat<sup>1</sup> olivat yliherkkyys (42 %), konjunktiviitti (25 %), dermatiittikontakti (13 %), ihottuma (13 %), urtikaria (8 %), tukehtuminen (8 %) ja kausittainen allergia (8 %). Vakavista haittatapahtumista (SAE) yleisin oli yliherkkyys, jota havaittiin 7 potilaalla (29 %).

Analyysiajankohdassa, kun hoitoajan mediaani oli 116 viikkoa, kahdeksalla potilaalla oli havaittu asteen kolme yliherkkyyksireaktio. Yhtään anafylaksiaa tai anafylaksiaa muistuttavaa reaktiota ei oltu havaittu tässä analyysiajankohdassa.

### Lääkkeen vasta-aineet (ADA)

Lääkkeen vasta-aineita (anti-drug antibodies, ADA) havaittiin seerumissa 79 % potilaista hoitoviikoilla 73–113 (7). Ensimmäiset vasta-aineet (ADA) havaittiin viikoilla 5–13. Aivo-

<sup>1</sup> Määriteltynä: The broad “hypersensitivity” Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) standardized MedDRA query (SMQ), or the broad algorithmic “anaphylactic reaction” SMQ with onset within 24 hours of start of a study drug infusion, as defined by MedDRA. (Lähde: EPAR Brineura (7))

selkäydinnesteestä havaittiin vasta-aineita (ADA) 21 % potilaista, ja niitä havaittiin ensimmäisen kerran hoitoviikolla 13.

### 3.4. Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta<sup>2</sup>, josta löytyi 7 päättynyttä tai meneillään olevaa tutkimusta, joista kaksi ovat 190-201- ja 190-202-tutkimuksia. **Liitteessä 4** on esitetty yhteenveto meneillään olevista tutkimuksista.

Tämän arvioinnin kannalta mielenkiintoinen on meneillään oleva avoin, faasin 2 tutkimus (190-203), jossa tutkitaan serliponaasi alfan turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa lapsilla syntymästä 18 vuoden ikään (NCT02678689). Serliponaasi alfaa annostellaan potilaille kahden viikon välein 144 viikkoa, ja tutkimuksen arvioitu primäärinen päättymisaika on 10/2021. Tutkimus sisältää viisi potilasta, jotka ovat  $\leq$  3-vuotiaita.

Tutkimuksesta on julkaistu abstraktissa tuloksia ajanhetkeltä, jossa keskimääräinen hoidon kesto on 67 viikkoa (keskihajonta 32,5; vaihteluväli 42–114) (11). Tähän mennessä kerättyjen tietojen perusteella  $\leq$  3-vuotiailla näyttäisi olevan samankaltainen teho- ja turvallisuusprofiili kuin aiemmissa tutkimuksissa olleilla vanhemmilla lapsilla.

### 3.5. Pohdinta

CLN2 on erittäin harvinainen parantumaton sairaus, joka yleensä johtaa kuolemaan noin 10-16 vuoden iässä. Serliponaasi alfa on tällä hetkellä ainoa hyväksyty hoito CLN2-taudissa.

Serliponaasi alfan tehoa ja turvallisuutta on tutkittu pääosin yksihaaraisessa, avoimessa, faasin 1/2 tutkimuksessa, jossa ei ole vertailuryhmää. Harvinaissairaudesta johtuen potilasmäärä oli tutkimuksessa pieni (n=23). Vertailuja on esitetty vain historialliseen kohorttiin verraten.

#### Suurin osa potilaista saavutti hoitovasteen

Tutkimuksen 190-201/202 analyysiajankohdassa, jossa mediaani hoitoaika oli 116 viikkoa päätulosmuuttujana olleen vasteen eli kahden pisteen aleneman puuttumisen CLN2 ML -asteikolla oli saavuttanut 20 potilasta (87 %). Tämän arvioitiin olevan kliinisesti merkittävä tulos verrattuna hoitamattomaan CLN2-taudin historialliseen kontrolliryhmään, missä mediaaniaika kahden pisteen alenemiseen oli 345 päivää. Päivitettyjen tulosten perusteella hoitovaste vaikuttaisi säilyvän kohtalaisen hyvin serliponaasi alfaa saaneilla potilailla, vaikkakin kahden pisteen alenemia on päivitettyissä analyyseissä raportoitu joitakin lisää.

Ajanhetkellä, jossa mediaani hoitoaika oli 116 viikkoa, keskimääräinen CLN2 ML -pisteiden alenema oli serliponaasi alfaa saaneilla 0,27 (keskihajonta 0,35), ja historiallisessa kontrolliryhmässä 2,12 (keskihajonta 0,98) 48 viikon ajanjaksoa kohden.

Hoitovaste määriteltiin pisteiden alenemisena CLN2 ML -arviointiasteikolla, mutta pelkkä motorinen ja kielellinen osio ei anna kokonaiskuvaa potilaiden tilasta. Motorisen ja kielellisen osuuden katsottiin kuitenkin olevan riittävä mittari, sillä näköön liittyvät oireet tulevat usein myöhemmin sairauden edetessä ja kouristuksiin liittyvät oireet eivät välttämättä korreloi

---

<sup>2</sup> ClinicalTrials.gov -tietokanta (26.1.2021), hakulauseke: "serliponase alfa OR BMN190".



sairauden vakavuuden kanssa. Lisäksi muutoksia pisteissä näillä osuuksilla mitattiin myös tutkimuksen aikana.

### **Turvallisuus**

Kaikilla tutkimuksiin 190-201/202 osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Viimeisimpiä turvallisuustuloksia on saatavilla päivitetystä analyysistä, jossa keskimääräinen hoitoaika serliponaasi alfalla oli 246 viikkoa. Tässä päivitetystä analyysissä yleisimmät lääkkeeseen liittyvät haittatapahtumat olivat ylähengitystieinfektiot (88 %), kuume (83 %), oksentelu (79 %), viruksen aiheuttama ylähengitystieinfektio (75 %), toonis-klooniset kohtaukset (63 %), kouristukset (58 %), epilepsia (54 %), nielemishäiriö (54 %), nuha (54 %) ja ummetus (50 %).

Päivitetystä analyysissä annostelulaitteeseen liittyvistä ongelmista yleisimmät olivat neulaan liittyvät ongelmat (38 %), infektiot (29 %), aivo-selkäydinnesteen runsassoluisuus (17 %) sekä laitteen toimintahäiriö (13 %).

Kouristukset ja epilepsia olivat melko yleisesti raportoituja haittatapahtumia. Ne ovat myös CLN2-tautiin liittyviä oireita, joita havaittiin tutkimuksen alkaessa 92 %:lla potilasta. Kouristusten ilmaantuvuus näyttäisi kuitenkin vähenevän pidemmällä seuranta-ajalla. Päivitetyn 190-202-analyysin tulosten mukaan kouristuksia havaittiin vähemmän viimeisen 24 viikon aikana kuin ensimmäisen 24 viikon aikana. Tämä ei kuitenkaan kerro kokonaiskuvaa kouristusten yleisyydestä eikä niiden vakavuudesta.

### **Rajalliset tiedot serliponaasi alfan tehosta ja turvallisuudesta ≤ 2-vuotiailla**

Kliinisissä tutkimuksissa hoidon aloitusikä oli 2–8 vuotta. Kahden vuoden ikäisiä lapsia koskevat tiedot ovat rajallisia, ja alle 2-vuotiaista lapsista ei ole saatavilla lainkaan tietoa. Meneillään olevassa 203-tutkimuksessa on mukana kaksi potilasta, jotka ovat kahden vuoden ikäisiä. Tähän mennessä kertyneiden tietojen mukaan eli vähintään kahdeksan serliponaasi alfa -annoksen jälkeen, he ovat sietäneet lääkitystä hyvin.

### **Ei tietoa vakavamman CLN2-taudin hoidossa**

190-201- ja 190-202-tutkimuksiin otettiin mukaan potilaita, joiden pisteet CLN2 ML -arviointiasteikolla oli vähintään 3 (lisäksi 1 piste motorisesta ja kielellisestä asteikosta). Teho- tai turvallisuustietoja ei ole potilaista, joilla on vakavampi tauti serliponaasi alfa -lääkityksen alkaessa (matalampi pistemäärä CLN2 ML -arviointiasteikolla).

### **Vaikutuksista elossaoloaikaan ei ole toistaiseksi tietoa**

Tutkimuksissa ei ole raportoitu elossaoloaikaan liittyviä tietoja. Tiettävästi tähän mennessä tutkimuspotilaista yksikään ei ole kuollut.

### **Tietoja vaikutuksista terveyteen liittyvään elämänlaatuun saatavilla rajoitetusti**

Tuloksia terveyteen liittyvän elämänlaadun muutoksista on raportoitu rajallisesti. Ensimmäisten 48 hoitoviikon jälkeisten tulosten perusteella hoidon vaikutus terveyteen liittyvään elämänlaatuun on suotuinen. Tuloksia tämän jälkeen ei ole raportoitu.

## 4. Kustannukset

Serliponaasi alfan suositeltu annos  $\geq 2$ -vuotiaille on 300 mg. Yksi lääkepakkaus sisältää 300 mg lääkeainetta (150 mg x 2). Arviointia varten yritys toimitti Fimean käyttöön ns. tehdashinnan<sup>3</sup>. Tämä hinta ei kuitenkaan ole julkinen. Lääkepakkauksen tehdashinta on ■■■■■ €<sup>3</sup>. Kun lääkettä annostellaan kahden viikon välein (vuodessa 26 kertaa), yhden potilaan vuosittaiset lääkekustannukset ovat ■■■■■ €.

Ennen ensimmäistä lääkkeen annostelukertaa potilaalle asennetaan annostelulaite, ja sen hoitokäynnin kustannus on 2 795 €<sup>4</sup>. Lääkkeen annostelukustannuksen arvioitiin olevan 290 €<sup>5</sup>. Näin ollen ensimmäisen vuoden annosteluun liittyvät kustannukset ovat 10 335 € ja jatkovuosilta 7 540 €.

Yhden potilaan lääke- ja annostelukustannukset ovat vuodessa yhteensä ■■■■■ €. Tutkimus 190-202 on edelleen käynnissä, ja siitä on julkaistu tuloksia noin 245 viikon hoidon ajalta. Tässä aikapisteessä tutkimuksessa jatkoi edelleen 19 potilasta, joten hoidon keston mediaaniaikaa ei ole vielä saavutettu. Lisäksi valmisteyhteenvedon mukaisesti annostelulaitteen vaihtamista tulee harkita ennen kuin serliponaasi alfan säännöllinen anto on jatkunut 4 vuoden ajan (2).

Suomessa on arvioitu CLN2-taudin esiintyvyyden olevan noin 0,6–0,7 miljoonaa ihmistä kohden, jolloin Suomessa olisi arviolta muutamia mahdollisesti hoitoon soveltuvia potilaita.

Julkisen listahinnan puuttuessa Suomessa, suuntaa antavana hintana käytettiin NICE:n arvioissa käytettyä listahintaa, mikä oli 20 107 £ eli 22 600 euroa<sup>6</sup>. Tällä hinnalla arvioituna yhden potilaan vuosittaiset lääkekustannukset ovat 587 000 euroa, ja lääke- ja annostelukustannukset puolestaan yhteensä 588 000 euroa.

---

<sup>3</sup> Ex factory -hintaa.

<sup>4</sup> HUS Palveluhinnasto 2021: Injektiolaitteen asettaminen aivokammioon, elektiivinen hinta

<sup>5</sup> HUS Palveluhinnasto 2021: Lasten neurologian vastaanotto, uusintakäynti

<sup>6</sup> ECB exchange rate 2020: 0.88970 (GBP-EUR).

## 5. HTA-arvioinnit muissa maissa

Serliponaasi alfan hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia neuronaalisen seroidilipofuskiinotyyppi 2:n (CLN2) hoidossa tehty myös muissa maissa. **Taulukossa 10** on yhteenveto joidenkin muiden maiden HTA-arvioinneista.

**Taulukko 10.** Yhteenveto muiden maiden HTA-arvioinneista.

Maa (organisaatio)	Arvioinnin tilanne 26.1.2021
<b>Ruotsi</b> (TLV)	Ei tietoa.
<b>Norja</b> ( <a href="#">Nye Metoder</a> )	Päätetty tehdä yksinkertaistettu arviointi. Arvioinnin lopputuloksesta ei ole tietoa.
<b>Tanska</b> (Medicinrådet)	Ei tietoa.
<b>Iso-Britannia</b> ( <a href="#">NICE</a> )	Suositteltu 11/2019 tietyin kriteerein ( <a href="#">managed access agreement</a> ).
<b>Skotlanti</b> ( <a href="#">SMC</a> )	Arviointi julkaistu. Hoidon kustannukset ovat korkeat hyötyihin nähden. Suosituksesta ei tietoa.
<b>Kanada</b> ( <a href="#">CADTH</a> )	Suositteltu 6/2019 tietyin kriteerein. Lisäksi hinnanalennus vähintään 75 %, jotta maksuhalukkuuskynnys 500 000 \$/QALY saavutetaan, ja 99 %, jotta 100 000 \$/QALY saavutetaan. <b>Aloituskriteerit:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 1</math> pisteet sekä motorisella että kielellisellä osuudella CLN2 ML -asteikolla</li><li>• CLN2 ML -asteikon yhteenlasketut pisteet <math>\geq 3</math></li><li>• Seuranta 24 viikon välein</li></ul> <b>Lopetuskriteerit:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• CLN2 ML -pisteissä <math>\geq 2</math> pisteen aleneminen kahdessa peräkkäisessä 24 viikon arvioinnissa; tai</li><li>• CLN2 ML -asteikon yhteenlaskettu pistemäärä 0 kahdessa peräkkäisessä 24 viikon arvioinnissa</li></ul>

## 6. Johtopäätökset

### Serliponaasi alfan vaikutukset CLN2 taudin hoidossa on osoitettu faasin 1/2 tutkimuksessa

Serliponaasi alfan tehoa ja turvallisuutta on tutkittu avoimessa, faasin 1/2 monikeskustutkimuksessa (190-201/202), joka on edelleen käynnissä.

CLN2-taudin eteneminen näyttäisi hidastuvan serliponaasi alfa -hoidolla.

Analyysiajankohdassa, jossa mediaani hoitoaika oli 116 viikkoa, keskimääräinen CLN2 ML -pisteiden alenema oli serliponaasi alfaa saaneilla 0,27 ja historiallisessa kontrolliryhmässä 2,12 mitattuna 48 viikon ajanjaksoilla. Päivitetystä analyysistä, jossa keskimääräinen hoitoaika on 246 viikkoa, keskimääräinen aleneminen CLN2 ML -pisteissä oli serliponaasi alfaa saaneilla 0,24.

### Vertailutietoa tehosta ainoastaan historialliseen kontrollikohorttiin

Tutkimuksessa 190-201/201 serliponaasi alfaa saaneiden CLN2-arviointiasteikon tuloksia verrattiin ainoastaan historiallisen kontrollikohortin tuloksiin, ja tuloksia esitettiin rajallisesti. Vertailutietoa muihin aktiivihoitoihin tai lumeeseen ei ole saatavilla. Tosin serliponaasi alfa on tällä hetkellä ainoa hyväksytty hoito CLN2-taudin hoitoon.

### Turvallisuus

Kaikilla tutkimuksiin 190-201/202 osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Yksikään potilas ei tietävästi ole keskeyttänyt hoitoa haittatapahtumien vuoksi.

Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haitat ovat yliherkkyysoireet, laitteeseen liittyvät haittatapahtumat, ajallisesti liittyvät haittatapahtumat, kouristukset/status epilepticus, hydrokefalus ja meningiitti. Yhtään hydrokefalusta tai meningiittiä ei oltu havaittu ensimmäisen 48 hoitoviikon aikana.

Analyysiajankohdassa, jossa keskimääräinen hoitoaika oli 246 viikko, yleisimmät lääkkeeseen liittyvät haitat olivat ylähengitystieinfektiot (88 %), kuume (83 %), oksentelu (79 %), viruksen aiheuttama ylähengitystieinfektio (75 %), toonis-klooniset kohtaukset (63 %), kouristukset (58 %), epilepsia (54 %), nielemishäiriö (54 %), nuha (54 %) ja ummetus (50 %). Samassa analyysiajankohdassa annostelulaitteeseen liittyvistä ongelmista yleisimmät olivat neulaan liittyvät ongelmat (38 %), infektiot (29 %), aivo-selkäydinnesteen runsassoluisuus (17 %) sekä laitteen toimintahäiriö (13 %).

Analyysiajankohdassa, jossa mediaani hoitoaika oli 116 viikkoa, oli raportoitu 55 vakavaa haittatapahtumaa yhteensä 20 potilaalla (83%). Näistä tapahtumista 11 oli tutkijan mukaan hoitoon tai annostelulaitteeseen liittyviä. Vakavista haittatapahtumista (SAE) yleisin oli yliherkkyys, jota havaittiin 7 potilaalla (29 %).

Kouristukset ja epilepsia olivat yleisiä raportoituja haittatapahtumia, jotka ovat myös CLN2-tautiin liittyviä oireita. Viimeisimmän analyysiajankohdan tulosten perusteella kouristuksia näyttäisi ilmaantuvan vähemmän hoidon edetessä.

### Hoito serliponaasi alfalla voi kestää vuosia

Tutkimus 190-202 on edelleen käynnissä. Viimeisimmässä analyysiajankohdassa keskimääräinen hoidon kesto oli 246 viikkoa (4,7 vuotta), ja 19 potilasta jatkaa edelleen

serliponaasi alfa -hoitoa. Yksi potilas on keskeyttänyt tutkimuksessa lopettamiskriteerien täytyttyä (CLN2 ML -pisteet 0 kahdessa peräkkäisessä mittauspisteessä).

### **Vuosittaiset hoitokustannukset ovat korkeat**

Lääkevalmiste ei ole Suomessa kaupan, joten tarkkaa listahintaa ei ollut saatavilla. Englannin listahinnan mukaan laskettuna yhden potilaan serliponaasi alfasta aiheutuvat vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat yhteensä noin 588 000 €, joista lääkekustannukset muodostavat suurimman osan.

### **Vaikutuksista elossaoloaikaan ei ole toistaiseksi tietoa**

Tutkimuksissa ei ole raportoitu elossaoloaikaan liittyviä tietoja. Tiettävästi tähän mennessä tutkimuspotilaista yksikään ei ole kuollut.

### **Vaikutuksista terveyteen liittyvään elämänlaatuun saatavilla rajoitetusti tietoja**

Tuloksia muutoksista terveyteen liittyvään elämänlaatuun on raportoitu ainoastaan 48 hoitoviikon jälkeen, jolloin tulokset olivat suotuisat. Tietoja tämän jälkeisistä ajankohdista ei tiettävästi ole saatavilla.

### **Tehoon ja turvallisuuteen liittyviä tietoja ≤ 2-vuotiaiden hoidosta kertyy meneillään olevasta tutkimuksesta**

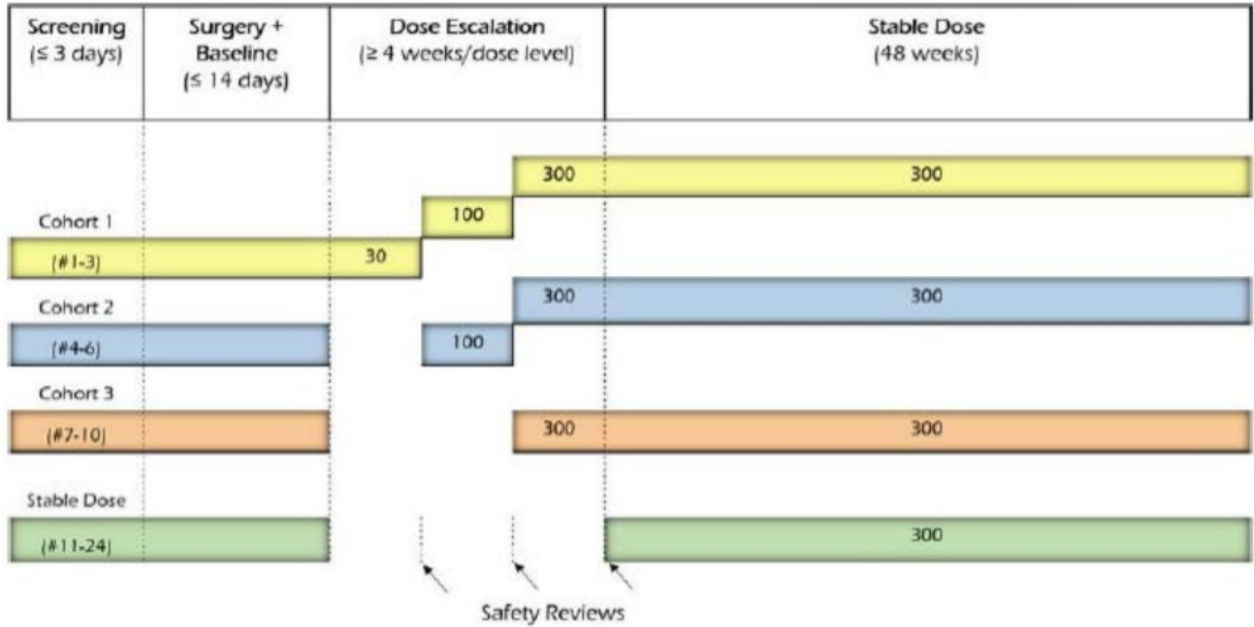
Tällä hetkellä käynnissä on 190-203-tutkimus, jossa serliponaasi alfaa saa kaksi 2-vuotiaasta potilasta. Tällä hetkellä tietoja tästä tutkimuksesta on julkaistu abstraktissa, jossa 2-vuotiaat potilaat ovat saaneet serliponaasi alfaa vähintään kahdeksan annosta. Tähän mennessä kertyneet tulokset tehosta ja turvallisuudesta ovat olleet samansuuntaisia kuin vanhemmillakin potilailla.

# Lähteet

1. Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, Simonati A, Williams R. NCL diseases - clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(11):1801-6.
2. EMA. Valmisteyhteenveto Brineura. 2017.
3. Nickel M, Simonati A, Jacoby D, Lezius S, Kilian D, Van de Graaf B, et al. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(8):582-90.
4. Haltia M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62(1):1-13.
5. Uvebrant P, Hagberg B. Neuronal ceroid lipofuscinoses in Scandinavia. Epidemiology and clinical pictures. *Neuropediatrics*. 1997;28(1):6-8.
6. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, et al. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1898-907.
7. EMA. EPAR Brineura. 2017.
8. Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, Goebel HH, et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet*. 2002;112(4):347-54.
9. Schulz A, Specchio N, Gissen P, de los Reyes E, Bondade S, Slasor P, et al. Persistent treatment effect of cerliponase alfa in children with CLN2 disease: A >4 year update from an ongoing multicenter extension study. 16th Annual World Symposium; Orlando, FL2020.
10. Schulz A, Specchio N, Gissen P, de los Reyes E, Slasor P, Jacoby D. Persistent treatment effect of cerliponase alfa in children with CLN2 disease: A > 4 year update from an ongoing multicenter extension study (Abstract). *Molecular Genetics and Metabolism*. 2020;129(2):S145.
11. Schulz A, de los Reyes E, Specchio N, Gissen P, Cahan H, Slasor P, et al. Cerliponase alfa for the treatment of CLN2 disease in an expanded patient cohort including children younger than three years: Interim results from an ongoing clinical study. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2020;129(2):S145.

# Liitteet

**Liite 1.** 190-201-tutkimuksen kulku (EPAR Brineura (7)).



**Liite 2.** 190-201-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteet (6).

Ominaisuus	Potilaat (n=24)
<b>Ikä tutkimuksen alkaessa (kk)</b>	
Keskiarvo (keskihajonta)	60 (15)
Mediaani (vaihteluväli)	58 (40–108)
<b>Sukupuoli, n (%)</b>	
Mies	9 (38)
Nainen	15 (62)
<b>CLN2 ML -arviointiasteikon pisteet</b>	
Keskiarvo (keskihajonta)	3,7 (1,0)
6 pistettä	2 (8)
5 pistettä	2 (8)
4 pistettä	7 (29)
3 pistettä	13 (54)
2 pistettä	0
1 piste	0
<b>Genotyyppi, n (%)</b>	
Kaksi yleistä alleelia <sup>a</sup>	9 (38)
Yksi yleinen ja yksi ei-yleinen alleeli	8 (33)
Kaksi ei-yleistä alleelia	7 (29)

<sup>a</sup> Kaksi yleistä alleelia ovat c.622C→T ja c.509-1G→C.



### **Liite 3.** Tutkimusten 190-201 ja 190-202 sisäänotto- ja poissulkukriteerit (7).

#### **Inclusion Criteria**

Patients were recruited in the trial if they complied with the following:

- Had a diagnosis of CLN2 disease determined by TPP1 enzyme activity (dried blood spot) available at study entry.
- Had early-to-moderate disease progression documented by a score of 3-6 on the ML scale, with a score of at least 1 in each of the motor and language domains
- Seizures and concomitant seizure medications were stable in the judgment of the investigator

#### **Exclusion Criteria**

Patients who met any of the following exclusion criteria were not eligible to participate in the study:

- Were less than 3 years old at enrolment
- Were 16 years old or older at enrolment
- Had another inherited neurologic disease,
- Had another neurological illness that may have caused cognitive decline (e.g., trauma, meningitis, haemorrhage) before study entry
- Required ventilation support, except for non-invasive support at night
- Had received stem cell, gene therapy, or ERT for CLN2 disease
- Had contraindications for neurosurgery or MRI scans
- Had generalized motor status epilepticus within 4 weeks before the First Dose visit, taking care that status epilepticus was on clinical examination and not only EEG (enrollment could be postponed)
- Had severe infection (e.g., pneumonia, pyelonephritis, or meningitis) within 4 weeks before the First Dose visit (enrolment may be postponed)
- Were prone to complications from intraventricular drug administration, including patients with hydrocephalus or ventricular shunts
- Had known hypersensitivity to any of the components of BMN 190
- Had received any investigational medication within 30 days before the first infusion of study drug or was scheduled to receive any investigational drug other than BMN 190 during the course of the study
- Had a medical condition or extenuating circumstance that, in the opinion of the investigator, might compromise the subject's ability to comply with the protocol required testing or procedures or compromise the subject's well-being, safety, or clinical interpretability

**Liite 4.** Meneillään olevat tutkimukset koskien serliponaasi alfaa.

Tutkimus (NCT)	Tyyppi	Lisätietoja
190-203 (NCT02678689)	Faasi 2	Faasin 2, avoin monikeskustutkimus, jossa serliponaasi alfan turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa tutkitaan verrattuna luonnolliseen historialliseen kontrollikohorttiin lapsilla syntymästä 18 vuoden ikään
190-501 (NCT04476862)	Havainnoiva tutkimus	Serliponaasi alfan pitkän ajan turvallisuus (10 vuotta) CLN2-taudia sairastavilla potilailla USA:ssa.
190-502 (NCT02963350)	Expanded access <sup>a</sup>	Avoin "expanded access" -asetelma, jossa kerätään lisätietoa serliponaasi alfan turvallisuudesta ja siedettävyydestä CLN2-tautia sairastavilta.
NCT03862274	Havainnoiva tutkimus	Tutkimuksen tavoitteena on validoida standardoidut arviointimenetelmät, joilla voidaan arvioida vakiintunutta hoitokäytäntöä (standard of care).
DEM-CHILD2020 (NCT04613089)	Havainnoiva tutkimus	DEM-CHILD-tietokannassa olevien kaikäntyyppisiä neuronaalista lipofuskinosia sairastavien potilaiden taudin eteneminen ja tärkeimpien oireiden tutkiminen. CLN2-taudin historiallisen kohortin tuloksia verrataan serliponaasi alfaa saaneisiin potilaisiin.

<sup>a</sup> A way for patients with serious diseases or conditions who cannot participate in a clinical trial to gain access to a medical product that has not been approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA). Also called compassionate use.