

Kommentteja FIMEA:n 19.9.2017 julkaisemaan raporttiin ”NUSINERSEENI SPINAALISEN LIHASATROFIAN HOIDOSSA ”

Kommenttien kirjoittajina ja allekirjoittajina on joukko SMA:ta sairastavien lasten vanhempia ja SMA:ta sairastavia aikuisia. Myös Lihastautiliitto ry tukee kommenttejamme, mistä osoituksena Lihastautiliiton toiminnanjohtajan allekirjoitus.

Toivomme, että kommenttimme julkaistaisiin FIMEA:n arviointiraportin liitteenä tai tuotaisiin jotenkin muuten esiin raportin yhteydessä.

Pitkistä maantieteellisistä etäisyyksistä johtuen emme ole keränneet allekirjoittaneilta käsinkirjoitettuja allekirjoituksia, mutta halutessanne voimme toimittaa kaikkien allekirjoittaneiden yhteystiedot allekirjoitusten oikeellisuuden vakuudeksi.

1. Sivut 22-23: Miksi budjettivaikutusta arvioidaan mallilla, jossa vain n. neljännes tämänhetkisistä SMA-potilaista ja 80 % uusista tapauksista kuuluisi hoidon piiriin. Mihin tämä perustuu? Arvioiko FIMEA EMA:n arvion vastaisesti, että lääkkeen riski-hyötysuhde ei jollain potilasryhmällä olisi edullinen? Vai arvioiko FIMEA, että lääkkeen vaikuttavuus olisi vähäinen suurimmalle osalle potilaista? Tämäkin olisi voimakkaassa ristiriidassa EMA:n arvion kanssa.
2. FIMEA viittaa raportissaan useasti Euroopan lääkevirasto EMA:n nusinerseenin arviointiraporttiin http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004312/WC500229706.pdf. FIMEA:n raportissa ei kuitenkaan tuoda esiin EMA:n raportin tärkeintä sisältöä, eli sen lopputulemaa: Lääkkeen käytön riski-hyötysuhde on kaikille SMA-tyypeille ja kaiken ikäisille SMA-potilaille suotuisa. Tämä lopputulema löytyy EMA:n raportin viimeisestä kappaleesta ”Recommendations”.
3. EMA:n ja FIMEA:n yhteenvedoja vertaamalla voi todeta, että FIMEA:n tulkinta kliinisen tehokkuuden näytöstä on pessimistisempi kuin EMA:n. Miksi ylipäätään FIMEA:n pitää tehdä oma versionsa tehokkuuden ja turvallisuuden tulkinnoista? Eikö EMA:lla ole parhaat resurssit tällaisten arvioiden tekemiseksi? Kliininen tehokkuus ja lääkkeen turvallisuus eivät ole maasta riippuvia asioita. Olisi tärkeää ja oikeudenmukaista, että hoitolinjauksien tekijät tutustuisivat ennen kaikkea EMA:n arviointiraporttiin arvioidessaan lääkkeen tehoa eri potilasryhmissä.
4. Tätä kirjoittaessamme kolme Euroopan maata, Italia, Saksa ja Ranska, ovat jo tehneet päätöksen nusinerseenin hoitolinjauksista (Ranska tosin toistaiseksi tilapäisellä statuksella). Kaikissa kolmessa maassa on päätetty korvata hoito kaiken ikäisille SMA-potilaille SMA-tyypeissä 1, 2 ja 3. Miten FIMEA on voinut päätyä näin paljon rajoittuneempaan (neljännes tämänhetkisistä potilaista) arvioon aivan samasta aineistosta kuin näillä em. mailla oli käytössä? Vai onko Suomessa kenties käytössä eri etiikkakäsitys kuin näissä maissa? Tietoa

em. maiden tilanteista nusinerseenin suhteen: Saksa: <http://www.initiative-sma.de/therapie/2266/> Ranska: <https://www.afm-telethon.fr/actualites/sma-nusinersen-spinraza-pris-charge-france-dans-cadre-dispositif-post-atu-100762> Italia: <https://www.treatsma.uk/2017/09/spinraza-will-be-offered-in-italy-to-all-with-sma/>.

5. Sivut 22-23: Budjettivaikutusmalli, jossa vain n. neljännes tämänhetkisistä SMA-potilaista kuuluisi hoidon piiriin on terveydenhuoltolain 7a-pykälän vastainen. Ko. pykälän mukaan terveydenhuollon palveluvalikoiman ulkopuolelle voidaan jättää hoito, jonka vaikuttavuus on vähäinen JA jonka aiheuttamat kustannukset ovat kohtuuttomat. Tämän mukaan jos hoidon vaikuttavuus ei ole vähäinen, ei sitä voida jättää palveluvalikoiman ulkopuolelle. Nusinerseenin vaikuttavuutta ei voida millään pitää vähäisenä - ainakaan kolmella neljäsosalla tämänhetkisistä SMA-potilaista. Olisiko Saksa, Ranska ja Italia ottaneet lääkkeen palveluvalikoimaansa kaikille potilasryhmille jos lääkkeen vaikutus olisi vähäinen? Euroopan lääkeviranomaisen EMA kirjoittaa nusinerseenin arviointiraportissaan lääkkeen vaikuttavuudesta kappaleessa 2.5.3. *Conclusions on the clinical efficacy*: "Taken together, these data demonstrate consistently that nusinersen has produced meaningful benefits across a broad range of SMA phenotypes. The consistency among the various key clinically meaningful endpoints, each of which provide independent measures central to the pathology of SMA, support significant efficacy in both pre-symptomatic and symptomatic subjects and across infantileonset and later-onset SMA."
6. Sivu 3, *Kliininen asiantuntija*: Raportissa oli vain yksi kliininen asiantuntija. Mielestämme näin vakavaa ja kauaskantoista asiaa ei voi jättää vain yhden henkilön tulkinnan varaan, vaikka hän olisi kuinka arvostettu. Esimerkiksi Ranskassa, Saksassa ja Italiassa on päädytty aivan erilaisiin hoitolinjauksiin kuin mitä tässä FIMEA:n raportissa esitetään – täysin saman aineiston pohjalta. Sillä, kuka asiaa arvioi ja tulkitsee on valtava merkitys lopputulemaan.
7. Onko varmaa, että kappaleiden 2 ja 3 sisältöön tai kliinisen asiantuntijan lääketieteellisiin lausuntoihin ei ole vaikuttanut taloudelliset seikat? Ovatko rajapinnat olleet kliinisen asiantuntijan ja FIMEA:n välillä selvät, niin että kliininen asiantuntija keskittyy pelkästään terveyshyöty-riski -suhteen arvioimiseen kussakin potilasryhmässä, mutta ei ota huomioon hoidon hintaa. Lääkkeen hinnan vaikutukset tulisivat nähdäksemme näkyä vain raportin kappaleessa 4: *Kustannukset*.
8. FIMEA:n raportissa todetaan, että lääkettä ei ole tutkittu satunnaistetussa tutkimusasetelmassa yli 9-vuotiailla potilailla. Raportissa mainitaan 2-17-vuotiailla potilailla tehty tutkimus, mutta todetaan että sitä ei raportissa käsitellä, koska tutkimus oli pienehkö ja vertailuryhmätön. EMA on tämänkin tutkimuksen (CS2 ja CS12) raporttiinsa sisällyttänyt ja käyttää myös sen tuloksia lääkkeen kliinistä tehokkuutta arvioidessaan. Tämä tutkimus on EMA:n raportissa tärkeässä roolissa, koska se osaltaan mahdollistaa sen, että riski-hyöty-suhteen voidaan arvioida olevan suotuisa kaikille potilasryhmille. Tämän tutkimuksen pois jättäminen antaa aivan erilaisen kuvan lääkkeen kliinisen tehon näytöstä vanhemmissa potilasryhmissä. On outoa, tai kenties tarkoitushakuista, että tämä tutkimus on jätetty FIMEA:n raportin ulkopuolelle.
9. EMA:n raporttiin sisällytetty, mutta FIMEA:n raportista pois jätetty tutkimus on 3 vuotta kestänyt 28 potilaan tutkimus (CS2 ja CS12). Ko. tutkimus oli tulokseltaan vähintään yhtä

lupaava kuin vertailuryhmälliset nuoremmilla potilailla tehdyt suuremmat tutkimukset. CS2 ja CS12 on raportoitu valmisteyhteenvedossa:

[http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004312/WC500229704.pdf)

[Product_Information/human/004312/WC500229704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004312/WC500229704.pdf). Tuloksista todetaan sanallisesti: ”Potilaita arvioitiin 3 vuoden hoitajakson ajan. Tyypin II SMA:ta sairastavilla todettiin jatkuvaa parantumista ilman tasannevaiheita”, sekä edelleen ”Kaksi aiemmin itsenäiseen kävelyyn kykenemätöntä potilasta (tyyppi III) saavutti itsenäisen kävelykyvyn, ja yksi aiemmin kävelykyvytön potilas (tyyppi II) saavutti itsenäisen kävelykyvyn.”. Voidaanko nyt pitää todennäköisempänä sitä, että A) lääke toimi myös tässä potilasryhmässä, vai että B) kokeen hyvät tulokset selittyvät lumevaikutuksella tai jollain muulla lääkkeestä riippumattomalla syyllä? Ilman nuoremmilla potilailla tehtyjä menestyksekkäitä vertailuryhmällisiä kokeita olisi näitä muita syitä vielä voinut epäillä, mutta kokonaisuus huomioon ottaen on lähes itsestäänselvää, että lääke toimii suotuisasti myös näillä vanhemmilla potilailla. Vielä voidaan lisätä, että lihastauti ei liene kaikkein otollisinta maaperää lumevaikutuksille.

10. Sivun 12, *Nusinerseenin vaikutuksia koskevat tutkimukset*: ”Nusinerseenin myyntilupa Euroopassa perustuu pääasiassa kahteen satunnaistettuun faasin III tutkimukseen (ENDEAR ja CHERISH) [...] Lisäksi myyntilupa-arvioinnissa hyödynnettiin avoimia tutkimuksia (esim. NURTURE), joissa oli mukana geneettisen SMA-diagnoosin saaneita toistaiseksi oireettomia vauvoja ja lapsia.”. EMA:n raportin mukaan tehokkuutta arvioidessa on kuitenkin käytetty myös vanhemmille oireellisille lapsille (2-18 v.) tehtyjä tutkimuksia: ”2.5 *Clinical efficacy*: Efficacy results from studies in symptomatic patients (2 in subjects with infantile-onset and 4 in subjects with later-onset) and a study in pre-symptomatic patients are used to support the claim of efficacy.” Fimean kuvaus EMA:n lääkkeen tehon arviointiin käyttämistä tutkimuksista on väärin. Sen mukaan EMA olisi huomionnut kahden vertaisryhmällisen tutkimuksen lisäksi vain oireettomille potilaille tehtyjä tutkimuksia. Tässä FIMEA:n raportin kappaleessa ei pelkästään jätetä vanhemmille lapsille tehtyä tutkimusta huomioimatta, mutta vieläpä virheellisesti esitetään että EMA:kin olisi tehnyt niin.
11. FIMEA ei budjettivaikutusmallissa perustele mitenkään sitä, miksi vain n. neljännes tämänhetkisistä SMA-potilaista hoidettaisiin, eikä sitä miten ja millä perusteilla nämä potilaat valittaisiin. Arvaamme, että rajauksen taustalla saattaisi olla 9 vuoden maksimi-ikä, mikä oli vanhimman satunnaistettuun tutkimukseen osallistuneen lapsen ikä. Tällainen raja ei kuitenkaan olisi mitenkään tieteellisesti tai loogisesti perusteltavissa vaan enemmänkin sattuman määräämä. Perustelemme tätä esimerkiksi: jos kokeen 126 osallistujasta olisi vaihdettu 1 lapsi vaikkapa 47-vuotiaaseen aikuiseen, olisi kokeen tulos ollut mitä todennäköisimmin edelleen suotuisa. Tulkittaisiinko tällöin, että lääke on tehokas kaikille alle 47-vuotiaille? Jotta kokeesta voitaisiin päätellä ikäraja, jonka yläpuolella lääke ei enää olisi tilastollisesti tehokas, täytyisi sen perusteena olla ikä-tehokkuus-jakauma-analyysi. Tällaisesta aineistosta voisi sitten luotettavasti nähdä näyttääkö lääkkeen teho hiipuvan jotain tiettyä ikää lähestyttäessä. Käsittääksemme tällaista analyysia ei ole kuitenkaan tehty.

12. Sivun 11, *Nusinerseeni ja sen käyttöaihe*: Cherish-tutkimuksen mediaani-ikä screening-vaiheessa todetaan olevan valmisteyhteenvedon mukaan 3 vuotta. Sivun 12 taulukosta käy kuitenkin ilmi, että tämä mediaani-ikä oli lähempänä neljää vuotta, ja nusinerseenia saaneissa ryhmässä 4,0 vuotta.
13. FIMEA:n ilmeisesti kaipaamaa vertaisryhmäkontrolloitua tutkimustietoa ei vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla tulla milloinkaan saamaan. Ainoa tapa varmistua lääkkeen toimivuudesta tai toimimattomuudesta on alkaa hoitaa potilaita näiden jo tehtyjen suotuisien tutkimusten perusteella EMA:n arvion mukaisesti. Vai onko FIMEA:n kustannusarvion takana kenties ajatus, että Suomi antaa muiden maiden hoitaa näitä vanhempia potilaita ja kerätä hoitotuloksia? Näin Suomi varmistaisi, ettei rahaa ainakaan mene hukkaan. Tämä ei olisi eettistä potilaita kohtaan eikä vastuullista kansainvälisessä yhteisössä.
14. Sivun 21, *Yhteenveto*: ”Nusinerseeni-hoidon vaikutukset ovat suotuisat lumeeseen verrattuna, mutta vaikutuksia ei tunneta pitkällä aikavälillä.”. Tilanne on sama kaikille uusille lääkkeille. Jos pitkän aikavälin tutkimusten puute on este lääkkeen käyttöön, ei ikinä voida ottaa mitään uutta lääkettä käyttöön. Lisäksi on huomionarvoista, että nusinerseenilla on kuitenkin tehty pidempi 3 vuotta tehty tutkimus (CS2 ja CS12), joten pitkän aikavälin vaikutuksista on edes jotain tietoa.
15. Sivun 23, *Budjettivaikutusmallin kuvaus*: ”SMA2- ja SMA3-potilaista 57 % arvioitiin hyötyvän hoidosta, ja muilla potilailla (43 %) hoidon arvioitiin keskeytyvän ensimmäisen hoitovuoden jälkeen. 57 % on niiden nusinerseeni-hoitoa saaneiden potilaiden osuus CHERISH-tutkimuksessa, joilla toimintakyky (HFMSE-tulos) parantui vähintään 3 pistettä”. Tämä antaa ymmärtää, että jos potilaan toimintakyky ei parane 3:lla pisteellä 15 kuukauden aikana, todetaan että hoito ei tehoa ja voidaan näin lopettaa. Kysymys on etenevästä sairaudesta, jonka luonnollisesta etenemisestä saadaan arvio saman CHERISH-tutkimuksen kontrolliryhmän HFMSE-tuloksen kehityksestä: potilaiden toimintakyky heikkeni n. 2 pistettä 15 kuukauden aikana. Jos nyt jollain hoidettavalla potilaalla vuoden aikana toimintakyky nousisi vaikka 2 pistettä, ei siitä ainakaan voisi kukaan tehdä kovin hyvin perusteltua päätelmää että hoito ei toimi. Mielestämme kolmen pisteen raja tarkoittaa sitä, että voidaan olla aivan täysin varmoja että tämän potilaan kohdalla se ei selity enää millään muulla kuin lääkkeen toimivuudella. Mutta pitäisi määritellä myös toinen alempi raja, jonka jälkeen voidaan hyvällä omallatunnolla todeta että hoito ei näytä toimivan. Sen rajan ei mielestämme kuuluisi olla ainakaan korkeampi kuin 0 pistettä, koska jo sairauden etenemisen pysäyttäminen olisi potilaalle huippuonnistuminen. Lisäksi, kuinka usein tätä 3 pisteen rajaa tarkasteltaisiin? Pitäisikö sen ylittyä joka ainoalla 15 kuukauden jaksolla elämän loppuun asti? Kuuluuko hoitoa jatkaa niin kauan kunnes ollaan aivan varmoja että lääke ei toimi vai vain niin kauan kun ollaan täysin varmoja että lääke jatkuvasti toimii?
16. Sivun 23, *Potilasmäärien arviointi*: FIMEA on arvioinut potilasmääriä ilmeisesti kirjallisuudesta haetuilla ilmaantuvuus- ja esiintyvyyssluvuilla SMA-tyypeittäin Suomessa. Nämä luvut eivät vastaa käsitystämme yleisesti SMA:sta esitettyihin tietoihin. Fimean mukaan esim. SMA3:n ilmaantuvuus olisi suurempi kuin SMA2:n, minkä kaikki SMA:sta perillä olevat tietävät olevan väärin. Parempi ja luotettavampi lähde näihin tietoihin olisi ollut yksinkertaisesti EMA:n nusinerseeni-arviointiraportti, jossa sivulla 7 kerrotaan SMA:n

ilmaantuvuuden olevan n. 8.5-9.3 / 100000 syntymää ja sivulla 10 mainitaan SMA1:n, SMA2:n ja SMA3:n ilmaantuvuuksien olevan 58%, 29% ja 13% kaikista SMA-tapauksista. Nämä luvut ovat sopusoinnussa esimerkiksi amerikkalaisen SMA Foundationin esittämien ilmaantuvuus- ja esiintyvyytlukujen kanssa <http://www.smafoundation.org/wp-content/uploads/2012/03/SMA-Overview.pdf>.

17. Arviointiraportin sisältämä budjettivaikutusmallin pohjana on skenaario, jossa vain n. 25 % tämänhetkisistä SMA-potilaista kuuluisi hoidon piiriin. Miksei budjettivaikutusta arvioitaessa ole esitetty useampaa skenaariota, joissa hoidon piiriin kuuluisi esim. A) 100 % tämänhetkisistä SMA-potilaista B) 75 % tämänhetkisistä SMA-potilaista C) 50 % tämänhetkisistä SMA-potilaista ja D) 25 % tämänhetkisistä SMA-potilaista? Tällöin hoitolinjauksia suositteleva elin (PALKO) saisi kattavan tiedon päätöksenteon pohjaksi. Kun FIMEA arviossaan esittää vain yhtä mallia, on vaarana että tämä samalla tulkitaan vahvaksi ehdotukseksi hoitolinjaussuosituksista. Tämä kai ei kuulu FIMEA:n arviointiraportin eikä FIMEA:nkaan tehtäviin.
18. Arviointiraportin julkaisu-uutinen FIMEA:n nettisivuilla <https://www.fimea.fi/-/nusinerseenin-hoidolliset-ja-taloudelliset-vaikutukset-lihasrappeumataudin-hoidossa> sisälsi lauseen: ”Leikki-ikäisillä tyyppin 2 tai 3 SMA-tautia sairastavilla lapsilla vaikutukset näkyvät lähinnä toimintakyvyn paranemisena.”. Tämä on rohkea lause, joka perustuu puhtaasti arvaukseen. SMA1-tautimuodossa lääkkeen on tutkimuksissa havaittu pidentävän potilaiden elinikää. SMA2:ssa potilaiden elinikä on myös rajusti lyhentynyt normaalipopulaatioon nähden, mutta koska eliniän odote on kymmeniä vuosia, ei lääkkeen vaikutusta eliniän pituuteen voida saada esille lyhyissä kliinisissä kokeissa. Geenivirhe, lääkkeen vaikutusmekanismi, ja potilaiden kuolinsyyt ovat SMA1:ssä ja SMA2:ssa aivan samat. Tuntuisi hyvin todennäköiseltä, että tämä sama elinikää pidentävä vaikutus nähdään myös SMA2-potilailla. EMA toteaaakin nusinerseeni-arviointiraportissaan kappaleessa 3.3. *Uncertainties and limitations about favourable effects*: ”As it is expected that this drug may increase the survival of a significant part of the SMA population...”. Tätä voitaneen pitää viittauksena, että elinkaaren uskotaan pidentyvän myös SMA2-potilaissa. Tämä asia olisi ollut aiheellista mainita myös FIMEA:n raportissa, esimerkiksi kappaleessa 3.8 *Pohdinta*.

Allekirjoittavat 5. lokakuuta 2017:

SMA2-pojan vanhemmat,

SMA2-pojan äiti,

, SMA3,

SMA2,

SMA2-pojan äiti,

SMA2-pojan isä,

, SMA2,

SMA2-tytön vanhemmat,

SMA2-tytön vanhemmat,

SMA2-pojan isä,

SMA2-tytön vanhemmat,

SMA3,

SMA2,

SMA2 pojan äiti,

SMA2 pojan isä,

SMA2 pojan äiti,

SMA2-poikien isä,

SMA2,

SMA2,

SMA2-pojan vanhemmat

SMA3-pojan vanhemmat,

SMA2,

SMA2,

SMA2-pojan vanhemmat,

SMA3,

SMA2-tytön vanhemmat.

SMA3, I

SMA 3,

SMA2,

SMA2.

SMA2,

SMA2,

SMA3-pojan vanhemmat.

Leena Nissilä, Lihastautiliiton toiminnanjohtaja