



04.09.2019

**TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS NRO 22/2019
TOIMIKAUSI 2017-2020**

Aika 4.9.2019 klo 12.00-16.00
Paikka Helsinki, kh. Aleksanteri, Kirkkokatu 12
Osallistujat x Päivi Sillanaukee, puheenjohtaja, STM

Jäsenet

x Kirsi Varhila, varapj, (-15.00, k. 1-10)

x Pekka Rissanen, varapj
x Risto Heikkinen, varapj.
- Janne Leinonen
x Juha Koivisto
x Päivi Koivuranta
x Vesa Kiviniemi

x Taina Remes-Lyly
x Miia Turpeinen (etä)
x Pekka Mäntyselkä
- Kari-Matti Hiltunen
- Katri Vehviläinen-Julkunen,
x Mirva Lohiniva-Kerkelä (etä)
x Sirkku Pikkujämsä (etä)
(pois 13.15-14.05, k. 5-7)
x Jarmo Koski(etä)

Pysyvä sihteeristö

x Ilona Autti-Rämö, pääsihteeri
- Anne Arvonen, erityisasiantuntija
x Reima Palonen, erityisasiantuntija
x Sari Koskinen, erityisasiantuntija
x Sinikka Sihvo, erityisasiantuntija

Asiantuntijat

x Riitta Aejmelaeus
x Marjukka Mäkelä
x Lauri Pelkonen
x Jorma Komulainen
- Liisa-Maria Voipio-Pulkki
x Antti Malmivaara
- Timo Keistinen

Varajäsenet

x Liisa Siika-aho (15.00-16.00,
k.11-18)

- Marja Blom
- Tarja Holli
x Kirsi Vainiemi (-15.30)
- Pia Maria Jonsson
- Tuula Kock
x Kari Punnonen (etä, -14.15,
k.1-8)

x Olli-Pekka Lappalainen
- Markku Mäkijärvi
- Sari Mäkinen
- Ilkka Kantola
- Minna Kaila
- Samuli Saarni,
- Leena Turpeinen

x Matias Lahti (etä)



1. Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisten kokousten pöytäkirjat

Todettiin kokouksen osallistujat ja päätösvaltaisuus.

Merkittiin tiedoksi, että edellisten kokousten pöytäkirjat on allekirjoitettu, mutta ne eivät ole vielä saapuneet STM:ään. Kesäkuun allekirjoitetut pöytäkirjat lähetetään neuvostolle tiedoksi sähköpostitse.

Lääkejaosto

2. Daratumumabi yhdistelmänä (D-VMP) ja ylläpitohoitona äskettäin diagnosoidun multippelin myelooman hoidossa. Liite 2a-b *Ilona Autti-Rämö*

Suositus on ollut kommentoitavana Ota Kantaa -palvelussa. Autti-Rämö esitteli saadun kommentin ja lääkejaoston esityksen sen huomioimisesta suosituksessa.

Suositus perustuu Fimean raporttiin

https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/KAI+3+2019_Daratumumabi-yhdistelm%C3%A4hoito+%28D-VMP%29+%C3%A4skett%C3%A4in+diagnosoidun+multippelin+myelooman+hoidossa.pdf/0650360f-4021-8d14-680f-88affb0cc50c?t=1554975374755

Päätös: Hyväksyttiin suositus ja tiivistelmä.

3. Nusinereeni hoidon jatkohoitokriteerit, Liite 3 a-c *Ilona Autti-Rämö*

Suositus on ollut Ota Kantaa -palvelussa. Autti-Rämö esitti yhteenvedon saaduista kommentteista ja niiden pohjalta lääkejaoston valmisteleman muokatun suosituksen 3a, valmistelumuistion 3b sekä tiivistelmän 3c.

Päätös: Hyväksyttiin suositus, valmistelumuistio ja tiivistelmä.

4. Nivolumumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito munaissyövän ensilinjan hoidossa, *Sinikka Sihvo*

Lääkejaoston ehdotuksen mukaan hoito ei kuulu palveluvalikoimaan tutkimustulosten epävarmuuksien ja korkeiden kustannusten takia.

Suositusluonnos perustuu Fimean raportteihin:

https://www.fimea.fi/documents/160140/1188389/KAI+6+2019+Nivolumabin+ja+ipilimumabin+yhdistelm%C3%A4hoito+munuaiskarsinoma_fimea.pdf/8efd194a-599f-a17d-bc51-d8ceba7fa880?t=1560324213760

<https://www.fimea.fi/documents/160140/0/T%C3%A4ydent%C3%A4v%C3%A4+liite+arviointiraporttiin.pdf/6c80e292-9a2f-b75a-ac13-506876799111?t=1565788425133>.



<https://www.fimea.fi/documents/160140/0/T%C3%A4ydent%C3%A4v%C3%A4+liite+arviointiraporttiin.pdf/6c80e292-9a2f-b75a-ac13-506876799111?t=1565788425133>.

Todettiin, että tarvitaan lisää tutkimustietoa nivolumabi+ipilimumabi yhdistelmähoidon vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta nivolumabi-moniterapiaan verrattuna, kuten Euroopan lääkintäviranomainen EMA on edellyttänyt.

Päätös: Viimeistellään suositusluonnos saatujen kommenttien pohjalta ennen Ota Kantaa -palveluun viemistä. Käsitellään uudelleen Palveluvalikoimaneuvostossa Ota Kantaa-palvelun kommentointikierroksen jälkeen.

Sirkku Pikkujämsä poistui tilapäisesti kohdan 4. käsittelyn jälkeen.

5. Tisagenlekleuseeli (Kymriah) B-solulymfooman hoidossa, *Sinikka Sihvo*

Tisagenlekleuseeli -suositus oli Ota Kantaa -palvelussa kommentoitavana maaliskuussa 2019. Palveluvalikoimaneuvosto palautti sen 14.5.2019 jatkovalmisteluun. Lääkejaosto on päättänyt hoidon vaikuttavuutta koskevan tiedon epävarmuuden ja korkeiden kustannusten vuoksi ehdottamaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajaavaa suositusta.

Suositusluonnos perustuu Fimean raportteihin, https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Tiivistelm%C3%A4+arvioinnista_Kymriah_Diffuusin+suurisoluisen+B-solulymfooman+hoidossa.pdf/f9b7bb81-7f03-eb01-8a18-ed030582338e?t=1548835583861.

<https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+17+2018+Tisagenlekleuseeli+%28Kymriah%29+diffuusin+suurisoluisen+B-solulymfooman+hoidossa.pdf/ac0be01c-4834-e5b3-b843-b1a963acd78c?t=1543920444608>.

Päätös: Hyväksyttiin suositusluonnos Ota Kantaa -palveluun vietäväksi.

6. Aksikabtageenisiloleuseeli (Yescarta) B-solulymfooman hoidossa, *Sinikka Sihvo*

Aksikabtageenisiloleuseeli-suositus oli Ota Kantaa-palvelussa kommentoitavana maaliskuussa 2019. Palko palautti suosituksen 14.5.2019 jatkovalmisteluun. Lääkejaosto on päättänyt hoidon vaikuttavuutta koskevan tiedon epävarmuuden ja korkeiden kustannusten vuoksi ehdottamaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajaavaa suositusta.

Suositusluonnos perustuu Fimean raportteihin: https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Tiivistelm%C3%A4+arvioinnista_Yescarta+%28aksikabtageenisiloleuseeli%29+aikuisten+suurisoluisen+B-solulymfoomien+hoidossa.pdf/091eb610-6f9d-fb17-9fc2-31d2aad7cf8d?t=1548835497250.



<https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+16+2018+Ak-sikabtagenisiloleuseeli+%28Yescarta%29+aikuisten+suurisoluisten+B-solulymfoomien+hoidossa.pdf/9437de37-4d09-3b93-9c98-5981473a6b6b?t=1543920447618>.

Päätös: Hyväksyttiin suositusluonnos Ota Kantaa -palveluun vietäväksi.

7. Atetsolitsumabi levinneen keuhkosityövän hoidossa, *Reima Palonen*

Kyseessä on FINOSE-yhteistyössä (pohjoismaisessa lääkearviointiyhteistyössä) tehty arviointi, johon Fimea on osallistunut. On tullut ilmi, että atetsolitsumabi-lääke ei ole eikä tämän hetkisen tiedon mukaan ole tulossakaan Suomessa käyttöön levinneen keuhkosityövän hoidossa, joten tässä vaiheessa ei ole tarpeen tehdä suositusta. Lääkejaosto katsoi, että Kansallinen HTA-koordinaatioyksikkö FINCCHTA voisi halutessaan arvioida lääkehoidon käyttöön-oton, jos tilanne muuttuu.

Palkon 15.3.2018 hyväksytyssä prosessikuvauksessa todetaan, että sen tavoitteena on laatia suositus kaikista Fimean arvioimista sairaalalääkkeistä. Katsottiin, että FINOSE-yhteisarvioinnit voidaan rinnastaa Fimean omiin arviointeihin, joten niihin sovelletaan samaa periaatetta.

<https://www.fimea.fi/documents/160140/5743446/Tecentriq+FINOSE+report+final+version.pdf/7b5a5310-654d-6495-0587-25623796e275?t=1561632933640>

Tietoa FINOSE-yhteistyöstä:

https://www.fimea.fi/kehittaminen_ ja_hta/laakehoitojen_arviointi/finose-yhteistyö

Päätös: Päätettiin, ettei Palko aloita suositusvalmistelua atetsolitsumabista levinneen keuhkosityövän hoidossa. Päätettiin lisäksi, että myös FINOSE-yhteisarvioinnit rinnastetaan Fimean arviointeihin päätettäessä uusien suositusten valmistelun aloittamisesta.

Sirkku Pikkujämsä palasi takaisin kokoukseen kohdan 7 jälkeen.

8. Pembrolitsumabi ja aksitinibi munuaissyövän ensilinjan hoitona, *Reima Palonen ja Vesa Kiviniemi*

Kyseessä on sairaalalääkkeen (pembrolitsumabi) ja avohoitolääkkeen (aksitinibi) yhdistelmähoito. Lääkkeiden myyntiluvan haltijat ovat eri yrityksiä. Aksitinibilla ei ole käyttöaihetta munuaissyövän ensilinjan hoidossa. Fimea harkitsee, aloittaako se arviointiraportin valmistelun yhdistelmähoitosta.

Sairausvakuutuslain 6 luvun 5 §:n mukaan lääkkeelle voidaan myöntää korvattavuus enintään vahvistetun valmisteyhteenvedon ja siinä hyväksytyjen käyttöaiheiden mukaisessa laajuudessa. Tämän vuoksi aksitinibi ei voi nykyolinsäännön perusteella saada sairausvakuutuskorvattavuutta.



Todettiin, että kun yhdistelmähoidot tulevaisuudessa yleistyvät, tämän kaltaiset ongelmat todennäköisesti lisääntyvät ja niistä voi aiheutua yksittäiselle henkilölle kohtuuton taloudellinen taakka. Palko ei voi kuitenkaan asian ratkaisuun vaikuttaa, vaan se tulee huomioida tulevissa lainsäädännön uudistuksissa.

Palkon tehtävänä on ottaa kantaa julkisesti rahoitettujen terveystalveluiden sisältöön. Koska yksittäisellä potilaalla ei tällä hetkellä ole mahdollisuutta saada aksitinibia osana julkisesti rahoitettuja terveystalveluita, katsottiin, ettei Palkon olisi perusteltua ottaa pembrolitsumabin ja aksitinibin yhdistelmähoitoa käsiteltäväksi, vaikka Fimea tekisikin siitä arvioinnin.

Päätös: Päätettiin, ettei Palko katso perustelluksi nykylainsäädännön voimassa ollessa aloittaa suositusvalmistelua pembrolitsumabin ja aksitinibin yhdistelmähoidosta munuaissyövän ensilinjan hoidossa.

Kari Punnonen poistui kohdan 8. käsittelyn jälkeen.

Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien jaosto

9. Välilevytyrän leikkaushoito ja sen jälkeinen kuntoutus, *Reima Palonen*

Tules-jaosto on valmistellut suositusluonnoksen Välilevytyrän pullistuman leikkaushoito ja sen jälkeinen kuntoutus. Uuden suosituksen on tältä osin tarkoitus korvata vuonna 2005 alun perin hyväksytyt yhtenäisen hoidon perusteet.

Keskustelussa tehtiin luonnokseen runsaasti muutosehdotuksia, jotka sihteeristö vie luonnokseen ennen sen julkaisemista kommentoitavaksi.

Päätös: Hyväksyttiin suositusluonnos muutoksin vietäväksi Ota kantaa –palveluun.

Suun terveydenhuolto

10. Suun terveydenhuollon jaoston nimittäminen ”Pitkälle vaurioituneiden tai lohjenneiden hampaiden korjaaminen keramiilla tai kruunuilla” -aiheen valmistelua varten, liite 10, *Sari Koskinen*

Palveluvalikoimaneuvosto hyväksyi sähköpostikokouksessaan viime kesäkuussa aihe-ehdotuksen ”Pitkälle vaurioituneiden tai lohjenneiden hampaiden korjaaminen keramiilla tai kruunuilla” ottamisen jatkovalmisteluun. Valmistelua varten tarvitaan suun terveydenhuollon jaosto. Valmistelutyössä tarvitaan erityisosaamista ko. aihe-alueelta, kokemusta hampaiden palvelujärjestelmästä sekä perusterveydenhuollon että erikoishoidon yksiköistä sekä alueellista edustavuutta.

Päätös: Hyväksyttiin esitetty kokoonpano suun terveydenhuollon jaoston kokoonpanoksi ja sovittiin, että sitä täydennetään myöhemmin 2-3 jäsenellä.

Kirsi Varhila poistui kohdan 10. käsittelyn jälkeen.



Mielenterveys- ja päihdepalvelujen jaosto

11. Kognitiivinen adaptaatio asumisen tukea tarvitsevan skitsofreniapotilaan kuntoutuksena, *Sari Koskinen*

Palko hyväksyi kesäkuussa käydyssä sähköpostikokouksessaan aihe-ehdotuksen ”Kognitiivinen adaptaatio asumisen tukea tarvitsevan skitsofreniapotilaan kuntoutuksena” otettavaksi jatkovalmisteluun. MIEPÄ-jaosto aloitti suositusvalmistelun määrittelemällä tehtävänkuvauksen, jonka yhteydessä määriteltiin PICO-asetelma. Tehtävänkuvauksen pohjalta teetetään systemaattinen kirjallisuuskatsaus.

Päätös: Ohjeistettiin MIEPÄ-jaostoa aiheen merkittävyyden kuvaamisessa ja hyväksyttiin PICO-asetelma jatkovalmistelun pohjaksi.

Seksuaaliterveyden jaosto

12. Sukupuoli-identiteetin variaatiot, *Ilona Autti-Rämö*

Autti-Rämö esitti suosituksen työstämisen aikana esiin tulleet hoitokäytäntöjen erot, joiden yhdenmukaistamiseen seksuaaliterveyden jaosto toivoi ohjeistusta.

Päätös: Todettiin, että hoitokriteerien yhdenmukaisuus tulee sopia hoitavien yksiköiden kesken.

Elintapa ja omahoito –jaosto

13. Kroonisten kansansairauksien sekundaaripreventio, *Sari Koskinen*

Kerrottiin työn etenemisestä, mm. systemaattisen kirjallisuuskatsauksen laatimisessa esiin tulleista kysymyksistä.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

Puheenjohtajien jaosto

14. Palkon käsikirja, *Reima Palonen ja Ilona Autti-Rämö*

Puheenjohtajien jaosto kokoontui 22.8.2019 ja käsitteli mm. Palveluvalikoimaneuvoston käsikirjan valmistelua.

Käsikirjaan on tarkoitus ottaa johdannoksi kuvaus tiedon arvoketjusta tutkimuksesta kliinisen käytännön arviointiin ja Palveluvalikoimaneuvoston roolin siinä. Keskustelun perusteella neuvosto piti esitettyä lähestymistapaa hyvänä.

Päätös: Ohjeistettiin jatkovalmistelua

Seulonta-jaosto: SCID



15. SCID-seulonta, *Ilona Autti-Rämö*

Päätös: Siirrettiin seuraavassa kokouksessa käsiteltäväksi

Vesa Kiviniemi poistui kohdan 15. käsittelyn jälkeen.

Muut asiat16. Sidonnaisuuksien kartoittaminen, *Reima Palonen*

Todettiin, että Palveluvalikoimaneuvoston jäsenten, varajäsenten ja asiantuntijoiden sidonnaisuuksien kartoittamiseksi heille on toimitettu sidonnaisuuskysely. Jaostojen jäsenten sidonnaisuudet kartoitetaan porrastetusti syksyn aikana.

Päätös: Merkittiin tiedoksi

17. Muut asiat, *Ilona Autti-Rämö*

- Palkon syksyn kokousaikataulu
 - ti 29.10.2019 klo 12.00-16.00
 - to 12.12.2019 klo 12.30-16.00
 - Ehdotus Palkon sisäisestä seminaarista 12.12.19 klo 9.00-11.30 – aiheena suositusten implementointi ja vaikutusten arviointi. Ehdotus sai kannatusta.

18. Kokouksen päätös

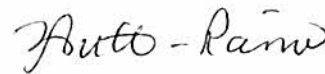
Puheenjohtaja päätti kokouksen klo 16.00.

Puheenjohtaja



Päivi Sillanaukee

Pääsihteeri



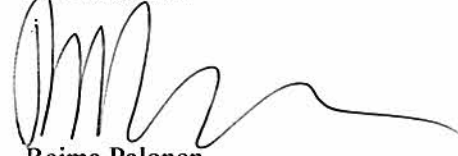
Ilona Autti-Rämö

Erityisasiantuntija



Sari Koskinen

Erityisasiantuntija



Reima Palonen



Erityisasiantuntija


Sinikka Sihvo

LIITTEET

Liite 2 a-b Daratumumabi yhdistelmänä (D-VMP) ja ylläpitohoitona äskettäin
diagnosoidun multippelin myelooman hoidossa, suositus ja tiivistelmä
Liite 3 a-c Nusinerseni hoidon jatkohoitokriteerit: suositus, valmistelumuistio
ja tiivistelmä
Liite 10, Suun terveydenhuollon jaoston nimeämismuistio

JAKELU

Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet
Asiantuntijat
Sihteeristö





Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Daratumumabi yhdistelmänä (D-VMP) ja ylläpitohoitona äskettäin diagnosoidun multippelin myelooman hoidossa

Yhteenveto suosituksesta:

Daratumumabi yhdistelmänä (D-VMP) ja ylläpitohoitona ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan äskettäin diagnosoidun multippelin myelooman hoidossa aikuisilla, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon. Tutkimustieto ei mahdollista sen arvioimista, mikä on yhdistelmähoidon jälkeen jatkuvan ylläpito-hoidon (D-VMP + D) lisäarvo ja daratumumabi-hoidon optimaalinen kesto. Tutkimuksen seuranta-aika on vielä lyhyt D-VMP + D -hoidon mahdollisen pidempikestoisen hyödyn arvoimiseksi, minkä vuoksi myös mallinnukseen perustuvaan arvioon D-VMP -hoidon kustannusvaikuttavuudesta liittyy huomattavaa epävarmuutta.

Daratumumabin lisäämistä myelooman ensilinjan hoitoon ei voida pitää kustannusvaikuttavana vaihtoehtona. Sen lisäkustannukset laatu-painotettua lisäelinvuotta (QALY) kohti (inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde, ICER) olisivat arviolta 194 000 euroa nykykäytännön mukaiseen bortetsomibi-, melfalaani- ja prednisoni- (VMP)-hoitoon verrattuna ja 155 000 euroa lenalidomidi- ja deksametasoni- (Rd)-hoitoon verrattuna.



Sisällys

1.	Perusteet suosituksen laatimiseen.....	1
2.	Suosituksen kohderyhmä	1
3.	Arvioitava menetelmä.....	1
4.	Nykykäytäntö ja arvioinnissa käytetty vaihtoehto.....	2
5.	Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät	2
6.	Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset.....	3
7.	Johtopäätökset.....	4
8.	Yhteenveto suosituksesta.....	5
9.	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	6
10.	Suosituksen valmisteluun osallistuneet	6
11.	Suosituksen valmisteluvaiheet.....	7

Lyhenteet

D	daratumumabi-ylläpitohoito
D-VMP	daratumumabia, bortetsomibia, melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito
ICER	inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde
QALY	laatupainotettu elinvuosi
Rd	lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
VMP	bortetsomibia, melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito



STM038:00/2017

1. Perusteet suosituksen laatimiseen

Palkon suositus perustuu Fimean 11.4.2019 julkaisemaan arviointiraporttiin¹.

2. Suosituksen kohderyhmä

Tämä suositus koskee äskettäin diagnosoidun multippelin myelooman hoitoa daratumumabi-lääkkeellä potilailla, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon.

Multippeli myelooma on pahanlaatuinen ja nykyhoidoin parantumaton verisairaus, jossa yhdestä kantasolusta polveutuva plasmajoukko lisääntyy luuytimessä. Lääkehoitojen kehittymisen myötä taudin ennuste on parantunut. Nykyisin potilaita voidaan hoitaa useita kertoja eri taudin vaiheissa yksilöllisesti räätälöidyllä hoidolla.

Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 120 äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon, mutta voisivat soveltua arvioinnin kohteena olevaan hoitoon (daratumumabi yhdessä bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin kanssa sekä daratumumabi-ylläpitohoito, D-VMP + D). Käytännössä potilaita, jotka aloittaisivat daratumumabia sisältävän hoidon olisi tätä vähemmän, koska osa potilaista saa muuta hoitoa tai osallistuu lääketutkimukseen. Hoidon aloittavia potilaita voisi olla Fimean arvion mukaan 30–50 ja myyntiluvan haltijan arvion mukaan 19 vuodessa.

3. Arvioitava menetelmä

Tämän suosituksen kohteena on syöpälääke daratumumabi yhdistettynä bortetsomibia, melfalaania ja prednisonia sisältävään hoitoon (D-VMP). Hoito on tarkoitettu äskettäin diagnosoidun multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon².

Daratumumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG1-kappa -vasta-aine, joka sitoutuu mm. pahanlaatuisten myeloomasolujen pinnalla olevaan CD38-proteiiniin ja aktivoi immuunivälitteisiä mekanismeja tuhoamaan kyseiset solut.

Daratumumabia annetaan VMP-hoidon kanssa (D-VMP) 54 viikkoa. Sen jälkeen hoito jatkuu 4 viikon välein annettavana daratumumabi-ylläpitohoitona (D) taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmenee vakavia

¹ https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/KAI+3+2019_Daratumumabi-yhdistelm%C3%A4hoito+%28D-VMP%29+%C3%A4skett%C3%A4in+diagnosoidun+multippelin+myelooman+hoidossa.pdf/0650360f-4021-8d14-680f-88affb0cc50c

² Daratumumabilla on myös käyttöaihe monoterapiana tai yhdessä lenalidomidin ja deksametsanon kanssa tai yhdessä bortetsomibin ja deksametsanon kanssa multippelin myelooman hoidossa potilaille, jotka ovat saaneet aiempaa hoitoa. Tämä suositus koskee vain daratumumabia yhdessä VMP-hoidon kanssa äskettäin diagnosoidun multippelin myelooman hoidossa.



STM038:00/2017

haittavaikutuksia. Daratumumabin kanssa annettavan VMP-hoidon enimmäiskesto on 54 viikkoa eli 9 hoitosykliä. D-VMP + D hoidon annostus on kuvattu valmisteyhteenvedossa ja Fimean arviointiraportissa (taulukko 2, sivu 11).

4. Nykykäytäntö ja arvioinnissa käytetty vaihtoehto

Ensilinjan hoito hyväkuntoisille alle 70-75-vuotiaille potilaille on autologinen, potilaiden omien, kantasolujen siirto intensiivisen syöpälääkehoidon yhteydessä (Suomen myeloomaryhmä, FMG, 2017). Kantasolusiirtoon soveltumattomien potilaiden hoidon valintaan vaikuttavat potilaan kunto, sairaudet ja ikä.

Fimean arvioinnissa D-VMP + D -hoitoa verrattiin VMP ja lenalidomidi-deksametasoni (Rd) -yhdistelmähoitoin. Vertailuhoidojen valinta perustui Suomen myeloomaryhmän hoitosuositukseen, jonka mukaan hyväkuntoisten 85-vuotiaiden tai sitä nuorempien potilaiden hoidossa käytetään bortetsomibia yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa (VMP) tai lenalidomidia yhdessä deksametasonin (Rd) kanssa. Huonokuntoisten tai yli 85-vuotiaiden potilaiden hoidossa käytetään hoitosuosituksen mukaan melfalaania ja prednisonia (MP) tai syklofosfamidia ja prednisonia (CP).

5. Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät

Näyttö D-VMP + D -hoidon tehosta ja turvallisuudesta äskettäin diagnosoitujen myeloomapotilaiden hoidossa perustuu yhteen faasin III satunnaistettuun tutkimukseen (MMY3007). MMY3007-tutkimuksessa D-VMP + D -hoitoa verrattiin VMP-hoitoon. Tutkimuksessa 706 potilasta satunnaistettiin saamaan 54 viikkoa VMP-hoitoa joko ilman daratumumabia (VMP-ryhmä) tai daratumumabin kanssa (D-VMP-ryhmä). Tämän jälkeen VMP-ryhmän hoito jatkui seurantana ja D-VMP-ryhmän potilaista 80 % jatkoi neljän viikon välein annettavaa daratumumabia ylläpitohoitona. Tutkimukseen otettiin mukaan myeloomaan sairastuneita potilaita, joiden ei arvioitu soveltuvan autologiseen kantasolusiirtoon johtuen liitännäissairauksista tai yli 65-vuoden iästä. Tutkimukseen osallistuneiden iän mediaani oli 71 vuotta ja 70.3% tutkimuspotilaista oli \leq 74-vuotiaita, miltä osin tutkimukseen osallistuneet potilaat eivät iältään vastaa suomalaista hoitokäytäntöä ja arviota soveltumisesta ensilinjan kantasolusiirtoon. Lisäksi D-VMP + D ja vaihtoehtoisesta Rd-hoidoista ei ole vertailevaa tutkimusnäyttöä, ja epäsuoran vertailun tulokset ovat Fimean näkemyksen mukaan epäluotettavia.

MMY3007-tutkimuksen asetelmassa D-VMP + D -hoidon osoitettiin olevan VMP-hoitoa tehokkaampi sen ajan pidentämisessä, jonka potilaat elävät ilman sairauden etenemistä (PFS). Tutkimuksessa D-VMP + D -hoitoa saaneista potilaista 63 % oli elossa ja heidän tautinsa ei ollut edennyt kahden vuoden kuluttua tutkimukseen satunnaistamisesta. Vastaava osuus VMP-hoitoa saaneilla potilailla oli 36 % (Fimean arviointiraportin kuvio 4, sivu 17). Lisäksi suurempi osa D-VMP + D -hoitoa saaneista kuin VMP-hoitoa



STM038:00/2017

saaneista potilaista saavutti vähintään täydellisen vasteen (45 % vs. 25 %) ja oli jäännöstaudin (MRD) suhteen negatiivisia (27 % vs. 7 %; Fimean arviointiraportin kuvat 7 ja 8, sivut 18-19). Tutkimusasetelma on sellainen, että tutkimuksen perusteella ei kuitenkaan ole mahdollista arvioida, mikä on 54 viikon jälkeen jatkuvan D-ylläpito-hoidon lisäarvo pelkkään D-VMP-hoitoon verrattuna. Myöskään D-VMP + D -hoidon mahdollista vaikutusta tai sen suuruutta potilaiden elossaoloaikaan ei vielä tiedetä, koska suurin osa tutkimuksen potilaista oli elossa raportoitujen analyysien ajankohtana ja tutkimuksen seuranta on kesken. Päivitetyn analyysin (12.6.2018) seuranta-ajan mediaani oli 27,8 kuukautta.

MMY3007-tutkimuksessa daratumumabiin liittyviä infuusioreaktioita raportoitiin 28 %:lla potilaista. Suurin osa reaktioista ilmaantui ensimmäisen infuusion yhteydessä ja oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Lisäksi tutkimuksessa daratumumabia saaneilla potilailla raportoitiin enemmän ylähengitystieinfektioita, keuhkokuumetta, keuhkoputkentulehdusta, yskää, hengenahdistusta ja kohonnutta verenpainetta kuin vertailuhaaran potilailla. Vaikeita ja henkeä uhkaavia haittoja ilmeni enemmän yli 75-vuotiailla molemmissa tutkimushaaroissa. D-ylläpito-hoidon aikana 46 % potilaista raportoi uuden haitan.

6. Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Yhden potilaan D-VMP + D -hoidon lääke- ja annostelukustannukset tukkumyyntihinnoin laskettuna ovat keskimäärin 336 000 euroa. Kustannusten arviointi perustuu hoidon keston mediaaniin MMY3007-tutkimuksesta. Fimean arviointiraportissa ylläpito-hoidon keston mediaania kuvaava tieto on peitetty salassa pidettävänä tietona myyntiluvan haltijan pyynnöstä.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella D-VMP + D -hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on 131 000 €/QALY VMP-hoitoon verrattuna ja 100 000 €/QALY Rd-hoitoon verrattuna. Vastaavasti Fimean arvion mukaan D-VMP + D -hoidon ICER on 194 000 €/QALY VMP-hoitoon ja 155 000 €/QALY Rd-hoitoon verrattuna. Arvioon liittyy huomattavaa epävarmuutta johtuen ensisijaisesti siitä, että ensilinjassa annettavan D-VMP + D -hoidon elinaikahyödyn suuruutta ei tiedetä.

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä MMY3007-tutkimuksen tulokset (seuranta-ajan mediaani 27,8 kuukautta) on mallinnettu 30 vuoden ajalle. Myyntiluvan haltijan mallintamiseen perustuvan teoreettisen kustannusvaikuttavuusanalyysin mukaan daratumumabin lisääminen ensilinjan hoitoon pidentäisi arvioinnin kohteena olevan potilasjoukon elinaikaa keskimäärin yli neljä vuotta nykyhoitoon (VMP tai Rd) verrattuna. Fimean näkemyksen mukaan on epätodennäköistä, että yksittäisen valmisteen käyttöönotto voisi johtaa näin suureen elinaikahyötyyn iäkkäillä potilailla, jotka eivät sovellu kantasolusiirtoon. Tästä syystä Fimea on omassa kustannusvaikuttavuusarviossaan muuttanut myyntiluvan haltijan käyttämää lähestymistapaa elinajan mallintamisessa. Kuitenkin myös Fimean analyysissä oletetaan D-VMP- ja D-ylläpito-hoidolla saavutettavan huomattava etu kokonaiselinajassa verrattuna VMP tai Rd-hoitoihin. Tätä etua ei ole toistaiseksi vahvistettu tutkimuksissa.

Fimean arvion mukaan D-VMP- ja D-ylläpito-hoidon käyttöönotosta seuraisi noin 3–9 miljoonan euron vuosittaiset lisäkustannukset. Arvio perustuu oletukseen, että 36 potilasta aloittaisi D-VMP + D -hoidon



STM038:00/2017

vuosittain VMP- tai Rd-hoidon sijaan. Budjettivaikutus on pienin hoidon käyttöönottoa seuraavan vuoden aikana. Jos hoito jatkuisi tutkimusasetelman ja valmisteyhteenvedon mukaisesti D-ylläpitohoitona, hoidossa olevien potilaiden määrä kumuloituu kolmanteen seurantavuoteen saakka. Sen jälkeen yhtä monen potilaan oletetaan aloittavan ja lopettavan hoidon vuodessa ja hoidossa olevien potilaiden määrän tasoittuvan noin sataan potilaaseen vuodessa.

Kustannusten arvioinnissa on käytetty daratumumabin tukkumyyntihintaa 1 947,24 € / 400 mg (maaliskuu 2019). Mahdollisia sairaala-alennuksia ei ole huomioitu.

7. Johtopäätökset

Autologiseen kantasolusiirtoon soveltumattomien potilaiden hoitomahdollisuudet ovat lisääntyneet viimeisen 10 vuoden aikana. Nykyisin näillä potilailla käytetään ensilinjan hoidossa perinteisten solunsalpaajien rinnalla vaikutusmekanismiltaan uudenlaisia bortetsomibia ja lenalidomidia. Daratumumabin kaltaisten uusien lääkkeiden käyttöönotto äskettäin diagnosoidun multippelin myelooman hoidossa voisi osaltaan monipuolistaa potilaiden hoitovaihtoehtoja.

MMY3007-tutkimuksen mukaan D-VMP + D -hoitoa saaneet potilaat elivät pidempään ilman sairauden etenemistä kuin pelkkää VMP-hoitoa saaneet potilaat. Kahden vuoden kuluttua tutkimukseen satunnaistamisesta lähes kaksi kolmasosaa (63 %) daratumumabi-pohjaista hoitoa saaneista potilaista oli elossa ja tautivapaita, mikä on lähes puolet enemmän kuin vertailuhaaran potilaista (36 %). Lisäksi lähes puolet (45 %) daratumumabia saaneista potilaista saavutti vähintään täydellisen hoitovasteen, mikä myelooman hoidossa ennustaa alentunutta riskiä taudin etenemiseen.

Alustavasti lupaavista tuloksista huolimatta D-VMP + D -hoidon mahdollista vaikutusta potilaiden elossaoloaikaan ei vielä tiedetä. Nyt arvioitun tutkimuksen keskeinen rajoite on tutkimusryhmien välinen ero hoidon toteutuksessa 54 viikon jälkeen. Tässä tutkimusasetelmassa D-ylläpitohoidon mahdollinen lisäarvo sen lisäämisestä ensilinjan yhdistelmähoitoon jää osoittamatta. Lisäksi myös myöhempien hoitolinjojen lääkevalinnoilla on vaikutusta potilaiden ennusteeseen, minkä takia ensilinjan hoitoyhdistelmän vaikutusta elossaoloaikaan ei pystytä yksiselitteisesti osoittamaan. Tämä tilanne on tyypillinen sairauksissa, joissa tutkittavaa hoitoa seuraa useita eri jatkohoitoja, joiden valintaan aiemmilla hoidoilla on merkitystä. Lisäksi nyt arvioitu tutkimusnäyttö koskee vain D-VMP + D -hoidon vertaamista VMP-hoitoon, eikä vertailevaa näyttöä muihin vaihtoehtoisiin hoitoihin, kuten Rd-hoitoon, ole saatavilla.

Vajaa viidesosa (17 %) MMY3007-tutkimukseen osallistuvista potilaista kuuluu korkean sytogeneettisen riskin kategoriaan. Tässä vaiheessa olevien seurantatietojen perusteella on viitteitä siitä, että nämä korkean sytogeneettisen riskin potilaat eivät hyötyisi D-VMP-hoidosta ja D-ylläpitohoidosta vastaavalla tapaa kuin standardiriskin potilaat. Kliiniseltä kannalta ajatellen juuri näille korkean riskin myeloomaa sairastaville potilaille kaivattaisiin uusia ja aiempaa vaikuttavampia hoitomuotoja.



STM038:00/2017

MMY3007-tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat nuorempia kuin nykyisten hoitosuositusten mukaiset potilaat, jotka eivät sovellu saamaan autologista kantasolusiirtoa. Tutkimukseen osallistuneista vain 29.7% oli yli 75-vuotiaita, minkä ikäisille kantasolusiirtoa ei Suomessa suositella hoitovaihtoehtona. MMY3007-tutkimuksessa D-VMP + D -hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin jonkin verran enemmän vakavia haittavaikutuksia kuin vertailuhaaran potilailla. Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla todettiin myös vaikeiden tai henkeä uhkaavien haittojen riskin lisääntyvän iän myötä ja lisäksi lähes puolet potilaista raportoivat uuden haitan D-ylläpito-hoidon aikana. Tämä tarkoittaisi käytännössä sitä, että merkittävä osa potilaista, joille daratumumabin lisäämistä myelooman ensilinjan hoitoon Suomessa harkittaisiin, olisi MMY3007-tutkimukseen osallistuneita iäkkäämpiä ja suurentuneessa riskissä hoidon vakaville haitoille, joilla mahdollisesti olisi elämänlaatua ja toimintakykyä heikentävää vaikutusta.

Daratumumabi-hoito on kallista. Yhden potilaan D-VMP + D -hoidon kustannukset ovat keskimäärin 336 000 euroa. Fimean arvion mukaan yksi tällä hoitoyhdistelmällä saavutettu laatupainotettu elinvuosi (QALY) maksaa 194 000 euroa VMP-hoitoon ja 155 000 euroa Rd-hoitoon verrattuna. Fimean ja myyntiluvan haltijan tukkumyyntihintaan perustuva arvio D-VMP + D -hoidon ICER:stä ylittää reilusti monissa maissa yleisesti hyväksytyt kustannusvaikuttavuuden kynnyksarvot. Lisäksi ensilinjassa annettavan yhdistelmähoidon arvioidun elinaikahyödyn suuruuteen liittyy huomattavaa epävarmuutta ja tässä Palko yhtyy Fimean näkemukseen siitä, että myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyyseissä daratumumabi-yhdistelmälle esittämä yli 4 vuoden elinajan pidennys nykyhoitoon verrattuna ei vaikuta realistiselta. Palkon tarkempi arvio eri lääkeyhdistelmien kustannusvaikuttavuudesta ei ollut mahdollista, koska osa analyysin tiedoista oli peitetty myyntiluvan haltijan toiveesta. Suurin osa daratumumabin aiheuttamista lisäkustannuksista syntyy pitkäkestoisesta ylläpito-hoidosta, jonka merkitys ja lisäarvo arvioitavassa hoitokokonaisuudessa on toistaiseksi epäselvä. Lisäksi on huomioitavaa, että daratumumabi on jo kliinisessä käytössä ja hoitovaihtoehto myelooman myöhemmissä hoitolinjoissa.

8. Yhteenveto suosituksesta

Daratumumabi yhdistelmänä (D-VMP) ja ylläpitohoitona ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan äskettäin diagnosoidun multippelin myelooman hoidossa aikuisilla, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon. Tutkimustieto ei mahdollista sen arvioimista, mikä on yhdistelmähoidon jälkeen jatkuvan ylläpito-hoidon (D-VMP + D) lisäarvo ja daratumumabi-hoidon optimaalinen kesto. Tutkimuksen seuranta-aika on vielä lyhyt D-VMP + D -hoidon mahdollisen pidempikestoisen hyödyn arvoimiseksi, minkä vuoksi myös mallinnukseen perustuvaan arvioon D-VMP -hoidon kustannusvaikuttavuudesta liittyy huomattavaa epävarmuutta.

Daratumumabin lisäämistä myelooman ensilinjan hoitoon ei voida pitää kustannusvaikuttavana vaihtoehtona. Sen lisäkustannukset laatupainotettua lisäelinvuotta (QALY) kohti (inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde, ICER) olisivat 194 000 euroa nykykäytännön mukaiseen



STM038:00/2017

bortetsomibi-, melfalaani- ja prednisoni- (VMP)-hoitoon verrattuna ja 155 000 euroa lenalidomidi- ja deksametasoni- (Rd)-hoitoon verrattuna.

9. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Suosituksen uudelleenarviointia varten tarvitaan päivitettyt tulokset meneillään olevista kliinisistä tutkimuksista. Tässä suosituksessa referoitujen tutkimusten perusteella ei ole mahdollista arvioida D-ylläpitohoidon tehoa multipppelin myelooman hoidossa. Tämän selvittämiseksi tarvitaan jatkossa tutkimus, jossa ylläpitohoitoa verrataan seurantaan. Lisäksi Suomessa hoidettavista myeloomapotilaista tulee jatkossa kerätä systemaattisesti hoito- ja seurantatietoja eri hoitovaihtoehtojen arkivaikuttavuuden selvittämiseksi. Näihin tietoihin tulee sisällyttää potilaiden itsensä raportoimia mittareita toimintakyvystä ja terveydentilasta hoitojen aikana.

10. Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Lääkejaoston kokoonpano vuonna 2019

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

Jäsenet:

Risto Huupponen, professori emeritus, Turun yliopisto

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

Heikki Lukkarinen, dosentti, toimialajohtaja, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Marja Blom, professori, Helsingin yliopisto

Piia Rannanheimo, proviisori, lääketaloustieteilijä, Fimea

Vesa Kataja, dosentti, johtajaylilääkäri, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri

Asko Järvinen, dosentti, ylilääkäri, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri

Anna-Kaisa Parkkila, dosentti, arviointiylilääkäri, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

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



STM038:00/2017

11. Suosituksen valmisteluvaiheet

Huhtikuu 2019 Fimean arviointiraportti valmistui

23.4.2019 Palkon lääkejaosto käynnisti suosituksen valmistelun

14.5.2019 Tilannetiedotus Palkon kokouksessa

29.5.2019 Lääkejaosto hyväksyi suositusluonnoksen

12.6.2019 Palkon kokous hyväksyi suositusluonnoksen Ota kantaa -palveluun vietäväksi

Kesä-elokuu 2019 kommentoitavana Ota kantaa -palvelussa

19.8.2019 Kommenttien käsittely Palkon lääkejaostossa

4.9.2019 Lopullisen suosituksen hyväksyminen Palkon kokouksessa

Suositus Daratumumabi yhdistelmänä (D-VMP) ja ylläpitohoitona äskettäin diagnosoidun multippelin myelooman hoidossa

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto (Palko) hyväksyi kokouksessaan 4.9.2019 lopullisen suosituksen, joka koskee daratumumabi-lääkettä yhdistelmänä (D-VMP) ja ylläpitohoitona äskettäin diagnosoidun multippelin myelooman hoidossa potilailla, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon.

Suosituksen mukaan daratumumabi-lääke yhdistelmänä bortetsomibia, melfalaania ja prednisonia sisältävään hoitoon (D-VMP) ja ylläpitohoitona ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan äskettäin diagnosoidun multippelin myelooman hoidossa aikuisilla, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon. Tutkimustieto ei mahdollista sen arvioimista, mikä on yhdistelmähoidon jälkeen jatkuvan ylläpitohoidon (D-VMP + D) lisäarvo ja daratumumabi-hoidon optimaalinen kesto. Tutkimuksen seuranta-aika on vielä lyhyt D-VMP + D -hoidon mahdollisen pidempikestoisen hyödyn arvoimiseksi, minkä vuoksi myös mallinnukseen perustuvaan arvioon D-VMP -hoidon kustannusvaikuttavuudesta liittyy huomattavaa epävarmuutta.

Daratumumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG1-kappa -vasta-aine, joka sitoutuu mm. pahanlaatuisten myeloomasolujen pinnalla olevaan CD38-proteiiniin ja aktivoi immuunivälitteisiä mekanismeja tuhoamaan kyseiset solut.

Daratumumabin lisäämistä myelooman ensilinjan hoitoon ei voida pitää kustannusvaikuttavana vaihtoehtona. Sen lisäkustannukset laatuainotettua lisäelinvuotta (QALY) kohti (inkrementaalinen kustannusvaikutavuussuhde, ICER) olisivat arviolta 194 000 euroa nykykäytännön mukaiseen bortetsomibi-, melfalaani- ja prednisoni- (VMP)-hoitoon verrattuna ja 155 000 euroa lenalidomidi- ja deksametasoni- (Rd)-hoitoon verrattuna.

Multippeli myelooma on pahanlaatuinen ja nykyhoidoin parantumaton verisairaus, jossa yhdestä kantasolusta polveutuva plasmajoukko lisääntyy luuytimessä. Lääkehoitojen kehittymisen myötä taudin ennuste on parantunut. Nykyisin potilaita voidaan hoitaa useita kertoja taudin eri vaiheissa yksilöllisesti räätälöidyllä hoidolla. Ensilinjan hoito hyväkuntoisille alle 70-75-vuotiaille potilaille on autologinen, potilaiden omien, kantasolujen siirto intensiivisen syöpälääkehoidon yhteydessä. Kantasolusiirtoon soveltumattomien potilaiden hoidon valintaan vaikuttavat potilaan kunto, sairaudet ja ikä. Autologiseen kantasolusiirtoon soveltumattomien potilaiden hoitomahdollisuudet ovat lisääntyneet viimeisen 10 vuoden aikana. Myös daratumumabi on jo kliinisessä käytössä ja hoitovaihtoehto myelooman myöhemmissä hoitolinjoissa.

Suosituksen ja muun taustamateriaalin löydät täältä ([linkki](#))

PALKO toimii sosiaali- ja terveysministeriön yhteydessä ja sen tehtävänä on antaa suosituksia terveydenhuollon menetelmien kuulumisesta julkisesti rahoitettuun terveydenhuoltoon. Lisätietoja terveydenhuollon palveluvalikoimasta voit lukea PALKOn kotisivuilta www.palveluvalikoima.fi.

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Nusinerseeni-jatkohoidon kriteerit

Yhteenveto suosituksesta:

Nusinerseeni-hoidon jatkamisen edellytykset arvioidaan ensimmäisen kerran 12 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta. Hoidon jatkaminen edellyttää, että lääkkeen voidaan luotettavasti todeta ensimmäisen hoitovuoden aikana parantaneen potilaan toimintakykyä huomioiden hänen ikänsä, toimintakykyä rajoittavat rakenteelliset muutokset sekä taudin luonnollinen kulku.

Ensimmäisen hoitovuoden jälkeen nusinerseeni-hoidon jatko arvioidaan 12 kuukauden välein. Ensimmäisen hoitovuoden aikana saavutetun hoitovasteen säilyminen on vähimmäisvaatimus, jotta hoitoa on lääketieteellisesti perusteltua jatkaa.

Lääkehoidon jatkamisen edellytyksiä arvioitaessa tulee konsultoida kansallista asiantuntijaryhmää, mikä mahdollistaa yhdenvertaisuuden ja objektiivisuuden hoitopäätöksen perusteissa. Varsinaisen hoitopäätöksen tekee hoitava lääkäri noudattaen erityisesti potilaslain 6 ja 7 §:iä.

Valmistelumuiustiossa on kuvattu tarkemmat arvioinnissa käytettävät kriteerit ja ne arviointimenetelmät, joita tulee ainakin soveltuvin osin käyttää.



STM038:00/2017

Liite 3a

Lyhenteet

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



Sisällys

1.	Perusteet suosituksen laatimiseen.....	4
2.	Suosituksen kohderyhmä.....	4
3.	Arvioitava menetelmä.....	4
4.	Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät	5
5.	Nykykäytäntö Suomessa	6
6.	Hoitovasteen arviointi	7
7.	Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset.....	8
8.	Johtopäätökset	9
9.	Yhteenvedo suosituksesta.....	10
10.	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	11

STM038:00/2017
Liite 3a

1. Perusteet suosituksen laatimiseen

Palko antoi 15.3.2018 suosituksen nusinerseenin käyttöönoton edellytyksistä. Palko aloitti valmistelemaan yhteistyössä SMA-potilaita hoitavien lastenneurologien kanssa tarkempia hoidon jatkamisessa sovellettavia lääketieteellisiä kriteerejä, joilla voitaisiin varmistaa potilaiden yhdenvertainen kohtelu. Palkon sihteeristö on tavannut hoitavien lastenneurologien valitsevat edustajat sekä myös aikuisneurologian klinisiä asiantuntijoita yhteensä 3 kertaa. Jatkohoidon kriteeristöä on työstetty Palkon, lääkejaoston sekä klinisten asiantuntijoiden kanssa aktiivisessa vuorovaikutuksessa. Myös SMA-lasten vanhempien näkökulma sekä keskeiset tutkimustulokset on huomioitu. Yhteenvedo klinisten asiantuntijoiden ja vanhempien tapaamisesta sekä tämän suosituksen kannalta keskeisistä tutkimustuloksista on erillisessä valmistelumuistiossa. Myös suosituksen lähdeluettelo on valmistelumuistiossa.

2. Suosituksen kohderyhmä

Tämä suositus koskee Palkon 15.3.2018 päivätyn suosituksen mukaisesti nusinerseeni-hoitoa saavia potilaita. Palko totesi tällöin johtopäätöksensä, että nusinerseeni-hoidon aloitus voisi kuulua kansalliseen palveluvalikoimaan SMA-taudin hoidossa, kun potilaan SMA-diagnoosi on tehty ennen kahden vuoden ikää, potilaan lääkärin toteamat oireet ovat alkaneet ennen 20 kuukauden ikää, potilas on korkeintaan 17 - vuotias eikä potilas ole pysyvän hengitystuen tarpeessa tai ei ole muuta lääketieteellistä estettä hoidon toteuttamiselle. Suosituksessa todettiin, että hoidon jatkaminen olisi lääketieteellisestä näkökulmasta arvioituna perusteltua potilailla, jotka ovat klinisen arvion perusteella säännöllisessä seurannassa hyötäneet hoidosta. Toisaalta nusinerseeni-lääkkeen silloisen potilaskohtaisen verottoman tukkumyyntihinnan todettiin olevan liian korkea suhteessa odotettuun vaikuttavuuteen, jotta lääke voitaisiin ottaa käyttöön edes edellä kuvatussa potilasryhmässä. Sittemmin lääke on otettu käyttöön hintaneuvottelujen jälkeen, hinta ei ole julkinen.

3. Arvioitava menetelmä

Tämä suositus käsittelee kriteereitä, joiden perusteella arvioidaan nusinerseeni-hoidon jatkamisen edellytykset potilailla, joille on aloitettu nusinerseeni-hoito Palkon aiemman suosituksen perustella.

Nusinerseenin valmisteyhteenvedossa (kohta 4.2 Annostus ja antotapa) todetaan seuraavaa. "Hoitopäätöksen on perustuttava yksilölliseen asiantuntija-arvioon hoidon oletettavista hyödyistä kyseiselle henkilölle, ja niitä on arvioitava nusinerseeni-hoidon mahdollisiin riskeihin nähden." "Tietoja tämän lääkevalmisteen pitkäaikaisesta tehosta ei ole saatavilla. Hoidon jatkamisen tarve on tarkistettava säännöllisesti ja arvioitava yksilöllisesti potilaan klinisen tilan ja hoitovasteen mukaan."

4. Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät

Yhteenvetona SMA1-taudin luonnollista kulkua kuvaavista tutkimuksista voidaan todeta, että SMA1:ssa karkeamotorinen suoriutumisen on parhaimmillaan pään hallintaa painovoimaa vastaan ja diagnosointivaiheen jälkeen lapsi ei opi enää uusia karkeamotorisia taitoja. SMA1 voidaan jakaa kolmeen alaryhmään (vaikea, tyypillinen, keskivaikea) lihasheikkouden alkamisiän ja lihasheikkouden etenemisnopeuden mukaan. Elinaikaennusteeseen vaikuttaa paitsi SMA1-alaryhmä, myös hengitystukihoidon (avustettu hengityksen tuki tai hengitystieavanne ja respiraattori) sekä ravitsemuksen tukihoidon aloitus (nenämahaletku tai ravitsemusavanne eli gastrostooma/PEG).

SMA2 on hyvin heterogeeninen potilasryhmä. Paras karkeamotorinen taso saavutetaan ilmeisesti viimeistään 3 vuoden ikään mennessä yksittäisiä poikkeuksia lukuun ottamatta. Karkeamotorinen suoriutuminen voi olla pitkään joko stabiili ennen heikentymistään tai joko heikentyä hitaasti vuosien aikana tai hyvin nopeasti jo ensimmäisinä elinvuosina. Ryhmätasolla karkeamotorista toimintakykyä mittaavassa Hammersmith Functional Motor Scale (HMFS) testissä edistymistä tapahtuu n 5 vuoden ikään asti (keskiarvo, yksilötasolla heikkeneminen voi alkaa jo aiemmin). 5-15 ikävuoden välissä karkeamotorisen suoriutumisen heikkeneminen on nopeinta mahdollisesti kasvuun liittyviin tekijöihin (paino, pituus, kontraktuurat) liittyen ja yli 15 vuotiailla karkeamotoristen taitojen heikkeneminen hidastuu (Mercuri et al 2016). Hienomotorinen toiminta alkaa heikentyä pienellä osalla ennen 5 vuoden ikää, mutta valtaosalla vasta sen jälkeen. Elinaikaennuste on hyvin vaihteleva. Jonkinlaista hengityksen tukihoidon tarvitsee aikuisiällä vähintään puolet, mutta ravitsemusavanteen tarve on vähäisempi kuin SMA1:ssä.

Näyttö nusinerseeni-hoidon vaikuttavuudesta perustuu kahteen RCT-tutkimukseen. Ensimmäisessä hoidon kohderyhmä olivat SMA1-potilaat (Finkel ym. 2017) ja toisessa SMA2-potilaat (Mercuri ym. 2018). Kummassakin tutkimuksessa oli tarkoin määritellyt sisäänottokriteerit ja hoidon tavoitteet, jotka on kuvattu tarkemmin valmistelumuistiossa.

Tutkimustulokset SMA1-lasten osalta osoittivat, että mitä varhaisemmassa vaiheessa oireiden alkamisesta hoito oli aloitettu, sitä parempi oli hoitovaste. SMA1:ä koskeva tutkimus keskeytettiin, koska välianalyysissä 41 % nusinerseeni-ryhmästä ja 0 % lumeryhmästä oli edistynyt motorisesti, nusinerseeni-ryhmästä oli kuollut 16 % ja lumeryhmästä 39 %. Lisäksi hengityksen tukihoidon aloitus nusinerseeni-ryhmästä 39 %:lle ja lumeryhmästä 67 %:lle. Karkeamotorista edistymistä arvioitiin Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE-2) menetelmän avulla.

Tutkimustulokset osoittivat myös SMA2-lasten osalta, että mitä varhaisemmassa vaiheessa oireiden alkamisesta hoito oli aloitettu, sitä parempi oli hoitovaste. Päämuuttujana oli karkeamotorinen suoriutuminen ja ryhmätasolla ero oli 4.9 pistettä 15 kuukauden kohdalla HMFS -arviointimenetelmää käytettäessä (asteikko 0-66). Nusinerseeniä saaneiden lasten ryhmässä motorinen edistyminen oli kliinisesti merkittävä (vähintään 3 pistettä) 57 %:lla ja lumeryhmässä 26 %:lla. Myös yläraajojen toiminnan edistyminen oli ryhmätasolla nusinerseeni-ryhmässä parempi.



STM038:00/2017

Liite 3a

Merkittäviä haittavaikutuksia ei ilmennyt kummankaan tutkimuksen aikana. Tutkimuksen jälkeen lääketehdas on ilmoittanut uudesta haittavaikutuksesta, joka aiheuttaa aivonestekierron häiriön (kommunisoiva hydrocephalus). Toistaiseksi ei tiedetä hoidon pitkäaikaisvaikutuksia eikä sitä, kuinka pitkään edes varhain aloitetulla hoidolla voidaan parantaa tai ylläpitää motorista toimintakykyä.

Nusinerseenin käyttöönnotosta on eri maissa tehty eri sisältöisiä päätöksiä, mikä selittynee vaikuttavuustiedon vähäisyydellä sekä lääkkeen kalliilla hinnalla. Kansallisiin päätöksiin vaikuttaa myös kansallinen lainsäädäntö (mahdollisuus käyttää erilaisia rajoituksia hoidon kohdentamisessa) sekä mahdollisuus useamman maan yhteisiin hintaneuvotteluihin (hinnat ovat salaisia).

Kansainvälinen konsensus on siitä, että vaikuttavuustietoa tulee kerätä yhdenmukaisesti kaikista SMA-potilaista, jotta taudin luonnollisesta kulusta sekä nusinerseeni-hoidon vaikutuksista taudin kulkuun kliinisessä aineistossa saadaan luotettavampi kuva. Esimerkiksi Saksa, Itävalta ja Sveitsi ovat perustaneet yhteisen rekisterin (SMaRtCARE), jossa kaikki SMA-potilaat iästä, taudin muodosta ja annetuista hoidoista riippumatta arvioidaan yhtenäisin menetelmin (CHOP Intend, HFMS, RULM, 6-MWT, ALS Functional rating scale aikuisilla, hengitysfunktio ja haittavaikutusten dokumentaatio).

5. Nykykäytäntö Suomessa

Tammikuussa 2019 saatujen tietojen mukaan Suomessa on aloitettu hoito 28 potilaalle (6 SMA1, 22 SMA2). Yhdelläkään lapsella ei oltu todettu lääketieteellistä estettä hoitojen aloittamiseen, mutta vain osa täytti nusinerseenin myyntiluvan perusteena olleiden lääketutkimusten mukaanottokriteerit. Lasten motorinen suoriutuminen ja yleistilanne ennen hoidon aloitusta on siis ollut keskimäärin huonompi kuin tutkimuksissa mukana olleilla. Tämän johdosta tutkimuksissa käytettyjen mittareiden avulla ei useinkaan ole pystytty osoittamaan karkeamotorisesti mitattavaa muutosta. Kaikilla hoidetuilla lapsilla ja nuorilla on kuitenkin tapahtunut jonkinasteinen muutos, joka on vaihdellut laadullisesta muutoksesta merkittävästi itsenäistä toimintakykyä parantavaan ja osalla jo menetettyjä taitoja palautui. Yhteistä lapsille ja nuorille on ollut pään hallinnan paraneminen ja yleisen väsyvyyden väheneminen. Joidenkin lasten ja nuorten heräämiset yöunen aikaan ovat vähentyneet, mikä on tulkittu itsenäisen kääntymisen mahdollistumisena.

Lääkehoidon kehittymisen myötä myös sairauden muu hoito on muuttunut aktiivisemmaksi, mikä näkyy erityisesti yöunen aikaisen hengitystukihoidon käytön lisääntymisenä sekä aktiivisemmassa ravintotasapainon varmistamisessa. Näillä on vaikutusta yleiseen jaksamiseen sekä elämänlaatuun.

Vanhemmat kertoivat, että heille sekä lapsille ja nuorille tärkeintä on ollut taudin etenemisen pysähtyminen, mikä on mahdollistanut tulevaisuuden suunnittelun. Vanhemmat totesivat kaikille yhteisinä muutoksina vireystilan ja pään hallinnan paranemisen. Lapset olivat lisäksi kertoneet käsien käytön vahvistuneen, mikä näkyy itsenäisyytenä pöytätason työskentelyssä painovoimaa vastaan ja joillakin myös pyörätuolin kelaamisena pidempiä matkoja. Vain yksittäisillä lapsilla osa ennen lääkehoidon aloitusta menetetyistä karkeamotorisista taidoista on palautunut.

STM038:00/2017
Liite 3a

Nusinerseeni-hoitoon liittyviä haittavaikutuksia on kliinisessä käytössä todettu vain muutamalla lapsella ja nuorella. Yksittäinen, syntymekanismiltaan toistaiseksi selittämätön haittavaikutus on vakava, tehohoitoon johtanut aineenvaihduntahäiriö. Hoitoprosessin aikana ilmaantui yksi keskushermostoinfektio, jonka vuoksi hoitoprosessia on muutettu. Postpunktio-päänsärkyä on esiintynyt odotetusti ja yksittäisillä lapsilla on ollut tilapäisesti kohonneita laboratorioarvoja. Haittavaikutusten profiili ja vaikeusaste täsmentyvät vasta hoitokokemusten myötä.

6. Hoitovasteen arviointi

Yhteistyössä kliinisten asiantuntijoiden kanssa todettiin, että arvio hoidon jatkamisesta tulee tehdä yhdenmukaisin periaattein konsultoiden kansallista asiantuntijaryhmää. Tämä mahdollistaa yhdenvertaisuuden ja objektiivisuuden hoitopäätösten perusteluissa. Varsinaisen hoitopäätöksen tekee hoitava lääkäri noudattaen erityisesti potilaslain 6 ja 7 §:iä.

Hoidon jatkaminen edellyttää, että voidaan luotettavasti todeta lääkkeen parantaneen ensimmäisen hoitovuoden aikana potilaan toimintakykyä. Koska hoitovasteeseen vaikuttaa henkilön ikä ja toimintakykyä rajoittavat rakenteelliset muutokset, tulee hoitovaste arvioida konsultoiden kansallista asiantuntijaryhmää, mikä mahdollistaa yhdenvertaisuuden ja objektiivisuuden hoitopäätöksen perusteissa. Valmistelumuiotissa on kuvattu ne arviointimenetelmät, joita tulee ainakin soveltuvin osin käyttää.

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

- SMA1:ssa tauti etenee nopeammin ja myös hoitovaste on nähtävissä nopeammin. Hoitovasteen tulee olla selkeä motorisen suoriutumisen paraneminen.
- SMA2:ssa yksilölliset erot ovat suuret niin parhaimman motorisen suoriutumisen tason kuin taudin etenemisvauhdin suhteen. Karkeamotorisen toiminnan heikkeneminen on ryhmätasolla nopeinta 5-15 ikävuoden välissä, mikä tulee ottaa huomioon hoitovastetta arvioitaessa. Vanhemmilla SMA-potilailla taudin progressio voi olla niin hidasta, että tauti näyttäytyy stabiilina lyhyellä seurantavälillä. Karkeamotorisen toiminnan muutoksen mahdollisuus riippuu myös kontraktuurista ja tehdyistä leikkauksista, eivätkä tutkimuksissa käytetyt ja kliiniseen käyttöön otetut toimintakyvyn arviointimittarit aina sovellu muutoksen mittaamiseen. Oleellista on, että lapsesta ja nuoresta on käytettävissä luotettavaa seurantatietoa (kliinisessä käytössä olevat yksilön tilanteen objektiiviseen kuvaamiseen soveltuvat toimintakyvyn arviointimenetelmät ja videoinnit), joiden avulla on mahdollista arvioida yksilöllinen hoidosta hyötyminen niin itsenäisen toimintakyvyn kuin avuntarpeen näkökulmasta.
- Yöllinen hengitystukihoito ei ole nusinerseeni-hoidon vasta-aihe, sillä hengitysvajeen korjaamisella on laajat ja pitkäkestoiset myönteiset vaikutukset sydän- ja verenkiertoelimistöön sekä keskushermostoon ja sitä kautta valveillaoloajan toimintakykyyn.
- Pysyvän hengityksen tukihoidon tarve pitää olla alle 16h/vrk, jotta hoidon jatkaminen on perusteltua

Hoidon jatkaminen arvioidaan aina 12 kuukauden välein ja arvioinnissa huomioidaan



STM038:00/2017

Liite 3a

- Karkea tai hienomotorinen edistyminen siten, että itsenäinen toimintakyky paranee ja avun tarve vähenee, on hoidon jatkamisen perusta
- Ensimmäisen hoitovuoden aikana saavutetun hoitovasteen säilyminen on vähimmäisvaatimus, jotta hoitoa on lääketieteellisesti perusteltua jatkaa.
- Toimintakyvyn heikkeneminen on lopettamisen indikaatio.
- Pysyvän hengityksen tukihoidon tarve pitää olla alle 16h/vrk, jotta hoidon jatkaminen on perusteltua. Jos päiväaikainen hengitystukihoito (h/vrk) lisääntyy pysyvästi (vähintään 21 vuorokauden ajan ilman samanaikaista hengitystieinfektiota), nusinerseeni-hoito on perusteltua lopettaa. Hengityksen tukihoidon tarve on arvioitava ennen jokaista hoitokertaa

Ennen jokaista hoitokertaa on tehtävä yksilötason kliininen arvio ja päätös hoidon jatkamisen lääketieteellisistä edellytyksistä.

Uudet SMA1 ja SMA2 potilaat:

- Aloitettaessa nusinerseeni-hoito tämän suosituksen julkaisemisen jälkeen tulee vanhemmille ja potilaalle (iän mukaisesti) kertoa hoidon tavoitteet ja hoidon jatkamisen periaatteet.

Tehtäessä päätöstä nusinerseeni-hoidon jatkamisesta on huomioitava erityisesti potilaan asemasta ja oikeuksista annetun lain 6 ja 7 §:ät. Lain 6 §:n 1 momentin mukaan potilasta on hoidettava yhteisymmärryksessä hänen kanssaan. Lain 7 §:n mukaan alaikäisen potilaan mielipide hoitotoimenpiteeseen on selvitettävä silloin, kun se on hänen ikäänsä ja kehitystasoonsa nähden mahdollista. Jos alaikäinen ikänsä ja kehitystasonsa perusteella kykenee päättämään hoidostaan, häntä on hoidettava yhteisymmärryksessä hänen kanssaan. Jos alaikäinen ei kykene päättämään hoidostaan, häntä on hoidettava yhteisymmärryksessä hänen huoltajansa tai muun laillisen edustajansa kanssa. Terveydenhuollon ammattihenkilöistä annetun lain 22 §:n nojalla laillistettu lääkäri päättää potilaan lääketieteellisestä tutkimuksesta, taudinmäärityksestä ja siihen liittyvästä hoidosta.

Palko toteaa edellä todetun perusteella, että potilasta tulee hoitaa yhteisymmärryksessä hänen tai hänen edustajansa kanssa, mutta viime kädessä päätöksen lääkehoidon jatkamisesta tekee hoitava lääkäri. Hoitopäätöksen on perustuttava yksilölliseen asiantuntija-arvioon hoidon oletettavista hyödyistä kyseiselle henkilölle, ja niitä on arvioitava hoidon mahdollisiin riskeihin nähden.

7. Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Fimean arviointiraporttiin sisältyvän budjettivaikutusarvion mukaan ensimmäisenä vuonna nusinerseeni-hoitoon soveltuvia potilaita olisi ollut Suomessa seuraavasti: SMA1-potilaita 2 ja SMA2-potilaita 10. Viidentenä vuonna potilasmäärän arvioitiin olevan yhteensä 15, kun huomioitiin uudet diagnosoidut SMA-potilaat (kolme SMA1-potilasta ja kaksi SMA2-potilasta vuosittain) ja hoitoa todennäköisesti jatkavat. Kliinisessä käytännössä nusinerseeni-hoito on aloitettu tammikuuhun 2019 mennessä yhteensä 28 potilaalle ja yhdenkään lapsen hoitoja ei ole toistaiseksi lopetettu. Täten nusinerseeni-hoidon kokonaiskustannukset ovat jo ensimmäisenä hoitovuotena merkittävästi Fimean ennakoimaa suuremmat

STM038:00/2017
Liite 3a

(verottoman tukkumyyntihinnan mukaan 14 milj € vs 6 milj €), joskaan Palkolla ei ole tiedossa neuvoteltua todellista hankintahintaa/hoitoannos. Hoitojen toteuttaminen edellyttää myös merkittävää henkilöstöresurssien käyttöä.

Toisaalta hoitovasteet voivat yksilötasolla näkyä apuvälineiden tai avun tarpeen vähenemisenä päivittäisissä toiminnoissa (itsenäinen syöminen, manuaalipyörätuolilla liikkuminen, mahdollisuus kääntyä itsenäisesti yön aikana).

8. Johtopäätökset

Nusinerseeni on ensimmäinen lääkevalmiste, jolla on osoitettu olevan vaikutusta SMA1 ja SMA2 -tautien luonnolliseen kulkuun. Nusinerseeni -hoidolla pyritään estämään selkäytimessä sijaitsevien alfamotoneuronien eli motoristen hermosolujen vaurio mikä mahdollistaisi aivoista tulevien toimintäskyjen välittymisen lihaksiin. Tutkimukset ovat osoittaneet, että mitä nuorempana hoito on voitu aloittaa, sitä todennäköisemmin karkeamotorista suoriutumista parantava hoitovaste on ollut myös kliinisesti merkitsevä. Kliinisessä käytännössä nusinerseenia on annettu myös lapsille, joille on tehty selän jäykistysleikkaus tai joille on jo kehittynyt merkittäviä nivelten liikerajoituksia. Lääketieteellisiä perusteita olla kokeilematta hoitoa ei ole todettu. Tästä johtuen kliininen potilasryhmä on ollut hoidon aloitusvaiheessa toimintakyvyltään merkittävästi lääketutkimuksissa mukana olleita heikompi. Lääketutkimuksissa olleita toimintakyvyn arviointimenetelmiä ei ole voitu kaikilla potilailla käyttää ja niissä tavoitteeksi asetettuja motorisia muutoksia ei ole useiden potilaiden kohdalla ollut mahdollista saavuttaa. Muutokset ovat olleet hyvin yksilöllisiä vaihdellen laadullisista muutoksista (yleinen jaksavuus parempi) sellaisiin merkittäviin itsenäistä toimintakykyä parantaviin ja avun tarvetta vähentäviin muutoksiin, joita ei olisi ollut mahdollista saavuttaa ilman nusinerseeni-hoitoa taudin normaali progressiivinen kulku huomioiden.

Nusinerseeni-lääkkeen tosiasiallinen, kunkin sairaalan lääkeyrityksen kanssa sopima hankintahinta ei ole julkinen, eikä Palkon tiedossa. Kokonaisuudessa hoidon toteutus edellyttää merkittäviä resursseja niin moniammatillisen henkilökunnan kuin taloudellisten voimavarojen kohdentamisen suhteen. Optimaalinen kokonaisuhoito toteutus ja vaikutusten arviointi edellyttävät lisäksi toiminnan jatkuvaa kehittämistä.

Nyt käytössä olevat ja Palkon konsultoimien kliinisten asiantuntijoiden suosittamat toimintakyvyn arviointimittarit eivät sovellu kaikkien potilaiden hoitovasteen arviointiin, joten motorisen suoriutumisen objektiivinen varmistaminen videointien ja muiden yksilöllistä tilannetta kuvaavien arviointimenetelmien avulla on tärkeää. Valmistelumuistiossa esitetyt mittarit ovat myös kansainvälisessä käytössä arvioitaessa hoitovastetta. Palko katsoo, että hoidon jatkamisesta päätettäessä on varmistettava potilaiden yhdenvertainen kohtelu. Tämä on myös kliinisten asiantuntijoiden toive. Tämän vuoksi Palko suosittaa, että jatkohoidon edellytyksiä tulisi arvioida yliopistosairaaloiden yhteisessä arviointityöryhmässä. Tässä suosituksessa ja valmistelumuistiossa on esitetty ne kriteerit, jotka ovat yhtenäisen arvioinnin perusteet.



STM038:00/2017

Liite 3a

Hoidon vaikutukset tulee arvioida ensimmäisen kerran 12 kuukautta hoidon aloituksesta ja hoitojen jatkaminen arvioidaan aina 12 kuukauden välein.

Tällä hetkellä nusinerseeni-hoito on toteutettu neljässä yliopistosairaalaissa, joista kaksi on vastannut hoidon suunnittelusta ja toteutuksesta 90 %:lla potilaista. Arviolta 1-2 nuorta siirtyisi vuosittain aikuisneurologien seurantaan, mutta neurologisissa yksiköissä ei ole vielä kokemusta hoidon toteutuksesta tai hoitovasteen arvioinnista. Myös muiden tukihoidojen roolin selkeytyminen vaikuttaa toteutettavan hoidon kokonaisuuteen. SMA-potilaiden nusinerseeni-hoidon toteutus aikuispotilailla edellyttää erityisosaamista riittävän taidon ja osaamisen saavuttamiseksi ja ylläpitämiseksi sekä merkittäviä voimavaroja hoidon laadun, potilasturvallisuuden ja vaikuttavuuden varmistamiseksi. Tässä vaiheessa tarkoituksenmukaista olisi, että 16-20 vuotiaiden nusinerseeniä saavien potilaiden kokonaisuhoito suunnitellaan yhteistyössä lastenneurologian ja aikuisneurologian moniammatillisten työryhmien kanssa. Yliopistosairaaloiden tulisi keskittämisesetuksen puitteissa huolehtia yhteistyössä toiminnan yhdenvertaisesta ja vaikuttavasta toteuttamisesta koko maassa ja tarvittaessa sopia aikuispuolelle siirtyvien potilaiden hoidon keskittämisestä toistaiseksi yhteen sairaalaan kokemusten kertymiseksi.

Nusinerseeni-hoidon pitkäaikaisvaikutuksista ja mahdollisista haittavaikutuksista ei ole vielä riittävästi tietoa, joten suositus jatkohoidosta voidaan tehdä vain määräaikaiseksi. Kliininen kokemus on osoittanut, että nusinerseeni-hoidolla on mahdollisuus vaikuttaa taudin etenemiseen tavalla, jonka merkitystä ei vielä pystytä luotettavasti arvioimaan. Toistaiseksi on myös epäselvää, onko yksilöllisesti mahdollista pidentää hoitovälejä tai muuttaa annosta, jotka ovat tällä hetkellä samat taudin muodosta, potilaan iästä tai painosta riippumatta.

Tämän suosituksen päivitys aloitetaan viimeistään vuonna 2021, jolloin nusinerseeni-hoidon kohderyhmä ja jatkamisen kriteerit arvioidaan uudelleen. Kliinisten asiantuntijoiden tulee kerätä vähintään tässä suosituksessa ja sen valmistelumuiustiossa nimettyjen arviointimenetelmien avulla systemaattisesti tietoa SMA1 ja SMA2 -potilaiden toimintakyvystä ennen nusinerseeni-hoidon aloitusta, sen aikana sekä hoidon lopettamisen jälkeen. Tietoa tullaan käyttämään suosituksen päivityksessä.

9. Yhteenveto suosituksesta

Nusinerseeni-hoidon jatkamisen edellytykset arvioidaan ensimmäisen kerran 12 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta. Hoidon jatkaminen edellyttää, että lääkkeen voidaan luotettavasti todeta ensimmäisen hoitovuoden aikana parantaneen potilaan toimintakykyä huomioiden hänen ikänsä, toimintakykyä rajoittavat rakenteelliset muutokset sekä taudin luonnollinen kulku.

Ensimmäisen hoitovuoden jälkeen nusinerseeni-hoidon jatko arvioidaan 12 kuukauden välein. Ensimmäisen hoitovuoden aikana saavutetun hoitovasteen säilyminen on vähimmäisvaatimus, jotta hoitoa on lääketieteellisesti perusteltua jatkaa.



STM038:00/2017

Liite 3a

Lääkehoidon jatkamisen edellytyksiä arvioitaessa tulee konsultoida kansallista asiantuntijaryhmää, mikä mahdollistaa yhdenvertaisuuden ja objektiivisuuden hoitopäätöksen perusteissa. Varsinaisen hoitopäätöksen tekee hoitava lääkäri noudattaen erityisesti potilaslain 6 ja 7 §:iä.

Valmistelumuistiossa on kuvattu tarkemmat arvioinnissa käytettävät kriteerit ja ne arviointimenetelmät, joita tulee ainakin soveltuvin osin käyttää.

Suosituksen päivitys aloitetaan viimeistään 2021 ja silloin huomioidaan käytännön kokemukset suosituksen toteutuksesta.

10. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Suosituksen uudelleenarviointia varten tarvitaan tietoja Suomessa hoitoa saaneista potilasta

- Kuinka monta potilasta on hoidettu Suomessa vuosina 2018–2021, mikä on ollut hoidon aloitusikä ja SMA-tyyppi
- Toimintakyky ennen hoitoa ja hoidon eri vaiheessa käyttäen soveltuvin osin vähintään tässä suosituksessa esitettyjä mittareita
- Hoidon jatkamisen peruste
- Hoidon lopettamisen peruste
- Hoidon aikana ilmaantuneet haittavaikutukset



PALVELUVALIKOIMA

Tjänsteutbudet | Choices in health care

Liite 3b

Palveluvalikoimaneuvoston valmistelumuistio

Nusinerseeni-jatkohoidon kriteerit



Lyhenteet

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



Sisällys

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



Liite 3b

6.	Nusinerseeni-hoidon kustannukset ja budjettivaikutukset	16
7.	Eettinen pohdinta	17
8.	Suosituksen valmisteluun osallistuneet.....	19
9.	Suosituksen valmisteluvaiheet.....	20
10.	Lähteet	21

STM038:00/2017

1. Suosituksen tausta ja rajaukset

Palko antoi 15.3.2019 suosituksen koskien nusinerseeni-hoitoa spinaalisessa lihasatrofia -sairaudessa (spinal muscular atrophy, SMA). SMA on harvinaissairaus, johon ei ole toistaiseksi parantavaa hoitoa. Vakavimmat SMA-taudin muodot voivat johtaa hengitysvajaukseen ja kuolemaan jo varhaislapsuudessa, kun taas lievimmät tautimuodot ilmenevät vasta aikuisiällä ja oireilevat lievänä tai kohtalaisena lihasheikkoutena (Fimea 2017).

Palko totesi johtopäätöksensä, että nusinerseeni-hoidon aloitus voisi kuulua kansalliseen palveluvalikoimaan SMA-taudin hoidossa kun

- potilaan SMA-diagnoosi on tehty ennen kahden vuoden ikää ja
- potilaan lääkärin toteamat oireet ovat alkaneet ennen 20 kuukauden ikää ja
- potilas on korkeintaan 17 –vuotias, eikä
- potilas ole pysyvän hengitystuen tarpeessa tai ei ole muuta lääketieteellistä estettä hoidon toteuttamiselle

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

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

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

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

Tässä suosituksessa ei käsitellä nusinerseeni-hoidon aloittamisen indikaatioita.



STM038:00/2017

2. SMA1 ja SMA2 -tautien luonnollinen kulku

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

2.1. SMA1-taudin luonnollinen kulku

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

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

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

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

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



STM038:00/2017

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

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

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

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

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

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

Yläraajojen itsenäistä käyttöä ei yhdessäkään artikkelissa kuvattu tarkemmin.

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



STM038:00/2017

2.2. SMA2-taudin luonnollinen kulku

SMA2-taudin luonnollinen kulku on hyvin heterogeeninen. SMA2-taudin määrittely perustuu lihasheikkouden alkamisikäen ja saavutettuihin taitoihin (oppivat istumaan, mutta ei itsenäistä kävelyä). SMA2 luonnollista kulkua on esitetty kolmessa artikkelissa. Kaneko ym. (2017) artikkelissa kuvataan 42 SMA2 potilasta. Zerres ym (1997) artikkelissa on 240 SMA2-lasta, joista 127 oppi istumaan itsenäisesti ja 41 myös seisomaan itsenäisesti. Mercuri ym (2016) artikkelissa on 268 henkilöä, joilla oli diagnosoitu joko SMAII tai SMAIII ja heidän ikänsä oli 2.5-55.5 vuotta seurannan alkaessa.

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

Zerresin ym. (1997) aineistossa on yhteensä 240 SMA2-potilasta Saksasta ja Puolasta. Tässä aineistossa potilaista oli tehty tarkempi analyysi sen mukaan, oliko lapsi pystynyt paitsi itsenäisesti istumaan (N=127) myös seisomaan tuettuna (N=41). Jos lapsi pystyi myös pystyasennon hallintaan, tapahtui vain 12%:lla käsien käytön heikkenemistä ennen 5 vuoden ikää. Istumaryhmässä käsien käyttö heikkeni vastaavasti 33%:lla jo ennen 5 vuoden ikää. Hengitysvaikeuksia ennen 5 vuoden ikää esiintyi vain niillä lapsilla, jotka eivät olleet oppineet pystyasennon hallintaa (12%:lla). Tässä aineistossa kuvataan myös elinaikaodotetta, 31/240 lasta oli menehtynyt. Aineiston perusteella 5 vuoden iässä elossa oli 98.5%, 10 vuoden iässä 97.8%, 15 vuoden iässä 82.8%, 20 vuoden iässä 75.1% ja 25 vuoden iässä 68.5%. 40 vuoden iän saavutti noin 50% koko ryhmästä ja 50 vuotta noin 30%. (2016)

Mercuri ym aineistossa on yhteensä 268 henkilöä, joilla on joko SMAII tai SMAIII ja heidän ikänsä vaihteli 12 kuukauden seurannan alkaessa 2.5v-55 vuoden välillä. Heistä 68 pystyi kävelemään ja 200 ei. Henkilöitä seurattiin 12 kk ja ryhmät jaettiin kävelykyvyn mukaan, ei SMA alatyypin mukaan. Toimintakykyä kuvattiin Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS) mittarilla. HFMS on 33-kohtainen motorinen testi, joka on kehitetty SMA-potilaille arkitilanteissa tarvittavan motorisen suoriutumisen arviointiin. 12 kk:n seurannassa alle 5 vuotiaista 5/49 (10.2%) edistyi HFMS mittarin mukaan yli 2 pistettä ja 5/49:llä (10.2%) tulos heikkeni enemmän kuin 2 pistettä. Suurin osa lapsista (79.6%) asettui ryhmään, jossa muutos oli ± 2 pistettä. 5-10 vuotiaiden ryhmässä yli 2 pisteen edistyminen oli todettu vain 3/73:lla (4.10%) ja yli 2 pisteen heikkeneminen vastaavasti 14:sta (19.17%), suurin osa lapsista asettui edelleen ryhmään ± 2 pistettä. 10-15 vuotiaiden ryhmässä 5/38 edistyi yli 2 pistettä (2.6%). Viiden toimintakyky heikkeni enemmän kuin 2



STM038:00/2017

pistettä (13.15%) ja suurin osa (84.21%) asettui ryhmään, jolla muutos oli välillä +2 pistettä. Yli 15 vuotiaiden kohdalla 92.5% (37/40) asettui ryhmään, jossa muutos oli +2 pistettä, vain 1:lla se parani enemmän ja 2:lla vähemmän. Verrattaessa muutoksen keskiarvoja ikäryhmittäin toimintakyvyn heikkenemisessä tapahtui selkein muutos 5-15 ikävuoden välissä. Tämän arvioitiin selittyvän lapsen nopean kasvun vaiheella (painonnousu, pituuskasvu).

Yhteenvedona voidaan todeta, että SMA2 on hyvin heterogeeninen potilasryhmä. Paras karkeamotorinen taso saavutetaan yksittäisiä poikkeuksia lukuunottamatta ilmeisesti noin 3 vuoden ikään mennessä, jonka jälkeen karkeamotorinen suoriutumisen voi olla pitkään joko stabiili, heikentyä hitaasti vuosien aikana tai heikentyä hyvin nopeasti jo ensimmäisinä elinvuosina. Tarkemman toimintakykyä arvioivan HFMS mittarin avulla on kuitenkin tunnistettu, että 12 kk:n seurannassa osalla SMA2 potilaista toimintakyky voi parantua jopa n 20 ikävuoteen asti mutta vain vain yksittäisillä henkilöillä kliinisesti merkittävästi (yli 2 pistettä HFMS mittarilla) vielä 5 ikävuoden jälkeen. Suurimmat erot toimintakyvyn muutoksessa näyttäsivät ryhmätasolla olevan 5-15 ikävuoden välissä, jolloin pienellä osalla toimintakyvyn heikkeneminen voi olla hyvin nopeaa ja pieni osa voi edelleen edistyä. Hienomotoriset toiminnot alkavat heikentyä osalla ennen 5 vuoden ikää, mutta valtaosalla vasta sen jälkeen. Tarkempaa kuvausta käsien käytön heikkenemisen aikataulusta ei tutkimuksissa ollut. Elinaikaennuste on hyvin vaihteleva. Hengityksen tukihoidon tarvitsee vähintään puolet, mutta gastrostooman tarvetta ei juuri näyttäisi olevan.

3. Nusinerseeni hoito ja tutkimustulokset vaikuttavuudesta

3.1. Satunnaiset, kontrolloidut tutkimukset

3.1.1. SMA1

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

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

149 lasta seulottiin ja 122 sisäänottokriteerit täyttäneitä lasta satunnaistettiin kahteen ryhmään (nusinerseeni ja kontrolli suhteessa 2:1, eli 81 ja 41), yksi nusinerseeni-ryhmän lapsista vetäytyi ennen tutkimuksen käynnistymistä eli lopulliset ryhmäkoot olivat 80 ja 41. Nusinerseenia saaneiden lasten



STM038:00/2017

diagnoosi oli tehty keskimäärin hieman nuorempana (12.6 vko vs 17.5 vko, vaihteluvälit 0-29 vkoa vs 2-30 vkoa) ja heillä oli enemmän paradoksaalista hengitystä (89% vs 66%) sekä nielemisvaikeuksia (51% vs 29%). Myös hengityksen tukihoido oli yleisempää nusinerseenia saaneiden ryhmässä (26% vs 15%). Keskimääräiset HINE-pisteet (1.29 vs 1.54) ja CHOP intend -pisteet (26.63 vs 28.43) olivat nusinerseeni saaneiden ryhmässä hieman matalammat eli nusinerseenia saaneet lapset olivat kontrolliryhmään nähden lähtötilanteessa keskimäärin hieman heikompia.

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

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

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

3.1.2. SMA2

Mercuri ym. (2018b) on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus (CHERISH), jossa selvitettiin nusinerseeni hoidon vaikutusta karkeamotoriseen suoriutumiseen Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS) testin (maksimipisteet 66) avulla. HFMS on 33-kohtainen motorinen testi, joka on kehitetty SMA-potilaille arkitilanteissa tarvittavan motorisen suoriutumisen arviointiin. Vähintään 3 pisteen muutosta pidetään kliinisesti merkityksellisenä. Lisäksi arvioitiin yläraajojen käyttöä Revised Upper Limb



STM038:00/2017

Module (RULM) mittarilla (maksimipisteet 37), jonka on osoitettu soveltuvan yläraajojen käytön muutoksen mittaamiseen SMA:ssa (Sivo ym. 2015, Pera ym. 2019).

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

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

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

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

Erot HFMS-pisteissä ilmaantuivat 9kk kohdalla ja ero ryhmien välillä 15kk kohdalla oli 4.9 pistettä (CI 3.1-6.7). Nusinerseenia saaneista lapsista useammalla HFMS-pisteiden lisäys oli kliinisesti merkittävä eli vähintään 3 (57% vs 26%, $p < 0.001$) ja useampi saavutti myös uuden motorisen kehitystason (20% vs 6%). Myös yläraajojen toiminta parani nusinerseeniryhmässä RULM mittarin mukaan. Mitä nuorempana hoito oli aloitettu, sitä parempi oli hoitovaste.

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

3.1. Prospektiivinen avoin seurantatutkimus SMA2 potilailla

Darras ym (2019) on prospektiivinen 1-haarainen seurantatutkimus, jossa kohderyhmän lapset olivat osallistuneet avoimeen monikeskustutkimukseen, jossa lapsille annettujen nusinerseenin annoksia suurennettiin turvallisuuskokeiden tulosten mukaan siten, että ensimmäinen ryhmä sai 3mg päivinä 1,29,85, toinen 6 mg vastaavina päivinä, kolmas 9 mg päivinä 1 ja 85 ja neljäs ryhmä 12 mg jälleen päivinä 1,29 ja 85. Kutakin ryhmää seurattiin 253 päivää. 11 SMA2 lasta osallistui avoimeen seurantatutkimukseen, joka käynnistyi 7-13kk ensimmäisen vaiheen jälkeen. Tässä tutkimuksessa lapsille annettiin 4 nusinerseeni injeksiota 6 kk:n välein (18 kuukauden aikana) ja tulokset arvioitiin n 6kk viimeisen lääkeannoksen jälkeen. Yksittäisen lapsen seuranta-aika oli kokonaisuudessaan 1150 päivää. Seurantatutkimukseen osallistui 11



STM038:00/2017

lasta, jotka olivat ensimmäiseen tutkimusvaiheeseen osallistuessaan 2-15 vuoden ikäisiä jajojen oireet olivat alkaneet ennen 16kk ikää. Kaikki lapset pystyivät tutkimuksen alkuvaiheessa istumaan itsenäisesti ja 2 kävelemään itsenäisesti. Toimintakykyä mittaavat HFMSE pisteet olivat lähtötilanteessa 6-35, ka 21.3 ja yläraajojen toimintakykyä arvioivat ULM pisteet 7-17, ka. 11.9. Lapsista 9:llä (82%) HFMS pisteet nousivat kliinisesti merkittävästi ensimmäisen tutkimusvaiheen aikana (arvioitu päivänä 253). Yläraajojen osalta kliinisesti merkittävä muutos tarkoitti vähintään 2 pisteen paranemista ja se todettiin 5/11.sta (45%) päivänä 253. Toisen vaiheen arviointituloksia ei ole raportoitu kaikkien lasten osalta eikä pitkäaikaisvaikutuksista voidaan tehdä nusinerseseenin jatkohoitokriteereitä koskevan suosituksen kannalta yksiselitteisiä johtopäätöksiä. Tutkimuksessa esiintyi kaikilla lapsilla (N=28, haittoja ei eroteltu SMA alaryhmän mukaisesti) vähintään 1 haittavaikutus, joista 5:den lapset oireet kuvattiin vakaviksi: 2 postpunktio päänsärkyä, 2 viruksen aiheuttamaa keuhkokuumetta ja hengitysvajetta ja 1 virtsan takaisinvirtaukseen liittyvä munuaistulehdus. Haittojen ei katsottu liittyvän lääkkeeseen.

4. Kliinisten asiantuntijoiden tapaamiset

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

4.1. Yhteenveto kansallisesta hoitokäytännöstä

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

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



STM038:00/2017

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

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

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

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

4.2. Kliininen käytäntö hoitovasteen arvioimiseksi

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

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



STM038:00/2017

4.3. Hoitovasteen arviointiin soveltuvat arviointimenetelmät

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

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

Arviointimittarit ja menetelmät, joita tulee soveltuvin osin käyttää ovat:

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

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

SBMAFRS



STM038:00/2017

ALS functional rating scale

4.4. Hoidon lopettamiskriteereissä huomioitavat asiat

Kliiniset asiantuntijat kokivat hyväksi ehdotuksen, että hoidon jatkamispäätös tehdään yhdenmukaisin periaattein konsultoiden kansallista asiantuntijaryhmää. Tämä mahdollistaisi yhdenvertaisuuden sekä objektiivisuuden hoitopäätöksen perusteluissa. Kliiniset asiantuntijat hyväksyivät myös ehdotuksen, että hoidon jatkaminen edellyttää, että ensimmäisen hoitovuoden aikana on nähtävissä selkeä, objektiivisesti todettavissa oleva hoitovaste, joka näkyy itsenäisen toimintakyvyn paranemisena ja avuntarpeen vähenemisenä. Kliiniset asiantuntija toivat esille, että muutoksen suuruuden mahdollisuus riippuu potilaan iästä ja toimintakyvystä. Ensimmäisen vuoden jälkeen hoitovaste tulee arvioida aina 12 kk:n välein käyttäen edellä kuvattuja menetelmiä.

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

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

Hoidon jatkaminen arvioidaan aina 12 kuukauden välein ja siinä huomioidaan

- Karkea tai hienomotorinen edistyminen siten, että itsenäinen toimintakyky paranee ja avun tarve vähenee, on hoidon jatkamisen perusta
- Ensimmäisen hoitovuoden aikana saavutetun hoitovasteen säilyminen on vähimmäisvaatimus, jotta hoitoa on lääketieteellisesti perusteltua jatkaa.
- Toimintakyvyn heikkeneminen on lopettamisen indikaatio
- Jos päiväaikainen hengitystukihoito (h/vrk) lisääntyy pysyvästi (vähintään 21 vuorokauden ajan ilman samanaikaista hengitystieinfektiota), nusinerseeni-hoito on perusteltua lopettaa. Hengityksen tukihoidon tarve on arvioitava ennen jokaista hoitokertaa.



STM038:00/2017

Ennen jokaista hoitokertaa on tehtävä yksilötason kliininen arvio ja päätös hoidon jatkamisen lääketieteellisistä edellytyksistä.

5. Vanhempien tapaaminen

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

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

5.1. Millaisin vaikutusten odotuksin perheessänne päätettiin nusinersen hoidosta?

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

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

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

5.2. Millaisia vaikutuksia lapset ovat pitäneet merkityksellisinä?

Ainoastaan SMA2 sairastavat lapset ovat riittävän vanhoja, jotta heidän mielipidettään oli voitu kysyä. Koetut vaikutukset olivat pääsääntöisesti toiminnallisia. Kaikilla oli pään hallinta parantunut. Isona asioina koettiin, että pystyy itse nostamaan pään ylös, jos menettää sen hallinnan. Käsiin oli saatu lisää lihasvoimaa, mikä näkyy niin liikelaajuksissa painovoimaa vastaan kuin hienomotorisessa suorittamisessa (pienet lapset leikkiminen, isot lapset erityisesti kirjoittaminen, syöminen, juominen, kurkottaminen eteen ja ylös, vetoketjun avaaminen jne). Itse kelattavan pyörätuolin käyttö oli osalla parantunut, mikä lisäsi



STM038:00/2017

itsenäisyyttä. Joillakin jo menetetyt karkeamotoriset taidot olivat palautuneet: itsenäinen istuminen, polviseisonta. Esimerkki lapselle tärkeästä kokemuksesta on "Sitä, että voi olla yksin" .

5.3. Millaisia vaikutuksia vanhemmat ovat nähneet ja pitäneet merkityksellisenä?

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

Karkeamotorisista muutoksista yleisin oli pään hallinnan paraneminen.

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

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

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

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

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

5.5. Millaisia haittavaikutuksia?

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



STM038:00/2017

5.6. Miten lapset kokevat mittaamisen, videoinnin ja toistuvat arvioinnit

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

5.7. Milloin hoidon lopettaminen olisi hyväksyttävää?

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

5.8. Suhtautuminen valtakunnalliseen asiantuntijaryhmään

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

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

6. Nusinerseeni-hoidon jatkamiskriteereitä koskevia kansainvälisiä suosituksia

6.1. Ruotsi

6.1.1. Arvioinnin ajankohta

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



STM038:00/2017

6.1.2. SMA 1: hoidon lopettamisen kriteerit

Hoidon lopettamisen kriteerit:

- potilas tarvitsee hengityskonehoitoa enemmän kuin 16 tuntia vuorokaudessa 21 peräkkäisen vuorokauden ajan ilman samanaikaista infektiota
- potilaan ravitsemustila ja hengitys huononevat 9 kuukautta kestäneestä hoidosta huolimatta. Hengitysfunktion arviointi perustuu hengityskoneen käyttöaikaan ja PaO₂ ja PaCO₂ arvoihin ilman happilisiä.

6.1.3. SMA2

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

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

6.2. Norja

6.2.1. Arvioinnin ajankohta

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

6.2.2. SMA1

Hoido tulee lopettaa jos

- HINE tai CHOP intend pisteet laskevat, hoidosta huolimatta potilaan ravitsemustila tai hengitysfunktio heikkenee. Hengitysfunktio arvioidaan sen perusteella, kuinka pitkän aikaa potilas tarvitsee hengitystukihoitoa sekä PaO₂/SaO₂ arvojen mukaan ilman happilisiä, myös PaCO₂ arvo huomioidaan



STM038:00/2017

- potilas tarvitsee hengityskonehoitoa/BiPAP laitetta yli 16h/vrk enemmän kuin 21 päivän ajan yhtäjaksoisesti ilman samanaikaista hengitysfunktion vaikuttavaa ylähengitystieinfektiota

6.2.3. SMA2

Hoito tulee lopettaa jos

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

6.3. Kanada

6.3.1. Hoidon lopettamisen kriteerit

Hoidon lopettamisen kriteerit ennen 5.ttä hoitoannosta (päivitetty helmikuussa 2019):

- Hoito aloitettu pre-symptomaattisessa vaiheessa: Ei osoitettua motoristen toimintojen paranemista tai säilymistä (ikäkohtaisesti HINE-2, CHOP intend tai HFMSE) hoidon aloituksen jälkeen
- Hoito aloitettu symptomaattisessa vaiheessa: Ei osoitettua toimintakyvyn säilymistä (ikäkohtaisesti HINE-2, CHOP intend tai HFMSE) hoidon aloituksen jälkeen
- Pysyvä invasiivisen hengitystukihoidon tarve

Lisäksi edellytetään hinnan alennus.

6. Nusinenseeni-hoidon kustannukset ja budjettivaikutukset

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

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



STM038:00/2017

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

Nusinerseeni-hoidot aloitettiin vuonna 2018. Hoito oli aloitettu tammikuuhun 2019 mennessä kaikille diagnosoiduille alle 18 vuotiaalle SMA1 (N=6) ja SMA2 (N=22) potilaille. Yhdenkään lapsen hoitoja ei ole toistaiseksi lopetettu, yksi lapsi on menehtynyt hoidosta huolimatta. Julkisen tukkumyyntihinnan mukaan ensimmäisen hoitovuoden lääkehoitokulut olisivat täten noin 21 miljoonaa, kustannukset jakautuvat vuosille 2018 ja 2019. Riippuen siitä, kuinka moni hoitoa jatkaa, tämän potilasryhmän vuosittaiset ylläpitohoitojen kustannukset nykyisin tukkuhinnoin olisivat korkeintaan 10 miljoonaa €. Koska hoidot on aloitettu koko ikäryhmässä eikä hoitoja ole keskeytetty, ovat nusinerseeni-hoidon kokonaiskustannukset merkittävästi ennakoitua suuremmat. Lisäksi vuosittain syntyy arviolta 3 SMA1 ja 2 SMA2 potilasta, joilla hoito todennäköisesti aloitettaisiin viiveettä ja hoidon jatkamisen todennäköisyys olisi suuri, koska hoito voidaan aloittaa nykytilannetta varhemmin. Hoidon aloituksesta aiheutuisi 2.5 miljoonan euron lääkekustannukset (3 uutta SMA1 ja 2 SMA2 potilasta) ja seuraavina vuosina korkeintaan 1.25 miljoonan euron ylläpitohoitokustannukset kutakin uutta diagnosoitua "vuosiryhmää" kohden. Hoitojen toteuttaminen edellyttää myös merkittävää henkilöstön resurssien käyttöä.

7. Eettinen pohdinta

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

SMA1 lapsia koskevassa tutkimuksessa nusinerseeni hoidon ensisijaisina tavoitteina oli toisaalta karkeamotorisen toimintakyvyn paraneminen ja toisaalta hengitystoiminnan paraneminen siten, että potilas ei tarvitse pysyvää invasiivista hengitystukihoidoa ja elinaikaennuste paranee. Tutkimus keskeytettiin kun väliallyksissä 41% nusinerseeni ryhmässä ja 0% kontrolliryhmässä oli saavuttanut päämuuttujaksi asetetun motorisen vasteen ja nusinersen ryhmässä oli elossa 84 %, mutta kontrolliryhmässä vain 61%. Tutkimuksessa osoitettiin myös, että hoitovaste on todennäköisesti parempi jos hoito voidaan alkaa



STM038:00/2017

mahdollisimman pian diagnoosin jälkeen. Tutkimustulos tarkkaan valikoidussa potilasryhmässä toisaalta osoitti, että vaikka kuolleisuus oli nusinerseeni ryhmässä merkittävästi pienempi, ei kaikilla eloon jääneillä lapsilla tapahtunut toivottua motorisen toimintakyvyn paranemista suhteessa hoidon aloitustilanteeseen eikä kaikilla voitu estää tautin etenemistä. Kun kyseessä on SMA1-lapsi, niin hoitovaste joka pysäyttää taudin etenemisen mutta ei mahdollista uusien toimintojen kehittymistä, voi käytännössä tarkoittaa sitä, että lapsi ei ehkä pysty muuhun aktiiviseen karkeamotoriseen toimintaan kuin korkeintaan pään hallintaan painovoimaa vastaan. Käsien tahdonalaista toimintaa ei tutkimuksessa kuitenkaan kartoitettu. Parhaimillaan hoitovaste on ollut erinomainen ja mahdollistanut itsenäisen kävelyn.

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

SMA2-potilailla hoidon jatkamiskriteereistä päättäminen on monessa mielessä haasteellisempää, sillä tämän tautimuodon luonnollinen kulku on heterogeenisempi. Taudin luonnolliseen kulkuun kuuluu merkittävät erot niin saavutettavissa olevan karkeamotorisen toiminnan tason kuin taudin etenemismuutoksen suhteen. Osalla potilaista tauti voi olla vuosia varsin stabiili. Käsien käytön heikkeneminen alkaa useimmiten vasta 5 vuoden iän jälkeen, mutta kliinistä kuvausta siitä, miten hienomotoristen toimintojen heikkeneminen etenee, ei ole. On mahdollista, että myös käsien sekä hengitysilihasten toimintojen heikkenemisessä on tasannevaiheita. On kuitenkin ilmeistä, että taudin luonnolliseen kulkuun ei kuulu karkeamotoristen toimintojen vahvistuminen tai uusien, hierarkisesti vaativampien taitojen ilmaantuminen noin 3 ikävuoden jälkeen kuin yksittäistapauksissa tai jo menetettyjen taitojen uudelleen ilmaantuminen. Siitä, mihin asti käsien taidot edistyvät, ei ole tutkimukseen perustuvaa tietoa. Tämä vaikeuttaa erityisesti sen selvittämistä, milloin stabiili tilanne liittyy taudin luonnolliseen kulkuun ja milloin kyseessä on hoitovaste.

Arkivaikuttavuus ei ole välttämättä ollut sitä, mitä myyntiluvan edellytyksenä olleet satunnaiset tutkimusasetelmat antoivat odottaa ja lisäksi hoitoa on annettu potilaille, jotka eivät olisi täyttäneet tutkimusten sisäänottokriteereitä. Tämä on tehnyt erityisen vaikeaksi luotettavan ja objektiivisen hoitovasteen kliinisen arvioinnin ja siihen käytettävistä toimintakyvyn mittareista päättämisen. Joillakin lapsilla tutkimuksissa käytetyn HFMS arviointimenetelmän pisteet ovat olleet lähtötilanteessa 0, mikä kuvaa tämän arviointimenetelmän kyvyttömyyttä osoittaa tilan heikkeneminen ja useimmiten myös toimintakyvyn paraneminen. Lääketieteellisesti on välttämätöntä, että voidaan varmistaa lääkehoidolla olevan taudin kulkuun vaikuttava hoitovaste. Tämä suojaa sekä potilaita lääkkeiden haittavaikutuksilta että varmistaa terveydenhuollon resurssien oikean kohdistamisen. Tutkimustieto nusinerseenin vaikutuksista kliiniseen käytön mukaisessa potilasryhmässä on erittäin puutteellinen mutta yksittäisen potilaan kohdalla se voi olla ensimmäisen hoitovuoden aikana merkittävästi toimintakykyä parantavaa. On mahdollista, että näissäkin tapauksissa hoitovaste muuttuu ajan kanssa toimintakykyä ylläpitäväksi tai se menetetään.



STM038:00/2017

Hoidon jatkaminen edellyttää, että voidaan luotettavasti todeta lääkkeen parantaneen ensimmäisen hoitovuoden aikana potilaan toimintakykyä huomioiden henkilön ikä, toimintakykyä rajoittavat rakenteelliset muutokset sekä taudin luonnollinen kulku. Jatkamisen edellytykset tulee arvioida kansallisessa asiantuntijaryhmässä, mikä mahdollistaa yhdenvertaisuuden ja objektiivisuuden hoitopäätöksen perusteissa.

Vanhemmat kertovat, että heille riittävä hoitovaste on se, että taudin eteneminen on pysähtynyt. Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että ei tapahdu mitään muutosta. Tilanteessa, jossa kyseessä on etenevä tauti, mikä tahansa hoito, joka voi pysäyttää taudin etenemisen, on potilaille ja perheille merkityksellinen. Taudin etenemisen pysähtyminen mahdollistaa tulevaisuuden suunnittelun ja pienikin edistyminen luo toivoa. Toivo on ihmistä kannatteleva tunne.

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

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

8. Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Lääkejaoston kokoonpano vuonna 2019

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



STM038:00/2017

Jäsenet:

Risto Huupponen, professori emerita, Turun yliopisto

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

Heikki Lukkarinen, dosentti, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Marja Blom, professori, Helsingin yliopisto

Piia Rannanheimo, proviisori, lääketaloustieteilijä, Fimea

Vesa Kataja, dosentti, johtajaylilääkäri, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri

Asko Järvinen, dosentti, ylilääkäri, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri

Anna-Kaisa Parkkila, dosentti, arviointiyliääkäri, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

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

9. Suosituksen valmisteluvaiheet

Tammikuu 2019 Sihteeristö käynnistää suositusvalmistelun

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

5.2.2019 Palkon neuvosto, ohjeistusta suosituksen valmisteluun

18.2.2019 Lääkejaoston valmistelee suositusta

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

13.3.2019 Palkon neuvosto, ohjeistusta suosituksen valmisteluun

18.3.2019 Lääkejaosto valmistelee suositusta

2.4.2019 Kliinisten asiantuntijoiden tapaaminen

9.4.2019 Palkon neuvosto, ohjeistusta suosituksen valmisteluun

23.4.2019 Lääkejaosto valmistelee suositusta

2.5.2019 Vanhempien tapaaminen



STM038:00/2017

14.5.2019 Palkon neuvosto, tilannetiedotus

29.5.2019 Lääkejaosto hyväksyy suositusluonnoksen ja sen valmistelumuistion

12.6.2019 Palkon neuvosto hyväksyy suositus- ja valmistelumuistioluonnokset lähetettäväksi julkisesti kommentoitavaksi

Kesä-elokuu 2019 Luonnokset kommentoitavana Ota kantaa-palvelussa

19.8.2019 Lääkejaosto käsittelee Ota kantaa kommentit ja viimeistelee suositusluonnoksen- ja valmistelumuistion

4.9.2019 Palkon neuvosto hyväksyy lopullisen suosituksen, valmistelumuistion ja tiivistelmän

10. Lähteet

CADTH common drug review: Nusinersen <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0576-Spinraza-Resubmission-Mar-1-19.pdf>

Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST: Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy. Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology* 2019:e2492-e2506. doi:10.1212/WNL.00000000000007527

De Sanctis R, Pane M, Coratti G ym.: Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromusc Dis* 2018;28:24-28
Finkel RS, Mercuri E, Darras BT ym.: Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723-32.

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

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

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

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

Mercuri E, Finkela R, Montes J ym.: Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromusc Dis* 2016;26:126-131.

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

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

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



STM038:00/2017

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

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

Palkon suositus: Nusinerseni SMA taudin hoidossa <https://palveluvalikoima.fi/nusinerseni-sma-taudin-hoidossa>

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

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

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

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

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

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

Tiivistelmä Palkon suosituksesta

Suositus nusinerseenin jatkohoidon kriteereistä

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvosto (Palko) hyväksyi kokouksessaan 4.9.2019 suosituksen, joka koskee nusinerseeni-hoidon jatkamisen kriteereitä. Ensimmäisen hoitovuoden aikana lääkkeen tulee parantaa toimintakykyä ja sen jälkeen tilanteen tulee pysyä vähintään vakiintuneena, jotta hoitoa voidaan jatkaa.

Palko antoi 15.3.2018 suosituksen nusinerseeni-hoidosta spinaalisessa lihasatrofia -sairaudessa (spinal muscular atrophy, SMA). SMA on harvinaissairaus, johon ei ole toistaiseksi parantavaa hoitoa. Nusinerseeni on ensimmäinen lääke, jolla on mahdollista vaikuttaa taudin kulkuun. Palko totesi johtopäätöksensä, että nusinerseeni-hoidon aloitus voisi kuulua kansalliseen palveluvalikoimaan SMA-taudin hoidossa, kun

- potilaan SMA-diagnoosi on tehty ennen kahden vuoden ikää,
- potilaan lääkärin toteamat oireet ovat alkaneet ennen 20 kuukauden ikää,
- potilas on korkeintaan 17 -vuotias,
- potilas ole pysyvän hengitystuen tarpeessa tai
- ei ole muuta lääketieteellistä estettä hoidon toteuttamiselle.

Lisäksi Palko totesi, että nusinerseeni-lääkkeen käyttöönotto edellyttää hinnanalennusta.

Palko totesi, että puutteellisen tutkimustiedon vuoksi on tärkeä asettaa myös hoidon jatkamisen kriteerit, joista Palko antaa tämän suosituksen.

Palko toteaa, että nusinerseeni-hoidon jatkamisen edellytykset arvioidaan ensimmäisen kerran 12 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta. Hoidon jatkaminen edellyttää, että voidaan luotettavasti todeta lääkkeen parantaneen ensimmäisen hoitovuoden aikana potilaan toimintakykyä huomioiden henkilön ikä, toimintakykyä rajoittavat rakenteelliset muutokset sekä taudin luonnollinen kulku.

Ensimmäisen hoitovuoden jälkeen nusinerseeni-hoidon jatko arvioidaan 12 kuukauden välein. Ensimmäisen hoitovuoden aikana saavutetun hoitovasteen säilyminen on vähimmäisvaatimus, jotta hoitoa on lääketieteellisesti perusteltua jatkaa.

Lääkehoidon jatkamisen edellytyksiä arvioitaessa tulee konsultoida kansallista asiantuntijaryhmää, mikä mahdollistaa yhdenvertaisuuden ja objektiivisuuden hoitopäätöksen perusteissa. Varsinaisen hoitopäätöksen tekee hoitava lääkäri noudattaen erityisesti potilaslain 6 ja 7 §:ää.

Lääketieteellisesti on välttämätöntä, että voidaan varmistaa lääkehoidolla olevan taudin kulkuun vaikuttava hoitovaste. Tämä suojaa potilaita lääkkeiden haittavaikutuksilta ja varmistaa terveydenhuollon resurssien oikean kohdistamisen. Tutkimustieto nusinerseenin vaikutuksista kliinisen käytön mukaisessa potilasryhmässä on erittäin puutteellinen. Yksittäisen potilaan toimintakyky voi kuitenkin ensimmäisen hoitovuoden aikana parantua merkittävästi. On mahdollista, että näissäkin tapauksissa hoitovaste muuttuu ajan myötä toimintakykyä ylläpitäväksi tai hoitovaste menetetään.

Tutkimukset tarkkaan valikoiduissa potilasryhmissä ovat osoittaneet, että mitä nuorempana hoito on voitu aloittaa, sitä todennäköisemmin karkeamotorista suoriutumista parantava hoitovaste on ollut myös kliinisesti merkittävä. Suomessa ei ole todettu lääketieteellisiä perusteita olla aloittamatta nusinerseeni-hoitoa



suosituksen kohderyhmässä. Tästä johtuen kliininen potilasryhmä on ollut hoidon aloitusvaiheessa toimintakyvyltään merkittävästi lääketutkimuksissa mukana olleita heikempi, eikä lääketutkimuksissa käytettyjä toimintakyvyn arviointimenetelmiä ole useiden potilaiden kohdalla ollut mahdollista käyttää. Toimintakyvyn muutokset ovat olleet hyvin yksilöllisiä vaihdellen laadullisista muutoksista (yleinen jaksavuus parempi) sellaisiin merkittäviin itsenäistä toimintakykyä parantaviin ja avun tarvetta vähentäviin muutoksiin, joita ei olisi ollut mahdollista saavuttaa ilman nusinerseeni-hoitoa taudin normaali kulku huomioiden.

Suosituksen päivitys aloitetaan viimeistään 2021 ja silloin huomioidaan käytännön kokemukset suosituksen toteutuksesta ja nusinerseeni-lääkehoidon vaikuttavuudesta.

PALKO toimii sosiaali- ja terveysministeriön yhteydessä ja sen tehtävänä on antaa suosituksia terveydenhuollon menetelmien kuulumisesta julkisesti rahoitettuun terveydenhuoltoon. Lisätietoja terveydenhuollon palveluvalikoimasta voit lukea PALKOn kotisivuilta www.palveluvalikoima.fi.



4.9.2019

SUUN TERVEYDENHUOLLON JAOSTO 2019-2020

Esitetään, että PALKO päättäisi perustaa suun terveydenhuollon jaoston 30.6.2020 päättyvän toimikauden loppuun ja nimittäisi siihen seuraavat henkilöt:

Puheenjohtaja Taina Remes-Lyly, HL, Apollonia, pj

Jäsenet

Olli-Pekka Lappalainen, LT, EHL, Helsingin yliopisto
Antti Kämppe, kl. hammashoidon ja protetiikan EHL, Helsingin yliopisto
Inese Outakoski, EHL, Pirkanmaan shp
Ritva Näpänkangas, yliopistotutkija, Oulun yliopisto

+ 2-3 jäsentä, jotka nimitetään seuraavassa Palkon kokouksessa.

Asiantuntijajäsen:

Merja-Liisa Auero, Lääkintöneuvos, STM
Sari Helminen, EHL (terveydenhuolto), HLT, Kela

Ehdotetuista jäsenistä Remes-Lyly ja Lappalainen ovat toimineet suun terveydenhuollon jaostossa jo Palkon edellisellä kaudella.

Jaoston vastuusihteerinä toimii erityisasiantuntija Sari Koskinen / Palkon sihteeri