

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus.	5q spinaalse lihasatroofia ravikuur nusinerseeniga
Taotluse number	1302
Kuupäev	2017

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Arvestades esitatud uuringute andmeid on ravimi kasutamise näidustused tõenduspõhised ja õigesti esitatud 5q spinaalse lihasatroofia (SMA) hilise algusega vormi raviks lastel. Kindlasti tuleb rõhutada, et ravi nusinerseeniga on täiesti uus, hiljuti litsentseeritud ja absoluutselt põhjendatud ka Eesti oludes kasutusele võtta. Nusinerseen on esimene heakskiidetud SMA haiguskulgu modifitseeriv ravim (USA-s registreeritud kasutamiseks 23. detsembril, 2016), mis suurendab patsientidel SMN valgu taset, toetades motoneuroni ellujäämise võimalust. Nusinerseen on välja töötatud *antisense* oligonukleotiidide (ASO) kasutamisel, mis moduleerib RNA spalissimist motoneuron 2 (SMN2) geenis (1). Kokkuvõtvalt võib öelda, et tegemist on ca 13.a.kestnud geeniteraapia meetodi väljatöötamise tulemusega. Mercuri ja k.a. poolt 2018.a. läbi viidud kolmanda faasi kliiniline uuring (NCT02292537), mis haaras 126 hilise algusega (>6.k.) SMA diagnoosiga last näitas, et nusinerseeni grupis oli oluline motoorika paranemine kontrollgrupi lastega võrreldes: 57% vr.26% vastavalt (1). Loomkatsed kinnitavad, et *antisense* oligonukleotiidide intratekaalne kasutamine on uue suure potentsiaaliga ka selliste neurodegeneratiivsete haiguste ravis tulevikus lisaks SMA-le nagu Huntingtoni tõi ja amütroofiline lateraal sklerosis (2). 2018.a.algusest on nusinerseen kasutusel 7 Euroopa riigis Ungaris, Sloveenias, Israelis, Hispaanias, Šveitsis, Soomes ja Norras, lisaks ettevalmistused veel 2 riigis.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses on põhjalikult ja täpselt käsitletud haiguse klassifikatsioon, etioloogia, levimus nii maailma kui Eesti epidemioloogilistele andmetele tuginedes, haiguse kliiniline kulg ja elulemus. Refereeringud on ajakohased ja põhinevad viimase 10.a. olulisematel uuringutel.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Esitatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside hulk ja andmed on piisavad tervishoiuteenuse rakendamise põhjenduseks.

Valitud on neljast. PubMedis alates 2000.a.1.jaanuarist avaldatud kliinilisest uuringust 2017.a avaldatud CS3B (ENDEAR) III faasi randomiseeritud topeltpime imiteeriva protseduuriga kontrollrühmaga uuring (3), mis viidi läbi 121 sümptomaatilisel imikul vanuses ≤ 7 kuud, kellel oli diagnoositud SMA (sümptomid tekkisid enne 6-kuuseks saamist). Esmase tulemusnäitajana hinnati aega surmani või püsiva ventileerimise alustamiseni (≥ 16 tunni pidevat ventileerimist ööpäevas > 21 päeva ägeda pöörduva nähu või trahheostoomia puudumisel) ja motoorsete arengutähiste saavutamist (pea liigutamine, keha pööramine, istumine, roomamine, seismine või kõndimine). Tulemuste võrdlemisel imiteeriva kontrollrühma patsientide tulemustega leiti statistiliselt oluline mõju sündmusteta elulemusele, üldisele elulemusele ja ravivastusena määratletud motoorse arengutähise saavutanud patsientide osakaalule Spinraza (nusinerseeni) grupi kasuks. Lõppanalüüsis saavutas Spinraza rühmas ravivastusena määratletud motoorse arengutähise statistiliselt oluliselt suurem protsent patsiente (51%) kui imiteerivas kontrollrühmas (0%) ($p < 0,0001$). Efektivsuse andmekogumis vajab püsivat ventileerimist

Spinraza rühmas 18 patsienti (25%) ja imiteerivas kontrollrühmas 12 patsienti (32%). Neist patsientidest 6 (33%) Spinraza rühmas ja 0 (0%) imiteerivas kontrollrühmas saavutasid uuringuplaanis määratletud motoorse ravivastuse arengutähise kriteeriumid. CHOP INTEND skoor (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*) paranes vähemalt 4 punkti võrra Spinraza grupis. Suremus Spinraza grupis võrreldes kontrollgrupiga oli statistiliselt oluliselt väiksem (16% vr. 39%), vastav riskisuhe (95% usaldusvahemikuga) 0,37 (0,18...0,77) $p = 0,0041$.

Teise uuringuna on kirjeldatud CS4 (CHERISH) III faasi randomiseeritud topeltpime imiteeriva protseduuriga kontrollrühmaga uuringut. Uuringus oli 126 patsienti, kellel tekkis SMA hiljem (sümptomid tekkisid pärast 6 kuu vanuseks saamist). Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1. Mediaanne vanus skriinimisel oli 3 aastat ja mediaanne vanus SMA kliiniliste tunnuste ja sümptomite tekkimisel oli 11 kuud. Enamikul patsientidest (88%) on kolm SMN2-geeni koopiat (8%-l on 2 koopiat, 2%-l 4 koopiat ja 2%-l ei ole koopiade arv teada). Selles uuringus osalenud patsientidel kujunes kõige tõenäoliselt II või III tüüpi SMA vorm. Uuring kestis keskmiselt 16 kuud. Hammersmithi laiendatud funktsionaalse motoorse skaala (HFMSE) järgi vähemalt 3-punktilise paranemise saavutanud patsientide osakaal Spinraza rühmas oli 57,3%, imiteeriva kontrollgrupi rühmas 20,5%, vastavalt erinevus 4,0 (95% usaldusvahemik: 2,9; 5,1) -1,9 (95% usaldusvahemik -3,8; 0,0) $p = 0,0000002$. Tuleb rõhutada, et uuring näitas, mida varasem oli ravi alustatud pärast sümptomite tekkimist, seda kiiremini ja ulatuslikumalt paranesid motoorsed funktsioonid ravi hiljem alustanutega võrreldes, kuid kokkuvõttes said ravist kasu kõik Spinrazat kasutanud lapsed.

Nimetatud uuringutele lisaks on ära toodud mitu avatud uuringut (uuring CS2 ja uuring CS12). Analüüs hõlmas 28 patsienti, kes said esimese annuse uuringus CS2 ja jätkasid siis jätkufaasis uuringus CS12. Uuringutesse kaasati patsiente, kes olid esimese raviannuse saamise ajal 2 kuni 15 aastat vanad. 28 patsiendist 3 olid viimase uuringuviisi ajal vähemalt 18-aastased. 1 patsiendil 28-st oli kaks SMN2-geeni koopiat, 21-l oli 3 koopiat ja 6-l oli 4 koopiat. Patsiente hinnati 3-aastase raviperioodi jooksul. II tüüpi SMA vormi korral täheldati patsientide püsivat paranemist, keskmine paranemine ravi-eelse HFSME-skooriga võrreldes oli 12,3 (standardhälve 5,46, $n = 6$), keskmine üldskoor pärast 1050 päeva kestnud ravi oli 35,3 (standardhälve 12,58), platoo tekkimist ei täheldatud. III tüüpi SMA-ga patsientidel paranes ravieelne HFSME skoor 1,6 võrra (standardhälve 3,91, $n = 7$), keskmine üldskoor pärast 1050 päeva kestnud ravi oli 53,0 (standardhälve 9,22).

Uuring CS5 (NURTURE) on avatud uuring presümptomaatilistel imikutel, kellel on geneetiliselt diagnoositud SMA I-II tüüp ja kes kaasati 6-kuusena või nooremas vanuses. Kõik patsiendid said nusinerseeni. Vaheanalüüsi ajal hinnatud esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg surmani või respiratoorse sekkumiseni (määratletud pideva invasiivse või mitteinvasiivse ventileerimisena ≥ 6 tunni ööpäevas ≥ 7 järjestikuse päeva jooksul või trahheostoomia).

Kavandatud vaheanalüüsi ajaks (365 päeva) ei olnud ükski patsient jõudnud esmase tulemusnäitajani, milleks oli surm või respiratoorse sekkumise vajadus. Vaheanalüüsis 16 patsienti (89%) saavutasid CHOP INTEND üldskoori ≥ 4 -punktilise paranemine ja 7-l neist saavutati CHOP INTEND maksimaalne üldskoor 64. Ühel uuringus osalejatel tekkis CHOP INTEND üldskoori ≥ 4 -punktiline vähenemine.

Taotluses esitatud uuringud on usaldusväärsed, spetsiifiliselt ravimile orienteeritud ja antud taotluse kontekstis piisavad, lisaks on esitatud illustreerivad joonised ja tabelid kõikide uuringute kohta, mis kinnitavad nusinerseeni efektiivsust seni ravimatu, raske progresseeruva ja sageli surmaga lõppeva haiguse korral. Kuna ravim on uus, siis puuduvad pika-aegsed kaugtulemused ja tervet eluiga mõjutavad teadmised. Laste uuringud on kestnud keskmiselt 3.a. Momendil on käigus Biogeni uuring NCT02865109: *Expanded Access Program (EAP) for Nusinersen in Participants With Infantile-onset (Consistent With Type 1) Spinal Muscular Atrophy*. Tegemist on multitsentrilise uuringuga, alustatud 2016.a., mille kohta publikatsioonid veel puuduvad.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Väga sagedase ($\geq 1/10$) kõrvaltoimena on esmalt kirjeldatud pea- ja seljavalusid, mis on tõenäoselt tingitud lumbaal-punktsioonist (LP), mida taotluses ka mainitakse, samuti oksendamist (sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), mida võib ka LP-ga seostada ja esineb kõige sagedamini esimese 5. päeva jooksul. Raskeid kõrvaltoimeid ja tüsistusi pole registreeritud.

Siinkohal saaks lisada, et on veel kirjeldatud hüübimishäireid ja trombotsütopeeniat, kus 6/ 56-st (11%), keda raviti SPINRAZA kujunes trombotsütopeenia (4). Neerukahjustust SPINRAZA ravi korral on kirjeldatud uriini valgusisalduse tõusuna 17 / 51 (33%) vr. 5/ 25 (20%) kontrollidel (ravi kestus 7 k.), hilise algusega SMA (ravikestvus 34 k.), leiti valgutõusu uriinis 36 / 52 (69%). samuti kõhukinnisust ja respiratoorseid infektsioone (5).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Tegemist on esmakordse võimalusega ravida autosoom-retsessiivselt päranduvat neuromuskulaarset haigust- SMA geeniteraapial põhineva uue ravimiga, mis registreeriti Euroopas 2017 juunis. Avaliku sektori poolt on ravim kasutusel Saksamaal, Taanis Austrias, Prantsusmaal, Luksemburgis, Itaalias, Šveitsis. Ravim on rahastatud läbi patsiendi põhise kompenseerimise Soomes, Rootsis, Kreekas, Türgis, Iisraelis, Saudi Araabias, Kataris, Kuveidis, Araabia Ühendemiraatides, Hispaanias, Horvaatias.

Nusinerseeni efektiivsust on uuritud II faasi (CS3A, CS2) ja III faasi (CS3B, CS4) ning avatud (CS5/SM201) uuringutes. Nimetatud uuringute tulemused on välja toodud taotluse punktis 4.1. Samade uuringute alusel on ravimile antud müügiluba ka Euroopa Liidus.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Siiani on puudunud spetsiifiline ravi SMA patsientidele ja pole ka teostatud ühtegi uuringut, kus nusinerseeni efektiivsust oleks võrreldud senise kättesaadava parima raviga. Kõik II ja III faasi uuringud on teostatud imiteeriva protseduuriga kontrollrühma uuringuna.

Senini on puudunud efektiivne haigust modifitseeriv või tervistav spinaalse lihasatroofia ravi. Seni kättesaadav parim ravi on olnud sümptomaatiline ravi respiratoorsete, toitumisalaste ja ortopeediliste vaevuste leevendamiseks. Nusinerseen võimaldab paljudel patsientidel saavutada ja/või säilitada tavapärane motoorne areng nii presümptomaatilise, lapseas avalduva või hiljem avalduva SMA vormi korral. Taotluses on täpselt kirjeldatud ravitulemusi erinevate SMA kliiniliste tüüpide korral- patsiendigruppide järgi (p.5.3).

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kuna tegemist on uue ravimiga, mis registreeriti Euroopas juunis 2017, ei sisaldu Spinraza käesoleval hetkel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Ravi Spinraza'ga võib läbi viia ainult spinaalse lihasatroofia ravis kogenud lasteneuroloog/neuroloog. Spinraza on ette nähtud intratekaalseks kasutamiseks (LP teel). Ravimit peavad manustama LP tegemises kogenud lasteneuroloogid või neuroloogid. Spinraza't manustatakse intratekaalse boolussüstena 1 kuni 3 minuti jooksul, kasutades spinaalanesteesia nõela. Enne Spinraza süstimist on soovitatav eemaldada süstitava Spinraza mahuga võrdne

tserebrospinaalvedeliku kogus. Spinraza manustamiseks võib osutada vajalikuks sedatsioon olenevalt patsiendi kliinilisest seisundist.

Eriti nooremate patsientide ning skolioosiga patsientide puhul võib kaaluda ultraheli (või muude piltuuringu meetodite) kasutamist Spinraza intratekaalse manustamise suunamiseks. Spinraza ettevalmistamisel ja manustamisel tuleb kasutada kõiki aseptilisi võtteid.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on eksperdi poolt tunnistatud ajakohaseks ja ammendavaks, kasutatud on ravimi efektiivsust põhjendavate kliiniliste uuringute ja teaduskirjanduse andmeid.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: SA TÜK Lastekliiniku ja Tallinna Lastehaigla lasteneuroloogia osakonnad, regionaalhaiglad, keskhaiglad.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: ravi Spinraza'ga saab teha ainult statsionaarselt või päevaravis.

9.3. Raviarve eriala: lasteneuroloogia, neuroloogia

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: Ravi Spinraza'ga tuleb alustada võimalikult kiiresti pärast diagnoosimist, manustades 0., 14., 28. ja 63. päeval kokku 4 küllastusannust. Seejärel tuleb manustada säilitusannus iga 4 kuu järel. Vajadust ravi jätkamiseks tuleb regulaarselt uuesti hinnata ning otsus tuleb langetada individuaalselt sõltuvalt patsiendi kliinilistest vaevustest ja ravivastusest. Minimaalseid mahte ei ole määratletud, ravi sõltub patsiendist raviprotokolli järgi.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus- raviteenuse osutamine nimetatud spetsialistide poolt ei eelda täiendava väljaõpet.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek: teenuseosutajate juures, kus on vastavad erialaspetsialistid on olemas valmisolek uue teenuse koheseks osutamiseks.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Teenust ei ole Eestis seni osutatud.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Eestis puudub SMA alane register ning vastsündinute rutiinset SMA skriiningut ei teostata. Prognoosi aluseks on võetud E. Vaidla jt uuring (2006) ning uute SMA diagnoosiga patsientide keskmine esinemiste arve viimastel aastatel Tallinna Lastehaigla ja Tartu Ülikooli Kliinikum kogemuste põhjal. Hinnanguliselt 4.a. jooksul oleks ravi vaja rakendada 8-le patsiendile, esimesel aastal patsiendi kohta 7 protseduuri, järgmistel aastatel 3 protseduuri aastas lähtuvalt individuaalsest tulemusest ja sobivusest, olemas on vajalik infrastruktuur ja kompetents. Taotluses esitatud andmed ja näidustused vastavad Eesti situatsioonile.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule on järgmised: Anesteesia 2202, Lumbaal-punktsioon 7005, Kompuutertomograafia kontrolli all teostatav protseduur 7975 x 2; 7976 x 1; 7891 x1

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule. Ei ole, kuna otsene alternatiivne ravi puudub.

- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Ei asenda mõnda olemasolevat tervishoiuteenust, kuna siiani SMA ravi on puudunud.
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Jaa, 100% uued ravijuhud ja esmased diagnoosid.
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Antud ravile eelneb haiguse molekulaargeneetiline diagnoosi kinnitamine.
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Ei ole asjakohane, kuna senine parim ravi on olnud sümptomaatiline.
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele- tegemist lastega, ei ole asjakohane.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Valmisoleku omaosalusele puudub. Oluline on, et teenus on suunatud haiguse ravimisele või kergendamisele.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest ravi Spinraza'ga võib alustada ainult spinaalse lihastroofia (SMA) patsiendil, kellel on geneetiliselt kinnitatud diagnoos ja määratud SMN 2 koopte arv ja kelle suhtes on teinud otsuse arstide konsilium (2 lasteneuroloogi ja geneetik). Ravimi manustamine toimub lumbaal-punktsiooni teel läbi viiduna kogenud lasteneuroloogi või neuroloogi poolt.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei oma mõju.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Ei ole vajadust.

17. Kokkuvõte

Taotlus on esitatud spinaalse lihastroofia (SMA) hilise algusega vormi raviks lastel nusinerseeniga Eestis, mis on esimene geeniteraapial põhinev patogeneetiline ravim. Kliinilises kasutuses USA-s 2016.a. lõpust ja Euroopa riikides 2017.a. juunist. Taotluses on põhjalikult ja täpselt käsitletud haiguse klassifikatsioon, etioloogia, levimus nii maailma kui Eesti epidemioloogilistele andmetele tuginedes, haiguse kliiniline kulg ja elulemus ja kuidas seda on mõjutanud antisense oligonukleotiididel baseeruv ravi. Oluline on rõhutada, et ravi nusinerseeniga modifitseerib haiguse kulgu ja on suunatud haiguse ravimisele või haiguskulu kergendamisele.

Toetudes kliiniliste uuringute andmetele ja teaduspublikatsioonidele, mis on taotluses esitatud võib kindlasti väita, et nusinerseen on efektiivne seni ravimatu, progresseeruva ja sageli surmaga lõppeva haiguse korral. Hilise algusega haigusvormide (II või III tüüpi SMA) grupis oli Spinraza rühmas mootorika paranemine üle 2 korra parem (57,3% vr. ravita laste grupiga- 20,5%). Ravimi efektiivsust näitab ka kunstliku ventilatsiooni vajaduse puudumine 1.aastase uuringuperioodi jooksul ravi saanud lastel (presümptomaatilistel imikutel, kellel on

geneetiliselt diagnoositud SMA I-II tüüp ja kes kaasati 6-kuusena või nooremas vanuses) ja väiksem suremus võrreldes kontrollgrupi patsientidega.

Ravi läbiviimisel peab jälgima kõiki LP reegleid, raskeid kõrvaltoimeid ja tüsistusi ravimist pole registreeritud. Taotluses on antud piisav ülevaade ravi ohutuse ja teenuse osutamise kohta. Siiani on SMA ravi puudunud, on kasutatud ainult sümptomeid leevendavat sekkumist nagu respiratoorse, toitumisalaste ja ortopeetiliste vaevuste leevendamine. Ravi Spinraza'ga võib läbi viia ainult spinaalse lihasatroofia ravis kogenud lasteneuroloog/neuroloog. Spinraza on ette nähtud intratekaalseks kasutamiseks (LP teel) statsionaari või päevaravi tingimusteks. Raviotsuse teeb arstide konsiilium arvestades lapse SMA tüüpi ja individuaalseid vajadusi. Spetsiaalseid kohandamisi antud teenuse läbiviimiseks ei ole vaja rakendada. Taotluses esitatud andmed on eksperdi poolt tunnustatud ajakohaseks ja ammendavaks uue teenuse lisamiseks Haigekassa teenuste nimekirja.

18. Kasutatud kirjandus

1. Mercuri, Eugenio et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*, 2018; 378(7):625-635.
2. Casaca-Carreira, Joao et al. Distribution and Penetration of Intracerebroventricularly Administered 2'OMePS Oligonucleotide in the Mouse Brain. *Nucleic Acid Therapeutics*, 2017 Feb.27(1):4-10.
3. Finkel RS, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1723-1732.
4. Prescribing information, SPINRAZA (nusinersen) injection, for intrathecal use. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531lbl.pdf (Accessed on January 03, 2017).
5. FDA approves first drug for spinal muscular atrophy. U.S. Food & Drug Administration. www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm534611.htm (Accessed on January 03, 2017).