

## **Biogen Finland Oy:n kommentit Fimean 19.9.2017 julkaisemaan arviointiraporttiin nusinerseenin (Spinraza) hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista**

SMA (spinal muscular atrophy, spinaalinen lihasatrofia) on harvinainen, perinnöllinen, vaikea ja etenevä lihasrappeumatauti. Ensimmäinen SMA-taudin kulkuun vaikuttava lääkevalmiste Spinraza (nusinerseeni) sai 30.5.2017 nopeutetussa käsittelyaikataulussa Euroopan lääkeviraston (European Medicines Agency, EMA) myyntiluvan. Spinraza -valmiste on ollut Suomessa käytettävissä kauppaantuontipäivästä 1.7.2017 alkaen.

SMA-tautia sairastavia potilaita hoidetaan Euroopassa nusinerseenillä valmisteyhteenvedon mukaisesti jo esim. Saksassa, Ranskassa, Italiassa, Itävallassa ja Luxemburgissa. Yli 540 imeväisiässä sairastunutta, erittäin vaikeaa, nopeasti etenevää ja akuutisti henkeä uhkaavaa SMA-tautia sairastavaa lasta hoidetaan nusinerseenillä 18 Euroopan maassa, sillä kliinisen tutkimusohjelman lisäksi vaikeimpien potilaiden hoitoon pääsy lääketieteellisin perustein mahdollistettiin jo ennen myyntiluvan myöntämistä Euroopassa niin sanotussa varhaisen käyttöönoton ohjelmassa (Early Access Program, EAP). Nusinerseeni -hoitoa saa Suomessa tällä hetkellä (9.10.2017) tiettävästi kolme SMA -potilasta.

Fimean arviointiraportti nusinerseenin (Spinraza) hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista julkaistiin 19.9.2017 Fimean verkkosivuilla. Kiitämme Fimeaa nopeasta arviointityöstä.

Fimean arviointiraportissa nusinerseenin on todettu parantavan motorista toimintakykyä ja motorista kehitystasoa lumetoimenpiteeseen verrattuna potilailla, joilla on oireinen SMA-tauti. Tulokset ovat samansuuntaiset imeväisiässä (< 6kk) ja myöhemmin sairastuneilla potilailla (Fimean arviointiraportti s. 20). Arvioinnin yhteenvedossa todetaan merkittävät vaikutukset imeväis- ja leikki-ikäisillä lapsilla. Imeväisikäisillä tyyppin 1 SMA-tautia sairastavilla lapsilla vaikutukset näkyvät motoristen taitojen kehityksessä, jatkuvan hengitystuen tarpeen viivästyminenä sekä elinajan pidentymisenä. Leikki-ikäisillä tyyppin 2 tai 3 SMA-tautia sairastavilla lapsilla vaikutukset näkyvät lähinnä toimintakyvyn paranemisena.

### **Yhteenveto myyntiluvan haltijan kommentista**

- Nusinerseeni (Spinraza) on ensimmäinen taudinkulkuun vaikuttava lääkehoito 5q SMA-tautiin.
- Kaikilla 5q SMA -tautia sairastavilla potilailla on sama geneettisesti määritelty sairaus, jonka kliininen tautikirjo, vaikeusaste ja etenemisnopeus vaihtelevat potilailla yksilöllisesti.
- Vaikutusmekanismiin perustuen nusinerseenillä on mahdollista lisätä liikehermosolujen toiminnassa tarvittavan SMN-proteiinin määrää SMA-potilailla.
- Nusinerseenin kliininen tutkimusohjelma on yksi laajimmista harvinaislääkkeellä toteutetuista tutkimusohjelmista.
- Nusinerseenin on todettu parantavan motorista toimintakykyä ja motorista kehitystasoa lumetoimenpiteeseen verrattuna potilailla, joilla on oireinen SMA-tauti.
- Tulokset ovat samansuuntaiset imeväisiässä ja myöhemmin sairastuneilla potilailla.
- Vaikutusmekanismiin ja tutkimusnäyttöön perustuen Euroopan lääkevirasto (EMA) myönsi Spinraza -valmisteelle myyntiluvan laajassa käyttöaiheessa kaikille kromosomiin 5q liittyvää SMA-tautia sairastaville potilaille.

- Valmisteyhteenvedon mukaan lääkehoidolla odotettavissa olevat hyödyt suhteutettuna riskeihin tulisi arvioida jokaisen potilaan kohdalla erikseen.
- SMA-taudin vaikeusasteen ja etenemisen ennusteen määrittäminen kategorisiin tautityyppeihin tai ikäryhmien mukaan ei vastaa potilaiden todellista tilannetta ja SMA-taudin yksilöllistä kulkua.
- Sairauden etenemisen hidastaminen ja jäljellä olevan toimintakyvyn säilyttäminen ovat potilaille, perheille ja yhteiskunnalle merkittäviä hoidon hyötyjä.
- Potilaan toiminta- tai työkyvyn säilyminen ei välttämättä vaadi motorista edistymistä, vaan taudin etenemisen pysäyttäminen/hidastaminen tai nykytilan säilyttäminen samankaltaisena mahdollisimman pitkään saattaa riittää potilaan itsenäisen toiminta- ja työkyvyn ylläpitämiseksi pitkälläkin aikavälillä.
- Oireettomien, geneettisesti diagnosoitujen potilaiden hoidon aloittamisen osalta Fimean arvio poikkeaa merkittävästi Euroopan lääkeviranomaisen arviosta ja Spinraza -valmisteen valmisteyhteenvedosta.
- Biogenin näkemyksen mukaan, käytettävissä olevaan tutkimustietoon perustuen, mahdollisesti geneettisen diagnoosin saaneiden, vielä oireettomien 5q SMA -potilaiden hoito nusinerseenilla olisi erittäin tarkoituksenmukaista.
- 5q SMA-tautia sairastavia potilaita hoidetaan Euroopassa nusinerseenilla valmisteyhteenvedon mukaisesti jo esim. Saksassa, Ranskassa, Italiassa, Itävallassa ja Luxemburgissa ja imeväisiässä sairastuneita lapsia Early Access -ohjelmassa 18 Euroopan maassa.
- Biogen haluaa tehdä tiivistä yhteistyötä eri osapuolten kanssa SMA-potilaiden nusinerseeni -hoitoon pääsyn mahdollistamiseksi myös Suomessa. Biogen on valmis neuvottelemaan Spinraza -valmisteen hallitun käyttöönoton sopimuksista julkishallinnollisten toimijoiden kanssa.

### ***SMA-tauti ja nusinerseenin vaikutusmekanismi***

SMA on harvinaissairaus, johon ei ole parantavaa hoitoa. Lähes kaikilla (noin 95 %) SMA-tautia sairastavilla potilailla on SMN1-geenin (survival motor neuron -gene) homotsygoottinen deleetio kromosomissa 5q. SMN1-geenin puuttuminen aiheuttaa selkäytimen etusarven liikehermosolujen toimintaan tarvittavan SMN-proteiinin tuotannon häiriintymisen. Toinen geeni, SMN2, vastaa pienestä määrästä (noin 10 %) toimivan SMN-proteiinin tuotantoa. SMN2-geenin kopioiden lukumäärä vaihtelee SMA-potilailla yksilöllisesti. Alentunut toimivan SMN-proteiinin määrä ei riitä ylläpitämään hermolihasliitosten toimintaa, jolloin lihasten toiminta heikkenee ja lopulta lihakset rappeutuvat. SMA-taudin vaikeusaste ja etenemisnopeus vaihtelevat potilailla yksilöllisesti.

Imeväisiässä sairastuneilla potilailla toimivaa SMN-proteiinia ei ole riittävästi, ja näillä potilailla SMA etenee hyvin nopeasti. Ilman hoitoa imeväisiässä sairastuneet SMA-potilaat menehtyvät tyypillisesti kahteen ikävuoteen mennessä, sillä lihasvoima ei riitä ylläpitämään välttämättömiä elintoimintoja, kuten nielemistä ja hengittämistä. Myöhemmin sairastuneilla SMA-potilailla toimivaa SMN-proteiinia saattaa syntyä elimistössä enemmän, mutta määrä ei riitä ylläpitämään toimintakyvyn kannalta välttämättömiä lihastoimintoja, vaan SMA tauti etenee ja vaikuttaa potilaan toimintakykyä heikentävästi.

Kaikilla 5q SMA -tautia sairastavilla potilailla on sama geneettisesti määritelty sairaus, jonka kliininen tautikirjo vaihtelee yksilöllisesti. Vaikutusmekanismiinsa perustuen nusinerseeni-hoito saattaa lisätä SMA-potilaiden SMN2-geenikopioiden tuottaman toimivan SMN-proteiinin määrää. Lisääntynyt toiminnallisen SMN-proteiinin määrä saattaa auttaa ylläpitämään selkärangan motoneuronien toimintaa estäen tai hidasten potilaan lihasheikkouden



ja -rappeuman etenemistä. Vaikutusmekanismiin ja tutkimusnäyttöön perustuen Euroopan lääkevirasto (EMA) myönsi Spinraza -valmisteelle myyntiluvan laajassa käyttöaiheessa kaikille kromosomiin 5q liittyvää SMA-tautia sairastaville potilaille.

### **Lääketieteellinen tarve**

#### EMA arviointiraportti sivu 109:

*SMA is a progressively disabling and fatal disease that has a devastating effect upon patients, their families and caregivers. There is currently no available therapy, and patients are limited to supportive therapy which can include respiratory, nutritional and orthopaedic support; none of which can stop or even slow disease progression.*

### **Tutkimuspotilaiden joukko ja valmisteyhteenvedon mukainen potilasryhmä**

Fimean arviointiraportin yhteenvedon mukaan ”nusinerseeni-hoidon vaikutuksia ei tunneta pitkällä aikavälillä. Vaikutuksia on tutkittu satunnaistetussa tutkimusasetelmassa vain enintään 9-vuotiailla potilailla. Geneettisesti diagnosoiduilla oireettomilla potilailla tai muilla alle 18-vuotiailla potilailla vaikutuksia on tutkittu joissakin potilasmäärältään pienissä tutkimuksissa ilman vertailuhoitoa. Nusinerseeni-hoidon vaikutuksista aikuispotilailla ei toistaiseksi ole tutkimusnäyttöä.”

#### EMA arviointiraportti sivu 115:

*Clinical trial data are not available in patients with very severe, inborn symptoms and in patients with a mild, adult onset course. However, these patients are part of the continuum in phenotypes of one genetically defined but clinically heterogeneous disease. Based on the efficacy shown in the other, most prevalent phenotypes and the established mechanism of action of Spinraza, the therapeutic indication recommended by the CHMP includes all 5q SMA patients.*

Nusinerseenin vaikutusmekanismiin ja tutkimusnäyttöön perustuen Euroopan lääkevirasto (EMA) myönsi Spinraza -valmisteelle myyntiluvan laajassa käyttöaiheessa kaikille kromosomiin 5q liittyvää SMA-tautia sairastaville potilaille.

Nusinerseeni on ensimmäinen ja toistaiseksi ainoa lääkehoito vaikeaan ja etenevään SMA-sairauteen. Laajojen, satunnaistettujen vaiheen 3 kliinisten tutkimusten tuloksia on harvinaislääkkeiden vaikuttavuutta arvioitaessa tyyppillisesti käytettävissä hyvin rajoitetusti. Harvinaislääkkeet saavat myyntiluvan usein vähäisellä tutkimusnäytöllä, esimerkiksi vaiheen 2 tutkimuksilla, joissa ei ole vertailevaa tutkimushaaraa tai vertailuhaarana on lume (Kiviniemi ja Rannanheimo, Fimean SIC!-lehti 2016). Nusinerseeniä on tutkittu paitsi kahdessa satunnaistetussa, vaiheen 3 kliinisessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, myös useissa aikaisemman vaiheen kliinisissä tutkimuksissa (valmisteyhteenvedo ja EPAR). Kaikki myyntilupaa tukevat tutkimukset huomioiden nusinerseenin tutkimusohjelma on yksi laajimmista harvinaislääkkeellä toteutetuista tutkimusohjelmista.

Fimea viittaa arviointiraportissaan vaiheen 3 kliinisen CHERISH-tutkimuksen potilasryhmään seuraavasti: ”Vaikutuksia on tutkittu satunnaistetussa tutkimusasetelmassa vain enintään 9-vuotiailla potilailla.”

Kaikkiaan nusinerseenin kliinisessä tutkimusohjelmassa on ollut mukana potilaita 19 -ikävuoteen asti (EPAR, sivu 81: *SMA was studied in infants and children. The oldest subject was 19 YO (years old) at the time of data cut-off time*). Tutkimusohjelman alkaessa vanhimmat tutkimuspotilaat olivat 15-vuotiaita. Tutkimuspotilaiden ikäjakaumaan vaikutti SMA-potilaille tyypillisesti kehittyvä skolioosi, ja sen korjaamiseksi potilaille tehdyt perinteiset skolioosileikkaukset. Selkärangan tueksi asennettu tukilaitteisto saattaa jäykistää potilaan selän asentoa ja vaikuttaa myös SMA-potilaan motoriseen toimintakykyyn, esimerkiksi arvioitaessa potilaan motorista edistymistä toimintakykymittareilla.

SMA -taudin vaikeusaste ja etenemisnopeus vaihtelevat potilailla yksilöllisesti. Siksi **lääkehoidolla odotettavissa olevat hyödyt suhteutettuna riskeihin tulisi arvioida jokaisen potilaan kohdalla erikseen**, kuten nusinerseenin valmisteyhteenvedossa EMA:n tekemän arvioinnin perusteella todetaan. SMA-taudin vaikeusasteen ja etenemisen ennusteen määrittäminen kategorisin tautityypein tai ikäryhmien mukaan ei vastaa potilaiden todellista tilannetta ja SMA-taudin yksilöllistä kulkua. Sairauden etenemisen hidastaminen ja jäljellä olevan toimintakyvyn säilyttäminen ovat potilaille, perheille ja yhteiskunnalle merkittäviä hoidon hyötyjä. Hoidolla saavutettavaa hyötyä ei voida arvioida ainoastaan mahdollisen saavutetun motorisen *edistymisen* perusteella. Potilaan toiminta- tai työkyvyn säilyminen ei välttämättä vaadi motorista edistymistä, vaan taudin etenemisen pysäyttäminen/hidastaminen ja nykytilan säilyttäminen samankaltaisena mahdollisimman pitkään saattavat riittää potilaan itsenäisen toiminta- ja työkyvyn ylläpitämiseksi pitkälläkin aikavälillä.

EMA arviointiraportti sivu 114-115:

*Maintaining function and slowing down disease progression is a priority for patients.*

*The decision to treat should be based on an individualised expert evaluation of the expected benefits balanced against the potential risks for that individual. In addition, the need for continuation of therapy should be reviewed regularly on an individual basis, especially as long-term data are not available at this point.*

EMA arviointiraportti sivu 83:

*Across the broad population of pre-symptomatic and symptomatic patients included in the clinical development program, all of the key clinical outcome endpoints, including multiple functional and survival endpoints, move in the same direction of progressive improvement.*

*Taken together, these data demonstrate consistently that nusinersen has produced meaningful benefits across a broad range of SMA phenotypes. The consistency among the various key clinically meaningful endpoints, each of which provide independent measures central to the pathology of SMA, **support significant efficacy in both pre-symptomatic and symptomatic subjects and across infantile onset and later-onset SMA.***

**Oireettomat potilaat**

Fimean raportin sivulla 20-21 esitetään:

*”Imeväisikäisillä potilailla, joilla on geneettisesti diagnosoitu kromosomiin 5q liittyvä SMA-tauti mutta ei vielä SMA-tautiin liittyviä oireita tai löydöksiä, nusinerseeni-hoidon vaikutuksista tiedetään toistaiseksi hyvin vähän. Yksihaaraisesta NURTURE-tutkimuksesta (CS5, SM201) on raportoitu 18 potilaan tulokset, ja seuranta-aika on lyhyt (tutkimukseen osallistumisen mediaani 317 päivää). **Potilaat saavuttivat kehitystasoja, jotka vastaavat normaalia iän mukaista kehitystä ja ovat epätavallisia tyyppin I ja II SMA-potilaille.** Potilaiden vähäisen*



*lukumäärän ja vertailuryhmän puuttumisen vuoksi ei kuitenkaan voida arvioida, miten potilaiden kehitys olisi edennyt ilman nusinerseeni-hoitoa, ja olisivatko SMA-taudin oireet ilmenneet seuranta-ajan puitteissa. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole selkeää tutkimusnäyttöä siitä, että hoito kannattaisi aloittaa oireettomille potilaille, pelkän geneettisen diagnoosin perusteella.*

Oireettomien, geneettisesti diagnosoitujen potilaiden hoidon aloittamisen osalta Fimean arvio poikkeaa merkittävästi Euroopan lääkeviranomaisen arviosta ja Spinraza -valmisteen valmisteyhteenvedosta. NURTURE -tutkimuksessa 12/17 potilaalla (71%) on 2 SMN2-geenin kopiota ja 5 potilaalla (29%) 3 SMN2-geenin kopiota. Kirjallisuudessa ei ole raportoitu SMA-potilasta, jolla olisi 2 tai 3 SMN2-geenin kopiota, ja jolle ei olisi kehittynyt SMA-taudin oireita. NURTURE-tutkimuksessa potilaat saavuttivat kehitystasoja, joiden saavuttaminen on epätavallista tyyppin I tai II SMA:ssa ja jotka ovat yhdenmukaisempia normaalin kehityksen kanssa. Tehoa koskevan potilasjoukon potilaista 16 (89 %) oli välianalyysin ajankohtana saavuttanut paranemista HINE-testin mukaisissa motorisissa kehitystasoissa lähtötilanteeseen verrattuna. Kaksitoista potilasta istui ilman tukea, yhdeksän seiso tuettuna tai ilman tukea ja kuusi käveli tuettuna tai ilman tukea (valmisteyhteenveto).

EMA:n arviointiraportissa todetaan seuraavaa:

EMA arviointiraportti sivu 109:

*The aim of the therapy with Nusinersen is to allow for the production of a functional SMN protein, thus preventing degeneration of spinal motor neurons and the consequent muscle weakness. This could theoretically allow for the achievement of normal development milestones in children who have not developed clinical signs, and prevent worsening and possibly restore some function in already disabled children.*

EMA arviointiraportti sivu 80:

*Among the infants with presymptomatic SMA, results of motor milestone development based on HINE and WHO criteria support that initiating treatment prior to the onset of symptoms in infants with genetically diagnosed SMA has the potential to prevent the impairment of motor function and allow infants to develop normally.*

EMA arviointiraportti sivu 81:

*In the context of the rapidly progressive decline observed in natural history studies of Type I SMA and observations from the control group of CS3B, the demonstrated benefits of early treatment with nusinersen provide strong support for the initiation of treatment as soon as possible after the onset of symptoms or the genetic diagnosis of SMA. Such an approach could have the potential to halt further disease progression that may occur during the interval between the onset of clinical symptoms and genetic confirmation of SMA. Further, as evidenced by the results of SM201 in presymptomatic infants with genetically documented SMA, the initiation of nusinersen treatment before the onset of clinical symptoms has the potential to delay or even prevent the progression of SMA disease and allow infants to develop normally.*

Biogenin näkemyksen mukaan, käytettävissä olevaan tutkimustietoon perustuen, mahdollisesti geneettisen diagnoosin saaneiden, vielä oireettomien SMA -potilaiden hoito nusinerseenilla olisi erittäin tarkoituksenmukaista.

### **Nusinerseeni -hoidon kustannukset**

Fimean arvioinnin yhteenvedossa todetaan, että nusinerseeni-hoito on sairaalaolosuhteissa selkäydinnesteeseen annosteltava hoito, joka on erittäin kallista. Fimea on arvioinut nusinerseenin kustannuksia perustuen listahintaan ja noin 30 SMA-potilaan hoitoon Suomessa. Yhteenvedossa todetaan, että *"nusinerseeni-hoidon käyttöönottoa harkittaessa voitaisiin kansainvälisten esimerkkien mukaisesti pyrkiä hyödyntämään hallitun käyttöönoton sopimuksia julkishallinnollisen toimijan ja lääkeyrityksen välillä. Tällaisissa sopimuksissa voidaan sopia esimerkiksi suorista hinnan alennuksista tai hinnoittelun kytkemisestä hoidon tuloksiin tai hoidettavien potilaiden lukumäärään."*

Biogen tunnistaa hoidon tutkitun tehon ja turvallisuuden ohella myös hoidon kustannusten olevan tärkeitä asioita potilaille, heidän läheisilleen, terveydenhuollon toimijoille, maksajille ja päättäjille. Biogen haluaa tehdä tiivistä yhteistyötä eri osapuolten kanssa SMA-potilaiden nusinerseeni -hoitoon pääsyn mahdollistamiseksi myös Suomessa. Biogen on valmis neuvottelemaan Spinraza -valmisteen hallitun käyttöönoton sopimuksista julkishallinnollisten toimijoiden kanssa.

Espoossa 9.10.2017

Biogen Finland Oy



Mikko Fernström  
toimitusjohtaja

### **Lähteet:**

Evers MM, Toonen LJ, van Roon-Mom WM. Antisense oligonucleotides in therapy for neurodegenerative disorders. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;87:90-103.

Kiviniemi ja Rannanheimo 2016; [http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/4\\_2016/harvinaissairaudet/kannattaako-harvinaislaakkeiden-kustannusvaikuttavuutta-arvioida](http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/4_2016/harvinaissairaudet/kannattaako-harvinaislaakkeiden-kustannusvaikuttavuutta-arvioida)

Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet.* 2008;371(9630):2120-2133.

Nusinersen (Spinraza) EMA assessment report:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004312/WC500229706.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004312/WC500229706.pdf)

Spinraza valmisteyhteenveto: [http://www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004312/WC500229704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004312/WC500229704.pdf)