

# **Luspatersepti myelodysplastiseen oireyhtymään liittyvän transfuusioriippuvaisen anemian hoidossa**

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ  
ARVIOI JA INFORMOI  
5/2020

# Luspatersepti myelodysplastiseen oireyhtymään liittyvän transfuusioriippuvaisen anemian hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi  
-julkaisusarja 5/2020

Julkaisuajankohta lokakuu/2020  
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-  
ja kehittämiskeskus  
Fimea 2020

Julkaisija  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA  
Puh. vaihde: 029 522 3341  
[www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Jakelutiedot  
[www.fimea.fi/tietoa\\_fimeasta/julkaisut](http://www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut)  
[www.julkari.fi](http://www.julkari.fi)

ISBN 978-952-7299-12-8  
ISSN-L 1799-7135  
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

## Arviointiryhmä

### Essi Wikman

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

### Jarno Kotajärvi

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

### Tuomas Oravilahti

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

## Kliininen asiantuntija

### Karri Penttilä

LT, sisätautien ja  
hematologian erikoislääkäri  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä  
sidonnaisuuksia

# Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	5
Resumé .....	6
Abstract.....	7
Lyhenteet .....	8
<b>1. Johdanto.....</b>	<b>9</b>
<b>2. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot.....</b>	<b>11</b>
2.1. Luspatersepti .....	11
2.1.1. Käyttöaihe .....	11
2.1.2. Vaikuttava aine ja vaikutusmekanismi.....	11
2.1.3. Annostus ja antotapa.....	11
2.2. Hoitosuositukset ja hoitovaihtoehdot .....	11
2.2.1. Punasolusiirrot ja rautakelaatiohoito .....	12
<b>3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus.....</b>	<b>13</b>
3.1. Luspaterseptin vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	13
3.1.1. MEDALIST-tutkimus .....	13
3.2. Luspatersepti-hoidon vaikutus lopputuloksiin .....	15
3.2.1. MEDALIST-tutkimuksen päätulokset.....	15
3.3. Alaryhmäanalyysit .....	17
3.4. Turvallisuus .....	17
3.5. Meneillään olevat tutkimukset .....	20
3.6. Pohdinta .....	20
<b>4. Kustannusvaikuttavuus .....</b>	<b>22</b>
4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät.....	22
4.1.1. Mallin rakenne .....	23
4.1.2. Potilaat .....	24
4.1.3. Terveysvaikutukset.....	24
4.1.4. Terveysteen liittyvä elämänlaatu .....	27
4.1.5. Kustannukset.....	27
4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset .....	28
4.2.1. Perusanalyysin tulokset.....	28
4.2.2. Herkkyysanalyysit.....	30
4.3. Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista	
31	
<b>5. Budjettivaikutus .....</b>	<b>33</b>
5.1. Potilasmääräarvio .....	33
5.1.1. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä .....	33
5.1.2. Fimean arvio potilasmäärästä .....	33
5.2. Hoidon kesto.....	34
5.3. Kustannukset.....	34
5.3.1. Nykyhoidon kustannukset .....	34

5.3.2. Luspatersepti-hoidon kustannukset.....	35
5.4. Fimean arvio budjettivaikutuksesta.....	35
5.5. Pohdinta .....	35
<b>6. Lisätiedon kerääminen .....</b>	<b>37</b>
<b>7. Johtopäätökset .....</b>	<b>38</b>
<b>Lähteet.....</b>	<b>40</b>
<b>Liitteet.....</b>	<b>42</b>

# Tiivistelmä

**Wikman E, Kotajärvi J, Oravilahti T. Luspatersepti myelodysplastiseen oireyhtymään liittyvän anemian hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2020. 49 s. ISBN 978-952-7299-12-8.**

**Avainsanat:** luspatersepti, myelodysplastiset oireyhtymät, anemialääkkeet

Luspatersepti on uusi lääkeaine punasolusiiirroista riippuvaisen anemian hoidossa aikuispotilaille, joilla on erittäin matalan, matalan ja keskisuuren riskin myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) ja rengassideroblasteja ja joiden vaste erytropoietiinihoidolle on ollut epätydyttävä tai joille se ei sovi. Nykyhoitokäytäntö tällaisille potilaille on punasolusiirot ja tarvittaessa rautakelaatiohoito. Luspaterseptiä annostellaan kolmen viikon välein ihon alle.

Luspaterseptin teho lumeeseen verrattuna on osoitettu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa faasin III tutkimuksessa (MEDALIST). MEDALIST-tutkimuksessa ensisijaisen päätetapahtuman eli transfuusiориippumattomuuden  $\geq 8$  viikoksi saavutti luspaterseptiryhmässä 38 % potilaista ja lumeryhmässä 13 % potilaista. Lisäksi hemoglobiinitaso nousi luspaterseptiä saaneilla enemmän verrattuna lumeryhmään. Elossaoloaika (OS) koskevien tulosten osalta seuranta on vielä kesken. Päivitetystä analyysistä (seuranta-aika 21 kk) elossa oli luspaterseptiä saaneista potilaista 86 % ja lumetta saaneista 82 %.

MEDALIST-tutkimuksessa luspatersepti-ryhmässä ei havaittu enemmän kuolemaan johtaneita eikä vakavia tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia (3–4 aste) lumeryhmään verrattuna.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin mukaan luspaterseptin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin 92 300 €/QALY verrattuna nykyhoitokäytäntöön. Kustannusvaikuttavuusanalyysiin liittyy Fimean arviointiryhmän mukaan huomattavaa epävarmuutta liittyen mallin rakenteeseen sekä parametrivalintoihin. Ongelmat näissä johtavat siihen, että myyntiluvan haltijan esittämä tulos ICER:stä on todennäköisesti aliarvio.

Myyntiluvan haltijan mukaan Suomessa on noin 30 potilasta, jotka voisivat saada vuosittain luspatersepti-hoitoa tässä käyttöaiheessa. Fimean arviointiryhmän mukaan määrä on hieman vähemmän, noin 20-25 potilasta vuosittain. Fimean arviointiryhmän tekemän budjettivaikutuslaskelman perusteella luspatersepti-hoidon lisäkustannukset nykyhoitokäytäntöön verrattuna ovat noin 108 700 € yhtä potilasta kohden vuosittain. Tästä muodostuisi yhteensä noin 2,2-2,7 miljoonan euron lisäkustannukset vuosittain. Budjettivaikutusten arviointiin liittyy kuitenkin jonkin verran epävarmuutta liittyen potilasmääräarvioon sekä arvioon transfuusioiden määrästä.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

# Resumé

**Wikman E, Kotajärvi J, Oravilahti T. Luspatercept vid behandling av anemi i samband med myelodysplastiskt syndrom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 5/2020. 49 s. ISBN 978-952-7299-12-8.**

**Nyckelord:** luspatercept, myelodysplastiska syndrom, anemiläkemedel

Luspatercept är ett nytt läkemedel för behandling av transfusionsberoende anemi hos vuxna patienter orsakad av myelodysplastiskt syndrom (MDS) med mycket låg, låg och medelhög risk och ringsideroblaster, och vilkas svar på erytropoietinbehandling varit otillfredsställande eller för vilka behandlingen inte passar. Nuvarande behandlingspraxis för sådana patienter är transfusion med röda blodkroppar och vid behov järnkatering. Luspatercept administreras med tre veckors mellanrum under huden.

Luspaterceptets effekt jämfört med placebo har påvisats i en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad fas III-studie (MEDALIST). I MEDALIST-studien nådde 38 procent av patienterna i luspaterceptgruppen och 13 procent i placebogruppen det primära effektmåttet, dvs. transfusionsberoende under  $\geq 8$  veckor. Dessutom steg hemoglobinnivån hos dem som fick luspatercept mer än hos placebogruppen. Beträffande resultaten i fråga om total överlevnad (OS) pågår uppföljningen fortfarande. I en uppdaterad analys (uppföljning 21 mån) var 86 procent av dem som fick luspatercept och 82 procent av dem som fick placebo vid liv.

I luspaterceptgruppen i MEDALIST-studien observerades inte flera dödliga, allvarliga eller livshotande biverkningar (grad 3–4) än i placebogruppen.

Enligt den kostnadseffektivitetsanalys som innehavaren av försäljningstillstånd gjort är den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten (ICER) för luspatercept ca 92 300 €/QALY jämfört med nuvarande behandlingspraxis. Kostnadseffektivitetsanalysen är enligt Fimeas utvärderingsgrupp förknippad med en betydlig osäkerhet visavi modellens uppbyggnad och valet av parametrar. Problemen i dessa leder till att resultatet av ICER som innehavaren av försäljningstillstånd presenterar sannolikt är en underskattning.

Enligt innehavaren av försäljningstillstånd är antalet patienter enligt indikationen för luspatercept omkring 30 per år i Finland. Enligt Fimeas utvärderingsgrupp är antalet något lägre, ca 20–25 patienter per år. På basis av den beräkning av budgeteffekten som Fimeas utvärderingsgrupp har gjort är de extra kostnaderna för luspaterceptbehandlingen jämfört med nuvarande behandlingspraxis ca 108 700 € per patient och år. Det här innebär en extra kostnad på ca 2,2–2,7 miljoner euro per år. Beräkningen av kostnadseffektiviteten är emellertid förknippad med en viss osäkerhet i fråga om uppskattningen av antalet patienter och antalet transfusioner.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

# Abstract

**Wikman E, Kotajärvi J, Oravilahti T. Luspatercept in the treatment of anaemia due to myelodysplastic syndromes. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 5/2020. 49 p. ISBN 978-952-7299-12-8.**

**Keywords:** luspatercept, myelodysplastic syndromes, anti-anaemic drugs

Luspatercept is a new pharmaceutical agent for the treatment of anaemia requiring transfusions due to very low, low or intermediate-risk myelodysplastic syndrome (MDS) with ring sideroblasts, who have an unsatisfactory response to or are ineligible for erythropoietin-based therapy. For these patients, the current treatment practice includes red blood cell transfusions and iron chelation therapy, when necessary. Luspatercept is administered subcutaneously every three weeks.

The efficacy of luspatercept has been demonstrated in a randomised, double-blinded, placebo-controlled phase III study (MEDALIST). In the MEDALIST study, the primary endpoint, i.e. transfusion independence for  $\geq 8$  weeks, was reached by 38% of the patients in the luspatercept group and 13% of the patients in the placebo group. In addition, haemoglobin level increased more among the patients who received luspatercept compared to the placebo group. With regard to overall survival (OS) results, monitoring is still ongoing. In the updated analysis (follow-up time 21 months), 86% of the patients who received luspatercept and 82% of the patients who received placebo were alive.

In the MEDALIST study, an increase in lethal or severe or life-threatening adverse events (grade 3 or 4) was not observed compared to the placebo group.

Based on a cost-effectiveness analysis carried out by the marketing authorisation holder, luspatercept's incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is approximately EUR 92,300/QALY compared to the current treatment practice. According to Fimea's assessment team, the cost-effectiveness analysis is associated with significant uncertainty related to the model structure and the choice of parameters. Problems in these areas result to underestimated ICER result presented by the marketing authorisation.

According to the marketing authorisation holder, approximately 30 patients in Finland meet the indication for luspatercept annually. According to Fimea's assessment team, the number is somewhat lower, approximately 20–25 patients annually. Based on the budget impact calculations of Fimea's assessment team, the additional cost of luspatercept treatment would be approximately EUR 108,700 per patient annually, compared to the current treatment practice. This would amount to a total of EUR 2.2–2.7 million in additional costs per year. There is some uncertainty, however, regarding the estimated budget impact related to the estimated number of patients and the estimated number of transfusions.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

# Lyhenteet

AML	akuutti myeloinen leukemia
EAIR	hoidon keston suhteutettu osuus (exposure-adjusted incidence rate)
ESA	erytropoieesia stimuloivat aineet
HRQoL	terveyteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
HTB	suuri transfuusiotaakka (high transfusion burden)
ITB	keskisuuri transfuusiotaakka (intermediate transfusion burden)
LTB	matala transfuusiotaakka (low transfusion burden)
MDS	myelodysplastiset oireyhtymät (myelodysplastic syndrome)
OS	kokonaiselossaoloaika (overall survival)
QALY	laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
s.c.	ihon alle, subkutaanisesti
TI	transfuusioriippumattomuus (transfusion independence)
VLTB	erittäin matala transfuusiotaakka (very low transfusion burden)



# 1. Johdanto

Myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) on joukko pahanlaatuisia veritauteja, joissa luuytimen verta muodostavien solujen tuotanto on häiriintynyt (1). MDS:lle on ominaista veriarvojen mataluus, ja tavallisin MDS:n oire on anemia sekä siihen liittyvä väsymys ja huonokuntoisuus. MDS:llä on taipumus edetä akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi.

Uusien myelodysplastisten oireyhtymien<sup>1</sup> ilmaantuvuus vuosittain on noin 2–3/100 000, ja vuonna 2018 uusia tapauksia todettiin 121 (2). Keskimääräinen sairastumisikä on 70 vuotta.

Myelodysplastiset oireyhtymät luokitellaan WHO:n mukaan 7 eri luokkaan (1):

- MDS, jossa yhden linjan dysplasia
- MDS, jossa useamman linjan dysplasia
- MDS, jossa rengassideroblasteja (SF3B1-mutaatio tai rengassideroblasteja yli 15 %)
- blastylimääräinen MDS
- MDS, jossa 5q-kromosomimuutos
- luokittelematon MDS
- lapsuuden refraktaarinen sytopenia

Myelodysplastiset oireyhtymät jaetaan lisäksi 5 riskiluokkaan IPSS tai IPSS-R<sup>2</sup> pisteytyksen mukaan (3, 4). Mitä suurempi riski, sitä lyhyempi on potilaan elinajan ennuste. Riskitason perusteella määritellään potilaan hoitovaihtoehdot.

Häiriintyneestä punasolutuotannosta johtuen MDS:ään liittyy usein anemia, jota hoidetaan punasolusiiroilla (5). Punasolusiiroista voi seurata raudan kertymistä elimistöön, mitä hoidetaan tarvittaessa rautaa kelatoivilla aineilla. Lisäksi potilaille voidaan antaa punasolutuotantoa eli erytropoieesia stimuloivia aineita kuten epoetiinia tai darpoetiinia.

Luspatersepti on myelodysplastiseen syndroomaan liittyvän verensiirroista riippuvaisen anemian hoitoon tarkoitettu lääke potilaille, joilla on hyvin matalan, matalan tai keskikorkean riskin MDS, rengassideroblasteja sekä puutteellinen vaste tai vasta-aihe erytropoieesia stimuloivalle hoidolle (6). EMA on myöntänyt luspaterseptille harvinaislääkestatuksen. Tämän arviointiaiheen määrittely on esitelty **taulukossa 1**.

Luspatersepti-hoidosta MDS:ään liittyvän anemian hoidossa on käynnissä HTA-arviointeja myös muissa maissa (kts. **liite 1**).

---

<sup>1</sup> ICD-10: Myelodysplastiset oireyhtymät (D40).

<sup>2</sup> International Prognostic Scoring System (IPSS) sekä uudempi versio International Prognostic Scoring System revised (IPSS-R).

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

<b>Väestö</b>	Aikuispotilaat, joilla on myelodysplastiseen syndroomaan liittyvä transfuusioriippuvainen anemia seuraavin kriteerein: <ul style="list-style-type: none"><li>• hyvin matalan, matalan tai keskikorkean riskin MDS</li><li>• rengassideroblasteja</li><li>• puutteellinen vaste tai vasta-aihe erytropoieesia stimuloivalle hoidolle</li></ul>
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Luspatersepti + punasolusiirot ja tarvittaessa rautakelaatio (nykyhoitokäytäntö)
<b>Vertailuhoito</b>	Punasolusiirot ja tarvittaessa rautakelaatio (nykyhoitokäytäntö)
<b>Tulosmuuttujat</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Riippumattomuus punasolusirrosta</li><li>• Kokonaiselinaika (OS)</li><li>• Aika taudin etenemiseen (akuutti myeloinen leukemia)</li><li>• Hoitovaste</li><li>• Muutokset laboratorioarvoissa</li><li>• Elämänlaatu</li><li>• Hoidon haittatapahtumat</li><li>• Kustannukset</li><li>• Kustannusvaikuttavuus</li></ul>

## 2. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot

### 2.1. Luspatersepti

#### 2.1.1. Käyttöaihe

Luspatersepti on tarkoitettu verensiirroista riippuvaisen anemian hoitoon aikuispotilaille, joilla on erittäin matalan, matalan ja keskisuuren riskin myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) ja rengassideroblasteja ja joiden vaste erytropoietiinihoidolle on ollut epätydyttävä tai joille se ei sovi (6).

#### 2.1.2. Vaikuttava aine ja vaikutusmekanismi

Luspatersepti on erytroidien kypsymistä edistävä rekombinantti fuusioproteiini, joka sitoo valikoituja transformoivan kasvutekijä- $\beta$ :n (TGF- $\beta$ ) superperheen ligandeja. Sitoutumalla tiettyihin ligandeihin, luspatersepti estää Smad2/3-signalointia, mikä lisää erytroidien erilaistumista ja kypsymistä. Smad2/3-signalointi on epänormaalin suurta myelodysplastista oireyhtymää sairastavien potilaiden luuytimessä. (6)

#### 2.1.3. Annostus ja antotapa

Luspaterseptin suositeltu aloitusannos on 1,0 mg/kg kolmen viikon välein (6). Annosta voidaan nostaa ensin 1,33 mg:aan/kg ja edelleen 1,75 mg:aan/kg, mikäli potilas tarvitsee edelleen punasolusiirtoja kahden peräkkäisen annoksen jälkeen. Annosta ei saa nostaa useammin kuin kahden annostelukerran välein. Jos potilaan hoitovaste katoaa, annosta on nostettava yhdellä annostasolla. Jos taas potilaan hemoglobiinipitoisuus nousee >20 g/L kolmen viikon kuluessa luspatersepti-hoidon aikana ilman punasolusiirtoja, annosta on pienennettävä yhdellä annostasolla. Annos ei saa laskea alle 0,8 mg/kg. Annostasot on kuvattu alla olevassa **kuviossa 1**.



**Kuvio 1.** Luspaterseptin annostasot. Suositeltu aloitusannos on 1 mg/kg. **Muokattu lähteestä:** Valmisteyhteenveto Reblozyl (6).

### 2.2. Hoitosuosituksukset ja hoitovaihtoehdot

Euroopan LeukemiaNet-ryhmän asiantuntijapaneeli on julkaissut vuonna 2013 hoitosuosituksen aikuisten MDS:n ja siihen liittyvän anemian hoidosta (5). Ainoa parantava hoito MDS:ään on allogeeninen kantasolusiirto, mutta sitä suositellaan vain tietyille korkean riskin potilaille. Matalan riskin MDS:n hoito on oireenmukaista.

MDS:ään liittyvässä anemiassa ensisijaisena hoitovaihtoehtoina on erytropoieesia stimuloivat aineet (ESA) sekä punasolusiirto. Potilaille, joilla on puutteellinen vaste tai vasta-aihe erytropoieesia stimuloivalle hoidolle, hoitovaihtoehdot ovat punasolusiirrot tai lenalidomidi. MDS-potilaille krooninen anemia sekä riippuvuus punasolusiirroista ovat riskitekijöitä, jotka vaikuttavat elinaikaan ja terveyteen liittyvään elämänlaatuun. (5)

Lenalidomia voidaan käyttää potilaille, joilla matalan tai keski-suuren riskin MDS:ään liittyvä anemia ja 5q-deleetiosta aiheutuva yksittäinen sytogeneettinen poikkeavuus, mikäli muut hoitovaihtoehdot ovat riittämättömiä tai eivät sovi potilaan hoitoon. (7)

### **2.2.1. Punasolusiirrot ja rautakelaatiohoito**

Punasolusiirrot ovat tärkeä osa anemian hoitoa. Punasoluja annetaan yksikkö kerrallaan (8). Yksi punasoluvalmiste nostaa potilaan hemoglobiinitasoa n. 10 g/L. Punasolusiirrot eivät ole riskittömiä vaan niihin voi liittyä yleisiä haittavaikutuksia, kuten kuumetta, selkä- ja vatsakipua, hengenahdistusta, hypo/hypertensiota tai päänsärkyä.

Punasolusiirtojen tavoitteena on nostaa potilaan hemoglobiinitasoa, ja ylläpitää sitä tasolla 80–100 g/l (5). Toistuvat punasolusiirrot aiheuttavat rautakuorman kertymistä, jolloin hoitoon lisätään raudan kelaatiohoito.

# 3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

## 3.1. Luspaterseptin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Tutkimukset, joissa luspaterseptin vaikutuksia myelodysplastiseen syndroomaan liittyvän transfuusioriippuvaisen<sup>3</sup> anemian hoidossa on tutkittu, tunnistettiin EMA:n arviointiraportista (EPAR), myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen perustella sekä kirjallisuushaulla<sup>4</sup>. Vaikuttavuuden arviointi perustuu pääasiassa yhteen faasi III tutkimukseen (MEDALIST), jossa luspaterseptiä on verrattu lumeeseen (9). Supportiivisia tutkimuksia ovat faasin II annosmäärittelytutkimus PACE-MDS ja sen jatkotutkimus (10).

### 3.1.1. MEDALIST-tutkimus

MEDALIST-tutkimus on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, faasin III monikeskustutkimus, jossa tutkittiin luspaterseptin tehoa ja turvallisuutta aikuispotilailla, joilla on myelodysplastiseen oireyhtymään (MDS) liittyvä transfuusioriippuvainen anemia (9). Yhteenveto tutkimuksesta on **taulukossa 2**.

**Taulukko 2.** Yhteenveto MEDALIST-tutkimuksesta (9).

<b>Tutkimusasetelma</b>	Satunnaistettu (2:1), kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, monikeskustutkimus, faasi III
<b>Potilaat</b>	Aikuispotilaat, joilla on myelodysplastiseen syndroomaan liittyvä transfuusioriippuvainen anemia seuraavin kriteerein: <ul style="list-style-type: none"><li>• rengassideroblasteja</li><li>• erittäin matalan, matalan tai keskitason riskin MDS</li><li>• ovat saaneet säännöllisesti punasolusiirtoja</li><li>• potilailla on riittämätön vaste ESA-hoidolle, eivät sovellu siihen tai eivät siedä sitä</li></ul>
<b>Hoitoaiepopulaatio (ITT)</b>	n=229
<b>Interventio</b>	Luspatersepti (+ punasolusiirrot)
<b>Vertailuhoito</b>	Lume (+ punasolusiirrot)
<b>Päätulosmuuttuja</b>	Transfuusioriippumattomuus ≥ 8 viikkoa (viikoilla 1–24)
<b>Toissijaiset tulosmuuttajat</b>	Transfuusioriippumattomuus ≥ 12 viikkoa (viikoilla 1–24) Transfuusioriippumattomuus ≥ 12 viikkoa (viikoilla 1–48) Erytroidivaste (mHI-E <sup>a</sup> ) Primäärisen vasteen kesto Hemoglobiinitason nousu Taudin eteneminen myelooiseksi leukemiaksi Seerumin ferritiinitasojen muutos Turvallisuus Terveysteen liittyvä elämänlaatu

<sup>a</sup> Modified haematological improvement-erythroid.

<sup>3</sup> Tässä arvioinnissa transfuusioriippumattomuudella tarkoitetaan punasolusiirroista vapaata aikaa.

<sup>4</sup> PubMed 11.8.2020 hakusanoilla: "luspatersept AND "myelodysplastic syndrome"" löytyi 30 viitettä, joista kaksi oli tämän arvioinnin kannalta mielenkiintoisia.

## Potilaat

MEDALIST-tutkimukseen osallistui 229 potilasta, jotka satunnaistettiin (2:1) saamaan luspaterseptiä (n=153) tai lumetta (n=76). Satunnaistaminen ositettiin (stratifioitiin) punasolusiirtojen tarpeen (< 6 vs. ≥ 6 siirtoa / 8 viikkoa) sekä ISPP-R-riskitason (erittäin matala/matala vs. keskikorkea) perusteella. Tutkimukseen otettiin mukaan aikuispotilaat, joiden punasolusiirtojen tarve oli ≥ 2 yksikköä kahdeksassa viikossa, johtuen IPSS-R-pisteytysjärjestelmän mukaisesti arvioituna erittäin matalasta, matalasta tai kohtalaisesta myelodysplastisen oireyhtymän riskistä, ja joilla oli rengassideroblasteja (≥ 15 %). Lisäksi potilaiden oli täytynyt saada aiemmin erytropoieesia stimuloivaa lääkehoitoa (ESA) riittämättömällä hoitovasteella, olla soveltumattomia ESA-hoitoon tai heillä täytyi olla intoleranssi ESA-hoidolle. Potilaat, joilla oli kromosomi 5q:n deleetion (del5q) sisältävä myelodysplastinen oireyhtymä, poissuljettiin tutkimuksesta. Tarkemmat sisäänotto- ja poissulkukriteerit on esitetty **liitteessä 2**.

Tutkimuspotilaiden mediaani-ikä oli 71 vuotta (vaihteluväli 26-95), ja 36 % potilaista oli ≥ 75-vuotiaita. Mediaani punasolusiirtojen tarve tutkimusta edeltävän 8 viikon aikana oli ollut 6 (vaihteluväli 0–16). Mediaani hemoglobiinitaso oli 76 g/L (vaihteluväli 50–100). **Liitteessä 3** on kuvattu tarkemmin tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteitä.

## Interventio ja vertailuhoidot

Luspaterseptiä tai lumetta annosteltiin ihon alle (s.c.) 3 viikon välein. Molemmissa hoitohaarossa potilaat saivat hoitoa ensimmäisen 24 viikon ajan. Jos 24 viikon jälkeen potilailla todettiin kliinistä hyötyä hoidosta, eikä heidän sairautensa ollut edennyt, potilaat jatkoivat hoitoa 48 viikolle asti. Kliininen hyöty määriteltiin esimerkiksi punasolusiirtoyksiköiden vähenemisenä tai hemoglobiinitason nousuna lähtötilanteeseen verrattuna.

Luspaterseptin aloitusannos oli 1,0 mg/kg. Tutkimuksen aikana luspatersepti-annosta voitiin nostaa 1,33 mg:aan/kg tai 1,75 mg:aan/kg asti. Annostelua voitiin myös viivästyttää tai alentaa annosta hemoglobiinitason perusteella. Potilaat, jotka saivat rautakelaatio-hoitoa ennen tutkimuksessa tehtyä satunnaistamista, saivat jatkaa sen saamista vähenevällä annoksella vähintään 8 viikkoa. Tämän jälkeen rautakelaatio-hoitoa saattoi saada tutkimuslääkärin harkinnan mukaan.

Potilaat saivat keskeyttää / keskeytettiin hoidon tehon puutteen, haittatapahtumien tai tehon puutteen vuoksi, omasta tahdostaan, raskauden takia, protokollan poikkeaman takia, seurannan menettämisen takia tai kuoleman johdosta.

## Tulosmuuttajat

Ensisijainen tulosmuuttaja tutkimuksessa oli vähintään 8 viikkoa ilman punasolusiirtoja (transfuusiorippumattomuus) arvioituna tutkimusviikoilla 1–24. Toissijaisina tulosmuuttujina olivat ≥ 12 viikkoa ilman punasolusiirtoja arvioituna erikseen viikoilla 1–24 ja 1–48 sekä erytroidivaste (mH-E), pisin primäärinen vasteen kesto, keskimääräinen hemoglobiinitason nousu, progressio akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi (AML), keskimääräinen muutos seerumin ferritiinitasossa, turvallisuus sekä terveyteen liittyvä elämänlaatu.

Potilailla, joiden lähtötilanteen transfuusiotaakka oli  $\geq 4$  yksikköä / 8 viikkoa (HTB<sup>5</sup>), erytroidivasteen (mHI-E) määritelmänä oli punasolusiirotojen määrän vähentyminen vähintään 4 yksiköllä / 8 viikkoa. Potilailla, joiden lähtötilanteen transfuusiotaakka oli  $< 4$  yksikköä / 8 viikkoa (LTB<sup>6</sup>), erytroidivasteen (mHI-E) määritelmänä oli keskimääräinen hemoglobiinipitoisuuden nousu  $\geq 15$  g/lta/L 8 viikon aikana ilman punasolusiirotoja.

## 3.2. Luspatersepti-hoidon vaikutus lopputuloksiin

### 3.2.1. MEDALIST-tutkimuksen päätulokset

Keskeiset tulokset MEDALIST-tutkimuksesta on koottu **taulukkoon 3**.

**Taulukko 3.** Yhteenveto MEDALIST-tutkimuksen keskeisimmistä tuloksista (9, 11).

Päätetapahtuma	Luspatersepti (n=153), n (%)	Lume (n=76), n (%)
<b>Riippumattomuus punasolusiiroista (transfuusioriippumattomuus)</b>		
$\geq 8$ viikkoa (viikot 1-24)	58 (38)	10 (13)
$\geq 12$ viikkoa (viikot 1-24)	43 (28)	6 (8)
$\geq 12$ viikkoa (viikot 1–48)	51 (33)	9 (12)
<b>Erytroidivaste (mHI-E)</b>		
mHI-E (viikot 1-24)	81 (53)	9 (12)
mHI-E (viikot 1–48)	90 (59)	13 (17)
<b>Hemoglobiinitason nousu keskimäärin <math>\geq 1,0</math> g/dl</b>		
Hemoglobiinitason nousu keskimäärin $\geq 1,0$ g/dl (viikot 1-24)	54 (35)	6 (8)
Hemoglobiinitason nousu keskimäärin $\geq 1,0$ g/dl (viikot 1–48)	63 (41)	8 (11)

### Transfuusioriippumattomuus

MEDALIST-tutkimuksessa ensimmäisen 24 viikon aikana luspatersepti-ryhmässä 58 potilasta (38 %) saavutti  $\geq 8$  viikon transfuusioriippumattomuuden. Lumeryhmässä saman saavutti 10 potilasta (13 %). Mediaaniaika, joka kului  $\geq 8$  viikon transfuusioriippumattomuuden saavuttamiseen<sup>7</sup> viikoilla 1–24 oli luspatersepti-ryhmässä 1 viikko (vaihteluväli 1–106 vkoa) ja lumeryhmässä 17 viikkoa (1–100 vkoa). Pisimmän transfuusioriippumattomuusajan mediaani oli luspatersepti-ryhmässä 30,6 viikkoa (95 % LV:

<sup>5</sup> HTB = korkea transfuusiotaakka (high transfusion burden)

<sup>6</sup> LTB = matala transfuusiotaakka (low transfusion burden)

<sup>7</sup> Mediaaniaika määriteltynä ensimmäisen annoksen antamisesta ensimmäiseen viikkoon ilman punasolusiirotoja.

20,6–40,6) ja lumeryhmässä 13,6 viikkoa (95 % LV: 9,1–54,9) potilailla, jotka saavuttivat ensisijaisen päätetapahtuman.

12 viikon transfuusiorippumattomuuden viikkojen 1–24 aikana saavutti 43 potilasta (28 %) luspatersepti-ryhmässä ja 6 potilasta (8 %) lumeryhmässä.

### Erytroidivaste ja hemoglobiinitaso

Viikkojen 1-24 aikana erytroidivasteen (mHI-E), määriteltynä IWG-kriteerein, saavutti luspatersepti-ryhmässä 81 potilasta (53 %) ja lumeryhmässä 9 potilasta (12 %). **Taulukossa 4** on esitetty mHI-E-tulokset ITT-populaatiossa sekä perustason korkean (HTB) ja matalan transfuusiotakaan (LTB) ryhmissä.

Viikkojen 1–24 aikana hemoglobiinitason nousua (vähintään 10 g/L) havaittiin luspatersepti-ryhmässä 54:llä (35 %) ja lumeryhmässä 6 (8 %) potilaalla.

**Taulukko 4.** MEDALIST-tutkimuksen erytroidivasteen (mHI-E) tulokset korkean (HTB) ja matalan (LTB) transfuusiotakaan ryhmissä viikoilla 1-24 (6).

Tulosmuuttuja (viikot 1-24)	Luspatersepti (n=153)	Lume (n=76)
<b>Erytroidivaste (mHI-E), n (%)</b>	<b>81/153 (53)</b>	<b>9/76 (12)</b>
• HTB <sup>a</sup> : Punasolusiirot vähenivät vähintään 4 yksikköä / 8 vko, n (%)	52/107 (49)	8/56 (14)
• LTB <sup>b</sup> : Keskimääräinen hemoglobiinitason nousu $\geq$ 15 g/L 8 viikon aikana, n (%)	29/46 (63)	1/20 (5)

<sup>a</sup> **HTB** = korkean transfuusiotakaan potilaat (punasolusiiroja  $\geq$  4 yks. / 8 vko);

<sup>b</sup> **LTB** = matalan transfuusiotakaan potilaat (punasolusiiroja < 4 yks. / 8 vko).

### Hoidon kesto

Luspatersepti-ryhmässä 128 potilasta (84 %) ja lumeryhmässä 68 potilasta (90 %) sai hoitoa ensimmäiset 24 viikkoa. Hoitoa jatkoi viikon 48 loppuun luspatersepti-ryhmässä 78 potilasta (51 %) ja lumeryhmässä 12 potilasta (16 %).

Hoidon keston mediaani oli luspatersepti-ryhmässä 49 viikkoa (vaihteluväli 6–114 viikkoa) ja lumeryhmässä 24 viikkoa (vaihteluväli 7–89 viikkoa). Tutkimuksen päättymishetkellä (data cut-off 8.5.2018) luspatersepti-ryhmässä hoitoa jatkoi 46 % potilaista lumeryhmässä 8 % potilaista.

### Terveysten liittyvä elämänlaatu

MEDALIST-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua (HRQoL) mitattiin EORTC-QLQ-C30-mittarilla. HRQoL-tuloksissa ei raportoitu kliinisesti merkittäviä muutoksia lähtötasoon nähden kummassakaan ryhmässä (11).

### Muut tulosmuuttajat

Mediaani elossaoloaika (OS) ei saavutettu kummassakaan ryhmässä. Tutkimuksen päättyessä (8.5.2018) luspatersepti-ryhmässä oli elossa 141 potilasta (92 %) ja lumeryhmässä 67 potilasta (88 %).



MDS:n riskitason arviointi tehtiin viikolla 25. Molemmissa ryhmissä yhdellä potilaalla tauti eteni korkeamman riskin MDS:ksi. MDS eteni akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi luspatersepti-ryhmässä 3 potilaalla (2 %) ja lumeryhmässä 1 potilaalla (1 %).

Luspatersepti-ryhmässä potilaiden keskimääräiset ferritiinitasot laskivat viikoilla 9-24 perustasoon nähden enemmän kuin lumeryhmässä. Tulokset on laskettu varianssianalyysillä (ANOVA), jossa ferritiinitasojen muutos ajassa on selitettävä muuttuja, hoitohaara faktori ja lähtötilanteen ferritiinitaso kovariaatti.

### 3.3. Alaryhmäanalyysit

MEDALIST-tutkimuksessa alaryhmäanalyysit olivat eksploratiivisia (9). **Liitetaulukossa 4** (liite 4) on esitetty joidenkin alaryhmien tuloksia ensisijaisen tulosmuuttujan osalta (transfuusioriippumattomuus  $\geq 8$  viikkoa viikkojen 1-24 aikana). Luspaterseptiä saaneista matalan transfuusiotakaan (LTB) ryhmään kuuluneista potilaista 80 % saavutti transfuusioriippumattomuuden  $\geq 8$  viikoksi, kun korkean transfuusiotakaan (HTB) ryhmässä tämän saavutti ainoastaan 9 % potilaista.

### 3.4. Turvallisuus

EMA:n arviointiraportissa esitetään turvallisuustuloksia 7 kliinisen kokeen tulosten yhdistetystä analyysistä. Yhdistetyssä analyysissä luspaterseptiä saaneita potilaita oli 571, joista 260 oli MDS:ää ja loput betatalassemiaa sairastavia potilaita. Tässä yhteydessä raportoidaan tulokset pääasiassa vain MEDALIST-tutkimuksen turvallisuuspopulaatiosta (ITT n = 229).

MEDALIST-tutkimuksessa lähes kaikilla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma (**taulukko 5**) (9). Yleisimmät MEDALIST-tutkimuksessa raportoidut haittatapahtumat olivat luspatersepti-ryhmässä väsymys (27 %), ripuli (22 %), voimattomuus (20 %), pahoinvointi (20 %), huimaus (20 %) sekä selkäkipu (19 %) (**taulukko 6**). Vakavia tai henkeä uhkaavia (3–4 aste) haittatapahtumia ilmeni luspaterseptiä saaneista 65 potilaalla (43 %) ja lumetta saaneista 34 potilaalla (45 %). Vähintään yksi vakava haittatapahtuma raportoitiin luspatersepti-ryhmässä 48 potilaalla (31 %) ja lumeryhmässä 23 potilaalla (30 %).

**Taulukko 5.** Yhteenveto MEDALIST-tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista (TEAE).

	Luspatersepti (n=153), n (%)	Lume (n=76), n (%)
<b>Hoidon aikana ilmennyt haittatapahtuma (treatment emergent adverse event)</b>		
Vähintään yksi minkä tahansa asteen haittatapahtuma (1–5)	150 (98)	70 (92)
Vähintään yksi vakava haittatapahtuma (SAE)	48 (31)	23 (30)
Vähintään yksi 3–4 asteen haittatapahtuma	65 (43)	34 (45)
Kuolemaan johtanut haitta	5 (3)	4 (5)
Vähintään yksi tutkimuksen keskeyttämiseen johtanut haittatapahtuma	13 (9)	6 (8)
Vähintään yksi annoksen pienentämiseen johtanut haittatapahtuma	7 (5)	0 (0)

**SAE:** Vakava haittavaikutus (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

**Lähde:** Fenax ym. 2020 (9), supplement Table S10.

**Taulukko 6.** Yleisimmät haittatapahtumat MEDALIST-tutkimuksen aikana (vähintään 10 % potilaista).

Haittatapahtuma (TEAE), minkä tahansa asteinen	Luspatersepti, %	Lume, %
Väsymys	27	13
Ripuli	22	9
Voimattomuus	20	12
Pahoinvointi	20	8
Huimaus	20	5
Selkäkipu	19	7
Yskä	18	13
Perifeerinen turvotus	16	17
Päänsärky	16	7
Hengenahdistus	15	7
Ummetus	11	9
Bronkiitti	11	1
Virtsatieinfektio	11	5
Nivelsärky	5	12

#### Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat

Yhdistetyssä luspaterseptin turvallisuutta koskevassa analyysissä (n=571) erityisen kiinnostuksen kohteina olivat maligniteetti, premalignit oireyhtymät, emboliset ja tromboemboliset tapahtumat, munuaishaitat, hypertensio, yliherkkyysreaktiot sekä lihas- ja luusto-oireet (6).

MDS-potilaita koskevassa analyysissä (n=260) luspaterseptia saaneilla raportoitiin enemmän maligniteettia verrattuna lumetta saaneisiin (5,8 % vs. 1,3 %), ja suurin osa näistä johtui MDS:n pahentumisesta akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi (2,7 % vs. 1,2 %).

Munuaisiin liittyviä haittatapahtumia raportoitiin MEDALIST-tutkimuksessa (n=229) hieman enemmän luspaterseptiä saaneiden ryhmässä verrattuna lumeryhmään (EAIR<sup>8</sup> 11 vs. 9). Munuaisten vajaatoimintaa oli munuaisiin liittyvistä haitoista yleisin, ja niitä ilmeni molemmissa ryhmissä suunnilleen saman verran.

Hypertensiota sekä embolisia ja tromboembolisia haittatapahtumia ilmeni MEDALIST-tutkimuksessa saman verran sekä luspatersepti- että lumeryhmissä.

Yhdistetyssä analyysissä, jossa oli mukana MDS:ää ja betatalasemiaa sairastavia potilaita (n=571), yliherkkyysreaktioita ilmeni enemmän luspaterseptiä saaneilla verrattuna lumetta saaneisiin (8,4 % vs. 4,1 %). Lisäksi lihas- ja luusto-oireita ilmeni enemmän luspatersepti-

<sup>8</sup> Hoidon keston suhteutettu osuus (exposure-adjusted incidence rate)

kuin lumeryhmässä (37,5 % vs. 29,5 %). Yleisimpiä lihas- ja luusto-oireita olivat selkäkipu sekä luukipu.

### 3.5. Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia luspaterseptin tehosta ja turvallisuudesta MDS:ään liittyvän anemian hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta (haku liitteessä 5). Lisäksi myyntiluvan haltija toimitti listan meneillään olevista tutkimuksista. Tämän arvioinnin kannalta mielenkiintoisia tutkimuksia löytyi seitsemän, joista kaksi on jo päättyneitä (MEDALIST ja PACE-MDS) (liitetaulukko 5).

PACE-MDS on avoin, faasin II monikeskustutkimus, joka koostuu kahdesta osasta: päättyneestä annosmääritystutkimuksesta sekä laajennetusta, pitkän ajan vaikutuksia kuvaavasta tutkimuksesta (10). Pitkäaikaisseurantatutkimus (NCT02268383) on edelleen käynnissä, ja siinä potilaat saavat luspaterseptiä korkeintaan 5 vuotta.

### 3.6. Pohdinta

Matalan riskin MDS-potilaiden ensisijaisena hoitona käytetään ESA-hoitoa. Punasolusiirtoja tarvitaan MDS:ään liittyvän oireisen anemian hoidossa etenkin niille potilaille, jotka ovat menettäneet vasteen ESA-hoidolle. Punasolusiirtoihin liittyy kuitenkin riskejä, kuten raudan kertyminen, joka voi johtaa maksan tai endokriiniseen vajaatoimintaan sekä lisääntyneeseen infektioriskiin.

Luspatersepti-hoidon tavoitteena on vähentää punasolusiirtoja sekä parantaa terveyteen liittyvää elämänlaatua. Luspaterseptin teho ja turvallisuus erittäin matalan, matalan tai keskikorkean riskin MDS:ään liittyvän anemian hoidossa on osoitettu yhdessä faasin III tutkimuksessa (MEDALIST) sekä supportiivisessa faasi II tutkimuksessa (PACE-MDS).

#### Luspaterseptin teho on osoitettu lumeeseen verrattuna

MEDALIST-tutkimuksessa osoitettiin luspaterseptin teho lumeeseen verrattuna päätulosmuuttujan sekä tärkeimpien toissijaisten tulosmuuttujien osalta. Transfuusioriippumattomuuden  $\geq 8$  viikoksi tutkimusviikkojen 1-24 aikana saavutti luspatersepti-ryhmässä suurempi osa potilaista verrattuna lumeryhmään (38 % vs. 13 %). Pisimmän punasolusiirroista vapaan jakson mediaaniaika oli luspatersepti-ryhmässä 30,6 viikkoa ja lumeryhmässä 13,6 viikkoa. Luspaterseptin teho lumeeseen verrattuna osoitettiin myös  $\geq 12$  viikon transfuusioriippumattomuudessa, mH-E-tuloksissa sekä keskimääräisen hemoglobiinitason nousussa  $\geq 10$  g/L.

#### Tutkimustietoa on saatavilla vasta lyhyehköstä seurannasta ja OS-tulosten osalta seuranta on kesken

MEDALIST-tutkimuksessa hoidon kesto oli keskimäärin 47 viikkoa (mediaani 49 viikkoa) luspatersepti-ryhmässä ja 31 viikkoa lumeryhmässä. Viikon 24 jälkeen tutkimuksessa jatkoivat 100 potilasta luspatersepti-ryhmässä ja 26 potilasta lumeryhmässä (9). Luspatersepti-ryhmässä 33 % potilasta keskeytti hoidon tehon puutteen vuoksi (11).

MEDALIST-tutkimuksen elossaoloaikaa (OS) koskevien tulosten seuranta on vielä kesken. Päivitetystä analyysistä (seuranta-aika 21 kk, data cut-off 7.1.2019), elossa oli 86 % luspaterseptiä saaneista potilaista ja 82 % lumetta saaneista potilaista.

## **Alaryhmäanalyysien merkitys potilasryhmien rajaamisessa**

MEDALIST-tutkimuksen alaryhmäanalyysit olivat eksploratiivisia, eikä niiden perusteella voi voida tehdä johtopäätöksiä siitä, hyötyisikö joku tietty potilasryhmä luspatersepti-hoidosta muita enemmän.

## **Luspaterseptillä ei näyttöä vaikutuksesta terveyteen liittyvään elämänlaatuun**

MEDALIST-tutkimuksesta ei saatu näyttöä siitä, että luspaterseptia saaneiden potilaiden terveyteen liittyvä elämänlaatu (HRQoL) olisi parantunut. Luspaterseptiä ja lumetta saaneiden potilaiden ryhmissä HRQoL-tulokset olivat samansuuntaisia.

## **Turvallisuus**

Luspaterseptin turvallisuutta MDS-potilailla on kuvattu faasin II ja III tutkimuksissa. MDS-potilaiden analyysissä luspaterseptia saaneilla havaittiin enemmän uupumusta (35 % vs. 24 %), bronkiittia (13 % vs. 2 %), influenssaa (8 % vs. 0%), ripulia, pahoinvointia, huimausta, päänsärkyä, hengenahdistusta sekä selkäkipua (11). MEDALIST-tutkimuksessa luspatersepti-ryhmässä ei havaittu enemmän kuolemaan johtaneita eikä vakavia tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia (3–4 aste) lumeryhmään verrattuna.

Tällä hetkellä ei ole näyttöä siitä, että luspatersepti vaikuttaisi MDS:n etenemiseen erittäin matalan/matalan riskin sairaudesta keskikorkean riskin sairaudeksi.

Luspaterseptin turvallisuudesta korkean transfusioriippuvuuden (punasolusiiroja  $\geq 8$  yksikköä / 8 viikkoa) on saatavilla vain rajoitetusti tietoja. Turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole määritetty potilailla, joiden verensiirtotaakka on  $> 12$  yksikköä 8 viikon aikana. Lisäksi pitkän ajan seurantatietoja luspaterseptin turvallisuudesta ei ole saatavilla.

## 4. Kustannusvaikuttavuus

Luspaterseptin kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan toimittamaan kustannusvaikuttavuusmalliin ja -raporttiin. Myyntiluvan haltijan analyysissä luspaterseptiä verrataan nykyhoitokäytäntöön, johon kuuluvat punasolusiirot, rautakelaatiohoito ja säännöllinen seuranta.

Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista on kuvattu **luvussa 4.1 ja 4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan menetelmiin ja tuloksiin on esitetty **luvussa 4.3**.

### 4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

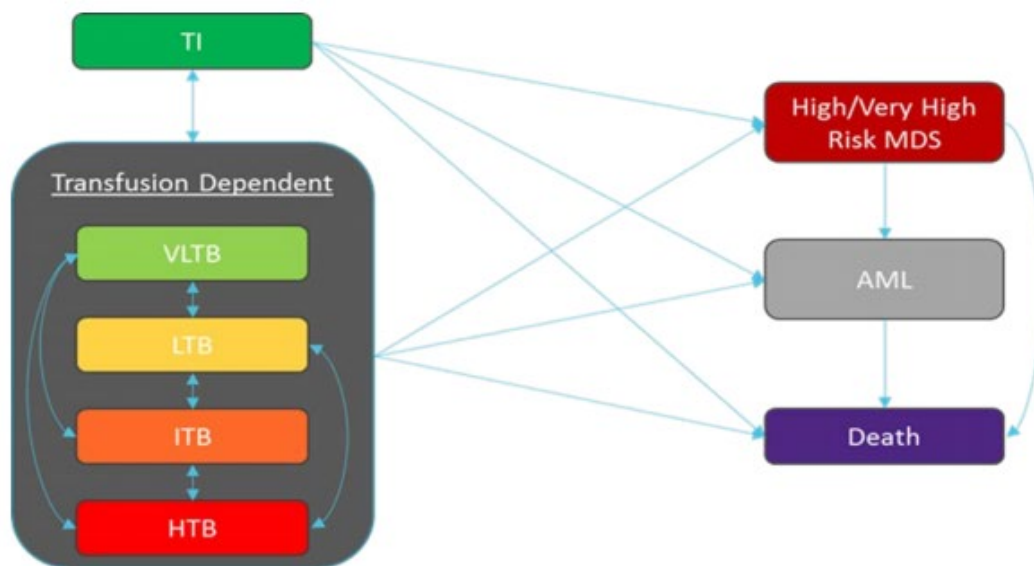
Myyntiluvan haltijan toimittaman kustannusvaikuttavuusanalyysin rajaus ja menetelmät on kuvattu lyhyesti **taulukossa 7**.

**Taulukko 7.** Yhteenveto myyntiluvan haltijan toimittaman kustannusvaikuttavuusanalyysin rajauksesta ja menetelmistä.

Arvioinnin rajaus	
Väestö	Potilaat, joilla on erittäin matalan, matalan tai keskikorkean riskin MDS:ään liittyvä transfusioriippuvainen anemia sekä <ul style="list-style-type: none"><li>• rengassideroblasteja</li><li>• ei vastetta tai ei sovi erytropoietiinihoitoon</li></ul> Mallin alussa potilaat (MEDALIST-tutkimuksen perusteella (9)): <ul style="list-style-type: none"><li>• keskimääräinen ikä: 70,6 vuotta</li><li>• keskimääräinen ihon pinta-ala: 1,9 m<sup>2</sup></li><li>• keskimääräinen aika MDS diagnoosin saamisesta: 4,7 vuotta</li><li>• osuus miehiä: 62,9 %</li></ul>
Arvioitava lääkehoito	Luspatersepti nykyhoidon lisänä
Vertailuhoito	Nykyhoitokäytäntö, johon kuuluu punasolusiirot, rautakelaatiohoito ja säännöllinen monitorointi/seuranta
Lopputulokset	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (ICER), LYG, QALY
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusvaikuttavuusanalyysi Kustannusutiliteettianalyysi
Näkökulma	Terveystalouden maksaja
Diskonttaus	Kustannukset ja terveysvaikutukset on diskontattu 3 % diskonttokorolla
Mallin rakenne	Markovin kohorttimalli
Aikahorisontti	Elinaika (korkeintaan 100-vuotiaaksi)
Syklän pituus	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1. vuonna: 4 viikkoa</li><li>• ≥ 2 vuosina: 3 kuukautta</li></ul>
Luspatersepti- ja nykyhoidon ekstrapolointi	Ekstrapolointi perustuu sekä MEDALIST-tutkimukseen, että kirjallisuuteen
Herkkyysanalyysit	Deterministiset herkkyysanalyysit, probabilistinen herkkyysanalyysi, skenaarioanalyysit

#### 4.1.1. Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan näkemys kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyn Markovin mallin rakenteesta on esitetty **kuviossa 2**. Mallissa on 8 eri tilaa. Potilaat, jotka sairastavat erittäin matalan, matalan tai keskikorkean riskin MDS:ään liittyvää anemiaa ja ovat riippuvaisia punasolusiirroista (TD = transfusion dependent), on jaettu neljään eri tilaan transfuusiotaakan mukaisesti (**taulukko 8**).



**Kuvio 2.** Myyntiluvan haltijan esitys Markovin mallista. AML = akuutti myeloinen leukemia; HTB = suuri transfuusiotaakka; ITB = keskisuuri transfuusiotaakka; LTB = matala transfuusiotaakka; MDS = myelodysplastiset oireyhtymät; TI = transfusio-riippumattomuus; VLTB = erittäin matala transfuusiotaakka.

**Taulukko 8.** Punasoluyksiköiden määrä 8 viikon aikana mallin eri tiloissa.

Mallin tila	Punasoluyksiköiden määrä 8 viikon aikana
Transfusio-riippumattomuus (TI)	0
Erittäin matala transfuusiotaakka (VLTB)	> 0 – < 2
Matala transfuusiotaakka (LTB)	≥ 2 – < 4
Keskikorkea transfuusiotaakka (ITB)	≥ 4 – < 6
Korkea transfuusiotaakka (HTB)	≥ 6

**Lähde:** myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti.

Potilaat on kaikissa tiloissa jaettu lääkitystä saaviin potilaisiin ja niihin, jotka eivät saa lääkitystä. Kaikki potilaat, joiden oletetaan saavan vasteen, saavat lääkitystä siihen asti, kunnes he menettävät hoitovasteen. Lääkityksen lopettamisen on oletettu tapahtuvan samanaikaisesti vasteen menetyksen kanssa tai viikon 24 lopussa mikäli vastetta ei ole saavutettu 24 hoitoviikon aikana.

#### Siirtymätodennäköisyydet

Mallinnuksen alussa potilaat ovat MEDALIST-tutkimuksen perusteella jakautuneet transfuusiotaakan tiloihin: LTB (29 % potilaista), ITB (28 % potilaista) ja HTB-tilaan (43 %

potilaista). Mallinnuksessa viikkojen 1–24 aikana transfusioriippumattomuus-tilaan (TI) siirtyvien todennäköisyys kummassakin hoitohaarassa on määritelty MEDALIST-tutkimuksen perusteella. Siirtymätodennäköisyydet on stratifioitu hoitohaaran sekä hoitovasteen mukaan.

Potilaiden todennäköisyys siirtyä korkean riskin MDS-tilaan on määritelty MEDALIST-tutkimuksen tietojen perusteella. Korkean tai erittäin korkean riskin MDS-tilaan siirryttyään potilas voi siirtyä ainoastaan AML- tai kuolematilaan. Siirtymätodennäköisyydet AML-tilaan on ekstrapoloitu MEDALIST-tutkimuksen tuloksista. Kokonaiselinaika AML-potilaille on määritelty kirjallisuuden perusteella (12).

#### 4.1.2. Potilaat

Mallinnuksen populaatio perustui MEDALIST-tutkimuksen ITT-populaatioon. Se koostui potilaista, joilla on erittäin matalan, matalan tai keskikorkean riskin MDS:ään liittyvä transfusioriippuvainen anemia. IPSS-R-riskitason perusteella erittäin matalan riskin ryhmään kuului 10,5 %, matalan riskin ryhmään 72,5 % ja keskikorkean riskin ryhmään 17 % potilasta.

**Taulukossa 7** on kuvattu potilaiden ominaispiirteitä. Mallinnuksen alussa potilaiden keskimääräinen ikä on 70,6 vuotta. Koska luspatersepti annostellaan potilaiden painon mukaan, mallissa potilaat oli jaettu MEDALIST-tutkimuksen ITT-populaation perusteella neljään eri painoluokkaan (**taulukko 9**).

**Taulukko 9.** Mallin populaation painoluokat MEDALIST-tutkimuksen perusteella.

Painoluokka (kg)	Keskimääräinen paino (kg)	Osuus (%)
< 70	60,9	33,6
70 - < 85	76,7	38,4
85 - < 100	90,3	20,1
≥ 100	108,1	7,9

#### 4.1.3. Terveysvaikutukset

##### Hoitovaste ja vasteen kesto

Hoitovaste TB-tiloissa määriteltiin MEDALIST-tutkimuksen perusteella. Hoitovaste oli määritelty transfusioriippumattomuutena vähintään 8 viikon ajan. Vasteen saavat potilaat pysyvät lähtötilanteen mukaisessa TB-tilassa, kunnes siirtyvät vasteen saatuaan TI-tilaan. Vasteen saaneiden uusien potilaiden osuudet ensimmäisen 48 viikon aikana eri TB-tiloissa on esitetty **taulukossa 10**.



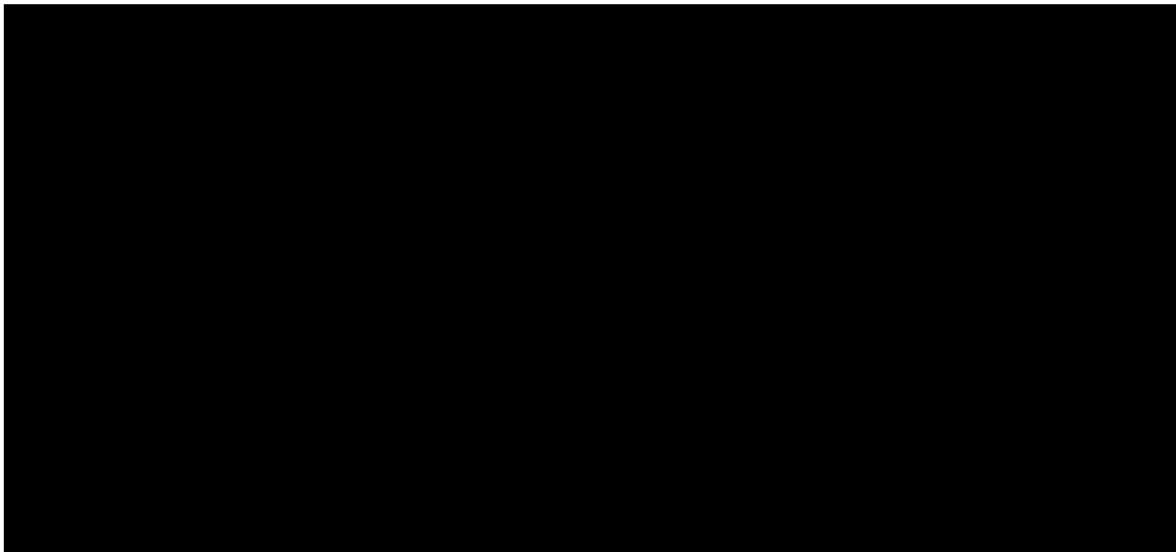
**Taulukko 10.**

Taulukon tiedot on peitetty salassa pidettävänä tietona myyntiluvan haltijan pyynnöstä.



myyntiluvan haltijan kustannusvaikutavuusraportti.

Todennäköisyys, jolla potilaat siirtyvät mallissa transfuusioriippumattomuus-tilasta (TI) muihin tiloihin, määriteltiin hoitovasteen ja hoitovasteen keston mukaan MEDALIST-tutkimukseen perustuen. Luspatersepti-ryhmässä mallinnus tehtiin paloittain viikoille 1–24 ja viikoille > 24 (**kuvio 3**). Viikon 48 jälkeen hoitovasteen kesto ekstrapoloitiin MEDALIST-tutkimuksen viikkojen 25-48 tulosten perusteella, ja lognormaali-jakauma oli tilastollisesti osuvin. Vertailuhoidossa tilastollisesti osuvin lognormaali-jakauma hylättiin visuaalisen tarkastelun perusteella ja weibull-jakauma valittiin kuvaamaan hoitovasteen kestoja tässä hoitolinjassa.

**Kuvio 3.**

Kuvio on peitetty salassa pidettävänä tietona myyntiluvan haltijan pyynnöstä.

Elossa olevat potilaat, jotka eivät saa vastetta tai menettävät hoitovasteen, siirtyvät mallissa TI-tilasta muihin tiloihin MEDALIST-tutkimuksen mukaisesti (**taulukko 11**). Mallissa on eri siirtymämatriisit potilaille, jotka eivät saa vastetta ja potilaille, jotka menettävät vasteen.

Taulukko 11.

Taulukon tiedot on peitetty salassa pidettävänä tietona myyntiluvan haltijan pyynnöstä.

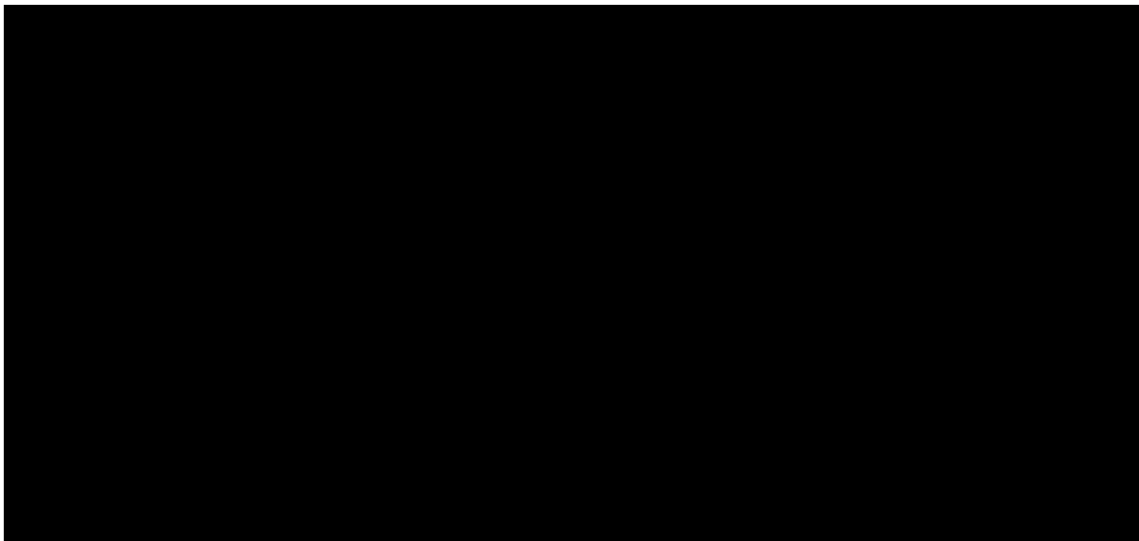


### Luspatersepti-hoidon kesto

Luspatersepti-hoidon kesto määriteltiin erikseen viikoille 1-24 ja 25 viikosta eteenpäin. Mallissa kaikki potilaat, jotka eivät saa vastetta ensimmäisen 24 viikon aikana, keskeyttävät hoidon viikolla 25. MEDALIST-tutkimuksessa viikkojen 1-24 aikana luspatersepti-hoidon keskeytti 16,3 % potilaista (9). Viikosta 25 alkaen mallissa luspatersepti-hoito keskeytetään samanaikaisesti hoitovasteen menettämisen kanssa (**kuvio 3**).

### Kokonaiselossaoloaika (OS)

Mallissa siirtymätodennäköisyydet MDS-tilasta kuolema-tilaan ekstrapoloitiin MEDALIST-tutkimuksen kokonaiselossaoloaika-tulosten (OS) perusteella (**kuvio 4**). Molemmissa hoitohaaroissa käytettiin weibull-jakaumaa elinaikatulosten ekstrapoloinnissa. Herkkyysanalyysissä kokonaiselinaika (OS) mallinnettiin erikseen jokaiselle MDS-tilalle IPSS-R-jaottelun mukaisesti.



Kuvio 4.

Kuvio on peitetty salassa pidettävänä tietona myyntiluvan haltijan pyynnöstä.

Mallissa siirtymätodennäköisyys AML-taudista kuolematilaan mallinnettiin erikseen. Nämä havainnot, joihin mallinnus perustui, saatiin kirjallisuudesta (12).

#### 4.1.4. Terveysten liittyvä elämänlaatu

Mallin eri tiloihin liitetyt utiliteettiarvot saatiin kirjallisuudesta ja ne on esitetty **taulukossa 12** (13, 14). QALY:t laskettiin jokaisessa syklissä jokaiselle tilalle erikseen kertomalla tilassa elossa olevien henkilöiden määrä sen tilan utiliteettiarvolla. Haittatapahtumilla ei oletettu olevan vaikutuksia elämänlaatuun.

**Taulukko 12.** Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyt utiliteettiarvot mallin eri tiloissa.

Mallin tila	Utiliteetti
Transfuusioriippumattomuus (TI)	0,85
Erittäin matala transfuusiotaakka (VLTB) <sup>a</sup>	0,81
Matala transfuusiotaakka (LTB)	0,77
Keskikorkea transfuusiotaakka (ITB) <sup>a</sup>	0,71
Korkea transfuusiotaakka (HTB)	0,65
Korkean riskin MDS	0,65
Akuutti myeloinen leukemia (AML)	0,65

<sup>a</sup> Laskettiin keskiarvona alemman ja ylemmän transfuusiotaakan tiloista.

#### 4.1.5. Kustannukset

Analyysissä otettiin huomioon vain suorat terveydenhuollon kustannukset. Kustannukset esitetään vuoden 2019 hintatasossa.

Kustannuksiin laskettiin lääke- ja annostelukustannukset, rautakelaatiohoitoon ja sen mahdollisiin haittatapahtumiin liittyvät kustannukset, punasolusiirot, lääkärikäynnit, raudan ylisäännin seuranta, komplikaatioiden seuranta, anemiaan liittyvien komplikaatioiden hoito sekä hoidon aikana ilmenneiden haittatapahtumien hoito.

##### Lääke- ja annostelukustannukset

Luspatersepti-valmistetta Reblozyl on kaksi eri pakkauskokoa: 25 mg ja 75 mg. Mallissa potilaat on jaettu painon mukaan neljään eri luokkaan (kts. **taulukko 9**). Lisäksi luspaterseptiä saavat potilaat on jaettu viiteen eri annosteluryhmään (0,6 mg/kg, 0,8 mg/kg, 1 mg/kg, 1,33 mg/kg, 1,75 mg/kg) MEDALIST-tutkimuksen perusteella. Luspaterseptin vuosittaiset kustannukset on esitetty **liitetaulukossa 6A**.

##### Rautakelaatiohoidon kustannukset

Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan näkemyksen sekä MEDALIST-tutkimuksen aineiston perusteella ainoa rautakelaatiohoito, jota potilaat voivat saada mallissa, on deferasiroksi. Jokaisessa TB-tilassa (VLTB, LTB, ITB, HTB) 22 % potilaista oletettiin saavan rautakelaatiohoitoa, mutta annokset vaihtelevat transfuusiotaakan mukaisesti. Rautakelaatiohoidosta johtuvien haittojen kustannukset sekä rautakelaatiohoidon monitorointikustannukset otettiin huomioon mallissa.

## Punasolusiirtojen kustannukset

Punasoluyksiköiden määrä yhtä transfuusiota kohden sekä transfuusioiden määrä vuodessa, määriteltiin jokaiselle tilalle erikseen MEDALIST-tutkimuksen perusteella. Nämä on esitetty **liitetaulukossa 6B**. Transfuusioon liittyvät terveydenhuollon käyntikustannukset perustuivat verensiirtokäytäntöön (15) sekä avohoitokäyntiin hematologisella osastolla syöpäkeskuksessa (16). Yhden transfuusion yksikkökustannus on 378 €. Yhden transfuusion aikana annettavien punasoluyksiköiden määrä ei vaikuttanut kustannukseen.

## Mallin muiden tilojen kustannukset

Korkean riskin MDS- ja AML-tilojen kustannukset määriteltiin kertomalla potilaiden määrä kyseisessä tilassa kyseisen tilan hoitojen kustannuksilla. Osuudet, kuinka paljon potilaita oli näissä tiloissa, määriteltiin asiantuntija-arvion perusteella sekä AML-tilan kohdalla lisäksi Suomen hematologisen yhdistyksen AML -hoitosuosituksen perusteella.

## Haittatapahtumien kustannukset

Kustannuksissa otettiin huomioon asteen 3-4 haittatapahtumat, joita ilmeni vähintään 5 % potilasta MEDALIST-tutkimuksessa.

## 4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

### 4.2.1. Perusanalyysin tulokset

Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksista on esitetty **taulukossa 13**. Nykyhoitokäytäntöön yhdistetty luspaterseptihoito tuotti kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella 1,93 lisäelinvuotta ja 1,44 laatupainotettua lisäelinvuotta (QALY). Lisäkustannuksia luspatersepti-hoidosta tuli 133 110 € verrattuna nykyhoitokäytäntöön. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) oli 92 330 €/QALY. Tarkemmat kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset on esitetty **taulukoissa 14 ja taulukossa 15**.

**Taulukko 13.** Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksista. Kustannukset ja terveyshyödyt on diskontattu 3 % diskonttokorolla.

	Luspatersepti + nykyhoitokäytäntö vs. nykyhoitokäytäntö
Inkrementaaliset elinvuodet (LY)	1,93
Inkrementaaliset laatupainotetut elinvuodet (QALY)	1,44
Inkrementaaliset kustannukset (€)	133 110
Lisäkustannukset per lisäelinvuosi (€/LY)	69 120
Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde, ICER (€/QALY)	92 330

**Lähde:** myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti.

Suurin osa kustannusvaikuttavuusanalyysin kustannuksista tuli MDS:ään liittyvistä kustannuksista (**taulukko 14**). Luspaterseptin lääkekustannukset muodostivat suurimman osan luspatersepti-hoidon kustannuksista. Mallissa vain harvalla potilaalla tauti kehittyi akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi.

**Taulukko 14.** Kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset, kustannukset.

	Luspatersepti + nykyhoitokäytäntö	Nykyhoitokäytäntö	Erotus
<b>Kustannukset yhteensä</b>	<b>223 660</b>	<b>90 550</b>	<b>133 110</b>
<b>MDS-tiloihin liittyvät kustannukset<sup>a</sup></b>	<b>220 560</b>	<b>87 830</b>	<b>132 730</b>
Luspaterseptin lääkekustannukset	99 150	0	99 150
Luspaterseptin annostelukustannukset	4 420	0	4 420
Korkean riskin MDS:n lääke- ja annostelukustannukset	7 960	5 810	2 160
Korkean riskin MDS:n hoitoon liittyvä HSCT	690	500	190
Rautakelaatiohoitoon liittyvät kustannukset	30 630	23 300	7 330
Hoitoon liittyvät haittavaikutukset	1 330	890	460
Punasolusiirrot	39 910	31 660	8 250
Anemiaan liittyvät komplikaatiot	29 050	20 550	8 500
Muut hoitoon liittyvät kustannukset <sup>a</sup>	7 410	5 140	2 270
<b>AML-tilaan liittyvät kustannukset</b>	<b>3 110</b>	<b>2 720</b>	<b>380</b>
Induktiohoitoon liittyvät kustannukset	870	770	100
Konsolidaatiohoito	870	770	100
Hypometyloivat lääkkeet ja niiden annostelukustannukset	380	340	40
Anemiaan liittyvät kustannukset	710	610	100
Muut hoitoon liittyvät kustannukset <sup>b</sup>	990	850	140

<sup>a</sup> Pyörityksistä johtuen taulukon solujen summat eivät täysin täsmää kokonaissummien kanssa.

<sup>b</sup> Muita hoitoon liittyviä kustannuksia olivat: lääkärikäynnit, raudan ylisäännin sekä komplikaatioiden seuranta. Lisäksi MDS:n kustannuksissa rautakelaatioon liittyvien haittavaikutusten monitorointi.

**HSCT** = hemotopoieettinen kantasolusiirto; **MDS** = myelodysplastinen syndrooma.

**Lähde:** myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti.

Mallinnuksessa suurin osa luspaterseptin hyödyistä vertailuhoitoon verrattuna tulee elinaikahyödyistä (**taulukko 15**). Lisäksi suurempi osuus luspatersepti-ryhmän potilaista on TI-tilassa sekä alemmissa transfuusiotaakan tiloissa (LTB, ITB), jolloin he saavat enemmän terveyshyötyjä vertailuhoitoon verrattuna.

**Taulukko 15.** Kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset, vaikuttavuus.

	Luspatersepti + nykyhoitokäytäntö	Nykyhoitokäytäntö	Erotus
<b>Elinvuodet (LY)</b>	<b>5,92</b>	<b>4</b>	<b>1,93</b>
TI	0,74	0,21	0,53
VLTB	0,08	0,03	0,05
LTB	0,78	0,40	0,38
ITB	1,35	0,85	0,50
HTB	2,50	2,28	0,22
Korkean riskin MDS	0,41	0,18	0,23
AML	0,07	0,06	0,01
<b>Laatupainotetut elinvuodet (QALY)</b>	<b>4,19</b>	<b>2,74</b>	<b>1,44</b>
TI	0,63	0,18	0,45
VLTB	0,07	0,03	0,04
LTB	0,60	0,30	0,29
ITB	0,96	0,60	0,36
HTB	1,62	1,48	0,14
Korkean riskin MDS	0,27	0,12	0,15
AML	0,04	0,04	0,01

**Lähde:** myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti.

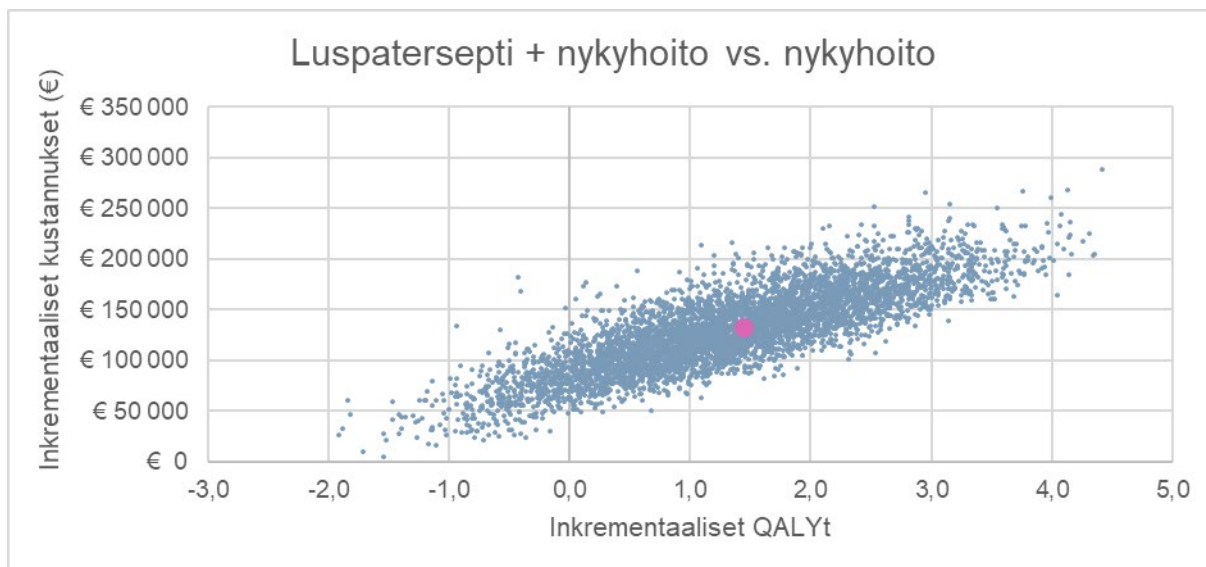
#### 4.2.2. Herkkyysanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusanalyysin parametrivalintoihin ja malliin liittyvää epävarmuutta skenaario- ja herkkyysanalyysillä.

Myyntiluvan haltijan raportointien yksisuuntaisten herkkyysanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos on herkkä oletuksille potilaiden jakautumisesta eri painoryhmiin, potilaiden jakautumisesta transfuusiotaakan mukaisesti sekä luspaterseptin hinnalle. Muutokset näissä aiheutti yli 10 % eron perusanalyysiin nähden (**liitetaulukko 7**).

#### Probabilistinen herkkyysanalyysi

Myyntiluvan haltija tarkasteli parametrivalintoihin ja malliin liittyvää epävarmuutta probabilistisen herkkyysanalyysin avulla. Probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset on esitetty kustannusvaikuttavuustasossa (**kuvio 5**). Parametreihin liittyvää epävarmuutta nähdään etenkin QALY-arvoissa.



**Kuvio 5.** Probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset kustannusvaikuttavuustasossa.  
**Lähde:** myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli.

### 4.3. Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Kustannusvaikuttavuusanalyysin tulosten perusteella suurin osa QALY-hyödyistä muodostuu luspaterseptin elinaikahyödyistä. Tulosten perusteella luspatersepti-ryhmän potilaat saavat 2 vuoden elinaikahyödyn vertailuryhmään verrattuna. MEDALIST-tutkimuksen elinaikaa koskevien tulosten seuranta on kesken. Tutkimuksen päivitettyssä analyysissä (seuranta-aika 21 kk, data cut-off 7.1.2019), elossa oli luspaterseptiä saaneista 86 % potilasta ja lumetta saaneista 82 % potilasta. Mallinnus näyttää mahdollisesti yliarvioivan kuolleisuutta. Esimerkiksi mallinnuksessa kolmen vuoden elossaolo-osuus on vertailuryhmässä (nykyhoidossa) noin 60 %, kun se kirjallisuuslähteiden mukaan on noin 80 % (17). Puutteellinen tutkimustieto luspaterseptin vaikutuksista kahden vuoden jälkeiseen elossaoloaikaan aiheuttaa huomattavaa epävarmuutta kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin.

Raportissaan myyntiluvan haltija on esittänyt skenaarioanalyysin, jossa on otettu huomioon elossaoloaika perustuen IPSS-R riskiluokitukseen. Analyysin tuloksia ei ole kuitenkaan esitetty, joten Fimean arviointiryhmä laski tuloksen esille **liitetaulukkoon 7** perustuen raportissa esitettyyn lähestymistapaan. Tässä kirjallisuuteen perustuvassa analyysissä luspaterseptillä saavutettavat lisäelinvuodet ja laatu painotetut elinvuodet suhteessa nykyhoitoon vähenevät merkittävästi, mikä johtaa ICER-arvon nousemisen noin 400 000 €/QALY.

Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan mukaan kaikista kohdepopulaation potilasta korkean transfuusiotaakan (HTB) ryhmään kuuluvia potilaita voisi olla noin 5 % Suomessa (18). Todellista määrää Suomessa ei kuitenkaan tiedetä. MEDALIST-tutkimukseen perustuen mallinnuksen alussa HTB-ryhmässä aloittaa kuitenkin 43 % potilaista. Lisäksi simulaation aikana HTB-potilaiden osuus nousee vertailuryhmässä (nykyhoito) lähes 60 %:iin. Tämä luo huomattavaa epävarmuutta mallinnuksen soveltuvuudesta suomalaisen potilasjoukkoon. Mallissa transfuusiotaakka vaikuttaa kustannuksiin ja elämänlaatuun. Myyntiluvan haltijan herkkyysanalyysien mukaan malli on herkkä potilaiden jakautumiselle transfuusiotaakan mukaisesti.

Elämänlaadun utiliteetti-arvot oli saatu kirjallisuudesta, eikä haittatapahtumista aiheutuneita QALY-menetyksiä ollut huomioitu mallinnuksessa. Myyntiluvan haltijan mukaan haittatapahtumista johtuvat QALY-menetykset liittyvät usein MDS:ään ja näin ollen ne on huomioitu kirjallisuudesta saaduissa QALY-arvoissa. MEDALIST-tutkimuksessa haittatapahtumia esiintyi kuitenkin enemmän luspatersepti-ryhmässä verrattuna lumeryhmään.

Mallinnuksessa MEDALIST-tutkimuksen ensimmäisen 48 viikon tietoja on hyödynnetty sekä ensimmäisen että seuraavien vuosien siirtymätodennäköisyyksien laskennassa. Tämä aiheuttaa epävarmuutta mallissa käytettyihin siirtymätodennäköisyyksiin.

Fimean arviointiryhmän mukaan ongelmat kustannusvaikuttavuusanalyysissä liittyvät sekä mallin rakenteeseen että parametrivalintoihin. Mallin rakenteesta johtuen Fimean omaa kustannusvaikuttavuusanalyysiä ei kuitenkaan pystytty tekemään. Arviointiryhmän näkökulmasta kustannusvaikuttavuusanalyysissä ilmenneiden puutteiden vuoksi päätöksenteossa tulisi huomioida myyntiluvan haltijan esittämän kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin liittyvät paikoin oleellisetkin puutteet, ja arvioida tuloksen hyödynnettävyyttä ja painoarvoa päätöksenteossa suhteessa tähän. Edellä kuvatut ongelmat näyttäisivät johtavan aliarvioon luspaterseptin ICER:sta nykyhoitoon verrattuna.



## 5. Budjettivaikutus

Myyntiluvan haltija ei toimittanut budjettivaikutusanalyysiä Fimean käyttöön. Tässä luvussa laskettujen kustannusten arvioinnissa on käytetty MEDALIST-tutkimuksen tuloksia, joita myyntiluvan haltija on toimittanut Fimean käyttöön.

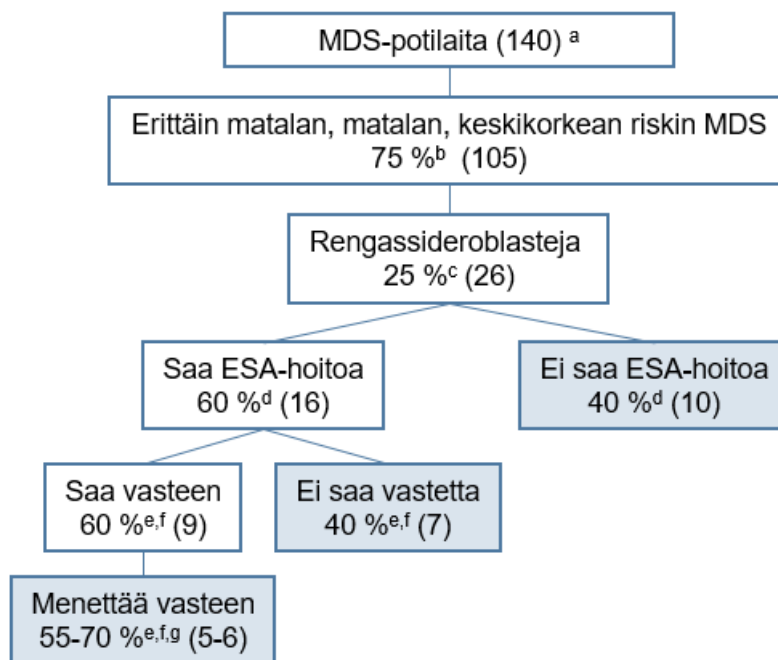
### 5.1. Potilasmääräarvio

#### 5.1.1. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan noin 30 potilasta vuosittain olisi soveltuvia saamaan luspatersepti-hoitoa. Suomen syöpärekisterin vuosien 2014-2018 aikana uusia MDS-tapauksia on raportoitu noin 140 vuosittain (2). Näistä potilaista 75 % sairastaa erittäin matalan, matalan tai keskikorkean riskin MDS:ää IPSS-R-kategoriolla arvioituna (19). Tämä vastaa noin 110 uutta potilasta vuosittain Suomessa (2, 4). Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan mukaan näistä 25 %:lla on rengassideroblasteja ja 1 % saa epätydyttävän vasteen tai ei sovi ESA-hoitoon. Myyntiluvan haltijan oletus on, että kaikki näistä potilaista tarvitsevat punasolusiirtoja.

#### 5.1.2. Fimean arvio potilasmäärästä

Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä vuosittain on hieman ylimitoitettu. Fimean arviointiryhmän mukaan 20-25 potilasta voisi saada luspaterseptia vuosittain (**kuvio 6**). Suurin epävarmuus potilasmäärän arvioinnissa on ESA-hoidon vasteen saaneiden ja vasteen menettäneiden potilaiden osuus. Käytännössä suurin osa MDS-potilaista menettää ESA-vasteen 1-2 vuoden välillä, mikä lisää sellaisten potilaiden määrää, jotka soveltuvat luspatersepti-hoitoon (20).



**Kuvio 6.** Fimean arvio luspatersepti-hoitoon soveltuvien potilaiden määrästä Suomessa.  
<sup>a</sup> Suomen syöpärekisteri 2018 (2) (keskiarvo vuosilta 2014-2018); <sup>b</sup> Kauppila ym. 2014 (19); <sup>c</sup> Fimean kliinisen asiantuntijan arvio; <sup>d</sup> Sekeres ym. 2008 (21); <sup>e</sup> Park ym. 2017 (22); <sup>f</sup> Santini 2016 (23); <sup>g</sup> Kelaidi ym. 2013 (24).

## 5.2. Hoidon kesto

MEDALIST-tutkimuksessa luspatersepti-hoidon kesto oli keskimäärin 47 viikkoa (mediaani 49 viikkoa). Luspatersepti-hoidon keskeyttämisen jälkeen oletetaan, että potilas saa punasolusiirtoa lähtötason transfuusiotaakan mukaisesti.

## 5.3. Kustannukset

Luspatersepti-hoidon kustannuksissa huomioitiin luspaterseptin lääke- ja annostelukustannukset sekä punasolusiirtojen kustannukset. Vertailuhoidon kustannukset muodostuvat punasolusiirtojen kustannuksista. Lääkekustannusten arvioinnissa käytettiin listahintoja, eikä mahdollisia alennuksia otettu huomioon.

Luspatersepti-hoidon keskimääräisenä vuosikustannuksena käytettiin myyntiluvan haltijan esittämää arvioita, joka perustuu MEDALIST-tutkimuksen populaation ominaispiirteisiin. Luspaterseptin lääkekustannukset yhtä potilasta kohden vuosittain on esitetty **liitetaulukossa 6A**, ja kustannusvaikuttavuusmallin mukaiset punasolusiirroista aiheutuvat kustannukset on esitetty **liitetaulukossa 6B**.

### 5.3.1. Nykyhoidon kustannukset

**Taulukossa 16** on esitetty MEDALIST-tutkimuksen mukainen potilaiden jakautuminen transfuusiotaakan mukaisesti sekä myyntiluvan haltijan näkemys keskimääräisistä punasolusiirtojen kustannuksista yhtä potilasta kohden vuosittain. Kustannuksia arvioitaessa oletetaan, että transfuusiotaakka pysyy samanlaisena koko vuoden, eikä potilaille tule punasolusiirroista vapaita jaksoja. Tällöin nykyhoidon kustannukset ovat 7 223 € yhtä potilasta kohden vuodessa.

**Taulukko 16.** Punasolulyksiköiden lukumäärä ja transfuusioiden hinta vuodessa.

	LTB	ITB	HTB
<b>TB-ryhmien määritelmä</b>			
Punasolulyksiköitä 8 viikon aikana	≥ 2 - < 4	≥ 4 - < 6	≥ 6
<b>Myyntiluvan haltijan arvio transfuusioiden kustannuksista (MEDALIST-tutkimukseen perustuen)</b>			
Potilaiden jakautuminen transfuusiotaakan mukaisesti (%)	28,8 %	27,9 %	43,3 %
Punasolulyksiköitä vuodessa	14,1 kpl	27,4 kpl	52,3 kpl
Transfuusioiden lkm/vuosi	8,94 kpl	16,10 kpl	27,81 kpl
Punasolulyksiköiden kustannus vuodessa	3 379 €	6 086 €	10 512 €
<b>Keskimääräinen vuosittainen kokonaiskustannus/potilas</b>	<b>7 223 €</b>		

**Lähde:** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti.

### 5.3.2. Luspatersepti-hoidon kustannukset

#### Luspaterseptin lääke- ja annostelukustannukset

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön arvion keskimääräisistä luspatersepti-hoidon kustannuksista vuosittain. Keskimääräisten luspatersepti-hoidon kustannusten arvioinnissa on otettu huomioon MEDALIST-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden painojakauma sekä luspaterseptin annostusjakauma. Lisäksi potilaiden jakautuminen transfuusiotaakan mukaisiin tiloihin on saatu MEDALIST-tutkimuksesta. Vuosittaiset luspaterseptin lääkekustannukset lääkehuukka huomioiden ovat keskimäärin 122 712 € ja vastaavat keskimääräiset annostelukustannukset 5 469 € yhtä potilasta kohden (**liitetaulukko 6A**).

MEDALIST-tutkimuksessa luspatersepti-hoidon kesto oli keskimäärin 47 viikkoa. Tällöin luspatersepti-hoidon lääkekustannukset ovat keskimäärin 110 932 € ja annostelukustannukset 4 944 € yhtä potilasta kohden vuodessa. Oletetaan, että ensimmäisen 47 viikon aikana ei muodostu kustannuksia transfuusioista, vaan transfuusioista tulee kustannuksia ainoastaan 5 viikon ajalta. Luspaterseptiä saavien transfuusiokustannukset ovat siis keskimäärin 693 € yhtä potilasta kohden vuodessa.

Luspatersepti-hoidon pituus, vasteen kesto sekä transfuusioiden määrä huomioiden yhden potilaan keskimääräiset hoitokustannukset (luspatersepti+punasolusiirot) vuodessa ovat luspaterseptiä saavalla noin 115 876 €.

### 5.4. Fimean arvio budjettivaikutuksesta

Luspatersepti-hoitoa saavan kokonaiskustannukset (luspatersepti+punasolusiirot) yhtä potilasta kohden ovat keskimäärin noin 115 900 € vuosittain. Nykyhoidon (punasolusiirot) kustannukset yhtä potilasta kohden ovat noin 7 200 € vuosittain. Luspatersepti-hoidon lisäkustannukset vertailuhoitoon verrattuna yhtä potilasta kohden ovat noin 108 700 €.

Luspaterseptiä saavien potilaiden määrä Suomessa on Fimean arviointiryhmän mukaan noin 20-25 potilasta. Lisäkustannukset luspatersepti-hoidosta ovat tällöin noin 2,2-2,7 miljoonaa euroa vuosittain. Kustannusten arviointiin liittyy kuitenkin epävarmuutta potilasmääräarvion osalta, transfuusiorippumattomuusajan arvioinnissa sekä arvioissa luspatersepti-hoidon kestosta.

### 5.5. Pohdinta

Budjettivaikutusten arviointiin liittyy jonkin verran epävarmuutta, jota aiheuttavat arvio potilaiden määrästä Suomessa, arvioinnissa käytetty oletus transfuusiorippumattomuusajasta sekä arvio luspatersepti-hoidon kestosta. Arvioinnissa on käytetty MEDALIST-tutkimuksen tuloksia, joihin vaikuttavat mm. tutkimuspopulaation ominaispiirteet. Näiden tulosten sovellettavuus suomalaisiin potilaisiin on huono.

MEDALIST-tutkimuksen perusteella on oletettu, että 43,3 % potilaista kuuluu HTB-ryhmään. Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan mukaan, Suomessa kaikista kohdepopulaation potilasta noin 5 % voisi täyttää HTB-ryhmän kriteerit, eli saada  $\geq 6$  punasoluyksikköä 8 viikon aikana (18). Ei voida tietää hoidon kestoa suomalaisessa potilasjoukossa, jossa HTB-potilaiden osuus on pieni. Hoidon kesto vaikuttaa suuresti budjettivaikutuslaskelman lopputulokseen, ja luspaterseptin-hoidon arvioitu kustannus pohjautuu MEDALIST-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden tietoihin.

MEDALIST-tutkimuksen tuloksissa ei ollut raportoitu keskimääräistä punasolusiiirroista vapaata aikaa luspaterseptiä saaneilla potilailla. Budjettivaikutusten arvioinnissa oletettiin, että potilaat eivät saa yhtään transfuusiota ennen kuin he menettävät vasteen luspaterseptihoidolle. Todellisuudessa potilailla voi olla transfuusioita tänä aikana tai he voivat saavuttaa transfusioriippumattomuus-tiloja niiden 5 viikon aikana, jolloin heidän oletetaan saavan transfuusioita. Toisaalta nykyhoitoa saavat potilaat voivat myös saada vuodessa transfusioriippumattomuusaikoja, mutta näitä ei ole huomioitu kustannusten arvioinnissa. Transfusioihin liittyvät kustannukset ovat kuitenkin melko pienet verrattuna luspaterseptihoidon kustannuksiin.

## 6. Lisätiedon kerääminen

Tässä arvioinnissa MEDALIST-tutkimuksesta oli käytössä elossaoloaikaa koskevat tulokset noin kahden vuoden seuranta-ajalta (OS data cut-off 7.1.2019). Uudelleen arviointia varten tarvittaisiin lisätietoa erityisesti elinaikaa koskevien tulosten osalta.

Mikäli hoito tulee Suomessa käyttöön tässä käyttöaiheessa, niin edellisen ohella uudelleen arviointia varten tarpeellisia olisivat myöskin tiedot hoidettujen potilaiden lukumäärästä, hoidon toteutuneesta kestosta, hoidon lopputuloksista (esimerkiksi transfuusiokertojen lukumäärän vähenemisestä) ja hoidettujen potilaiden ominaispiirteistä. Tarpeellista olisi koota vastaavat tiedot kaikista luspatersepti-hoidon käyttöaihetta vastaavista potilaista.

## 7. Johtopäätökset

Luspatersepti on uusi lääkeaine erittäin matalan, matalan ja keskikorkean riskin MDS:ään liittyvän anemian hoitoon. Luspatersepti-hoidon tavoitteena on parantaa potilaan terveyteen liittyvää elämänlaatua ja vähentää anemian hoidossa tarvittavien punasolusiirtokertojen määrää.

### Kliininen vaikuttavuus

Luspaterseptin teho lumeeseen verrattuna on osoitettu yhdessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, faasin III tutkimuksessa (MEDALIST). Tutkimuksessa transfuusiorippumattomuuden vähintään 8 viikoksi saavutti 38 % luspaterseptiä saaneista ja 13 % lumetta saaneista potilaista. Tämä on Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan kliinisesti merkittävä tulos, vaikka päätulosmuuttujana vähintään 8 viikon transfuusiorippumattomuus on melko lyhyt aika.

Päivitetystä analyysistä kokonaiselossaoloajan seuranta-aika oli 21 kuukautta (OS data cut-off 1.7.2019). Elossaoloajan mediaania ole saavutettu kummassakaan ryhmässä, ja elossa oli luspaterseptiä saaneista 86 % potilasta ja lumetta saaneista 82 % potilasta.

### Turvallisuus

MEDALIST-tutkimuksessa luspatersepti-ryhmässä ei havaittu enemmän kuolemaan johtaneita eikä vakavia tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia (3–4 aste) lumeryhmään verrattuna.

Luspaterseptin turvallisuudesta potilailla, joilla punasolusiirtoja  $\geq 8$  yksikköä / 8 viikkoa, on saatavilla vain rajoitetusti tietoja. Turvallisuustietoa ei ole saatavilla potilaista, joilla verensiirtotaakka on  $> 12$  yksikköä 8 viikon aikana. Lisäksi pitkän ajan seurantatietoja luspaterseptin turvallisuudesta ei ole saatavilla.

### Hoidon kohderyhmän koko

Myyntiluvan haltijan mukaan Suomessa on vuosittain noin 30 potilasta, jotka voisivat saada luspatersepti-hoitoa tässä käyttöaiheessa. Fimean arviointiryhmän mukaan potilasmääräarvio on 20-25 potilasta vuodessa. Potilasmäärän arvioinnissa suurin epävarmuustekijä liittyy ESA-hoidon vasteen saaneiden ja vasteen menettäneiden potilaiden osuuden arviointiin.

### Kustannusvaikuttavuus

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella luspatersepti-hoidon lisäkustannus yhtä lisä-QALY:ä kohden on noin 92 300 € nykyhoitoon verrattuna. Mallinnus sisältää kuitenkin huomattavaa epävarmuutta liittyen parametrialintoihin sekä mallin rakenteeseen. Nämä ongelmat näyttäisivät johtavan aliarvioon luspaterseptin ICER:sta nykyhoitoon verrattuna.

### Kustannukset ja budjettivaikutus

Fimean arviointiryhmän tekemän budjettilaskelman mukaan yhden potilaan lisäkustannukset nykyhoitoon verrattuna ovat noin 108 700 € vuosittain. Tämä johtaisi luspatersepti-hoidon vuosittaisiin noin 2,2-2,7 miljoonan euron lisäkustannuksiin nykyhoitoon verrattuna. Arvioon

liittyy epävarmuutta liittyen potilasmääräarvioon, arvioon luspatersepti-hoidon kestosta sekä oletukseen transfuusioriippumattomuusajasta.

### **Käytön rajaaminen kliinisin kriteerein**

MEDALIST-tutkimuksen eksploratiivisten alaryhmäanalyysien perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi luspatersepti-hoidosta toista enemmän. MEDALIST-tutkimuksen potilasjoukko on yhteneväinen myyntiluvan käyttöaiheen kanssa, joten populaation rajaamiselle ei sen puolestakaan ole perusteita.

# Lähteet

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
2. Suomen syöpärekisteri. Syöpätilastot 2018. Saatavilla: [Syöpärekisteri](#). Haettu 11.9.2020.
3. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88.
4. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
5. Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, Ades L, Cermak J, Del Canizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122(17):2943-64.
6. Valmisteyhteenveto, luspatersepti (Reblozyl). Saatavilla: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information\\_fi.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_fi.pdf).
7. Celgene. Valmisteyhteenveto Revlimid (lenalidomidi). Saatavilla: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information\\_fi.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_fi.pdf).
8. Punainen Risti Veripalvelu. Verivalmisteiden käytön opas: Libris Oy 6/2018; 2016. Saatavilla: [Veripalvelu](#). Haettu 28.5.2020.
9. Fenau P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020;382(2):140-51.
10. Platzbecker U, Germing U, Gotze KS, Kiewe P, Mayer K, Chromik J, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1338-47.
11. EMA. Assessment report (EPAR), Reblozyl. International non-proprietary name: luspaterceptEMA/270924/2020. First published 8.7.2020. 2020.
12. Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica*. 2012;97(12):1916-24.
13. Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lübbert M, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:81.
14. Forsythe A, Brandt PS, Dolph M, Patel S, Rabe APJ, Tremblay G. Systematic review of health state utility values for acute myeloid leukemia. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018;10:83-92.



15. PunainenRistiVeripalvelu, THL. Verensiirtotiedot kansallisessa terveystietojen arkkitehtuurissa. 2018.
16. HUS. Palveluhinnasto 2020. 2020.
17. Bacher U, Kern W, Alpermann T, Schnittger S, Haferlach C, Haferlach T. Prognosis of MDS Subtypes RARS, RCMD and RCMD-RS Does Not Differ by Cytomorphologic Criteria but Cytogenetics Allows to Delineate a Subgroup with Inferior Clinical Course. *Blood*. 2011;118(21):3796-.
18. Celgene/BMS. Asiantuntijalausunto, Freja Ebeling. 23.10.2020.
19. Kauppila M, Ebeling F, Kuittinen T, Pelliniemi T-T, Poikonen E, Sankelo M, et al. Myelodysplastinen oireyhtymä - monikasvoinen luuytimen toimintahäiriö. *Lääkärilehti*; 2014. p. 2099-104.
20. Castelli R, Schiavon R, Rossi V, Deliliers GL. Management of anemia in low-risk myelodysplastic syndromes treated with erythropoiesis-stimulating agents newer and older agents. *Med Oncol*. 2018;35(5):76.
21. Sekeres MA, Schoonen WM, Kantarjian H, List A, Fryzek J, Paquette R, et al. Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: results of six cross-sectional physician surveys. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(21):1542-51.
22. Park S, Hamel JF, Toma A, Kelaidi C, Thépot S, Campelo MD, et al. Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol*. 2017;35(14):1591-7.
23. Santini V. Treatment of low-risk myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):462-9.
24. Kelaidi C, Park S, Sapena R, Beyne-Rauzy O, Coiteux V, Vey N, et al. Long-term outcome of anemic lower-risk myelodysplastic syndromes without 5q deletion refractory to or relapsing after erythropoiesis-stimulating agents. *Leukemia*. 2013;27(6):1283-90.

# Liitteet

**Liite 1.** Muissa maissa käynnissä olevien HTA-arviointeja.

**Liitetaulukko 1.** Kooste eräiden muiden maiden organisaatioiden HTA-arvioinneista.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tilanne (tiedot poimittu 28.9.2020)
Ruotsi ( <a href="#">TLV</a> )	Arviointi on meneillään.
Norja ( <a href="#">Nye metoder</a> )	Arviointi on meneillään.
Tanska ( <a href="#">Medicinrådet</a> ).	Arviointi on meneillään
Englanti ja Wales ( <a href="#">NICE</a> )	Arviointi on toistaiseksi keskeytetty, koska myyntiluvan haltija ei ole toimittanut submitiomateriaalia suunnitelman mukaisesti.

## Liite 2. MEDALIST-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (11).

### Inclusion Criteria

- Patient is at least 18 years of age
- Patients has documented diagnosis of MDS according to WHO/FAB classification that met IPSS-R classification (Greenberg, 2012) of very low-, low-, or intermediate-risk disease, and the following:
  - Ring sideroblasts  $\geq 15\%$  of erythroid precursors in bone marrow or  $\geq 5\%$  (but  $< 15\%$ ) if SF3B1 mutation was present
  - Less than 5% blasts in bone marrow
  - Peripheral blood white blood cell (WBC) count  $< 13,000/\mu\text{L}$
- Subject was refractory or intolerant to, or ineligible for, prior ESA treatment, as defined by any 1 of the following:
  - Refractory to prior ESA treatment: Documentation of nonresponse or response that was no longer maintained to prior ESA-containing regimen, either as a single agent or in combination (eg, with G-CSF). The ESA regimen must have been either:
    - Recombinant human erythropoietin  $\geq 40,000$  IU/week for at least 8 doses or equivalent; or
    - Darbepoetin- $\alpha$   $\geq 500$   $\mu\text{g}$  q3w for at least 4 doses or equivalent
  - Intolerant to prior ESA treatment: Documentation of discontinuation of prior ESA-containing regimen, either as a single agent or in combination (eg, with G-CSF), at any time after introduction due to intolerance or an AE
  - ESA ineligible: Low chance of response to ESA based on endogenous serum EPO level  $> 200$  U/L for subjects not previously treated with ESAs
- If previously treated with ESAs or G-CSF/granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), both agents must have been discontinued  $\geq 4$  weeks prior to the date of randomization
- Required RBC transfusions, as documented by the following criteria:
  - transfusion requirement of  $\geq 2$  units/8 weeks of packed RBCs confirmed for a minimum of 16 weeks immediately preceding randomization
  - Haemoglobin levels at the time of or within 7 days prior to administration of a RBC transfusion must have been  $\leq 10.0$  g/dL in order for the transfusion to be counted towards meeting eligibility criteria. Red blood cell transfusions administered when Hgb levels were  $> 10$  g/dL and/or RBC transfusions administered for elective surgery did not qualify as a required transfusion for the purpose of meeting eligibility criteria
  - No consecutive 56-day period that was RBC transfusion free during the 16 weeks immediately preceding randomization
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score of 0, 1, or 2

### Exclusion Criteria

- Prior therapy with disease-modifying agents for underlying MDS disease (e.g., immunomodulatory drugs [IMiDs such as lenalidomide], HMAs, or immunosuppressive therapy) Assessment report EMA/270924/2020 Page 61/195
  - Subjects who previously received HMAs or lenalidomide may have been enrolled at the investigator's discretion contingent that the subject received no more than 2 doses of HMA or no more than 1 calendar week of treatment with lenalidomide. The last dose must have been  $\geq 5$  weeks from the date of randomization

- Previously treated with either luspatercept or sotatercept (ACE-011)
- Myelodysplastic syndromes associated with del(5q) cytogenetic abnormality
- Secondary MDS, ie, MDS that was known to have arisen as the result of chemical injury or treatment with chemotherapy and/or radiation for other diseases
- Known clinically significant anaemia due to iron, vitamin B12, or folate deficiencies, or autoimmune or hereditary haemolytic anaemia, or gastrointestinal bleeding
- Prior allogeneic or autologous stem cell transplant
- Known history of diagnosis of AML
- Use of any of the following within 5 weeks prior to randomization:
  - Anticancer cytotoxic chemotherapeutic agent or treatment
  - Corticosteroid, except for subjects on a stable or decreasing dose for  $\geq 1$  week prior to randomization for medical conditions other than MDS
  - Iron chelation therapy, except for subjects on a stable or decreasing dose for at least 8 weeks prior to randomization
  - Other RBC hematopoietic growth factors (eg, interleukin [IL]-3)
  - Investigational drug or device, or approved therapy for investigational use. If the half-life of the previous study drug was known, the use of it within 5 times the half-life prior to randomization or within 5 weeks, whichever is longer, was excluded
- Uncontrolled hypertension, defined as repeated elevations of diastolic blood pressure (DBP)  $\geq 100$  mmHg despite adequate treatment
- Absolute neutrophil count (ANC)  $< 500/\mu\text{L}$  ( $0.5 \times 10^9/\text{L}$ )
- Platelet count  $< 50,000/\mu\text{L}$  ( $50 \times 10^9/\text{L}$ )
- Estimated glomerular filtration rate or creatinine clearance  $< 40$  mL/min
- Aspartate aminotransferase (AST)/serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) or alanine aminotransferase (ALT)/serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT)  $\geq 3.0 \times$  upper limit of normal (ULN)
- Total bilirubin  $\geq 2.0 \times$  ULN
  - Higher levels were acceptable if these could have been attributed to active RBC precursor destruction within the bone marrow (i.e., ineffective erythropoiesis) or in the presence of known history of Gilbert Syndrome
  - Subjects were excluded if there was evidence of autoimmune haemolytic anaemia manifested as a corrected reticulocyte count of  $> 2\%$  with either a positive Coombs test or over 50% indirect bilirubin
- Prior history of malignancies, other than MDS, unless the subject had been free of the disease (including completion of any active or adjuvant treatment for prior malignancy) for  $\geq 5$  years. However, subjects with the following history/concurrent conditions were allowed:
  - Basal or squamous cell carcinoma of the skin
  - Carcinoma in situ of the cervix
  - Carcinoma in situ of the breast
  - Incidental histologic finding of prostate cancer (T1a or T1b using the tumor, nodes, metastasis clinical staging system)

Major surgery within 8 weeks prior to randomization. Subjects must have been completely recovered from any previous surgery prior to randomization

**Liite 3.** MEDALIST-tutkimukseen osallistuneiden ominaispiirteitä (9, 10).

	<b>Luspatersepti (n=153)</b>	<b>Lume (n=76)</b>
<b>Ikä (vuotta), mediaani (vaihteluväli)</b>	<b>71 (40–95)</b>	<b>72 (26–91)</b>
<b>Ikäluokat, n (%)</b>		
< 64 vuotta	29 (19)	16 (21)
65-74 vuotta	72 (47)	29 (38)
≥ 75 vuotta	52 (34)	31 (41)
<b>Sukupuoli, n (%)</b>		
Miehiä	94 (61)	50 (66)
Naisia	59 (39)	26 (34)
Mediaaniaika MDS:n diagnosointihetkestä, kk (vaihteluväli)	44 (3–421)	36,1 (4–193)
<b>IPSS-R riskikategoria, n (%)</b>		
erittäin matala	18 (12)	6 (8)
matala	109 (71)	57 (75)
keskikorkea	25 (16)	13 (17)
Saanut erytropoieesia stimuloivaa ainetta (ESA) aiemmin, n (%)	148 (97)	70 (92)
<b>Seerumin erytropoietiini konsentraatio, n (%)</b>		
< 200 IU/l	88 (57)	50 (66)
≥ 200 IU/l	43 (28)	15 (20)
> 500 IU/l	21 (14)	11 (14)
Aiemmin saanut rautakelaatio-hoitoa, n (%)	71 (46)	40 (53)
<b>Lähtötilanteen punasolusiirtotarve / 8 viikkoa, n (%)</b>		
< 6 yksikköä	75 (49)	30 (40)
≥ 6 yksikköä	78 (51)	46 (61)
Lähtötilanteen mediaani hemoglobiinitaso, g/dl (vaihteluväli)	7,6 (6–10)	7,6 (5–9)

**Liite 4.** MEDALIST-tutkimuksen alaryhmäanalyysien tuloksia.

**Liitetaulukko 4.** Transfuusioriippumattomuus  $\geq 8$  viikkoa viikkojen 1-24 aikana (9).

<b>Alaryhmä</b>	<b>Luspaterseptiryhmä, Transfuusioriippumattomuus <math>\geq 8</math> viikkoa</b>	<b>Lumeryhmä, Transfuusioriippumattomuus <math>\geq 8</math> viikkoa</b>
<b>Transfuusiotaaakka lähtötilanteessa</b>		
< 4 yksikköä / 8 vko	80 % (37/46)	40 % (8/20)
4–6 yksikköä / 8 vko	37 % (15/41)	4 % (1/23)
$\geq 6$ yksikköä / 8 vko	9 % (6/66)	3 % (1/33)
<b>Ikäryhmä</b>		
$\leq 64$ vuotta	59 % (17/29)	19 % (3/16)
65-74 vuotta	32 % (23/72)	14 % (4/29)
$\geq 75$ vuotta	35 % (18/52)	10 % (3/31)
<b>Aika taudin diagnoosista</b>		
$\leq 2$ vuotta	35 % (14/40)	16 % (3/19)
2-5 vuotta	48 % (30/62)	12 % (4/34)
> 5 vuotta	28 % (14/51)	13 % (3/23)
<b>IPSS-R-riskitaso</b>		
Erittäin matala tai matala	38 % (48/127)	14 % (9/63)
Keskikorkea	40 % (10/25)	8 % (1/13)

**Lähde:** Fenaux ym. 2020, liitekuvio S3.

## Liite 5. Kirjallisuushaku

ClinicalTrials.gov-tietokannasta löydetyt tutkimukset (1.10.2020).

Hakusanoilla "luspatercept OR ACE-536" löytyi yhteensä 17 tutkimusta, joista 7 oli tämän arvioinnin kannalta olennaisia (**liitetaulukko 5**). Loput 10 tutkimusta oli tarkoitettu jonkun muun sairauden hoitoon kuin myelodysplastiseen oireyhtymään liittyvän anemian hoitoon tai tutkimuksen interventiona oli joku muu kuin luspatersepti monoterapiana.

**Liitetaulukko 5.** Myelodysplastisten oireyhtymiin liittyvän anemian hoitoon tarkoitetut luspatersepti-tutkimukset.

Sairaus	NCT-numero	Arvioitu päättymisaika	Lisätietoja / julkaisu
<ul style="list-style-type: none"><li>Anemia</li></ul>	NCT01749514	Päättynyt	Platzbecker ym. 2017 (PACE-MDS)
<ul style="list-style-type: none"><li>Myelodysplastic Syndromes</li></ul>	NCT02631070	Päättynyt	Fenaux 2020 (MEDALIST)
<ul style="list-style-type: none"><li>Myelodysplastic Syndromes</li></ul>	NCT02268383	05/2020	Yksihaarainen faasi II PACE-MDS-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden pitkäaikaisseurantatutkimus.
<ul style="list-style-type: none"><li>Myelodysplastic syndromes</li></ul>	NCT04477850	8/2023	Yksihaarainen faasi II tutkimus kiinalaisilla ja japanilaisilla potilailla.
<ul style="list-style-type: none"><li>Myelodysplastic Syndromes</li></ul>	NCT03682536	9/2023	Avoin, satunnaistettu faasi III tutkimus, jossa luspaterseptiä verrataan epoetiini alfaan. Rekrytoitavat potilaat eivät ole aiemmin saaneet ESA:a, ja ovat riippuvaisia punasolusiirroista.
<ul style="list-style-type: none"><li>Myelodysplastic Syndromes</li></ul>	NCT03900715	06/2024	Yksihaarainen faasi II monikeskustutkimus japanilaisilla potilailla, jotka eivät tarvitse punasolusiirtoja.
<ul style="list-style-type: none"><li>Myelodysplastic Syndromes (MDS)</li><li>Beta-thalassemia</li><li>Myeloproliferative Neoplasm(MPN)-Associated Myelofibrosis</li></ul>	NCT04064060	01/2028	Yksihaarainen faasi III pitkäaikaisseurantatutkimus potilaille, jotka ovat aiemmin osallistuneet johonkin luspatersepti tutkimukseen.

**Liite 6.** Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyt kustannukset.

**Liitetaulukko 6A.** Myyntiluvan haltijan arvio luspaterseptin vuosittaisista kustannuksista.

Hoito	Pakkauskoko	Kustannus per pakkaus (€)	Hoito-sykli	Annostelu-kustannus per annos	Kustannus vuodessa	Annostelu-kustannus vuodessa
Luspatersepti	25 mg	1 497,21	21 päivää	314,4	122 712	5 469
	75 mg	4 490,63				

**Lähde:** myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti.

**Liitetaulukko 6B.** Myyntiluvan haltijan arvio punasolusiirtojen määrästä ja kustannuksista vuodessa. Yhden transfuusiokäynnin kustannus on 378 €.

	Punasoluyksiköt per transfuusio (kpl)	Transfuusiokäynnit vuodessa (kpl)	Punasoluyksiköitä vuodessa (kpl)	Yhteensä kustannukset vuodessa (€)
TI	0	0	0	0 €
VLTB	1	6,52	6,5	2 465 €
LTB	1,58	8,94	14,1	3 379 €
ITB	1,7	16,10	27,4	6 086 €
HTB	1,88	27,81	52,3	10 512 €
Korkean riskin MDS	1,67	16,77	28	6 339 €

**Lähde:** myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti.



**Liite 7.** Yksisuuntaisten herkkyyssanalyysien tuloksia.

**Liitetaulukko 7.** Yksisuuntaisten herkkyyssanalyysien tuloksia. Tuloksista on esitetty vain sellaiset, joiden muutos on  $\pm 10\%$  perusanalyysin tuloksesta.

Skenaario	$\Delta$ kustannukset (€)	$\Delta$ QALYt	ICER (€/QALY)
<b>Perusanalyysi</b>	<b>133 110</b>	<b>1,44</b>	<b>92 330</b>
Kaikki potilaat kuuluvat ylimpään painoluokkaan	168 005	1,44	116 530
Kaikki potilaat kuuluvat LTB-ryhmään alkutilanteessa	165 050	1,61	102 440
Luspaterseptin hinta -20 %	113 280	1,44	78 570
Aikahorisontti 10 vuotta	119 483	0,96	124 002
Ei hoidon lopettamista vasteen menettäneille viikon 25 jälkeen	234 078	1,49	157 233
IPSS-R-riskiluokituksen mukaan tehty OS-analyysi	90 733	0,23	401 072

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, sans-serif font. The letter "f" is blue with a small pink horizontal bar at its top. The remaining letters "imea" are in a solid blue color.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus  
Säkerhets- och utvecklingscentret  
för läkemedelsområdet  
Finnish Medicines Agency

ISBN 978-952-7299-12-8