

# Luspatersepti transfuusioriippuvaisen anemian hoidossa beetatalassemiaa sairastavilla aikuisilla

Arviointikooste

FIMEA KEHITTÄÄ  
ARVIOI JA INFORMOI  
4/2020

# Luspatersepti transfuusiorippuvaisen anemian hoidossa beetatalassemiaa sairastavilla aikuisilla

Fimea kehittää, arvioi ja informoi  
-julkaisusarja 4/2020

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

Jakelutiedot  
www.fimea.fi/tietoa\_fimeasta/julkaisut  
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-11-1  
ISSN-L 1799-7135  
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

## Arviointiryhmä

### **Ulla Härkönen**

LL, TtM, terveydenhuollon erikoislääkäri  
Tutkijalääkäri  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia*

### **Vesa Kiviniemi**

FL, arviointipäällikkö  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia*

## Kliininen asiantuntija

### **Kirsi Jahnukainen**

Lastentautinen professori ja  
lastenhematologi ja -onkologi  
Uusi Lastensairaala, HUS ja  
Helsingin yliopisto  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia*

*Kliininen asiantuntija kommentoi  
arviointiryhmän tuottamaa  
materiaalia, mutta ei osallistu  
arviointiraportin kirjoittamiseen.  
Arviointiraportin lopullisesta  
sisällöstä vastaa  
kokonaisuudessaan arviointiryhmä.*

# Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	4
Resumé .....	5
Abstract.....	6
<b>1. Johdanto.....</b>	<b>8</b>
<b>2. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot .....</b>	<b>9</b>
2.1. Luspatersepti .....	9
2.2. Muut transfuusio-riippuvaisen beetatalassemian hoitovaihtoehdot .....	9
<b>3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus.....</b>	<b>11</b>
3.1. BELIEVE-tutkimuksen kuvaus .....	11
3.2. Luspatersepti-hoidon vaikutus lopputulokseen .....	14
3.2.1. Transfuusiotakan pieneneminen .....	14
3.2.2. Riippumattomuus punasolusirroista .....	15
3.2.3. Muutokset laboratorioarvoissa .....	16
3.2.4. Elämänlaatu .....	18
3.3. Alaryhmäanalyysit .....	18
3.4. Epäsuora vertailu.....	18
3.5. Turvallisuus .....	18
3.6. Meneillään olevat tutkimukset .....	21
3.7. Pohdinta .....	21
<b>4. Kustannukset .....</b>	<b>24</b>
4.1. Potilaskohtaiset kustannukset .....	24
4.2. Budjettivaikutus .....	25
4.3. Pohdinta .....	25
<b>5. Johtopäätökset .....</b>	<b>27</b>
<b>Lähteet.....</b>	<b>28</b>
<b>Liitteet.....</b>	<b>29</b>

# Tiivistelmä

**Härkönen U, Kiviniemi V. Luspatersepti transfuusioriippuvaisen anemian hoidossa beetatalassemiaa sairastavilla aikuisilla. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2020. 33 s. ISBN 978-952-7299-11-1.**

**Avainsanat:** Luspatersepti, beetatalassemia,  $\beta$ -talassemia

Beetatalassemia on harvinaissairaus, jossa verisolujen tuotanto on epänormaalia. Se aiheuttaa anemiaa, jonka hoitamiseksi osa potilaista tarvitsee säännöllisiä punasolusiirtoja eli transfuusioita. Punasolusiirtojen seurauksena elimistöön kertyy ylimääräistä rautaa, joka kasaantuu sisäelimiin aiheuttaen erilaisia liitännäissairauksia. Rautakuorman hillitsemiseksi potilaat tarvitsevat rautakelaatiohoitoa.

Luspatersepti on uusi lääke, jonka tavoitteena on vähentää punasolusiirtojen tarvetta ja siten pienentää elimistön rautakuormaa. Tutkimusnäyttö luspaterseptin vaikutuksista perustuu pääasiassa yhteen kaksoissokkoutettuun faasin III BELIEVE-tutkimukseen. Tutkimuksessa 223 potilasta sai luspaterseptiä ja 109 sai lumetta. Lisäksi kaikki potilaat saivat punasolusiirtoja ja rautakelaatiohoitoa tarpeen mukaan.

BELIEVE-tutkimuksen ensisijainen tavoite oli selvittää, kuinka suurella osalla potilaista siirrettyjen punasoluyksiköiden määrä eli transfuusiotaaakka vähenee ainakin 33 %, viikkojen 13–24 aikana. Luspatersepti-ryhmän potilaista 21 % ja lumeryhmän potilaista 4 % saavutti tällaisen hoitovasteen. 48 viikon aikana luspatersepti-ryhmän potilaat tarvitsivat keskimäärin 5,8 punasoluyksikköä vähemmän kuin lumeryhmän potilaat. Luspaterseptiä saaneilla potilailla ilmeni enemmän vakavia haittatapahtumia kuin lumeryhmässä. Myös hoidon lopettaminen haittatapahtuman vuoksi oli yleisempää luspatersepti-ryhmän potilailla. Elämänlaadussa ei havaittu eroja luspatersepti- ja lumeryhmien välillä.

Tämänhetkiset tutkimustiedon rajoitteet liittyvät hoitovasteen säilymiseen ja mahdollisuuteen pidentää punasolusiirtojen aikaväliä. Lisäksi ei tiedetä, onko luspatersepti-hoidon avulla mahdollista vähentää rautakelaatiohoitoa sekä elimistön rautakuormaa ja siitä johtuvia liitännäissairauksia.

Yhden potilaan vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset luspatersepti-hoidossa ovat noin 84 000 euroa, kun potilaan paino on 51–75 kg ja luspatersepti-annos 1,0 mg/kg. Hoidon avulla voidaan säästää vuosittain keskimäärin 800 euroa punasoluvalmisteiden kustannuksissa.

**Johtopäätökset:** Mikäli potilaan rautakelaatiolääkitystä on mahdollista lisätä, sen tulisi olla ensisijainen keino rautakuorman vähentämiseksi. Luspatersepti-hoidon käyttöönottoa tulisi miettiä lähinnä potilaille, joilla elimistön rautakuormaa ei saada hallintaan maksimaalisesta kelaatiolääkityksestä huolimatta. Taloudellisesta näkökulmasta luspatersepti-hoito on kuitenkin vaikutuksiinsa nähden erittäin kallista, eikä sen avulla ole mahdollista saavuttaa merkittäviä säästöjä terveydenhuollon muissa kustannuksissa.

# Resumé

**Härkönen U, Kiviniemi V. Luspatercept i behandlingen av transfusionsberoende anemi hos vuxna som har betatalassemi. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 4/2020. 33 s. ISBN 978-952-7299-11-1.**

**Nyckelord:** Luspatercept, betatalassemi,  $\beta$ -talassemi

Betatalassemi är en sällsynt sjukdom, där produktionen av blodceller är onormal. Sjukdomen orsakar anemi och en del av patienterna behöver regelbundet transfusion av röda blodkroppar för behandlingen av den. Som en följd av transfusionen av röda blodkroppar ansamlas det överflödigt järn i kroppen, vilken anhopas på de inre organen och orsakar olika associerade sjukdomar. För att hantera järnbelastningen behöver patienterna järnkelerande läkemedel.

Luspatercept är ett nytt läkemedel som har som mål att minska behovet av transfusioner av röda blodkroppar och på så sätt kroppens järnbelastning. Forskningsbevisen om effekterna av luspatercept grundar sig i huvudsak på en dubbelblind fas III BELIEVE-studie. I undersökningen fick 223 patienter luspatercept och 109 placebo. Dessutom fick alla patienter transfusioner av röda blodkroppar och järnkelerande terapi efter behov.

Det främsta målet med BELIEVE-studien var att reda ut hur många patienter som fick ett minskat behov av enheter av röda blodkroppar, dvs. hos vilka transfusionsbördan minskade med åtminstone 33 procent under 13–24 veckor. I luspatercept-gruppen uppnådde 21 procent av patienterna och i placebogrupperna 4 procent av patienterna ett sådant behandlingssvar. Under 48 veckor behövde patienterna i luspatercept-gruppen i genomsnitt 5,8 enheter röda blodkroppar mindre än patienterna i placebogrupperna. Patienterna i luspatercept-gruppen fick mer allvarliga biverkningar än patienterna i placebogrupperna. Det var även vanligare att avbryta behandlingen på grund av en biverkning bland patienterna i luspatercept-gruppen. Det upptäcktes inte några skillnader i livskvaliteten mellan patienterna i luspatercept-gruppen och placebogrupperna.

Begränsningarna i den nuvarande forskningsbevisen ansluter sig till bevarandet av behandlingsresponsen och möjligheterna att förlänga tiden mellan transfusionerna av röda blodkroppar. Dessutom känner man inte till om det med luspatercept-behandling är möjligt att minska behovet av järnkelerande terapi samt kroppens järnbelastning och associerade sjukdomar som beror på det.

De årliga läkemedels- och doseringskostnaderna för en patient som får luspatercept-behandling är cirka 84 000 euro, då patienten väger 51–75 kg och luspatercept-dosen är 1,0 mg/kg. Med hjälp av behandlingen kan man årligen spara i genomsnitt 800 euro i kostnader för enheter av röda blodkroppar.

**Slutledningar:** Om det är möjligt att utöka patientens järnkelerande medel, ska detta vara den främsta metoden för att minska järnbelastningen. Påbörjande av luspatercept-behandling ska begrundas närmast för sådana patienter, hos vilka järnbelastningen i kroppen inte fås under kontroll trots maximal järnkelerande terapi. Ur ekonomisk synvinkel är en luspatercept-behandling emellertid mycket dyr i förhållande till sin effekt, och med den är det inte möjligt att uppnå betydande inbesparingar i de övriga kostnaderna för hälso- och sjukvården.

# Abstract

**Härkönen U, Kiviniemi V. Luspatercept in the treatment of transfusion-dependent anaemia in adults with  $\beta$ -thalassaemia. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 4/2020. 33 p. ISBN 978-952-7299-11-1.**

**Keywords:** Luspatercept, beta thalassaemia,  $\beta$ -thalassaemia

$\beta$ -thalassaemia is a rare disease characterized by abnormal production of blood cells. It causes anaemia, and some of the patients require regular red blood cell transfusions. These transfusions cause excessive iron accumulation in the body. The iron accumulates in the internal organs, causing various comorbidities. The patients need iron chelation treatment to reduce the iron burden.

Luspatercept is a new medicinal product that aims to reduce the need for red blood cell transfusions, which in turn reduces the iron load in the body. Research evidence on the effects of luspatercept are mainly based on one study, a double-blind phase III BELIEVE study. In this study, 223 patients received luspatercept and 109 received placebo. All patients also received red blood cell transfusions and iron chelation treatment as necessary.

The primary objective of the BELIEVE study was to determine the percentage of patients whose transfusion burden, i.e. the need for red blood cell units, is reduced by at least 33% during weeks 13–24. 21% of patients in the luspatercept group achieved this treatment response versus 4% in the placebo group. During 48 weeks, the patients in the luspatercept group needed an average of 5.8 red blood cell units less than the patients in the placebo group. The patients who received luspatercept had more serious adverse events compared to the placebo group. Discontinuation of treatment due to adverse event was also more common among the patients in the luspatercept group. No difference was observed in the quality of life between the two groups.

Limitations of current research data are associated with maintenance of treatment response and the possibility to extend the interval between red blood cell transfusions. In addition, it is not known if luspatercept treatment can be used to reduce iron chelation treatment and the iron load in the body as well as the associated diseases.

With regard to luspatercept treatment, the annual per-patient cost of the drug and administration is approximately EUR 84,000, when the patient weighs 51–75 kg and the luspatercept dose is 1.0 mg/kg. The treatment can generate annual savings of approximately EUR 800 on the cost of red blood cell units.

**Conclusions:** Primary means of reducing the iron load should be increasing the intensity of iron chelation therapy. Luspatercept treatment should be considered only when the patient's iron load is not under control despite maximum chelation therapy. From economic point of view, luspatercept treatment is extremely expensive considering its effects, and it does not lead to significant savings in other health care costs.

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.

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.

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.

# 1. Johdanto

Beetatalassemia on periytyvä sairaus, jota esiintyy erityisesti Välimeren ja Lähi-Idän alueella sekä Etelä-Aasiassa. Suomessa ja Pohjoismaissa se on harvinainen. Beetatalassemian keskeinen ilmenemismuoto on anemia ja siihen liittyvät oireet kuten väsymys, hengästyminen, luustomuutokset ja lasten kasvuhäiriöt.

Beetatalassemia johtuu yhtä hemoglobiinin rakenneosaa,  $\beta$ -globiinia, koodaavan geenin varianteista. Beetatalassemia voidaan luokitella  $\beta^0/\beta^0$ -genotyypin, jota sairastavilla  $\beta$ -globiinia syntyy hyvin vähän tai ei ollenkaan, ja muihin genotyyppeihin ( $\beta^+/ \beta^0$ ), joissa  $\beta$ -globiinin tuotanto on vaihtelevassa määrin vähentynyt ja myös taudinkuva vaihtelee.

Osa beetatalassemiaa sairastavista tarvitsee säännöllisiä punasolusiiroja eli transfuusioita. Punasolusiirojen seurauksena elimistöön kertyy ylimääräistä rautaa, joka kasaantuu muun muassa sydämeen, maksaan ja endokriinisiin elimiin. Rautakuorman hillitsemiseksi potilaat tarvitsevat rautakelaatiohoitoa.

Luspatersepti on uusi lääkeaine, jota voidaan käyttää transfuusiiriippuvaisen anemian hoitoon beetatalassemiaa sairastavilla aikuisilla. Tämä arviointi käsittelee luspaterseptin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia tässä käyttöaiheessa. Arviointiaiheen tarkempi rajaus on esitetty **taulukossa 1**. Myös muissa maissa on tähän aiheeseen liittyviä arviointeja meneillään (**liite 1**).

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

<b>Potilasryhmä</b>	Aikuispotilaat, jotka tarvitsevat säännöllisiä punasolusiiroja (transfuusioita) beetatalassemiaan liittyvän anemian vuoksi
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Luspatersepti + punasolusiirot + rautakelaatiohoito tarpeen mukaan
<b>Vertailuhoidot</b>	Punasolusiirot + rautakelaatiohoito tarpeen mukaan
<b>Lopputulokset</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Transfuusiotaakan pieneneminen eli potilaalle annettujen punasoluyksiköiden määrän väheneminen</li><li>• Riippumattomuus punasolusiiroista</li><li>• Muutokset laboratorioarvoissa</li><li>• Muutokset maksan ja sydämen rautapitoisuudessa</li><li>• Haittatapahtumat</li><li>• Elämänlaatu</li><li>• Kustannukset</li></ul>



## 2. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot

### 2.1. Luspatersepti

Luspatersepti on rekombinantti fuusioproteiini, joka estää punasolujen kypsymistä hidastavien Smad2- ja Smad3-proteiinien signaalinvälitysreittien toimintaa. Nämä signaalinvälitysreitit ovat yliaktiivisia beetatalassemiaa ja myelodysplastisia oireyhtymiä sairastavilla potilailla, mikä estää punasolujen esiasteiden kehittymistä valmiiksi punasoluiksi normaaliin tapaan. Smad2- ja Smad3-signaalinvälitysreittien katkaiseminen edistää punasolujen esiasteiden kypsymistä punasoluiksi. Todennäköisesti luspatersepti-hoito ei kuitenkaan korjaa taudin varsinaista syytä kuten  $\alpha$ - ja  $\beta$ -globiinialayksiköiden välistä epäsuhtaa beetatalassemia-potilailla. (1, 2)

Luspatersepti on harvinaislääke, joka sai Euroopassa myyntiluvan kesäkuussa 2020. Se on tarkoitettu verensiirroista riippuvaisen anemian hoitoon beetatalassemiaa sairastaville aikuispotilaille. Lisäksi sillä on käyttöaihe myös myelodysplastisen oireyhtymän hoitoon tietyin kriteerein. (2)

Luspatersepti annostellaan ihonalaisena injektiona olkavarteen, reiteen tai vatsaan. Beetatalassemiaan liittyvässä hoidossa suositeltu aloitusannos on 1,0 mg/kg kerran kolmessa viikossa. Jos punasolukuorma ei vähene vähintään 33 % kahden tai useamman peräkkäisen annoksen jälkeen (kuuden viikon jälkeen), annosta on nostettava määrään 1,25 mg/kg. Jos potilaan hoitovaste katoaa eli punasolusiirtotarve lisääntyy uudelleen alkuperäisen hoitovasteen jälkeen, annosta on nostettava yhdellä annostasolla. Enimmäisannos on 1,25 mg/kg ja pienin suositeltu annos 0,8 mg/kg kolmen viikon välein. Annoksen pienentämistä tulee harkita esimerkiksi silloin, jos annostelua on jouduttu viivästäämään haittatapahtumien tai hemoglobiinin nousun vuoksi. (2)

Hoito tulee lopettaa, mikäli punasolujen tarve ei vähene 9 viikon pituisen enimmäisannoksella toteutetun hoidon jälkeen, eikä muita syitä hoitovasteen puuttumiselle havaita. (2)

### 2.2. Muut transfuusioriippuvaisen beetatalassemian hoitovaihtoehdot

Transfuusioriippuvaista beetatalassemiaa hoidetaan pääasiassa säännöllisin punasolusiirroin. Punasolusiirtojen seurauksena elimistöön kertyy ylimääräistä rautaa, jonka poistamiseen suurin osa potilaista tarvitsee rautakelaatiohoitoa. Suomessa käytetään aikuispotilaille tällä hetkellä pääasiassa deferasiroksia rautakelaatiohoitona.

Ainoa parantava hoito on allogeeninen hematopoieettinen kantasolusiirto. Parhaat tulokset saavutetaan nuorilla potilailla, joille ei ole vielä kehittynyt rautakuormaan liittyviä haittavaikutuksia. Tässä hoitomuodossa ongelmana on luovuttajien puute: arviolta vain 25–30 %:lle potilaista löytyy sopiva luovuttaja (3).

Betibeglogeeniautomemseeli (Zynteglo®) on geeniterapia, joka sai Euroopassa myyntiluvan vuonna 2019. Se on tarkoitettu transfuusioriippuvaisen beetatalassemian hoitoon potilaille, joilla ei ole  $\beta^0/\beta^0$ -genotyyppiä ja joille hematopoieettinen kantasolusiirto on asianmukainen hoitomuoto, mutta joille ei ole käytettävissä ihmisen leukosyyttiantigeenin (HLA) suhteen yhteensopivaa hematopoieettisten kantasolujen sukulaisluovuttajaa. Potilaiden tulee olla vähintään 12-vuotiaita. (4)

Aiempina vuosikymmeninä pernan poisto oli yksi transfuusioriippuvaisen beetatalassemian hoitomuoto, mutta nykyisin sitä käytetään vain harvoin.

Tämän arvioinnin näkökulmasta relevantti vertailuhoito luspaterseptille on säännölliset punasolusiirrot ja rautakelaatiohoito. Zynteglon ja luspaterseptin käyttöaiheiden piiriin kuuluva potilasjoukko on osittain sama, mutta populaatioiden ”leikkauspinta” on todennäköisesti pieni. Zynteglo- ja luspatersepti-tutkimuksista ei ole käytävissä sellaisia tulosmuuttujia ja alaryhmäanalyysyjä, joissa tutkimuspopulaatiot olisivat vertailukelpoiset. Näin ollen epäsuoraa vertailua valmisteiden välillä ei voi tehdä.

Allogeeninen kantasolusiirto tehdään yleensä ennen aikuisikää, ja siksi tämä hoitomuoto ei ole todennäköinen vertailuhoito luspaterseptille, jonka käyttö kohdentuu aikuispotilaisiin.

## 3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

Luspaterseptin myyntilupa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa perustuu pääasiassa faasin III BELIEVE-tutkimukseen (5). Supportiivisia tutkimuksia ovat faasin I ja II annosmäärittelytutkimus A536-04 ja sen jatkotutkimus A536-06 (6). Näissä supportiivisissa tutkimuksissa luspaterseptia sai yhteensä 63 potilasta, joista 24 vastasi ominaisuuksiltaan BELIEVE-tutkimuksen populaatiota ("phase 3-like population") (7). Tässä arvioinnissa raportoidaan pääasiassa BELIEVE-tutkimuksen tuloksia.

### 3.1. BELIEVE-tutkimuksen kuvaus

BELIEVE on satunnaistettu kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus. **Taulukossa 2** on yhteenveto tutkimuksesta.

#### Potilaat

**Sisäänottokriteerit:** Vähintään 18-vuotiailla potilailla tuli olla varmennettu beetatalasemia tai hemoglobiini E -beetatalasemia. Lisäksi edellytettiin, että he olivat satunnaistamista edeltäneen 24 viikon aikana saaneet säännöllisesti punasolusiirtoja eli transfuusioita, ja pakattujen punasolujen (packed red cells) määrä oli ollut kyseisellä ajanjaksolla 6–20 yksikköä. Transfuusioiden väli sai olla enintään 35 päivää. Potilaiden suorituskyvyn tuli olla hyvä, 0–1 pistettä ECOG-luokituksen<sup>1</sup> mukaan. Sisäänottokriteerit on listattu tarkemmin **liitteessä 2**.

**Poissulkukriteerit:** Keskeisiä poissulkukriteereitä olivat hemoglobiini S -beetatalasemia, alfatalasemia (hemoglobiini H -tauti), aiempi luspatersepti- tai sotatersepti-hoito, HIV, aktiivinen hepatiitti B- tai C-infektio, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes tai verenpainetauti, hiljattain sairastettu syvä laskimotukos tai aivoverenkierron häiriö (stroke), merkittävä elinvaurio tai aiempi maligniteetti. Tutkimukseen ei hyväksytty potilaita, joille oli aloitettu rautakelaatiohoito edeltävän 24 viikon aikana. Aiemmin aloitettu rautakelaatio sallittiin. Yksityiskohtainen listaus poissulkukriteereistä on **liitteessä 2**.

**Tutkimuspopulaation kuvaus:** Potilaiden ominaispiirteet on koottu **liitteeseen 3**. Mediaanikä oli 30 vuotta (vaihteluväli 18–66), ja 58 % oli naisia. 31 %:lla oli  $\beta^0/\beta^0$ -genotyyppi, ja 15 %:lla hemoglobiini E -beetatalasemia. Useamman kuin joka toisen potilaan (58 %) perna oli poistettu. Muutamaa yksittäistä potilasta lukuun ottamatta kaikki saivat rautakelaatiohoitoa.

#### Interventio ja vertailuhoito

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 luspatersepti-ryhmään (n = 224) tai lumeryhmään (n = 112). Luspaterseptia tai suolaliuosta (lumetta) annosteltiin ihonalaisina injektioina 21 päivän välein, ja hoidon suunniteltu kesto oli vähintään 48 viikkoa. Potilaat saivat myös tukihoidtoa (best supportive care), johon kuului muun muassa punasolusiirrot ja rautakelaatiohoito paikallisen hoitokäytännön mukaan.

---

<sup>1</sup> ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Luspaterseptin aloitusannos oli 1,00 mg/kg, ja annosta voitiin nostaa määrään 1,25 mg/kg. Annosta suurennettiin esimerkiksi silloin, jos kahden ensimmäisen annoksen jälkeen (tai myöhemmässä vaiheessa) transfuusiotaakka oli pienentynyt alle 33 % alkutilanteeseen verrattuna; tai tutkijan harkinnan mukaan myös tilanteessa, jolloin transfuusiotaakka oli pienentynyt vähintään 33 % mutta enintään 50 %. Erytistilanteissa myös suuremmat annokset sallittiin, kuitenkin siten, että suurin sallittu kerta-annos oli 120 mg. Annoksen viivästyttäminen oli sallittua esimerkiksi haittatapahtuman vuoksi. Myös annoksen pienentäminen sallittiin tarvittaessa 25 %:n portain: 0,8 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,45 mg/kg.

Kaksoissokkoutusta jatkettiin, kunnes kaikkien potilaiden hoito oli kestänyt vähintään 48 viikkoa, tai hoito oli keskeytynyt. Tämän jälkeen sekä luspatersepti- että lumeryhmien potilailla oli mahdollisuus jatkaa luspatersepti-hoitoa enintään viiteen vuoteen saakka (tai hoidon keskeytymiseen saakka). Potilaiden seuranta on suunniteltu jatkettavan kolme vuotta viimeisen hoitoannoksen jälkeen.

### Lopputulosmuuttajat

BELIEVE-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat erytroidivasteen viikkojen 13 ja 24 välillä, alkutilanteeseen verrattuna. Erytroidivasteella tarkoitettiin vähintään 33 %:n vähenemistä transfuusiotaakassa eli siirrettyjen punasoluyksiköiden kokonaismäärässä, ja että siirrettyjen punasoluyksiköiden määrä pieneni vähintään kahdella yksiköllä kyseisen aikajakson aikana, alkutilanteeseen verrattuna. Alkutilanteella tarkoitettiin 12 viikon jaksoa ennen ensimmäistä luspatersepti- tai lumeannosta.

Potilaalle annettujen punasoluyksiköiden määrä perustui suurelta osin yksilölliseen kynnsarvoon. Tutkimusprotokollan (Cappellini ym. 2020 (5), appendix) mukaan jokaiselle potilaalle määritettiin yksilöllinen transfuusiota edeltävän hemoglobiinin kynnsarvo. Se oli kaikkien transfuusiota edeltävien hemoglobiinien keskiarvo 24 viikon ajalta ennen ensimmäistä tutkimuslääkkeen annostelua. Tutkimusprotokollassa ohjeistetaan, että jos potilaan hemoglobiiniarvo on vähintään 1 g/dl korkeampi kuin kynnsarvo, transfuusiota viivästytetään vähintään seitsemällä vuorokaudella ja/tai punasoluyksiköiden määrää vähennetään vähintään yhdellä. Toisin sanoen, ensisijaisella lopputulosmuuttujalla eli transfuusiotaakan pienenemisellä tarkoitettiin joko ajallisesti pidempää transfuusioiden väliä tai kerralla annettujen punasoluyksiköiden vähäisempää määrää.

Keskeisimmät toissijaiset lopputulosmuuttajat on listattu **taulukossa 2**.

### Hoidon kesto ja seuranta-aika

Raportointihetkellä 11.5.2018 hoidon keston mediaani oli luspatersepti-ryhmässä 64,1 viikkoa ja lumeryhmässä 64,0 viikkoa (7). Suunniteltu hoidon vähimmäiskesto, 48 viikkoa, oli toteutunut 89 %:lla luspatersepti-ryhmän potilaista (n = 200/224) ja 86 %:lla lumeryhmän potilaista (n = 96/112). Luspatersepti- ja lumeryhmien potilaista 81 % ja 75 % jatkoi kaksoissokkoutettua hoitoa vielä viikon 48 jälkeen. Sokkoutuksen purkamisen jälkeen 92 lumeryhmän potilasta siirtyi saamaan luspatersepti-hoitoa.

Raportointihetkellä 7.1.2019 hoidon keston mediaani oli 95,6 viikkoa tutkimusten BELIEVE, A536-04 ja A536-06 yhdistetyssä aineistossa (n = 287). Luvussa eivät ole mukana BELIEVE-tutkimuksen potilaat, jotka sokkoutuksen purkamisen jälkeen siirtyivät lumeryhmästä luspatersepti-ryhmään. (7)

**Taulukko 2.** Yhteenveto BELIEVE-tutkimuksesta.

	<b>BELIEVE-tutkimus</b>
Tutkimusasetelma	Kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus
Tunnisteet	ACE-536-B-THAL-001, ClinicalTrials: NCT02604433; EudraCT: 2015-003224-31
Potilaat	Aikuispotilaat, jotka olivat satunnaistamista edeltävän 24 viikon aikana saaneet säännöllisiä punasolusiirtoja beetatalassemian tai hemoglobiini E -beetatalassemian vuoksi. Siirretty punasolumäärä tuli olla edeltävän 24 viikon ajalta 6–20 yksikköä ja siirtojen aikaväli enintään 35 päivää.
N	Yhteensä 336 potilasta, joista 224 luspatersepti-ryhmässä ja 112 lumeryhmässä
Interventio	Luspatersepti 1,0–1,25 mg/kg kolmen viikon välein, ihon alaisena injektiona + punasolusiirrot + rautakelaatiohoito tarpeen mukaan
Vertailuhoito	Lume (keittosuola) kolmen viikon välein, ihon alaisena injektiona + punasolusiirrot + rautakelaatiohoito tarpeen mukaan
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat erytroidivasteen viikkojen 13 ja 24 välillä, alkutilanteeseen verrattuna. Erytroidivasteella tarkoitettiin vähintään 33 %:n vähenemistä transfuusiotaakassa eli punasolulyksiköiden kokonaismäärässä, ja että siirrettyjen punasolulyksiköiden määrä pieneni vähintään kahdella yksiköllä kyseisen aikajakson aikana, alkutilanteeseen verrattuna. Alkutilanteella tarkoitettiin 12 viikon jaksoa ennen ensimmäistä luspatersepti- tai lumeannosta.
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vähintään 33 %:n väheneminen transfuusiotaakassa viikkojen 37 ja 48 välillä, ja että siirrettyjen punasolulyksiköiden määrä pieneni vähintään kahdella yksiköllä kyseisen aikajakson aikana, alkutilanteeseen verrattuna.</li> <li>• Vähintään 50 %:n väheneminen transfuusiotaakassa viikkojen 13 ja 24 välillä, ja että siirrettyjen punasolulyksiköiden määrä pieneni vähintään kahdella yksiköllä kyseisen aikajakson aikana, alkutilanteeseen verrattuna.</li> <li>• Vähintään 50 %:n väheneminen transfuusiotaakassa viikkojen 37 ja 48 välillä, ja että siirrettyjen punasolulyksiköiden määrä pieneni vähintään kahdella yksiköllä kyseisen aikajakson aikana, alkutilanteeseen verrattuna.</li> <li>• Keskimääräinen muutos transfuusiotaakassa viikkojen 13 ja 24 välillä, alkutilanteeseen verrattuna.</li> </ul>
Seuranta-ajan mediaani	Hoidon keston mediaani oli luspatersepti-ryhmässä 64,1 viikkoa ja lumeryhmässä 64,0 viikkoa (cutoff date 11.5.2018). Seuranta-ajan mediaani oli tuolloin 13 kuukautta (8).
Lähteet	Cappellini ym. 2020 (5), EPAR (7), myyntiluvan haltijan edustaja (8)

### 3.2. Luspatersepti-hoidon vaikutus lopputuloksiin

Tässä yhteydessä raportoidaan pääasiassa BELIEVE-tutkimuksen hoitoaieanalyysin mukaisen potilasjoukon (ITT-populaation) tulokset, ajankohdasta 11.5.2018. Ensisijaisen tulosmuuttujan osalta tulokset on raportoitu tilanteesta, jolloin kaikilla potilailla on takanaan vähintään 24 viikkoa (eli 6 kuukautta) kaksoissokkoutettua vaihetta tai he ovat keskeyttäneet ennen tämän vaiheen päättymistä (7).

Joitakin tuloksia raportoidaan myös myöhemmästä ajankohdasta (data cutoff 7.1.2019). Tuolloin sokkoutus oli jo purettu ja 92 lumeryhmän potilasta oli siirtynyt saamaan luspatersepti-hoitoa.

#### 3.2.1. Transfuusiotaakan pieneneminen

**Taulukkoon 3** on koottu tiedot potilaiden keskimääräisestä transfuusiotaakasta BELIEVE-tutkimuksen eri vaiheissa. Hoidon aloitusta edeltävän 12 viikon aikana molempien tutkimusryhmien potilaat olivat saaneet keskimäärin 6,9 yksikköä punasoluja. Tutkimuksen aikana, 12 viikon jaksoissa tarkastellen, luspatersepti-ryhmän potilailla keskimääräinen punasolutarve pieneni hieman ja lumeryhmän potilailla suureni hieman. Viikkojen 1–48 aikana luspatersepti-ryhmän potilaat saivat keskimäärin arviolta 24 yksikköä punasoluja ja lumeryhmän potilaat 30 yksikköä (**taulukko 3**<sup>2</sup>).

**Taulukko 3.** Potilaiden saamat punasoluyksiköiden määrät (keskiarvo ja keskihajonta) BELIEVE-tutkimuksen eri vaiheissa.

Punasoluyksiköiden keskiarvo (keskihajonta)	Luspatersepti-ryhmä		Lumeryhmä	
<b>12 viikon jaksot</b>				
Alkutilanne	n = 224	6,9 (2,0)	n = 112	6,9 (1,8)
Viikot 1–12	n = 217	6,1 (2,4)	n = 105	7,9 (2,3)
Viikot 13–24	n = 210	6,2 (2,4)	n = 102	7,5 (2,2)
Viikot 25–36	n = 207	5,9 (2,4)	n = 99	7,4 (2,1)
Viikot 37–48	n = 200	6,0 (2,5)	n = 96	7,4 (2,0)
<b>24 viikon jaksot</b>				
Alkutilanne	n = 224	14,5 (3,6)	n = 112	14,8 (3,5)
Viikot 1–24	n = 210	12,2 (4,4)	n = 102	15,5 (4,1)
Viikot 25–48	n = 200	11,9 (4,7)	n = 96	14,8 (3,7)

Lähde: Cappellini ym. 2020 (5), Supplementary Appendix, Figure S2

BELIEVE-tutkimuksesta ei ole selkeästi raportoitu infuusiokertojen lukumäärää vaan ainoastaan punasoluyksiköiden määrät. Euroopan lääkeviraston (EMA) arviointiraportissa (7) todetaan, että luspatersepti-ryhmän potilailla transfuusiotaakka väheni viikkojen 1–48 aikana keskimäärin 4,75 punasoluyksikköä ja viikkojen 49–96 aikana vastaavasti 5,99 yksikköä

<sup>2</sup> Punasoluyksiköiden määrät on arvioitu Fimean toimesta, taulukossa 3 esitettyjen keskiarvojen perusteella.

tutkimusta edeltävään aikaan verrattuna. Lumeryhmässä muutokset olivat vähäisempiä: viikkojen 1–48 aikana muutos alkutilanteeseen oli keskimäärin +1,04 punasoluyksikköä ja viikkojen 49–96 aikana +0,31 yksikköä. Jälkimmäiseltä ajanjaksolta ryhmien välistä vertailua ei voi tehdä, koska lumeryhmässä oli jäljellä vain kolme potilasta. (7)

Tulokset ensisijaisesta ja tärkeimmistä toissijaisista muuttujista on esitetty **taulukossa 4**. Viikkojen 13 ja 24 välillä transfuusiotaakka väheni vähintään kolmanneksen alkutilanteeseen verrattuna 21 %:lla luspatersepti-ryhmän potilaista ja 4 %:lla lumeryhmän potilaista. Ryhmien välinen ero punasoluyksiköiden määrässä (least-squares mean difference) tällä aikavälillä oli -1,35 (95 %:n luottamusväli -1,77; -0,93).

Myös muina tarkasteltuina ajanjaksoina transfuusiotaakan pienenemistä tapahtui enemmän luspatersepti- kuin lumeryhmässä (**taulukko 4**).

EMA:n arviointiraportin (7) sivulla 138 esitetään joitakin päivitettyjä (7.1.2019) tuloksia transfuusiotaakan pienenemisestä luspatersepti-ryhmän potilailla.

**Taulukko 4.** Transfuusiotaakan pieneneminen BELIEVE-tutkimuksessa.

Muuttuja	Luspatersepti-ryhmä (n = 224)	Lumeryhmä (n = 112)	Odds ratio (95 %:n LV)
<b>≥ 33 % väheneminen transfuusiotaakassa, ja että siirrettyjen punasoluyksiköiden määrä pieneni vähintään kahdella yksiköllä, alkutilanteeseen verrattuna; n (%)</b>			
viikot 13–24 <sup>a</sup>	48 (21,4)	5 (4,5)	5,79 (2,24–14,97)
viikot 37–48	44 (19,6)	4 (3,6)	6,44 (2,27–18,26)
mikä tahansa 12 viikon jakso	158 (70,5)	33 (29,5)	5,69 (3,46–9,35)
mikä tahansa 24 viikon jakso	92 (41,1)	3 (2,7)	25,02 (7,76–80,71)
<b>≥ 50 % väheneminen transfuusiotaakassa, ja että siirrettyjen punasoluyksiköiden määrä pieneni vähintään kahdella yksiköllä, alkutilanteeseen verrattuna; n (%)</b>			
viikot 13–24	17 (7,6)	2 (1,8)	4,55 (1,03–20,11)
viikot 37–48	23 (10,3)	1 (0,9)	11,92 (1,65–86,29)
mikä tahansa 12 viikon jakso	90 (40,2)	7 (6,3)	9,95 (4,44–22,33)
mikä tahansa 24 viikon jakso	37 (16,5)	1 (0,9)	20,37 (2,86–144,94)

<sup>a</sup>ensisijainen tulosmuuttuja

Lähde: (5)

### 3.2.2. Riippumattomuus punasolusiiirroista

BELIEVE-tutkimuksessa riippumattomuus punasolusiiirroista tarkoitti, että potilas pärjäsi tutkimuksen aikana vähintään 6–12 viikon ajan ilman punasolusiiroja. Tutkimusprotokollan mukaan, transfuusiota viivästytti vähintään seitsemällä vuorokaudella ja/tai punasoluyksiköiden määrää vähennetään vähintään yhdellä, jos potilaan hemoglobiiniarvo oli vähintään 1 g/dl korkeampi kuin hänelle määritetty yksilöllinen transfuusiota edeltävä kynnysarvo.

Ryhmäkohtaiset tulokset olivat (7):

- 12 viikon jakso ilman punasolusiirtoja: 4 % (n = 9) luspatersepti-ryhmässä, 0 potilasta lumeryhmässä
- 8 viikon jakso ilman punasolusiirtoja: 11 % (n = 24) luspatersepti-ryhmässä, 2 % (n = 2) lumeryhmässä
- 6 viikon jakso ilman punasolusiirtoja: 17 % (n = 38) luspatersepti-ryhmässä, 6 % (n = 7) lumeryhmässä

Päivitetyn analyysin tulokset ajankohdasta 7.1.2019 olivat jokseenkin vastaavat. Ne on esitetty EMA:n arviointiraportin (7) sivulla 139.

### 3.2.3. Muutokset laboratorioarvoissa

#### Hemoglobiini

BELIEVE-tutkimuksessa ei tapahtunut suuria muutoksia potilaiden hemoglobiiniarvoissa (**taulukko 5**). Ryhmien välillä ei ole tiettävästi tehty tilastollista vertailua (5, 7).

Voitane olettaa, että tutkimusprotokolla ja beetatalassemian hoitokäytännöt selittävät tätä löydöstä ainakin osittain. Tietty hemoglobiinitaso on edellytys punasoluiirtoille. BELIEVE-tutkimuksen protokollassa (Cappellini ym. 2020 (5), appendix) mainitaan, että jokaiselle tutkimuspotilaalle määritettiin yksilöllinen transfuusioita edeltävän hemoglobiinin kynnysarvo. Se oli kaikkien transfuusiota edeltävien hemoglobiinin keskiarvo 24 viikon ajalta ennen ensimmäistä tutkimuslääkkeen annostelua. Tutkimusprotokollassa ohjeistetaan, että jos potilaan hemoglobiiniarvo on vähintään 1 g/dl korkeampi kuin kynnysarvo, transfuusiota viivästytetään vähintään seitsemällä vuorokaudella ja/tai punasoluyksiköiden määrää vähennetään vähintään yhdellä.

**Taulukko 5.** Hemoglobiiniarvot (keskiarvo ja keskihajonta, g/dl) pre-transfuusiotilanteesta eli punasolusiirtoa edeltävästi, BELIEVE-tutkimuksen eri vaiheissa.

Hb-tulokset, keskiarvo (keskihajonta)	Luspatersepti-ryhmä			Lumeryhmä		
	n	Hb-tulos (g/dl)	Muutos alkutilanteeseen verrattuna	n	Hb-tulos (g/dl)	Muutos alkutilanteeseen verrattuna
Alkutilanne	224	9,12 (1,11)	-	112	9,05 (1,07)	-
Viikot 1–12	214	9,5 (1,14)	0,38 (0,76)	105	8,97 (1,03)	-0,02 (0,56)
Viikot 13–24	207	9,22 (1,12)	0,10 (0,81)	102	8,96 (1,00)	-0,04 (0,67)
Viikot 25–36	203	9,22 (1,09)	0,09 (0,83)	99	9,03 (1,05)	0,03 (0,66)
Viikot 37–48	195	9,29 (1,09)	0,16 (0,83)	96	8,99 (0,96)	0,00 (0,63)

**Hb:** hemoglobiini (g/dl)

Lähde: Cappellini ym. 2020 (5), Supplementary Appendix, Table S1



## Seerumin ferritiinipitoisuus ja rautakelaation tarve

BELIEVE-tutkimuksen luspatersepti-ryhmässä seerumin keskimääräinen ferritiinipitoisuus pieneni ja lumeryhmässä suureni hieman (**taulukko 6**). Muutos oli tilastollisesti merkitsevä, mutta sen kliininen merkittävyys jää epäselväksi. Alenemisesta huolimatta ferritiinipitoisuus oli edelleen huomattavan korkea myös luspatersepti-ryhmässä. Esimerkiksi rautakelaatiohoito on yleensä tarpeen, kun seerumin ferritiinipitoisuus on yli 1 000 µg/l (9). Kummassakin tutkimusryhmässä jäätin reilusti tämän rajan yläpuolelle (**taulukko 6**).

Luspatersepti- ja lumeryhmien välillä ei ollut eroja rautakelaation keskimääräisissä vuorokausiannoksissa alkutilanteen ja viikon 48 välillä (7). Toistaiseksi ei siis ole tutkimusnäyttöä esimerkiksi siitä, että luspatersepti-hoito vähentäisi rautakelaation tarvetta. BELIEVE-tutkimuksen seuranta-aika on kuitenkin lyhyt, ja tieto rautakelaation käytöstä oli saatavilla vain joka viidenneltä potilaalta (23 % luspatersepti-ryhmässä ja 20 % lumeryhmässä) (7).

**Taulukko 6.** Seerumin ferritiinipitoisuuden muutos BELIEVE-tutkimuksessa.

Ferritiini-pitoisuus, keskiarvo 12 viikon jaksolta (keskihajonta), µg/l	Luspatersepti-ryhmä (n = 224)	Lumeryhmä (n = 112)
Alkutilanne <sup>a</sup>	n = 220 2 097 (1 757)	n = 111 1 845 (1 669)
Viimeisin 12 viikon jakso <sup>b</sup>	n = 214 1 832 (1 844)	n = 104 1 989 (1 783)
Muutos alkutilanteeseen verrattuna	n = 212 -248 (800)	n = 104 107 (526)
• LS Mean (keskivirhe)	-234 (50)	114 (71)
• LS Mean of Difference (95 % LV) (luspatersepti – lume)	-348 (-517, -179)	

<sup>a</sup>Ensimmäistä annosta edeltävä 12 viikon jakso.

<sup>b</sup>Viikkoa 48 edeltävä 12 viikon jakso tai viimeisin käytettävissä oleva 12 viikon jakso, mikäli potilas keskeytti ennen viikkoa 48.

Lähde: (7)

EMA:n arviointiraportissa (s. 139) esitetään myös joitakin päivitettyjä BELIEVE-tutkimuksen tuloksia ajankohdasta 7.1.2019: ryhmien välinen ero seerumin ferritiinipitoisuuden muutoksessa (LS Mean Change) alkutilanteesta viikolle 96<sup>3</sup> oli -549,50 µg/l (7). Ferritiinipitoisuus pieneni siis luspatersepti-ryhmässä keskimäärin enemmän kuin lumeryhmässä, ja ryhmien välinen ero oli jonkin verran kasvanut viikkoon 48 verrattuna (vrt. **taulukko 6**).

## Muutokset maksan ja sydämen rautakertymissä magneettikuvantamisen perusteella (T2\*)

Maksan ja sydänlihaksen rautapitoisuuden muutoksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja luspatersepti- ja lumeryhmien välillä (5). Sydänlihaksen rautapitoisuuden muutoksessa oli kuitenkin tilastollisesti merkitsevä ero: luspatersepti-ryhmässä pitoisuus pieneni alkutilanteen ja viikon 48 välillä keskimäärin 1,83 ms ja lumeryhmässä suureni 0,02 ms (LS Mean of Difference -2,39; 95 % LV -4,67; -0,12) (7).

<sup>3</sup> Tällä tarkoitetaan viimeistä 12 viikon jaksoa ennen viikkoa 96.

### 3.2.4. Elämänlaatu

BELIEVE-tutkimuksessa elämänlaatua mitattiin yleisellä SF-36-mittarilla (36-item Short Form Health Survey) sekä tautispesifisellä TranQoL-mittarilla (Transfusion-Dependent QoL Questionnaire). Luspatersepti- ja lumeryhmien välillä ei havaittu eroja elämänlaadussa näillä mittareilla mitattuna (7). Myyntiluvan haltijan edustaja toteaa Fimealle toimittamassaan materiaalissa (10), että potilaiden elämänlaatu oli jo alkutilanteessa varsin hyvä, parempi kuin aiemmin on raportoitu transfuusiориippuvaista beetatalassemiaa sairastavilla aikuisilla. Siksi myös elämänlaadun paraneminen olisi ollut vaikea saavuttaa. Elämänlaatu säilyi 48 viikon ajan samalla tasolla kuin se oli ollut alkutilanteessa (10).

Supportiivisissa A536-04- ja A536-06-tutkimuksissa elämänlaatua mitattiin FACIT-F-mittarilla (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue). Elämänlaadussa ei havaittu merkittäviä muutoksia potilailla, joilla oli transfuusiориippuvainen beetatalassemia. (6)

### 3.3. Alaryhmäanalyysit

BELIEVE-tutkimuksen alaryhmäanalyyseissä ei tunnistettu potilasryhmiä, jotka hyötyisivät luspatersepti-hoidosta enemmän vai vähemmän kuin muut. Forest plot -kuvio alaryhmäanalyysien tuloksista ensisijaisen tulosmuuttujan osalta on esitetty **liitteessä 4**.

### 3.4. Epäsuora vertailu

Luspaterseptia on kliinisissä tutkimuksissa verrattu lumeeseen. Betibeglogeeniautotemseeli (Zynteglo®) voisi olla potentiaalinen vertailuhoito pienelle osalle luspaterseptin käyttöaiheeseen kuuluvasta populaatiosta (ks. **luku 2.2**). Tutkimustuloksia ei kuitenkaan ole käytettävissä sellaisista tulosmuuttujista ja alaryhmistä, joiden puitteissa näitä kahta lääkehoitoa voitaisiin epäsuorasti vertailla keskenään.

### 3.5. Turvallisuus

BELIEVE-tutkimuksen turvallisuuspopulaatio koostui 332 potilaasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen luspaterseptia (n = 223) tai lumetta (n = 109). Lisäksi EMA:n arviointiraportissa (7) esitetään turvallisuustuloksia myös aineistosta, jossa BELIEVE-tutkimukseen yhdistettiin A536-04- ja A536-06-tutkimusten potilaat (yhteensä 287 luspaterseptia saanutta potilasta). Tässä Fimean arvioinnissa raportoidaan tulokset pääasiassa vain BELIEVE-tutkimuksen turvallisuuspopulaatiosta, lumeeseen verrattuna. Ellei toisin mainita, tulokset ovat tilanteesta, jolloin lumeryhmän potilaita ei vielä ollut siirtynyt luspatersepti-hoitoon.

#### Yleisimmät haittatapahtumat

BELIEVE-tutkimuksessa ilmenneet yleisimmät haittatapahtumat on koottu **taulukkoon 7**. Haittatapahtumat, joita ilmeni vähintään 5 %:lla luspatersepti-ryhmässä ja ilmaantuvuus oli vähintään 5 % suurempaa kuin lumeryhmässä, olivat: luustokipu (20 % vs. 8 %), nivelkipu (19 % vs. 12 %) huimaus (11 % vs. 5 %), hypertensio (8 % vs. 3 %) ja hyperurikemia eli virtsahapon runsaus veressä (7 % vs. 0 %). (5)

Yleisimmät haittatapahtumat, joita ilmeni vähintään 10 %:lla luspatersepti-ryhmän potilaista ja joiden arvioitiin olevan hoitoon liittyviä, olivat luustokipu, selkäkipu ja nivelkipu. (10)

**Taulukko 7.** Haittatapahtumat, joita ilmeni BELIEVE-tutkimuksessa vähintään 10 %:lla luspatersepti- tai lumeryhmän potilaista.<sup>a</sup>

Haittatapahtuma	Luspatersepti-ryhmä (n = 223)		Lumeryhmä (n = 109)	
	Aste 1–5	Aste ≥ 3	Aste 1–5	Aste ≥ 3
Selkäkipu	61 (27,4)	3 (1,3)	32 (29,4)	1 (0,9)
Ylähengitystieinfektio	59 (26,5)	2 (0,9)	36 (33,0)	0
Päänsärky	58 (26,0)	1 (0,4)	26 (23,9)	1 (0,9)
Luustokipu	44 (19,7)	3 (1,3)	9 (8,3)	0
Nivelkipu	43 (19,3)	0	13 (11,9)	0
Kuume	36 (16,1)	0	23 (21,1)	0
Yskä	32 (14,3)	1 (0,4)	12 (11,0)	0
Uupumus (fatigue)	30 (13,5)	0	14 (12,8)	0
Nielukipu (oropharyngeal pain)	28 (12,6)	0	12 (11,0)	0
Ripuli	27 (12,1)	1 (0,4)	11 (10,1)	0
Huimaus	25 (11,2)	0	5 (4,6)	0
Lihaskipu	22 (9,9)	0	11 (10,1)	0
Voimattomuus (asthenia)	22 (9,9)	0	11 (10,1)	0
Raajakipu	21 (9,4)	0	9 (8,3)	0
Nielutulehdus (pharyngitis)	20 (9,0)	1 (0,4)	13 (11,9)	0

<sup>a</sup>Haittatapahtumat eivät välttämättä ole tutkimuslääkkeeseen liittyviä

Lähde: (5)

### Vakavat haittatapahtumat ja hoidon keskeyttäminen

**Taulukossa 8** on yhteenveto keskeisimmistä BELIEVE-tutkimuksen turvallisuustuloksista. Vakavia haittatapahtumia (SAE<sup>4</sup>) ilmeni luspatersepti-ryhmässä enemmän kuin lumeryhmässä (15 % vs. 6 %). Myös vähintään asteen 3 haittatapahtumat (29 % vs. 16 %) ja hoidon lopettaminen haittatapahtuman vuoksi (5 % vs. 1 %) olivat yleisempiä luspatersepti-ryhmässä. Yleisimmät lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat olivat nivelkipu ja luustokipu (7).

<sup>4</sup> SAE = Vakava haittatapahtuma (serious adverse event): Lääkevalmisteeseen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoitoon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvä tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY)

**Taulukko 8.** Yhteenveto keskeisimmistä turvallisuustuloksista BELIEVE-tutkimuksessa.

	Luspatersepti-ryhmä (n = 223)	Lumeryhmä (n = 109)
Vähintään yksi haittatapahtuma (aste 1–5)	214 (96,0)	101 (92,7)
Vähintään yksi haittatapahtuma (aste ≥ 3)	65 (29,1)	17 (15,6)
Vähintään yksi vakava haittatapahtuma (SAE)	34 (15,2)	6 (5,5)
Hoidon lopettaminen haittatapahtuman vuoksi	12 (5,4)	1 (0,9)
Hoitoon liittyvät kuolemat	0	0

**SAE:** Vakava haittatapahtuma (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: (5)

### Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat

Beetatalassemiaan liittyvissä luspatersepti-tutkimuksissa mielenkiinto kohdistui erityisesti tromboembolisiin tapahtumiin, munuaishaittoihin, korkeaan verenpaineeseen sekä lihas- ja luusto-oireisiin (7). Myös yliherkkyyksireaktioita todettiin luspatersepti-ryhmässä jonkin verran enemmän kuin lumeryhmässä.

Embolioita ja tromboembolisia tapahtumia ilmeni luspatersepti-ryhmässä enemmän kuin lumeryhmässä (4 % vs. 2 %). Luvut on raportoitu yhdistetystä faasien I–III aineistosta, jossa oli beetatalassemia-potilaiden lisäksi mukana myös myelodysplastista oireyhtymää (MDS) sairastavia ja terveitä vapaaehtoisia – luspaterseptia sai yhteensä 571 potilasta ja lumetta yhteensä 193 potilasta. Kaikki tromboemboliset tapahtumat ilmenivät beetatalassemia-potilailla, joiden perna oli poistettu. Beetatalassemia ja pernan poisto ovat tunnettuja tromboembolisten tapahtumien ja hyytymishäiriöiden (hypercoagulability) riskitekijöitä. Tromboosiprofylaksiaa suositellaan beetatalassemiaa sairastaville henkilöille, joilla on myös muita tukokselle altistavia tekijöitä – esimerkiksi pernan poisto, aiempi trombosytoosi tai samanaikainen hormonikorvaushoito. (2, 7)

Lihaksiin ja luustoon liittyviä oireita (musculoskeletal disorder-bone pain) ilmeni yhdistetyssä luspatersepti-aineistossa 37,5 %:lla ja lumeryhmässä 29,5 %:lla. Luvuissa on mukana myös muita kuin beetatalassemia-indikaatioon liittyviä luspatersepti-hoitoja. Yleisimpiä tähän haittakategoriaan kuuluvia oireita olivat selkäkipu ja luustokipu. (7)

Luspaterseptia saaneilla potilailla (beetatalassemia- ja MDS-aineistossa) systolinen ja diastolinen verenpaine nousi keskimäärin 5 mmHg alkutilanteeseen verrattuna. Vastaavaa nousua ei havaittu lumeryhmässä. Verenpaineen nousua ilmeni 8 %:lla luspaterseptia saaneista beetatalassemiapotilaista ja vastaavasti 3 %:lla lumeryhmän potilaista. Verenpainetta suositellaan seurattavan ennen jokaista luspatersepti-infusiota. (2)

Munuaisiin liittyviä haittatapahtumia (kidney injury) raportoitiin 5,5 %:lla luspaterseptia saaneista potilaista ja 2,8 %:lla lumeryhmän potilaista. Hoidon keston suhteutettuna (EAIR, exposure-adjusted incidence rate) osuudet olivat vastaavasti 2,8 % ja 1,4 %. Nämä luvut ovat BELIEVE-tutkimuksen päivitetystä analyysistä (heinäkuu 2019), ja luspatersepti-ryhmän

luvuissa (n = 379) ovat mukana supportiivisten tutkimusten potilaat sekä BELIEVE-tutkimuksen potilaat, jotka siirtyivät lumeryhmästä luspatersepti-hoitoon sokkoutuksen purkamisen jälkeen.

Ensimmäisen analyysin ajankohtaan (toukokuu 2018) mennessä ei raportoitu yhtään maligniteettia beetatalassemiaan liittyvissä luspatersepti-tutkimuksissa. Tämän jälkeen on raportoitu yksi mahdollinen AML M6 -tapaus (erytroidi leukemia). EMA:n arviointiraportissa pohditaan tutkimusten seuranta-ajan olevan toistaiseksi niin lyhyt, ettei malignin transformaation riskiä voida varmuudella poissulkea. (7)

### 3.6. Meneillään olevat tutkimukset

Clinical Trials -tietokannasta<sup>5</sup> tunnistettiin 4 meneillään olevaa hakukriteerit täyttävää luspatersepti-tutkimusta, joista ei vielä ole julkaisuja. Näihin sisältyy myyntilupaa tukeva faasin II A536-06-tutkimus (NCT02268409), jonka lopullisia tuloksia odotetaan julkaistavan lähiaikoina. Yhteenveto tutkimuksista on **liitteessä 5**.

A536-06-tutkimus on viisi vuotta kestävä jatkotutkimus potilaille, jotka osallistuivat A536-04-annosmääritystutkimukseen. Nämä ovat myyntilupa-arvioinnin supportiivisia tutkimuksia. Potilaat rekrytoitiin aikavälillä 11.2.2013–6.7.2015, joten viiden vuoden seuranta on tullut täyteen kesällä 2020. Lopullisia tuloksia ei ole vielä julkaistu. Tuloksia on julkaistu ajankohdasta 2.9.2016 (6), ja joitakin täydentäviä tuloksia ajankohdasta 7.1.2019 esitetään EMA:n arviointiraportissa (7). Pieneen potilasmäärään (n = 10) perustuen, yhteenvetona todetaan, että päivitetyn analyysin tulokset tukevat primaarianalyysin tuloksia ja että hoitovaste näyttää säilyvän seuranta-ajan puitteissa (7).

Syksyllä 2020 odotetaan ensimmäisiä tuloksia myös faasin II lumekontrolloidusta BEYOND-tutkimuksesta (NCT03342404), jossa hoidetaan aikuisten ei-transfuusioriippuvaista beetatalassemiaa tai hemoglobiini E/β-beetatalassemiaa. Alkuvuodesta 2022 valmistunevat faasin IIa-annosmäärittelytutkimuksen tulokset lapsipotilailla (NCT04143724).

### 3.7. Pohdinta

#### Ovatko tulokset kliinisesti merkittäviä?

Faasin III BELIEVE-tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli transfuusiotakaan pieneneminen vähintään kolmanneksella viikkojen 13 ja 24 välillä, alkutilanteeseen verrattuna. Tämä tavoite toteutui 21 %:lla luspatersepti-ryhmän potilaista ja 4 %:lla lumeryhmän potilaista. Vaikka ryhmien välillä on selkeä ero, tulokset vaikuttavat vaatimattomilta, sillä neljä viidestä luspaterseptia saaneesta potilaasta ei saavuttanut hoitovastetta. Elämänlaadussa ei myöskään havaittu eroja ryhmien välillä.

BELIEVE-tutkimuksen ensisijaista tulosmuuttujaa ja tulosten kliinistä merkittävyyttä on pohdittu myös EMA:n arviointiraportissa (s. 142) (7). Kirjallisuuteen pohjautuen on arvioitu, että transfuusiotakaan väheneminen vähintään kolmanneksella olisi kliinisesti merkittävää, koska se vähentää raudan kertymistä elimistöön ja muita säännöllisiin punasolusiirtoihin

---

<sup>5</sup> Clinical Trials haku 29.6.2020: "luspatercept" OR "ace-536" OR "ace 536". 14 hakutulosta, joista 10 hylättiin seuraavien syiden vuoksi: indikaatio ei liittynyt beetatalassemiaan (7 tutkimusta); ei luspatersepti-interventiota (1); BELIEVE-tutkimus (1), josta on julkaisu sekä myyntilupaa supportoiva A536-04-tutkimus (1), jonka tulokset on julkaistu.

liittyviä haittavaikutuksia (7). Toistaiseksi tällaisia hyötyjä ei kuitenkaan ole osoitettu BELIEVE-tutkimuksessa. Tutkimusnäyttöä ei ole myöskään siitä, että luspatersepti-hoito vähentäisi rautakelaatiohoidon tarvetta. Seuranta-aika (mediaani 13 kuukautta) saattaa kuitenkin olla vielä liian lyhyt tämänkaltaisten hyötyjen havaitsemiseksi.

### **Mitä transfuusiotaakan pieneneminen tarkoittaa käytännössä?**

Tulosten raportoinnista ei käy ilmi, millä tavalla transfuusiotaakan väheneminen toteutui BELIEVE-tutkimuksessa. Ei ole raportoitu sitä, annettiinko yksittäisellä käynnillä vähemmän punasoluyksiköitä vai oliko infuusioiden välinen aika pidempi. Tutkimuksessa punasolujen tarve määrittyi yksilöllisen pre-transfuusio-hemoglobiinin kynnyksarvon perusteella. Tämän vuoksi potilasjoukko on todennäköisesti heterogeeninen sekä kynnyksarvon että aidon transfuusiotarpeen suhteen. Sinänsä punasoluyksiköiden määrän pieni väheneminen (esimerkiksi kuudella yksiköllä vuodessa) ei välttämättä vähennä transfuusiokertojen määrää.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan Suomessa voi käytännössä olla vaikea toteuttaa BELIEVE-tutkimuksen mukaista protokollaa, jossa transfuusioiden aikaväli ja punasoluyksiköiden määrä vaihtelevat joustavasti yksilöllisen kynnyksarvon mukaan. Yleensä transfuusioiden aikaväli on vakio, kolme tai neljä viikkoa. Rajallisten resurssien vuoksi ei ole mahdollista järjestää ylimääräisiä käyntejä hemoglobiiniarvon tarkistamiseksi ja transfuusioajankohdan määrittämiseksi. Käytännöllisin tapa transfuusiotaakan pienentämiseen olisi, että yhdellä kertaa annettavan punasoluvalmisteen volyymin voitaisiin pienentää vapaasti ja transfuusioiden aikaväli säilyisi vakiona. Hoitovaste tulee kuitenkin esiin hitaasti, ja volyymin pienennyksessä kliinisessä käytössä oleva punasoluyksikön suuruinen muutos voi olla liian suuri.

BELIEVE-tutkimuksessa tutkimusviikkojen 1–48 aikana luspatersepti-ryhmän potilaat saivat keskimäärin arviolta 24 yksikköä punasoluja ja lumeryhmän potilaat 30 yksikköä. Transfuusiotaakka väheni luspatersepti-ryhmässä keskimäärin 5,83 punasoluyksikköä lumeryhmään verrattuna. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan transfuusioriippuvaista beetatalassemiaa sairastava aikuispotilas saa Suomessa transfuusioita 3–4 viikon välein, 2–3 punasoluyksikköä kerrallaan. Infuusiokertoja on siis keskimäärin 15 vuosittain. Mikäli luspatersepti-hoito vähentäisi transfuusiotaakkaa suomalaisessa populaatiossa samalla tavalla kuin BELIEVE-tutkimuksessa, odotettavissa olisi keskimäärin noin 0,4 punasoluyksikön väheneminen jokaisella transfuusiokerralla. Vaihtoehtoisesti voitaneen olettaa, että infuusiokertoja olisi vuodessa 2–3 vähemmän kuin ilman luspatersepti-hoitoa. Tutkimustulokset eivät kuitenkaan ole suoraan sovellettavissa Suomen potilasjoukkoon, koska BELIEVE-tutkimuksen potilailla transfuusiotaakka oli jo lähtötilanteessa jonkin verran pienempi: he saivat punasoluja noin 2 yksikköä 3 viikon välein (7). Tämä tarkoittaa keskimäärin 34,8 punasoluyksikköä vuodessa, kun suomalaisessa potilasjoukossa vastaava arvio on 39,1 yksikköä.

### **Kenelle luspatersepti-hoito tulisi kohdentaa?**

Luspatersepti-hoidolla ei lähtökohtaisesti tavoitella sitä, että potilas pääsisi kokonaan eroon punasolusiiirroista. BELIEVE-tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli osoittaa, että annettujen punasoluyksiköiden määrää voitaisiin vähentää.

Säännöllisten transfuusioiden ja niihin liittyvän rautakuorman vähentäminen on erityisen tärkeää potilailla, joiden elimistössä on suuri rautakuorma maksimaalisesta kelaatiolääkityksestä huolimatta. Heille voisi olla hyötyä jo pienestä rautakuorman vähenemisestä kuten siitä, että vuosittain transfusoidujen punasolujen määrä vähenisi noin kuudella yksiköllä. Kuitenkaan BELIEVE-tutkimuksen alaryhmäanalyysin mukaan

luspatersepti-hoidon vaikutus transfuusiotaakkaan ei ole ainakaan parempi potilailla, joilla maksan rautapitoisuus on suuri (**liite 4**).

Mikäli potilaan rautakelaatiolääkitystä on mahdollista lisätä, sen tulisi olla ensisijainen keino rautakuorman vähentämiseksi. Luspatersepti-hoidon käyttöönottoa tulisi miettiä lähinnä potilaille, joilla elimistön rautakuormaa ei saada hallintaan maksimaalisesta kelaatiolääkityksestä huolimatta. Tällaisessakin tapauksessa luspatersepti-hoito tulisi lopettaa, mikäli punasolujen tarve ei vähene 9 viikon pituisen enimmäisannoksella toteutetun hoidon jälkeen (2).

### Luspatersepti-hoidon turvallisuus

Luspaterseptia saaneilla potilailla ilmeni BELIEVE-tutkimuksessa enemmän vakavia haittatapahtumia (SAE) ja asteen  $\geq 3$  haittatapahtumia kuin lumeryhmässä. Myös hoidon lopettaminen haittatapahtuman vuoksi oli yleisempää luspatersepti-ryhmän potilailla.

### Tutkimusnäyttöön liittyvät rajoitteet

Tutkimusnäyttö rajautuu pääasiassa hyväkuntoiseen (ECOG 0–1) nuorehkon aikuisväestöön. Tutkimusten ulkopuolelle jäivät esimerkiksi potilaat, joilla on merkittävä maksa- tai munuaissairaus. BELIEVE-tutkimuksen potilaista yli puolet oli alle 32-vuotiaita, ja vain 7 % oli yli 50-vuotiaita. Myös lapset rajattiin ulkopuolelle, mutta faasin II tutkimus lapsipotilailla on jo meneillään (ks. **liite 5**).

BELIEVE-tutkimus jatkuu edelleen. Julkaistut tutkimustulokset eivät ole kovin tuoreita, ne on raportoitu pääosin ajankohdasta 11.5.2018. Tuolloin seuranta-ajan mediaani oli 13 kuukautta, ja luspatersepti-ryhmän potilaat olivat saaneet tutkimuslääkettä vähintään 48 viikon ajan tai keskeyttäneet hoidon (7). Joitakin tuloksia on raportoitu myöhemmästä ajankohdasta, 7.1.2019. Ryhmien välistä vertailua tässä myöhemmässä analyysissä hankaloittaa jossain määrin se, että sokkoutuksen purkamisen jälkeen suurin osa lumeryhmän potilaista oli siirtynyt saamaan luspatersepti-hoitoa.

### Lisätietoa tarvitaan

Tässä arvioinnissa tunnistettiin seuraavia tietotarpeita:

- Säilyykö luspatersepti-hoidolla saavutettu hoitovaste (punasolusiirtojen väheneminen noin 6 yksikköä/vuosi) pitkällä aikavälillä?
- Onko luspatersepti-hoidon avulla mahdollista pidentää transfusioiden aikaväliä merkittäväällä osalla potilaista?
- Pienentääkö luspatersepti pitkällä aikavälillä seerumin ferritiinipitoisuutta siten, että rautakelaatiolääkityksen vähentäminen on mahdollista? Toistaiseksi tällaista hyötyä ei ole osoitettu, mutta tutkimuksen seuranta-ajan mediaani oli vain 13 kuukautta.
- Vähentääkö luspatersepti pitkällä aikavälillä sisäelinten (esim. maksan) rautapitoisuutta siten, että muutos on kliinisesti merkittävä? Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan tällaisen hoitovaikutuksen ilmaantuminen kestää yleensä 2–3 vuotta, mutta BELIEVE-tutkimuksen seuranta-ajan mediaani on toistaiseksi vain 13 kuukautta.

## 4. Kustannukset

Kustannukset on laskettu Fimean toimesta. Myyntiluvan haltijan edustaja toimitti Fimean pyynnöstä joitakin tietoja, kuten luspatersepti-valmisteen hintatiedot ja arvion potilasmäärästä. Laskelmassa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset sekä luspatersepti-hoidon mahdollisesti aiheuttama säästö punasoluvalmisteiden kustannuksissa. Muita terveydenhuollon kustannuksia tai esimerkiksi tuottavuuskustannuksia ei huomioitu, koska niiden oletettiin säilyvän muuttumattomina riippumatta siitä, saako potilas luspatersepti-hoitoa vai ei. Kustannukset laskettiin tukkuhinnoin eikä mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia luspatersepti-valmisteen hinnassa huomioitu.

### 4.1. Potilaskohtaiset kustannukset

Luspaterseptiä on saatavilla kahdessa eri pakkauskoossa: 25 mg ja 75 mg. Myyntiluvan haltijan edustajan mukaan niiden tukkumyyntihinnat ovat 1 497,21 euroa ja 4 490,63 euroa.

#### Yhden annostelukerran lääkekustannukset

Luspatersepti annostellaan painon mukaan, ja suositeltu aloitusannos on 1,0 mg/kg. Kahden ensimmäisen annostelukerran jälkeen annosta voidaan tarvittaessa nostaa määrään 1,25 mg/kg, mikäli punasolukuorma ei ole vähentynyt vähintään 33 % (2). Annosta voidaan myös pienentää tarpeen mukaan, ja pienin suositeltu annos on 0,8 mg/kg (2). BELIEVE-tutkimuksen väestö oli nuorehkoa aikuisväestöä, jossa mediaanipaino oli 56,4 kg.

Mikäli potilaan paino on 51–75 kg ja annos 1,0 mg/kg, yhden annostelukerran lääkekustannukset ovat 4 491 euroa (**taulukko 9**). Täsmällisellä ohjeen mukaisella annostelulla lääkehävikin osuus voi joissakin tapauksissa olla huomattava, jopa 30 prosentin luokkaa. **Taulukkoon 9** on koottu yksittäisen luspatersepti-annoksen kustannuksia potilaan painon ja annostelun mukaisesti.

**Taulukko 9.** Yhden luspatersepti-annoksen lääkekustannukset (€) tukkumyyntihinnoin.

Potilaan paino	Kerta-annos 0,8 mg/kg	Kerta-annos 1,0 mg/kg	Kerta-annos 1,25 mg/kg
41–50 kg	2 994	2 994	4 491
51–60 kg	2 994	4 491	4 491
61–62 kg	2 994	4 491	4 491
63–75 kg	2 994	4 491	5 988
86–80 kg	4 491	5 988	5 988
81–93 kg	4 491	5 988	7 485

#### Yhden potilaan vuosittaiset kustannukset

Luspatersepti annostellaan kolmen viikon välein, jolloin vuodessa on keskimäärin 17,4 annostelukertaa ellei annosväliä tarvitse pidentää esimerkiksi haittatapahtumien vuoksi. Vuosittaiset annostelukustannukset ovat noin 5 700 euroa, kun yhden annostelukerran kustannuksena käytetään vuoden 2019 hintatasoon korjattua yliopistosairaaloiden syöpätautien avohoitokäynnin yksikkökustannusta (325,38 euroa) (11, 12).



Mikäli potilaan paino on 51–75 kg ja annos 1,0 mg/kg, luspaterseptin vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat yhteensä noin 84 00 euroa. Suuremmilla annoksilla tai painavammilla potilailla vuosikustannus voi olla suurempi. Kuitenkin 51–62 kg painavilla potilailla lääkekustannukset säilyvät muuttumattomina, vaikka annos kasvaisi määrään 1,25 mg/kg (**taulukko 9**).

### **Mahdollinen säästö punasoluvalmisteiden kustannuksissa**

Yhden punasoluyksikön hinta on 128,23 euroa (13). Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan transfusiorippuvaista beetatalassemiaa sairastava aikuispotilas saa Suomessa transfusioita 3–4 viikon välein, 2–3 punasoluyksikköä kerrallaan. Se tarkoittaa 26–52 punasoluyksikköä eli keskimäärin noin 5 015 euron kustannusta vuosittain. 48 viikon aikajaksolla punasoluja kuluu keskimäärin 36,0 yksikköä, ja niiden kustannus on 4 616 euroa.

BELIEVE-tutkimuksen alkutilanteessa potilaat saivat punasoluja noin 2 yksikköä 3 viikon välein (7). Se tekee noin 32 yksikköä 48 viikon aikana, kun oletetaan punasolutarpeen jatkuneen samanlaisena jo pidempään tutkimusta edeltävästi. Tämä on hieman vähemmän, kun arvioitu punasolujen kulutus Suomen potilasjoukossa (36 yksikköä). Tutkimusviikkojen 1–48 aikana transfusioitaakka väheni Luspatersepti-ryhmässä keskimäärin 5,83 punasoluyksikköä lumeryhmään verrattuna (7). Mikäli oletetaan, että Suomen potilasaineistossa tapahtuisi samanlainen keskimäärin 5,83 yksikön väheneminen, se tarkoittaisi keskimäärin noin 750 euron säästöä potilasta kohden 48 viikon aikana. Vuositasolla tämä tarkoittaa noin 800 euron säästöä potilaskohtaisissa punasoluvalmisteiden kustannuksissa.

## **4.2. Budjettivaikutus**

Myyntiluvan haltijan edustaja vastasi Fimean tietopyyntöön, että luspatersepti-hoidon piiriin kuuluvia potilaita olisi Suomessa vuosittain alle viisi. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan potilaita on noin viisi. Potilasmäärän odotetaan pysyvän varsin pienenä ja stabiilina tässä käyttöaiheessa. Uusia potilaita voi lähivuosina tulla hoidon piiriin esimerkiksi maahanmuuton myötä tai jos nykyiset lapsipotilaat saavuttavat 18 vuoden ikärajan. Toisaalta osa potilaista voi keskeyttää hoidon esimerkiksi haittatapahtumien vuoksi.

Viiden potilaan vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset luspatersepti-hoidossa ovat noin 0,4 miljoonaa euroa, jos potilaiden paino on 51–75 kg ja luspatersepti-annos 1,0 mg/kg. Mikäli luspatersepti-hoidolla saavutetaan keskimäärin 800 euron potilaskohtainen säästö punasoluvalmisteiden kustannuksissa vuosittain, tällöin budjettivaikutus eli lisäkustannus viiden potilaan hoidossa on noin 0,4 miljoonaa euroa, säännöllisiin punasolusiirtoihin verrattuna. Punasoluvalmisteisiin liittyvä kustannussäästö on siis varsin vaatimaton.

## **4.3. Pohdinta**

Kustannusten arviointiin liittyy useita epävarmuustekijöitä. Yhden luspatersepti-annoksen hinnassa voi olla suurta vaihtelua johtuen potilaan painosta ja kerta-annoksen suuruudesta. Esimerkkipotilaan painoksi oletettiin 51–75 kg, jolloin yhteen annostelukertaan riittää yksi 75 mg:n pakkaus, kun annos on 1,0 mg/kg. On kuitenkin todennäköistä, että huomattava osa potilaista saa ainakin jossain vaiheessa luspaterseptia suuremmalla annoksella, 1,25 mg/kg. BELIEVE-tutkimuksessa 46 % potilaista sai maksimiannoksen 1,25 mg/kg (5), mutta osa potilaista sai myös pienempiä hoitoannoksia (alle 1,0 mg) tutkimuksen aikana.

Luspatersepti-hoidon keskimääräistä kestoja ei tiedetä. BELIEVE-tutkimuksessa potilaiden oli mahdollista jatkaa hoitoa enintään viisi vuotta, jonka jälkeen heitä seurattaisiin kolmen vuoden ajan viimeisen hoitoannoksen jälkeen. BELIEVE-tutkimuksen ja supportiivisten tutkimusten yhdistetyssä aineistossa (n = 287) viimeisimmät tulokset on raportoitu ajankohdasta 7.1.2019. Tuolloin luspatersepti-hoidon oli keskeyttänyt 35 % potilaista, eli 65 %:lla hoito jatkui edelleen (7). Käytännössä on kuitenkin mahdollista, että hoito voi jatkua hyvin pitkään, jopa vuosikymmeniä (7).

Arvioinnissa ei huomioitu mahdollista säästöä rautakelaatiohoidon kustannuksissa, koska kelaatiotarpeen vähenemisestä ei toistaiseksi ole tutkimusnäyttöä. BELIEVE-tutkimuksen seuranta-aika (mediaani 13 kuukautta) on todennäköisesti liian lyhyt tällaisen hyödyn havaitsemiseksi. Zynteglo-hoitoon liittyvässä arvioinnissa (3) 50,2 kg painavan aikuispotilaan rautakelaatiohoidon vuosittaisen kustannuksen on arvioitu olevan noin 6 000–23 000 euroa valmisteesta riippuen. Taloudellisesta näkökulmasta kelaatiotarpeen väheneminen on merkittävää lähinnä silloin, jos rautakuormasta aiheutuvia liitännäissairauksia voitaisiin suurella osalla potilaista vähentää pitkällä aikavälillä.

## 5. Johtopäätökset

- Luspatersepti-hoidon on osoitettu lumeeseen verrattuna pienentävän hieman transfuusiotaakkaa eli annettujen punasoluyksiköiden määrää transfuusioriippuvaista beetatalassemiaa sairastavilla aikuisilla. Tulokset vaikuttavat kuitenkin vaatimattomilta, sillä neljä viidestä luspaterseptia saaneesta potilaasta ei saavuttanut tutkimuksessa mitattua pääasiallista hoitovastetta eli 33 %:n vähenemää transfuusiotaakassa. Lisäksi tutkimustuloksista ei käy ilmi, tarkoittaako transfuusiotaakan pienentyminen pidempää aikaa transfuusioiden välillä vai vähemmän punasoluyksiköitä infuusiokertaa kohden. Käytännössä transfuusioiden aikavälin pidentäminen ei ole lyhyellä aikavälillä mahdollista, vaan käytännön syistä usein pienennetään kerralla annettavien punasoluyksiköiden määrää.
- Toistaiseksi ei ole osoitettu, että luspatersepti-hoito merkittävästi vähentäisi elimistön rautakuormaa tai rautakelaatiohoidon tarvetta. Tämä saattaa johtua siitä, että tämänkaltainen hyöty tulee esiin viiveellä, ja tutkimuksen seuranta-aika on vielä liian lyhyt.
- Luspatersepti-hoitoa saaneilla ilmeni lumeryhmään verrattuna huomattavasti enemmän vakavia haittatapahtumia ja hoidon lopettamista haittatapahtumien vuoksi.
- Tämänhetkiset tutkimustiedon rajoitteet liittyvät hoitovasteen säilymiseen ja mahdollisuuteen pidentää transfuusioiden aikaväliä. Lisäksi ei tiedetä, onko luspatersepti-hoidon avulla mahdollista vähentää kelaatiohoitoa sekä elimistön rautakuormaa ja siitä johtuvia liitännäissairauksia.
- Yhden potilaan vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset luspatersepti-hoidossa ovat noin 84 000 euroa, kun potilaan paino on 51–75 kg ja luspatersepti-annos 1,0 mg/kg. Hoidon avulla voidaan säästää vuosittain keskimäärin 800 euroa punasoluvalmisteiden kustannuksissa.
- Hoidon kohderyhmä on Suomessa pieni. Viiden potilaan vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset luspatersepti-hoidossa ovat noin 0,4 miljoonaa euroa, jos potilaiden paino on 51–75 kg ja luspatersepti-annos 1,0 mg/kg.
- Mikäli potilaan rautakelaatiolääkitystä on mahdollista lisätä, sen tulisi olla ensisijainen keino rautakuorman vähentämiseksi. Luspatersepti-hoidon käyttöönottoa tulisi miettiä lähinnä potilaille, joilla elimistön rautakuormaa ei saada hallintaan maksimaalisesta kelaatiolääkityksestä huolimatta. Hoidon vaikutus transfuusiotaakkaan ei ole kuitenkaan parempi potilailla, joilla rautakuorma on suuri.
- Taloudellisesta näkökulmasta luspatersepti-hoito on vaikutuksiinsa nähden erittäin kallista, eikä sen avulla ole mahdollista saavuttaa merkittäviä säästöjä terveydenhuollon muissa kustannuksissa.

# Lähteet

1. EMA. Reblozyl (luspatersepti). Yleistiedot Reblozyl-valmisteesta sekä siitä, miksi se on hyväksytty EU:ssa. EMA/247527/2020. First published 8.7.2020. [Linkki](#) [siteerattu 3.8.2020].
2. EMA. Valmisteyhteenveto, luspatersepti (Reblozyl). First published 8.7.2020. [Linkki](#) [siteerattu 3.8.2020].
3. FINOSE. FINOSE Joint Assessment Report. Zynteglo (autologous cd34+ cells encoding  $\beta$ AT87Q-globin gene). 2020. [Linkki](#) [siteerattu 12.10.2020].
4. EMA. Valmisteyhteenveto, Zynteglo. Last updated 6.5.2020. [Linkki](#) [siteerattu 21.8.2020].
5. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. N Engl J Med. 2020;382(13):1219-31.
6. Piga A, Perrotta S, Gamberini MR, Voskaridou E, Melpignano A, Filosa A, et al. Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with  $\beta$ -thalassemia. Blood. 2019;133(12):1279-89.
7. EMA. Assessment report (EPAR), Reblozyl. International non-proprietary name: luspaterceptEMA/270924/2020. First published 8.7.2020. [Linkki](#) [siteerattu 3.8.2020].
8. BMS. Vastaus Fimean tietopyyntöön, 21.8.2020.
9. Cappellini MD CA, Porter J, Taher A, Viprakasit V (ed.). Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 3rd edition. Thalassaemia International Federation 2014.
10. BMS. Vastaus Fimean tietopyyntöön 11.6.2020.
11. Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveiden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Helsinki: Terveiden- ja hyvinvoinnin laitos; 2014. [Linkki](#) [siteerattu 12.10.2020].
12. Tilastokeskus. Tilastokeskuksen PxWeb-tietokannat. Julkisten menojen hintaindeksi vanhat, kuntatalous tehtävälueittain, 1975-2019\*. 2010=100. Päivitetty 15.6.2020. [Linkki](#) [siteerattu 24.8.2020].
13. SPR. Verivalmistehinnasto 1.1.2020. [Linkki](#) [siteerattu 17.8.2020].

# Liitteet

Liite 1. Yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arvioinneista ja suosituksista.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tilanne (tiedot poimittu 23.9.2020)
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.
Iso-Britannia ( <a href="#">NICE</a> )	Arviointi on toistaiseksi keskeytetty, koska myyntiluvan haltija ei ole toimittanut submittiomateriaalia suunnitelman mukaisesti.
Kanada (CADTH)	Ei tietoa.

Liite 2. BELIEVE-tutkimuksen keskeiset sisäänotto- ja poissulkukriteerit (7).

**Inclusion criteria (excerpt, see AR and study report for more details)**

- Male or female,  $\geq 18$  years of age at the time of signing the ICF
- Documented diagnosis of  $\beta$ -thalassemia or HbE/ $\beta$ -thalassemia ( $\beta$ -thalassemia with mutation and/or multiplication of  $\alpha$ -globin was allowed)
- Regularly transfused, defined as 6 to 20 RBC units<sup>6</sup> in the 24 weeks prior to randomization and no transfusion-free period for  $> 35$  days during that period
- Performance status: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score of 0 or 1

**Exclusion Criteria (excerpt, see AR and study report for more details)**

- A diagnosis of HbS/ $\beta$ -thalassemia or  $\alpha$ -thalassemia (eg, HbH)
- Evidence of active hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV) or known positive human immunodeficiency virus (HIV)
- Use of chronic anticoagulant therapy was excluded, unless the treatment stopped at least 28 days prior to randomization.
- Platelet count  $> 1000 \times 10^9/L$
- Treatment with another investigational drug or device  $\leq 28$  days prior to randomization
- Prior exposure to sotatercept (ACE-011) or luspatercept (ACE-536)
- Used an ESA (erythropoiesis-stimulating agent)  $\leq 24$  weeks prior to randomization
- Iron chelation therapy, if initiated  $\leq 24$  weeks prior to randomization (allowed if initiated  $> 24$  weeks before or during treatment)
- Hydroxyurea treatment  $\leq 24$  weeks prior to randomization
- Major organ damage, including liver-, heart- or lung disease or creatinine clearance  $< 60$  mL/min
- Proteinuria  $\geq$  Grade 3 according to NCI CTCAE version 4.0
- History of severe allergic or anaphylactic reactions or hypersensitivity to recombinant proteins or excipients in investigational product (IP)
- Cytotoxic agents, immunosuppressants  $\leq 28$  days prior to randomization (ie, anti-thymocyte globulin or cyclosporine)
- History of malignancy, except for curatively resected non-melanomatous skin cancer, curatively treated cervical carcinoma in situ or other solid tumor with no known active disease in the opinion of the investigator

---

<sup>6</sup> Sites that prescribed transfusions and had the transfusion records only in volumes should have used for conversion of volume to units per the below criteria, in order to obtain number of units within the last 24 weeks to assess the eligibility: 1 unit in the protocol referred to a quantity of packed RBCs of approximately 200 to 350 mL. (1) sites that used transfusion bags within this range or  $\geq 350$  mL, the conversion in units was to be done by dividing the volume transfused to the subject by 350 mL; (2) sites that used transfusion bags  $< 200$  mL, the conversion in units was to be done by dividing the volume transfused to the subject by 200 mL.

Liite 3. Potilaiden ominaispiirteet BELIEVE-tutkimuksessa.

Ominaisuus	Luspatersepti-ryhmä (n = 224)	Lumeryhmä (n = 112)	Yhteensä (n = 336)
Mediaani-ikä, vuotta (vaihteluväli)	30 (18–66)	30 (18–59)	30 (18–66)
Naisia, n (%)	132 (58,9)	63 (56,3)	195 (58,0)
Maantieteellinen alue, n (%)			
• Pohjois-Amerikka ja Eurooppa	100 (44,6)	51 (45,5)	151 (44,9)
• Aasia ja Tyynimeri	72 (32,1)	35 (31,3)	107 (31,8)
• Lähi-Itä ja Pohjois-Afrikka	52 (23,2)	26 (23,2)	78 (23,2)
Hb E -beetatalasemia	31 (13,8)	21 (18,8)	52 (15,5)
$\beta^0/\beta^0$ -genotyyppi	68 (30,4)	35 (31,3)	103 (30,7)
Pretransfuusio-Hb, mediaani, g/dl (vaihteluväli) <sup>a</sup>	9,3 (4,5–11,4)	9,2 (5,8–11,7)	9,3 (4,5–11,7)
Transfuusiotäakka 24 vk ajalta, mediaani (vaihteluväli) <sup>b</sup>	14 (6–24)	15 (6–26)	14 (6–26)
Aiempi pernan poisto, n (%)	129 (57,6)	65 (58,0)	194 (57,7)
Kokonaisbilirubiinipitoisuus, keskiarvo, $\mu\text{mol/l}$	35,4	35,9	NA
Maksan rautapitoisuus, mediaani (vaihteluväli), mg/g maksan kuivapainosta	6,14 (0,8–125,0)	5,05 (0,2–53,2)	5,69 (0,2–125,0)
Sydänlihaksen rautapitoisuus, mediaani (vaihteluväli), msec <sup>c</sup>	34,7 (3,0–205,9)	36,3 (6,4–57,5)	35,0 (3,0–205,9)
Seerumin ferritiinipitoisuus, mediaani (vaihteluväli), $\mu\text{g/l}$	1441,3 (88,0–6400,0)	1301,5 (136,0–6400,0)	NA
Rautakelaatiohoito, n (%)	222 (99,6)	109 (100,0)	331 (99,7)

<sup>a</sup>Luvussa on huomioitu kaikki dokumentoidut Hb-mittaukset edeltävän 24 viikon ajalta: data kerättiin historiallisena tietona 12 viikon ajalta + prospektiivisena tietona 12 viikon ajalta ennen tutkimuslääkkeen ensimmäistä annostelua.

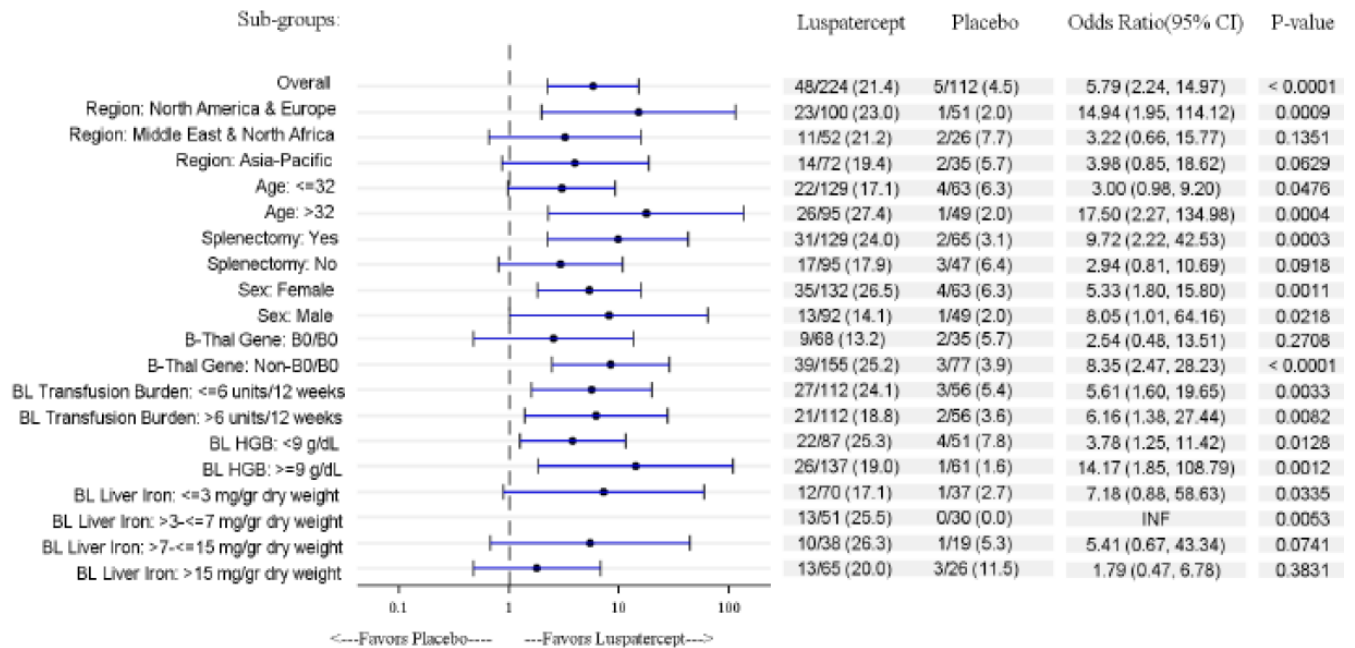
<sup>b</sup>Transfuusiotäakalla tarkoitetaan punasoluyksiköiden kokonaismäärää. Luvussa ovat mukana myös ne punasoluyksiköt, jotka annosteltiin samana päivänä tutkimuslääkkeen aloituksen kanssa.

<sup>c</sup>Sydänlihaksen rautapitoisuutta (iron deposition) arvioitiin T2\*-painotetulla magneettikuvauksella. Arvo >10 msec tarkoittaa minimaalista riskiä sydämen vajaatoiminnalle.

**Hb:** hemoglobiini

Lähde: (5)

**Liite 4.** BELIEVE-tutkimuksen alaryhmäanalyysin tulokset ensisijaisen tulosmuuttujan osalta (transfuusiotaakan pieneneminen  $\geq 33\%$  viikkojen 13 ja 24 välillä, alkutilanteeseen verrattuna).



**BL:** baseline; **B-thal:**  $\beta$ -thalassemia; **CI:** confidence interval; **HGB:** hemmoglobin; **INF:** infinity; **ITT:** intent to treat, **RBC:** red blood cell. Lähde: (7)



Liite 5. Meneillään olevat tutkimukset luspaterseptista beetatalassemian hoidossa.

Tutkimuksen tunniste ja faasi	Populaatio	Tutkimushaarat	N	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy <sup>a</sup>
NCT04143724, faasi IIa	6kk–18v lapset, joilla on säännöllisiä verensiirtoja vaativa beetatalassemia tai hemoglobiini E/β-talassemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Luspatersepti 0,75 mg/kg tai 1,0 mg/kg. Lisäksi potilaat on jaettu kohortteihin iän mukaan (yhteensä 8 eri kohorttia)</li> </ul>	48	<ul style="list-style-type: none"> <li>Annoksen määrittely</li> <li>Farmakokinetiikka (C<sub>max</sub>, AUC)</li> </ul>	12/2021
NCT04064060, faasin IIIb	Pitkän aikavälin turvallisuustutkimus aikuispotilaille, jotka ovat osallistuneet muihin kliinisiin luspaterseptitutkimuksiin. Potilailla voi olla myelodysplastinen syndrooma, beetatalassemia tai myelofibroosi <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Luspatersepti</li> </ul>	665	Turvallisuus	1/2028
NCT03342404, faasi II (BEYOND)	Aikuispotilaat, joilla on ei-transfuusioriippuvainen beetatalassemia tai hemoglobiini E/β-talassemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Luspatersepti</li> <li>Lume</li> </ul>	150	Hb-arvon nousu ≥1,0 g/dl, 12 viikon jaksolla (vk 13–24)	9/2020
NCT02268409, A536-06 faasi II	Jatkotutkimus potilaille, jotka ovat osallistuneet 730 päivän ajan tutkimukseen A536-04 (NCT01749540).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Luspatersepti</li> </ul>	51	Turvallisuus	6/2020 (completed)

<sup>a</sup>ensisijaisen tulosmuuttujan osalta

<sup>b</sup>myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis

Lähde: Clinical Trials -tietokanta

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. A small pink horizontal bar is positioned above the letter 'i'.

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

ISBN 978-952-7299-11-1