

Hyväksytty Palkon kokouksessa 23.4.2021

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

**Luspatersepti punasolusirroista riippuvaisen anemian
hoidossa beetatalassemiaa sairastavilla aikuisilla**

Luspatersepti ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan punasolusirroista riippuvaisen anemian hoidossa beetatalassemiaa sairastavilla aikuisilla.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan luspatersepti-hoidon vaikuttavuus on vähäinen ja kustannukset siihen nähden kohtuuttomat.

Sisällys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä	1
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan	2
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi	2
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	3
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	4
8	Johtopäätökset	4
9	Yhteenveto suosituksesta.....	5
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	5
11	Suosituksen valmisteluun osallistuneet	5
12	Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet.....	6
13	Suosituksen valmistelun vaiheet	7
14	Viitteet	7

Palkon suosituksista

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveyspalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveydenhuollon menetelmä terveydenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveysongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suosituksot perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveydenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveydenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveydenhuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Suositus koskee beetatalassemiaan liittyvän anemian hoitoa luspaterseptillä aikuispotilailla, jotka tarvitsevat säännöllisiä punasolusiirtoja. Suositus perustuu Fimean arviointikoosteeseen¹.

2 Terveysongelma

Beetatalasemia on periytyvä harvinaissairaus, jota esiintyy erityisesti Välimeren ja Lähi-Idän alueella sekä Etelä-Aasiassa. Suomessa se on harvinainen. Beetatalasemia aiheuttaa anemiaa, johon liittyviä oireita ovat väsymys, hengästyminen, luustomuutokset ja lasten kasvuhäiriöt. Osa beetatalassemiaa sairastavista tarvitsee säännöllisiä punasolusiirtoja eli transfuusioita. Säännölliset punasolusiirrot voivat aiheuttaa epänormaalin suuria rautapitoisuuksia veressä ja kehon eri elimissä. Tämä voi olla haitallista ajan myötä.

Punasolusiirroista riippuvaisia beetatalassemiapotilaita arvioidaan olevan Suomessa noin 15 ja luspatersepti-hoitoon soveltuvia potilaita noin viisi.

3 Arvioitava menetelmä

Luspatersepti on tarkoitettu punasolusiirroista riippuvaisen anemian hoitoon beetatalassemiaa sairastavilla aikuispotilailla. Se sai myyntiluvan Euroopassa kesäkuussa 2020. Luspatersepti säätelee punasolujen kypsymistä. Se estää punasolujen kypsymistä hidastavien Smad2- ja Smad3-proteiinien signaalinvälitysreittien toimintaa. Smad2- ja Smad3-signaalinvälitysreittien katkaiseminen lisää punasolujen tuotantoa ja mahdollistaa niiden normaalin kehittymisen. Hoidon tavoitteena on vähentää punasolusiirtojen tarvetta ja pienentää raudan kertymistä elimistöön eli ns. rautakuormaa. Lisäksi lääkkeellä on käyttöaihe myelodysplastiseen oireyhtymään liittyvän anemian hoitoon.

Luspaterseptia annostellaan ihonalaisena injektiona kolmen viikon välein. Hoito tulee lopettaa, mikäli punasolujen tarve ei vähene enimmäisannoksella toteutetun 9 viikon hoidon jälkeen.

¹ Härkönen U, Kiviniemi V. Luspatersepti transfusioriippuvaisen anemian hoidossa beetatalassemiaa sairastavilla aikuisilla. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2020. ISSN 1799-7143.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Osa beetatalassemia potilaista tarvitsee anemian hoitoon säännöllisiä punasolusiirtoja. Punasoluja annostellaan useimmiten 3-4 viikon välein, 2-3 yksikköä kerrallaan. Punasolusiirtojen seurauksena elimistöön kertyy ylimääräistä rautaa, joka kasaantuu mm. sydämeen, maksaan ja endokriinisiin elimiin. Tämän rautakuorman hillitsemiseksi potilaat tarvitsevat rautaa elimistöä poistavaa rautakelaatiohoitoa, joka voidaan toteuttaa suun kautta otettavilla valmisteilla tai yön yli kestäväenä infuusiona ihon alle, 5-7 yönä viikossa.

Ainoa beetatalassemian parantava hoito on toiselta henkilöltä saatu (allogeeninen) kantasolusiirto, mutta ongelmana on sopivan luovuttajan löytyminen. Kantasolusiirto tehdään yleensä ennen aikuisikää. Mahdollinen tulossa oleva hoito on betibeglogeeniautotemseeli geeniterapiahoito (Zynteglo[®]). Tämä hoito ei ole toistaiseksi saatavilla Suomessa tai muissa Pohjoismaissa.

Tässä suosituksessa luspaterseptia verrataan punasolusiirtoihin ja niihin liittyviin rautakelaatiohoitoihin.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Luspaterseptin näyttö vaikuttavuudesta perustuu pääasiassa lumekontrolloituun kaksoissokkoutettuun faasin III BELIEVE-tutkimukseen ([NCT02604433](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02604433)), johon otettiin mukaan aikuispotilaita, jotka olivat satunnaistamista edeltävän 24 viikon aikana saaneet säännöllisiä punasolusiirtoja (6–20 yksikköä) beetatalassemian tai hemoglobiini E –beetatalassemian vuoksi. Potilaat satunnaistettiin luspaterseptiryhmään (n=224) ja lumeryhmään (n=112). He saivat 3 viikon välein luspaterseptia tai lumetta (suolaliuos), sekä tarpeen mukaan punasolusiirtoja ja rautakelaatiohoitoa. Hoidon kesto oli vähintään 48 viikkoa. Raportointihetkellä 11.5.2018 seuranta-ajan mediaani oli 13 kuukautta. Tutkimuksen seuranta jatkettiin viikon 48 jälkeen purkamalla sokkoutus ja lumehoitoa saaneiden oli mahdollisuus siirtyä käyttämään luspaterseptia. Pidemmän aikavälin seuranta ulottuu viikolle 120 saakka (aineiston viimeisin katkaisuhetki 1.7. 2019). Näitä alustavia tuloksia on raportoitu kongressiabstrakteina. Tulokset eivät sisällä vertailuryhmää, eikä tuloksia ole vertaisarvioitu.

Ensisijainen tulosmuuttuja oli niiden potilaiden osuus, joilla punasoluyksiköiden kokonaismäärä väheni ainakin 33 % viikkojen 13–24 aikana, ja joilla siirrettyjen punasoluyksiköiden määrä väheni vähintään kaksi yksikköä alkutilanteeseen verrattuna. Luspaterseptiryhmän potilaista 21 % ja lumeryhmän potilaista 4 % saavutti tämän hoitovasteen. Siirrettyjen punasoluyksiköiden määrä väheni luspaterseptiryhmässä

Suositus

STM051:00/2020
VN/24263/2020

keskimäärin 5,8 yksikköä lumeryhmään verrattuna (noin 24 vs. 30 yksikköä) viikkojen 1–48 aikana.

Punasolusiirtojen määrä väheni jonkin verran myös jatkoseurannan aikana.

48 viikon seurannassa seerumin keskimääräinen ferritiinipitoisuus pieneni luspaterseptiryhmässä tilastollisesti enemmän kuin lumeryhmässä, mutta kummassakin ryhmässä ferritiinipitoisuus oli edelleen yli 1000 µg/l, mitä yleensä pidetään raja-arvona rautakelaatiohoidon tarpeelle. Rautakelaatiohoidon tarpeessa ei siis ollut eroja ryhmien välillä. Alustavissa seurantatuloksissa rautakelaatiohoidon annoksissa todettiin luspaterseptiryhmässä pienentymistä hoidon edetessä noin kahden vuoden (viikon 97-108) hoidon jälkeen (Hermine ym. 2020).

Maksan – ja sydänlihaksen rautapitoisuuksien muutoksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja ryhmien välillä, joskin sydänlihaksen rautapitoisuuden muutos oli tilastollisesti merkitsevä luspaterseptiryhmän eduksi.

Potilaiden elämänlaatu säilyi hyvällä tasolla, mitä se oli ollut jo tutkimuksen alkutilanteessa, eikä ryhmien välillä ollut eroja.

Yleisimpiä raportoituja haittatapahtumia, joita luspaterseptiryhmässä esiintyi enemmän 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%). Luspaterseptiä saaneilla potilailla ilmeni enemmän vakavia haittatapahtumia kuin lumeryhmässä (15 % vs. 6 %). Myös hoidon lopettaminen haittatapahtuman vuoksi oli yleisempää luspaterseptiryhmän potilailla (5 % vs. 1 %). Yleisimmät lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat olivat nivelkipu ja luustokipu.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Kustannusten laskemisessa on huomioitu lääkkeen tukkumyyntihinta sekä annostelukustannukset. Yhden luspatersepti-annoksen hinta on 4491 euroa (kun potilaan paino on 51-75 kg, ja annos 1mg/kg), mutta annoksen hinta voi vaihdella 2994 ja 7485 euron välillä, riippuen potilaan painosta ja kerta-annoksen suuruudesta. Yhden potilaan luspatersepti-hoidon vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat keskimäärin noin 84 000 euroa.

Punasolusiirtohoidon vuosikustannus ovat keskimäärin 5015 euroa potilasta kohden, kun potilas saa 2-3 punasoluyksikköä 3-4 viikon välein. Luspatersepti-hoidossa säästyy punasoluvalmisteiden kustannuksia keskimäärin vain 800 euroa vuodessa (6 punasoluyksikköä).

Suositus

STM051:00/2020

VN/24263/2020

Fimean arvioinnissa ei huomioitu mahdollisia säästöjä rautakelaatiohoidon kustannuksissa, koska ei ole riittävästi tutkimusnäyttöä siitä, että luspatersepti vähentäisi rautakelaatiohoidon tarvetta.

Rautakelaatiohoidon kustannukset aikuispotilaalla ovat arviolta 6 000-23 000 euroa vuosittain.

Hoitoon soveltuvia potilaita olisi Suomessa vuosittain arviolta viisi, jolloin hoidon vuotuinen budjettivaikutus lääke- ja annostelukustannuksineen olisi noin 0,4 miljoonaa euroa.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Luspatersepti-hoitoon ei liity merkittäviä eettisiä näkökohtia, jotka pitäisi huomioida. Hoito on kuitenkin kallis ja tutkimusnäyttö epävarmaa mm. seuranta-ajan lyhyden takia.

Tutkimustulokset eivät ole täysin siirrettävissä Suomeen, koska tutkimuksessa verensiirtojen aikaväli ja punasoluyksiköiden määrä vaihtelivat joustavasti potilaan yksilöllisen kynnyksarvon mukaan.

Punasolusiirtojen vähentäminen Suomessa tapahtuisi niin, että punasoluvalmistetta annettaisiin käytökerralla vähemmän ja punasolusiirtojen aikaväli pysyisi säännöllisenä.

8 Johtopäätökset

Palkon näkemyksen mukaan luspatersepti-hoidon vaikuttavuus anemian hoidossa beetatalassemiaa sairastavilla aikuisilla on vähäinen. Hoito vähensi tutkimustulosten mukaan punasolusiirtojen määrää jonkin verran, mutta neljä viidestä potilaasta ei saavuttanut hoitovastetta. Hoitovasteen säilymisestä, vaikutuksista rautakuormaan tai rautakelaatiohoidon tarpeeseen ei ole vielä riittävästi tietoa.

BELIEVE-tutkimuksen päätulokset on raportoitu ajankohdasta 11.5.2018 jolloin seuranta-ajan mediaani oli vain 13 kuukautta. Sökkouttamisen purun jälkeen tuloksia on raportoitu viikolle 120 asti, mutta näiden alustavien tulosten merkittävyyttä ei ole mahdollista arvioida. Tutkimuksen osallistuneet olivat pääsääntöisesti hyväkuntoisia nuoria aikuisia, yli 50-vuotiaita oli vain 7 % ja maksa- ja munuaissairaat oli poissuljettu. Osallistuneiden elämänlaatu oli jo alkuvaiheessa hyvällä tasolla, eikä siinä todettu parantumista tutkimuksen aikana.

Raudan kertymisen vähentäminen elimistössä on erityisen tärkeää niillä potilailla, joilla on suuri rautakuorma huolimatta rautakelaatiolääkityksen käytöstä enimmäisannoksilla. He hyötyisivät pienestäkin rautakuorman vähenemisestä. Luspatersepti-hoidon vaikutus punasolusiirtojen tarpeeseen ei kuitenkaan ollut tutkimuksessa parempi potilailla, joilla rautakuorma oli suuri.

Suositus

STM051:00/2020
VN/24263/2020

Luspaterseptilääkitystä saaneilla ilmeni enemmän vakavia haattatapahtumia kuin lumeryhmässä. Myös hoidon lopettaminen haattatapahtuman vuoksi oli luspaterseptiryhmässä yleisempää.

Palkon näkemyksen mukaan luspatersepti-hoito on kallis hoito, kun huomioidaan sen vähäinen kliininen vaikuttavuus. Kustannusten arviointiin liittyy useita epävarmuustekijöitä, ja luspatersepti-annoksen hinta voi vaihdella potilaan painon ja kerta-annoksen suuruuden mukaan. Tällä hetkellä ei pystytä arvioimaan luspatersepti-hoidon keskimääräistä kestoä. Periaatteessa on mahdollista, että hoito jatkuu jopa vuosikymmeniä. Hoidon budjettivaikutus olisi tällä hetkellä pieni, koska arviolta viisi potilasta vuosittain soveltuisi hoitoon.

9 Yhteenveto suosituksesta

Luspatersepti ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan punasolusirroista riippuvaisen anemian hoidossa beetatalassemiaa sairastavilla aikuisilla.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan luspatersepti-hoidon vaikuttavuus on vähäinen ja kustannukset siihen nähden kohtuuttomat.

10 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Tietoa tarvitaan hoitovasteen säilymisestä sekä vaikutuksista rautakuormaan ja rautakelaatiohoitojen tarpeeseen pitkällä aikavälillä. BELIEVE-tutkimus on jatkunut viikon 48 jälkeen ilman vertailuryhmää ja seurannan lopullisten tulosten odotetaan valmistuvan kesäkuussa 2025. Lisäksi meneillään on neljä tutkimusta, mutta niiden tutkimusasetelmat ja –populaatiot ovat erilaiset. Faasin II A536-06 (NCT02268409) on viisi vuotta kestävä jatkotutkimus A536-04 annosmääritystutkimukseen. Tiedonkeruu päättyi kesällä 2020, eikä lopullisia tuloksia ole vielä julkaistu.

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 14.8.2020–30.6.2023) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Professori, tutkimus- ja arviointiyli lääkäri Miia Turpeinen, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Suositus

STM051:00/2020
VN/24263/2020

Jäsenet:

Ylilääkäri Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala

Lääkintöneuvos, Sirkku Jyrkkiö, Sosiaali- ja terveysministeriö

Linjajohtaja, infektioaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala (ei osallistunut tämän suosituksen valmisteluun)

Lääketieteellinen johtaja Vesa Kataja, KaikuHealth

Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM

Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

Asiantuntija:

Ylilääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet Palkon sihteeristön erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisena sihteerinä syöpätautien erikoislääkäri Katariina Klintrup.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Suosituksen hyväksymiseen Palkon kokouksessa 24.3.2021 osallistuivat: Annakaisa Iivari (varapuheenjohtaja) sosiaali- ja terveysministeriö; Juha Auvinen, Oulun yliopisto; Tuula Kock, Suomen Kuntaliitto; Ismo Linnosmaa, Itä-Suomen yliopisto; Mirva Lohiniva-Kerkelä, Lapin yliopisto; Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri; Anu Maksimow, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri; Marja Pöllänen, Turun yliopisto; Kaisa Riala, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto; Miia Turpeinen, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri ja Katri Vehviläinen-Julkunen, Itä-Suomen yliopisto.

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

Lokakuu 2020 Fimean arviointiraportin julkaisu

16.11.2020 suositusluonnoksen lääkejaoston käsittely

14.12.2020 suosituksen 2. lääkejaostossa

16.12.2020 suositusluonnoksen hyväksyminen Palveluvalikoimaneuvostossa vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi

17.12.2020-15.1.2021 suositus kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa

18.1.2021 otakantaa-palvelusta tulleiden kommenttien käsittely lääkejaostossa

15.2. 2021 suositusluonnoksen käsittely lääkejaostossa

24.3. 2021 suosituksen hyväksyminen Palveluvalikoimaneuvostossa

14 Viitteet

Hermine O, Cappellini MD, Taher AT, et al. [Longitudinal effect of luspatercept treatment on iron overload and iron chelation therapy in adult patients with \$\beta\$ -thalassemia in the BELIEVE trial](#). Poster presentation presented at, 62nd Annual Meeting & Exposition of the American Society of Hematology (ASH); December 5-8, 2020; Virtual Meeting.

Härkönen U, Kiviniemi V. [Luspatersepti transfuusiorippuvaisen anemian hoidossa beetatalassemiaa sairastavilla aikuisilla](#). Fimea kehittää, arvioi ja informoi julkaisusarja 4/2020.

Reblozyl. [Valmisteyhteenveto](#).