Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio ja perusteet neuvostolle suosituksen antamiseksi

**Aihe: sebelipaasi alfa lysosomaalisen happaman lipaasin puutoksen hoidossa**

Sisällys

[1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen 1](#_Toc506889666)

[2. Aiheen määrittely ja rajaus 1](#_Toc506889667)

[2.1. Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu 1](#_Toc506889668)

[3. Terveysongelman vakavuus 1](#_Toc506889669)

[4. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset 1](#_Toc506889670)

[4.1. Selvitys/Fimean arviointiraportti tms 1](#_Toc506889671)

[4.2. Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset 1](#_Toc506889672)

[4.3. Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset 1](#_Toc506889673)

[5. Intervention sisällöstä 1](#_Toc506889674)

[6. Vaihtoehdot interventiolle 1](#_Toc506889675)

[7. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys 2](#_Toc506889676)

[8. Intervention vaikuttavuus 2](#_Toc506889677)

[9. Intervention turvallisuus 2](#_Toc506889678)

[10. Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset 2](#_Toc506889679)

[11. Intervention kustannusvaikuttavuus 2](#_Toc506889680)

[12. Eettinen tarkastelu 2](#_Toc506889681)

[12.1. Terveysongelman vakavuus 3](#_Toc506889682)

[12.2. Intervention vaikuttavuus 3](#_Toc506889683)

[12.3. Intervention turvallisuus 3](#_Toc506889684)

[12.4. Intervention kustannukset ja kustannusvaikuttavuus 4](#_Toc506889685)

[13. Intervention kohdentaminen ja poikkeaminen palveluvalikoimasta 4](#_Toc506889686)

[14. Lisänäytön kerääminen 4](#_Toc506889687)

[15. Suosituksen vaikutusten seuranta 4](#_Toc506889688)

[16. Johtopäätökset 4](#_Toc506889689)

[16.1. Johtopäätös edellä todetun perusteella 6](#_Toc506889690)

[Liite 1. Suosituksen valmistelun vaiheet 6](#_Toc506889691)

[Liite 2. Lähteet 6](#_Toc506889692)

## Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen

Palkon lääkejaosto ehdotti suosituksen laatimista sebelipaasi alfan käytöstä lysosomaalisen happaman lipaasin puutoksen hoidossa. Vaikka sairaus on harvinainen, lääke on uusi ja erittäin kallis. Alueellisen yhdenvertaisuuden varmistamiseksi suositus olisi tarpeen. Palkon pääsihteeri päätti suositusvalmistelun aloittamisesta.

## Aiheen määrittely ja rajaus

### Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu

#### Terveysongelma

Lysosomaalisen happaman lipaasin puutos, joka on LIPA-geenin mutaatiosta johtuva rasva-aineenvaihdunnan häiriö.

#### Interventio

Sebelipaasi alfa on valmisteyhteenvedon mukaan tarkoitettu pitkäaikaiseen entsyymikorvaushoitoon kaiken ikäisille lysosomaalisen happaman lipaasin puutosta sairastaville potilaille. Sebelipaasi alfa annostellaan laskimonsisäisenä infuusiona. Lääke on saanut Euroopan komission myöntämän myyntiluvan elokuussa 2015.

## Terveysongelman vakavuus

Lysosomaalisen happaman lipaasin puutos on LIPA-geenin mutaatiosta johtuva rasva-aineenvaihdunnan häiriö, joka johtaa siihen, että kolesterolin aineenvaihduntatuotteita kertyy lysosomeihin aiheuttaen elinvaurioita muun muassa maksaan, sydämeen ja verisuonten seinämiin. Kyseessä on harvinaissairaus, josta tunnetaan kaksi erilaista muotoa: yleensä jo ensimmäisten elinviikkojen aikana ilmenevä ja nopeasti etenevä ja kuolemaan johtava infantile-onset-tautimuoto (Wolmanin tauti) sekä myöhemmin ilmenevä lievempi later-onset-tautimuoto (CESD, kolesteryyliesterien kertymä –sairaus).

Infantile-onset-tautimuoto

Infantile-onset-tautimuoto johtaa hoitamattomana kuolemaan yleensä ennen yhden vuoden ikää. Se ilmenee usein jo ensimmäisten elinviikkojen aikana, ja tyypillisiä oireita ovat esimerkiksi oksentelu, rasvaripuli sekä maksan ja/tai pernan suurentuminen. Noin puolella potilaista lisämunuaisiin kertyy kal-siumia. Rasva-aineita voi kerrostua ruoansulatuskanavan seinämiin, mikä aiheuttaa aliravitsemusta ja laihtumista. Myös kasvun hidastuminen on tyypillistä infantile-onset-tautimuotoa sairastavilla potilailla. Aliravitsemus sekä maksan ja lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta johtavat yleensä kuolemaan ennen yhden vuoden ikää.

Later-onset -tautimuoto

Later-onset -tautimuodossa elinajanodote voi parhaimmillaan olla normaali, mutta oirekuva, taudin vaikeusaste ja ennuste vaihtelevat yksilöiden välillä. Tämä tautimuoto voi ilmetä lapsuusiällä samankaltaisin oirein kuin infantile-onset-tauti, mutta diagnoosin jäljille voidaan päästä vasta aikuisiällä esimerkiksi selviteltäessä kohonneita maksa-arvoja tai hyperkolesterolemiaa. Erilaiset maksasairaudet kuten rasvamaksa, fibroosi tai kirroosi ovat tavanomaisia näillä potilailla. Maksan, pernan tai lisämunuaisten suurenemista voi ilmetä jo vuosia ennen diagnoosia. Valtimonkovettumatauti (ateroskleroosi) eri muodoissaan ja siihen liittyvät komplikaatiot (esimerkiksi aivoverenkierron häiriöt) voivat aiheuttaa merkittävää sairastavuutta.

Sairauden oireita ja ennustetta kuvataan tarkemmin Fimean arviointikoosteen luvussa 1.

## Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset

### Selvitys/Fimean arviointiraportti tms

 Fimea on Palkon pyynnöstä laatinut arviointikoosteen ”Sebelipaasi alfa lysosomaalisen happaman lipaasin puutoksen hoidossa” (Fimea 2018). Tässä muistiossa on lähteenä käytetty koosteen tietoja, ellei toisin ole maninittu.

### Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Ei ole julkaistu.

### Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Tiedossa ei ole, että lysosomaattisen happaman lipaasin puutoksen hoidosta olisi julkaistu hoitosuosituksia ulkomailla.

Vaikka sebelipaasi alfalla on ollut myyntilupa Euroopassa yli 2 vuotta, siihen liittyviä HTA-arviointeja on julkaistu vain vähän. Siksi Fimea keräsi tietoa lääkkeen käyttöön ja korvattavuuteen liittyvistä suosituksista sähköpostikyselyllä. Kysely lähetettiin EUnetHTA-verkoston kautta 38 organisaatiolle 25 eri maahan joulukuussa 2017. Määräaikaan mennessä vastaus saatiin 9 maasta.

Joidenkin kyselyyn vastaamattomien maiden osalta tietoja täydennettiin etsimällä HTA-raportteja kyseisten maiden arviointiyksiköiden verkkosivuilta. Joidenkin kyselyyn vastanneiden maiden osalta tietoja täydennettiin jälkikäteen, koska niiden arviointiraportit julkaistiin myöhemmin.

Espanjassa ja Saksassa on päätetty, että sebelipaasi alfa -hoito kuuluu lakisääteisen sairausvakuutuksen korvattavuuden piiriin sekä infantile- että later-onset-taudin hoidossa. Italiassa hoito korvataan infantile- mutta ei later-onset-potilaille. Monissa maissa päätös sebelipaasi alfan korvattavuudesta tai käyttöönotosta on ollut kokonaisuudessaan kielteinen tai arviointia ei ole tehty lainkaan.

Tarkemmat tiedot vastauksista on koottu Fimean arviointikoosteen lukuun 2.3.

## Intervention sisällöstä

Sebelipaasi alfa on yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen lysosomaalinen hapan lipaasi (rhLAL). Se pienentää haitallisten LDL- ja non-HDL-kolesterolin sekä triglyseridien pitoisuutta ja suurentaa elimistön kannalta suotuisan HDL-kolesterolin pitoisuutta eli parantaa veren rasva-arvotasapainoa/parantaa rasva-aineenvaihdunnan häiriötä.

Sebelipaasi alfa on tarkoitettu pitkäaikaiseen entsyymikorvaushoitoon kaiken ikäisille lysosomaalisen happaman lipaasin puutosta sairastaville potilaille (valmisteyhteenveto). Sebelipaasi alfa annostellaan sairaalaolosuhteissa laskimonsisäisenä infuusiona seuraavasti:

* Suositeltu aloitusannos vauvoille (< 6 kuukauden ikäisille), joilla on nopeasti etenevä lysosomaalisen happamen lipaasin puutos, on 1 mg/kg kerran viikossa. Kliinisen vasteen mukaan on harkittava annoksen suurentamista 3 mg:aan/kg kerran viikossa annettuna.
* Suositeltu annos lapsille ja aikuisille, joilla ei ole nopeasti etenevää lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta ennen 6 kuukauden ikää, on 1 mg/kg joka toinen viikko.

## Vaihtoehdot interventiolle

Entsyymikorvaushoito sebelipaasi alfa on toistaiseksi ainoa syyn mukainen hoito sekä infantile- että later-onset-tautimuotoa sairastaville potilaille. Kolesterolin kertymisen aiheuttamia elinmuutoksia, etenkään maksavauriota, ei ole tehokkaasti voitu estää statiineilla. Maksansiirtoja on tehty niille aikuispotilaille, joilla sairaus on aiheuttanut pitkälle edenneen maksavaurion. (Arvonen ym 2017)

Infantile-onset-tautimuodossa muu hoito koostuu lähinnä oireiden lievittämisestä, mutta elinajanodotteeseen vaikuttavaa hoitoa ei ole. Ravitsemuksesta huolehditaan tarvittaessa parenteraalisesti (suonensisäisesti). Lisämunuaisen vajaatoimintaan voidaan tarvittaessa harkita kortikosteroidi- tai mineralokortikoidi-korvaushoitoa.

Later-onset-tautimuodossa hoidon painopiste on korkeiden kolesteroliarvojen (hyperkolesterolemia) hoidossa ja sydän- ja verenkiertoelimistöön liittyvien riskitekijöiden vähentämisessä. Ravitsemusneuvonnasta voi olla apua aikuisille, jotka kärsivät painon alenemasta, tai lapsipotilaille, jotka eivät kasva ikäkohtaisten kasvuodotusten mukaisesti. Maksansiirto mainitaan lääketieteellisessä kirjallisuudessa hoitovaihtoehtona potilaille, joilla on maksakirroosi tai maksan vajaatoiminta.

## Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys

Lysosomaalisen happaman lipaasin puutosta sairastavien potilaiden määrää ei tunneta tarkasti. Jos Saksassa arvioidut potilasmäärät suhteutetaan Suomen väkilukuun, se tarkoittaisi noin yhtä uutta infantile-onset-potilasta joka kolmas vuosi. Hoidon kohderyhmään kuuluvia later-onset-potilaita olisi Suomessa arviolta 2–56.

Infantile- ja later-onset-tautimuotojen kokonaisesiintyvyydeksi on muissa lähteissä arvioitu 1:40 000–1:300 000. Suomen väkilukuun suhteutettuna tämä tarkoittaisi 18–138 potilasta. Todellisuudessa diagnosoituja potilaita lienee kuitenkin vähemmän, sillä later-onset-muotoa ei sen lieväoireisuuden ja harvinaisuuden vuoksi useinkaan diagnosoida.

Tukkumyyntirekisterin mukaan Suomessa ei ole myyty yhtään pakkausta sebelipaasi alfaa vuoden 2017 loppuun mennessä. Kaikki sairaalassa käytetyt lääkkeet eivät kuitenkaan välttämättä näy tukkumyyntitilastoissa.

## Intervention vaikuttavuus

Kysymyksessä on elinikäinen hoito, joka ei paranna itse sairautta. Hoito korvaa osittain sebelipaasi alfa–entsyymin puutosta.

Infantile-onset-tautimuoto

Tutkimusnäyttö sebelipaasi alfan vaikutuksista infantile-onset-taudin hoidossa perustuu pääasiassa yhteen yksihaaraiseen ja potilasmäärältään pieneen (n = 9) VITAL-tutkimukseen. Fimean koosteessa kuvattujen tulosten perusteella vähintään kahden vuoden iän saavutti suurempi osa potilaista kuin historialliseen vertailukohorttiin kuuluneista potilaista. Koosteen julkaisemisen jälkeen on julkaistu VITAL-tutkimuksesta alustavia uusia, toistaiseksi vertaisarvioimattomia tuloksia kolmen vuoden seurannasta, jossa tulokset olivat saman suuntaisia (Jones ym. 2018).

VITAL-tutkimuksessa huomattava osa sebelipaasi alfaa saaneista potilaista (44 %, n = 4/9) kuoli kahden vuoden ikään mennessä. Kuolleilla potilailla on raportoitu ilmenneen liitännäissairauksia, ja historiallisen vertailututkimuksen mukaan varhainen kasvun hidastuminen voi olla nopeaa taudin etenemistä sekä suurentunutta kuoleman riskiä ennustava tekijä. VITAL-tutkimuksen sisäänottokriteerinä oli kasvun hidastuminen, joten toistaiseksi tämän tutkimuksen perusteella ei tiedetä, miten voitaisiin tunnistaa ne potilaat, jotka parhaiten hyötyvät hoidosta.

Later-onset-tautimuoto

Later-onset-tautimuotoa sairastavien potilaiden hoidossa sebelipaasi alfan vaikutuksia on verrattu lumeeseen ARISE-tutkimuksessa (n = 66). Tutkimusnäyttö on lumeeseen verrattuna suotuisaa, mutta se perustuu vain korvikelopputuloksiin (esim. laboratorioarvot, kuvantamislöydökset). Ei ole tutkimusnäyttöä siitä, miten hoito vaikuttaa potilaiden elossaoloaikaan tai maksa-, sydän- ja verisuonisairauksien ilmentymiseen. Tällaista tutkimusnäyttöä ei tiettävästi ole tulossakaan.

Sebelipaasi alfan vaikuttavutta on kuvattu tarkemmin Fimean arviointikoosteen luvuissa 3.3-3.5.

## Intervention turvallisuus

Sebelipaasi alfa -hoidon turvallisuuden arviointi on haasteellista erityisesti infantile-onset-tautimuodon osalta, koska hoitoa saaneita potilaita on toistaiseksi hyvin vähän.

Euroopan lääkevirasto (EMA) on arvioinut sebelipaasi alfa -hoidon turvallisuutta kuuden tutkimuksen yhdistetyssä aineistossa. Aineisto koostui 106 potilaasta, joista oli käytettävissä tiedot vähintään 120 hoitopäivän ajalta (D120 safety update). Yhdistetyn aineiston potilaista 84 % (n = 89/106) koki vähintään yhden haittavaikutuksen, mutta vain 29 % (n = 31/106) koki haittavaikutuksen, jonka katsottiin liittyvän hoitoon (treament related). Kuolemantapauksia oli kuusi, mutta yksikään niistä ei todennäköisesti liittynyt sebelipaasi alfa -hoitoon.

Yliherkkyysreaktioita sekä lääkkeeseen liittyviä vasta-aineita ilmeni enemmän alle 2-vuotiailla nopeasti etenevää tautimuotoa sairastavilla potilailla kuin later-onset-potilailla.

Seuranta-ajat ovat tutkimuksissa ollet lyhyitä ja pitkäaikaisvaikutuksia eliniän pituisessa hoidossaei tunneta.

Sebelipaasi alfa -hoidon turvallisuutta on kuvattu tarkemmin Fimean arviointikoosteen luvussa 3.6.

##  Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset

Sebelipaasi alfa -hoito on erittäin kallista ja potilaan eliniän kestävää. Infantile-onset-taudin hoidossa yhden potilaan vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat nykyisin listahinnoin noin 0,5–1,4 miljoonaa euroa, jos potilaan paino on enintään 20 kg. Lääkehoito jatkuu potilaan koko eliniän, jolloin kokonaiskustannukset voivat nousta useisiin kymmeniin miljooniin euroihin.

Lääkekustannukset vaihtelevat potilaan painon mukaan. Later-onset-taudin hoidossa vuosittaiset potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat vastaavasti noin 0,2 miljoonaa euroa, jos potilaan paino on enintään 20 kiloa ja 0,9 miljoonaa euroa, jos potilaan paino on enintään 80 kg. Huomattava potilaskohtainen kustannusten vaihtelu johtuu potilaan painosta, kerta-annoksen suuruudesta (1–3 mg/kg) sekä annostelutiheydestä (1–2 viikkoa). Later-onset-tautimuotoa sairastavien henkilöiden lukumääräksi Fimea arvioi 2–56 henkilöä.

Kustannukset on laskettu lääkkeen listahinnoin, eikä mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia lääkkeen hinnassa ole huomioitu.

Sebelipaasi alfaa on saatavilla vain 20 mg:n pakkauksessa, ja siksi lääkehävikin osuus kustannuksista voi joissakin tilanteissa olla merkittävän suuri, hyvin pienillä potilailla jopa yli 50 %. Mikäli sebelipaasi alfaa olisi saatavilla pienemmissä pakkauksissa, hävikin määrä voisi olla vähäisempi ja siten myös hoidon kokonaiskustannukset voisivat olla alhaisemmat.

Sebelipaasi alfa annostellaan laskimoon aluksi noin 2 tuntia kestävänä infuusiona sairaalassa, ja 1 tunnin kestoista infuusiota voidaan harkita, kun potilaan sietokyky on varmistettu (valmisteyhteenveto). Fimean laskelmassa yhden infuusion annostelukustannukseksi oletettiin 275,80 euroa. Tämän hinta-arvion mukaan yhden potilaan vuosittaiset annostelukustannukset ovat viikoittain toistuvassa hoidossa noin 14 000 euroa ja kahden viikon välein toistuvassa hoidossa noin 7 000 euroa.

Fimean arvion mukaan Suomessa mahdollisesti syntyisi yksi infantile-onset-tautimuotoa sairastava lapsi noin kolmen vuoden välein. Koska näitä potilaita on vähän ja heidän määränsä vaihtelee vuosittain ja alueittain, lääkkeen käytöstä terveydenhuollolle aiheutuvien kokonaisbudjettivaikutusten arviointi ei ole tarkoituksenmukaista, koska kustannusten vaihtelu tulisi olemaan suuri.

Later-onset-muodon kokonaisbudjettivaikutusten arviointi on vaikeaa, koska Fimean arvion mukaan potilaita voisi olla 2-56 ja hoidon hinta 0,2-0,9 miljoonaa euroa vuodessa. Kokonaisbudjettivaikutuksen vaihteluväli näillä tiedoilla olisi 0,4-50,4 miljoonaa euroa vuodessa riippuen potilaiden määrästä, heidän painostaan ja lääkehävikin määrästä. Suuren vaihteluvälin takia ei ole mahdollista esittää tarkempaa arviota later-onset-muodon kokonaisbudjettivaikutuksesta.

Kustannuksia ja budjettivaikutuksia kuvataan tarkemmin Fimean arviointikoosteen luvussa 4.

## Intervention kustannusvaikuttavuus

Fimean arvioinnissa ei erikseen tarkasteltu sebelipaasi alfa -hoidon kustannusvaikuttavuutta. Infantile-onset tautimuodon osalta hoitoa ei sen listahinnalla voida Fimean näkemyksen mukaan uskottavasti osoittaa kustannusvaikuttavaksi.

Later-onset-tautimuodossa hoidon vaikutuksia elossaoloaikaan tai liitännäissairauksien ilmentymiseen ei tunneta. Selkeitä vaikutuksia elämänlaatuun ei ole osoitettu, joten suhteessa näyttöön liittyviin rajoituksiin sebelipaasi alfan hinta on Fimean mukaan täysin kohtuuton.

Palkon tiedossa ei ole, että muissa maissa olisi toistaiseksi julkaistu taloudellisia arviointeja sebelipaasi alfasta. Kanadassa ja Irlannissa arvioinnit ovat työn alla ja ne huomioidaan tässä suosituksessa, mikäli ne julkaistaan ennen suosituksen lopullista hyväksymistä.

Kanada: https://www.cadth.ca/sebelipase-alfa

Irlanti: http://www.ncpe.ie/drugs/sebelipase-alfa-kanuma/

##  Eettinen tarkastelu

Ihmisarvo ja itsemääräämisoikeus

Lysomaattisen happaman lipaasin puutos on geenimutaation aiheuttama sairaus, jonka syntyyn potilas ei voi vaikuttaa omilla valinnoillaan. Siihen ei ole geenivirhettä parantavaa hoitoa.

Infantile-onset-tautimuoto todetaan pienillä lapsilla. Osalla potilaista sebelipaasi alfa-hoito saattaa pidentää elinikää ja vaikuttaa toimintakykyyn ja avun tarpeeseen.

Eri hoitovaihtoehtoja on punnittava myös elämän pidentymisen ja kärsimyksen pitkittymisen näkökulmasta. Pienet lapset eivät kykene ilmaisemaan omaa tahtoaan ja osallistumaan itseään koskevaan päätöksentekoon. Hoitopäätös tulee tehdä yhdessä vanhempien kanssa. Vanhemmille tulee myös kertoa hoidon vaikuttavuuteen liittyvät epävarmuustekijät ja osallistaa heidät päätökseen hoidon aloituksesta ja jatkamisesta.

Later-onset-tautimuotoon liittyy nuorilla potilailla samat päätöksentekoon liittyvät kysymykset kuin edellä on todettu.

Oikeudenmukaisuus

Yhteiskunnassa rajalliset voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Tärkeää on taata yhtäläinen käyttömahdollisuus yhtäläisessä tarpeessa oleville. Tästä seuraa että hoitoon käytettävät kustannukset voivat ja saavat vaihdella potilasryhmien välillä.

Infantile-onset-tautimuodon kohdalla kysymys on vakavasta sairaudesta, joka on tähän asti johtanut kuolemaan varhaisessa iässä. Tutkimusnäytön mukaan sebelipaasi alfa-hoito näyttäisi pidentävän elinikää osalla potilaista ja hoitovasteen saaneiden lasten kasvu ja kehitys ovat edenneet suotuisasti, mikä puoltaisi lääkkeen ottamista palveluvalikoimaan. Lääkettä saavia potilaita on kuitenkin seurattava säännöllisesti ja harkittava lääkityksen jatkamisen edellytyksiä hoitovasteen mukaan.

Koska later-onset-potilailla sebelipaasi alfa-hoidolla ei ole näytetty olevan vaikuttavuutta tai sen vaikuttavuus on korkeintaan vähäinen, ja sen kustannukset ovat vaihtoehtoisiin hoitoihin nähden korkeat, ei olisi oikeudenmukaista muita potilasryhmiä kohtaan tarjota tällaista hoitoa. On punnittava yksilön etua suhteessa yhteiseen hyvään, kun rajallisilla terveydenhuollon voimavaroilla pyritään saamaan aikaan mahdollisimman paljon terveyshyötyä oikeudenmukaisesti jakautuneena ja varmistamaan julkisen talouden kestävyys.

Terveydenhuollon kulloinkin käytettävissä olevat voimavarat voidaan käyttää vaihtoehtoisilla tavoilla terveyshyötyjen aikaan saamiseksi. Rajalliset voimavarat tulisi käyttää niin, että niillä saataisiin mahdollisimman paljon terveyshyötyjä. Jos terveydenhuollon voimavarat käytetään hoitomenetelmiin, joiden kustannukset saavutettuihin hyötyihin nähden ovat korkeat, menetetään ne terveyshyödyt, jotka vastaavalla voimavarojen käytöllä muissa tilanteissa saataisiin.

Hyvän tekeminen ja vahingon välttäminen

Hoitoon liittyvät riskit tulee suhteuttaa hoidettavan sairauden vakavuuteen ja siihen liittyviin riskeihin. Sebelipaasi alfa –hoitoon ei toistaiseksi ole kuvattu liittyvän erityisiä, vakavia turvallisuusriskejä, mutta tutkimustietoa on niukasti. Lääke annostellaan laskimonsisäisesti polikliinisesti sairaalaolosuhteissa. Annosteluun liittyvät tavanomaiset laskimonsisäiseen lääkehoitoon liittyvät riskit.

## Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Lääkehoitoon mahdollisesti soveltuvien potilaiden määrää ja tarvittessa tarkemmin lääkityksen kohdentumista on tarpeen seurata erityisvastuualueittain.

Lisänäyttöä on taudin harvinaisuuden vuoksi mahdollista saada ainoastaan kansainvälisessä yhteistyössä tehtävillä lääketieteellisillä tutkimuksilla.

## Johtopäätökset

PALKO on 26.5.2016 hyväksymässään väliraportissa katsonut, että palveluvalikoiman määrittelyssä tulee perustuslain ja terveydenhuoltolain (TervHL 7a § ja TervHL 78a §) asettamien reunaehtojen puitteissa noudattaa seuraavia periaatteita:

#### Terveysongelman merkittävyys

Terveysongelman on oltava riittävän merkittävä, jotta sitä on perusteltua hoitaa lääketieteen keinoin julkisin varoin. Merkityksen arvioinnissa sovelletaan lääketieteellisen tiedon lisäksi yhteiskunnallisia arvoja.

Lysosomaalisen happaman lipaasin puutoksen hoitaminen julkisin varoin on perusteltua.

#### Lääketieteellinen perusteltavuus

Palveluvalikoimaan kuuluvan toiminnan on terveydenhuoltolain 7a §:n 1 momentin mukaan oltava lääketieteellisesti tai hammaslääketieteellisesti perusteltua. Perusteltavuutta arvioidaan suhteuttamalla toisiinsa vaikuttavuus, turvallisuus ja terveysongelman vakavuus.

Vaikuttavuutta ja turvallisuutta arvioidaan suhteessa hoidettavan terveysongelman vakavuuteen tutkimustiedon ja muun näytön perusteella. Toiminnalla on oltava näytön perusteella riittävä vaikuttavuus ja siihen liittyvien riskien suuruuden on oltava hyväksyttäviä***.***

 Infantile-onset-tautimuodon kohdalla kysymys on vakavasta sairaudesta, joka on tähän asti johtanut kuolemaan varhaisessa iässä. Muuta hoitovaihtoehtoa ei ole tarjolla. Tutkimusnäytön, joskin varsin lyhyeen seurantaan ja pieniin potilasmääriin perustuvan, mukaan sebelipaasi alfa-hoito näyttäisi pidentävän elinikää osalla potilaista, mutta tietoa pidentymisen kestosta ja elämänlaadusta sen aikana ei ole käytettävissä. Kun otetaan lisäksi huomioon, ettei hoitoon nyt käytettävissä olevien tietojen mukaan tiedetä liittyvän merkittäviä riskejä, sitä voidaan puhtaasti lääketieteellisesti näkökulmasta tarkastellen pitää perusteltuna infantile-onset-potilailla silloin, kun tauti todetaan varhain, ennen pysyvien elinmuutosten ilmaantumista.

 Lääkehoitoa saavien potilaiden hoitovastetta on seurattava säännöllisesti. Lääkehoidon aloittaminen tai jatkaminen ei ole lääketieteellisesti perusteltua potilailla, joiden elintoiminnot ovat merkittävästi heikentyneet sairauden aiheuttamien muutosten takia. Sen sijaan näille potilaille tulee tarjota oireenmukainen hoito.

 Later-onset-potilailla sebelipaasi alfa-hoidon vaikuttavuus on osoitettu vain korvikelopputuloksin (esim. laboratorioarvot, kuvantamislöydökset). Näyttöä muita käytettävissä olevia hoitomenetelmiä suuremmasta vaikuttavuudesta potilaiden elossaoloaikaan tai maksa-, sydän- ja verisuonisairauksiin ei ole, joten tässä potilasryhmässä hoitoa ei voida pitää lääketieteellisesti perusteltuna.

#### Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena

Palveluvalikoiman määrittelemisessä on terveydenhuoltolain 78a §:n 1 momentin mukaan otettava huomioon eettiset ja terveydenhuollon organisointiin liittyvät näkökohdat. Tämä tarkoittaa esimerkiksi sitä, että julkisin varoin rahoitettu terveydenhuollon toiminta rakentuu yhteiskunnassa hyväksytyille arvoille, muun muassa ihmisarvoisen kohtelun periaatteelle. Kokonaisvoimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Erityisesti kalliiden uusien menetelmien käyttöönottoa arvioidaan myös yhteiskunnan ja terveydenhuoltojärjestelmän taloudellisen kokonaiskantokyvyn kannalta.

Julkisesti rahoitetussa terveydenhuollossa käytettäviä lääkkeitä koskevassa päätöksenteossa tulee käyttää samoja periaatteita kuin muidenkin terveydenhuollon menetelmien kohdalla.

Päätöksellä aloittaa erittäin kallis, elinikäinen lääkitys yksittäiselle potilaalle sidotaan terveydenhuollon resurssien käyttöä hyvin pitkäksi aikaa.

### Johtopäätös edellä todetun perusteella

Palko katsoo, että sebelipaasi alfan käyttö on syytä rajata potilasryhmään, jossa sen vaikuttavuudesta on tällä hetkellä käytettävissä olevien tietojen perusteella eniten tutkimusnäyttöä.

Tässä muistiossa todetun perusteella Palko toteaa johtopäätöksenään, että sebelipaasi alfa-hoito kuuluisi kansalliseen palveluvalikoimaan lysosomaalisen happaman lipaasin puutoksen hoidossa infantile-onset-potilailla, joilla on odotettavissa suotuisa hoitovaste eli joilla elintoimintoja heikentäviä muutoksia ei ole kehittynyt, mikäli lääkkeen hinta olisi merkittävästi alhaisempi.

Sebelipaasi alfa-lääkkeen nykyinen potilaskohtainen listahinta on kuitenkin kohtuuttoman korkea suhteessa odotettuun vaikuttavuuteen, jotta lääke voitaisiin ottaa palveluvalikoimaan edes infantile-onset-tautimuotoa sairastavilla potilailla. On huomioitava, ettei lääke paranna sairautta, että sitä on käytettävä koko potilaan eliniän ja että kustannukset nousevat potilaan kasvaessa.

Infantile-onset -potilailla, joilla seurannassa todetaan elintoimintojen merkittävästi heikentyneen sairauden aiheuttamien muutosten takia, sebelipaasi alfa–hoidon aloittaminen tai jatkaminen ei ole lääketieteellisesti perusteltua. Sen sijaan näille potilaille tulee tarjota oireenmukainen hoito.

Later-onset-tautimuotoa sairastavilla sebelipaasi alfa-hoito ei tällä hetkellä käytettävissä olevien tietojen perusteella ole lääketieteellisesti perusteltu.

##

## Liite 1. Suosituksen valmistelun vaiheet

 Päätös suosituksen valmistelun aloittamisesta lokakuu2018

 Fimean arviointikooste helmikuu 2018

 Suositusluonnoksen hyväksyminen Palkon kokouksessa 26.4.2018

 Kommentoitavana otakantaa.fi-sivustolla toukokuussa 2018

 Suosituksen lopullinen hyväksyminen kesäkuu 2018

## Liite 2. Lähteet

Fimea 2017: Sebelipaasi alfa lysosomaalisen happaman lipaasin puutoksen hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2017

[http://www.fimea.fi/documents/160140/5960337/Fimea+KAI+6+2018+Sebelipaasi+alfa+lysosomaalisen+happaman+lipaasin+puutoksen+hoidossa.pdf/df7a29ee-9543-1399-8f1f-17609483e054](http://www.fimea.fi/documents/160140/5960337/Fimea%2BKAI%2B6%2B2018%2BSebelipaasi%2Balfa%2Blysosomaalisen%2Bhappaman%2Blipaasin%2Bpuutoksen%2Bhoidossa.pdf/df7a29ee-9543-1399-8f1f-17609483e054)

Valmisteyhteenveto:

Ks. sebelipaasi alfaa koskevat tiedot Euroopan lääkeviraston sivuilla : <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004004/human_med_001896.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>

Jones, Simon A., Vijay, Suresh, Fecarotta, Simona, Ghosh, Arunabha, Allen, Kerstin, Friedman, Mark; Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: Results from two studies; Molecular Genetics and Metabolism; 2018, vol. 123, issue 2, page S73. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.12.182>

Arvonen M, Katri Backman K, Heiskanen-Kosma T. Lysosomaalinen happaman lipaasin puutos ja sebelipaasialfa. Sic! 4/2017. <http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/4_2016/vain-verkossa/lysosomaalinen-happaman-lipaasin-puutos-ja-sebelipaasialfa>