

Hyväksytty 24.3.2021 julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palvelussa

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Zynteglo beetatalassemian hoidossa

Zynteglo-hoito ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan punasolusiiirroista riippuvaisen beetatalassemian hoidossa.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan osoitetusta alkuvaiheen hoitovasteesta huolimatta hoidon pitkän aikavälin hyödyistä ja haitoista ei vielä ole tietoa. Hoidon kustannukset ovat korkeat suhteessa Zynteglo-hoidon odotettuihin hyötyihin ja näyttöön liittyvään epävarmuuteen. Belantamabi-mafodotiini ei kuulu julkiseen palveluvalikoimaan uusiutuneen ja aiemmille hoidoille resistentin multippelin myelooman hoidossa.

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 valmistelun vaiheet	6
13	Viitteet	6

Lyhenteet

FINOSE	Suomen, Ruotsin ja Norjan viranomaisten yhteishanke tuottaa lääkkeiden hoidollisia ja taloudellisia arviointeja
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)

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.

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suosituksiset 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

Palkon suositus koskee Zynteglo (betibeglogene autotemcel) -hoidon käyttöä beetatalassemia-nimisen verisairauden hoidossa vähintään 12-vuoden ikäisillä potilailla, jotka tarvitsevat säännöllisiä punasolusiirtoja eli transfuusioita. Suositus perustuu Suomen (Fimea), Ruotsin (TLV) ja Norjan (NoMA) lääkeviranomaisten yhteistyönä tuottamaan FINOSE arviointiin¹, sekä Fimean siitä julkaisemaan tiivistelmään².

2 Terveysongelma

Beetatalassemia on periytyvä harvinaissairaus, jota esiintyy erityisesti Välimeren ja Lähi-Idän alueella sekä Etelä-Aasiassa. Suomessa se on harvinainen. Beetatalassemia aiheuttaa anemiaa, ja tautiin liittyviä oireita ovat väsymys, hengästyminen, luustomuutokset ja lasten kasvuhäiriöt. Osa beetatalassemiaa sairastavista tarvitsee säännöllisiä punasolusiirtoja. 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 Zynteglo-hoitoon soveltuvia potilaita noin viisi.

3 Arvioitava menetelmä

Zynteglo-hoidossa (betibeglogene autotemcel) potilaan omiin verta muodostaviin kantasoluihin siirretään geneettisesti muunneltua toimivaa beetaglobiinia koodaava geeni. Valmiste sai ehdollisen myyntiluvan Euroopassa toukokuussa 2019. Kun muokatut kantasolut annetaan takaisin potilaalle, ne hakeutuvat luuytimeen ja alkavat tuottaa siirrettyä geeniä ilmentäviä punasoluja. Tavoitteena on, että potilaan oma hemoglobiinituotanto nousee sellaiselle tasolle, että punasolusiirroista voidaan luopua.

Zynteglo-hoito on tarkoitettu vähintään 12-vuotiaiden potilaiden hoitoon, joilla on punasolusiirroistariippuvainen beetatalassemian lievempi muoto (joka ei ole β^0/β^0 -genotyyppiä, jota sairastavilla β -globiinia syntyy hyvin vähän tai ei ollenkaan) ja joille kantasolusiirto olisi asianmukainen hoitomuoto, mutta heille ei ole yhteensopivaa kantasolujen luovuttajaa.

Kyseessä on kertahoito, mutta se sisältää useita vaiheita:

¹ FINOSE joint assessment report – Zynteglo (autologous cd34+ cells encoding β A-T87Q-globin gene). Fimea 004528/12.01.01/2019.

² Oravilahti T, Härkönen U, Rannanheimo P. Zynteglo FINOSE-raportin kansallinen versio (julkaistu 5/2020). Dnro Fimea: 004528/12.01.01/2019.

- Kantasolut kerätään noin kaksi kuukautta ennen Zynteglo-valmisteen antamista.
- Ennen Zynteglo-hoitoa, potilas saa neljä vuorokautta kestäväns esihoidon busulfaanilla, jolla potilaan olemassa olevat verta muodostavat solut tuhoetaan.
- Sen jälkeen tarvitaan vähintään kahden vuorokauden tauko ennen Zynteglon antamista.
- Zynteglo-valmiste annetaan infuusiona potilaalle.
- Potilasta seurataan sairaalassa 3-6 viikkoa.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Nykyinen beetatalassemiaan liittyvän anemian hoito koostuu säännöllisistä punasolusiirroista ja rautakelaatiohoidosta. 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 elimistöstä poistavaa rautakelaatiohoitoa, joka voidaan toteuttaa suun kautta otettavilla valmisteilla tai yön yli kestäväns 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. Zyntegloille vaihtoehtoinen hoito voisi olla luspatersepti.

Tässä suosituksessa Zyntegloa verrataan toistuvii punasolusiirtoihin ja niihin liittyviin rautakelaatiohoitoihin.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Zynteglon kliininen tutkimusnäyttö perustuu kolmeen yksihaaraiseen tutkimukseen (HGB- 204, HGB- 205, HGB- 207), joissa ei ole mukana vertailuryhmää. Lisäksi on käynnissä yksi yksihaarainen tutkimus (HGB- 212). Näissä tutkimuksissa on hoidettu yhteensä 32 beetatalassemiaa sairastavaa yli 12-vuotiasta potilasta joilla ei ole β^0/β^0 -genotyyppiä. Hoidetuista potilaista 24:ltä voitiin arvioida punasolusiirtojen tarvetta. Lisäksi meneillään on faasin III HGB-212 (n=3) tutkimus sekä 15 vuoden seurantatutkimus LTF-303, johon kerätään tiedot näiden neljän tutkimuksen potilaista, joilla on toteutunut 24 kuukauden seurantakäynti Zynteglo-infuusion jälkeen.

Päätulosmuuttuja oli transfuusioriippumattomuus, joka määriteltiin 12 kuukauden ajanjaksoksi, jolloin potilaan hemoglobiini oli keskimäärin ainakin 90 g/L ilman punasolusiirtoja. Tämän vasteen saavutti 24 potilaasta 20, eli 83% (luottamusväli 63-95%). Myös niillä neljällä potilaalla, jotka eivät saavuttaneet tätä vastetta, punasolusiirtojen tarve väheni. Vaikutuksia elossaoloaikaan ei voida vielä arvioida lyhyen seuranta-ajan takia (mediaani 17-50 kuukautta, vaihteluväli 7-61 kuukautta). 17 potilaalla seuranta-aika oli

kuitenkin yli kaksi vuotta ja seitsemällä potilaalla yli neljä vuotta. Vaikutus potilaan rautakuormaan ei ollut myöskään vielä arvioitavissa. Vaikutuksia elämänlaatuun ei raportoitu.

Turvallisuus. Neljästä tutkimuksesta kootun aineiston (n=43) perusteella hoitoon liittyviä vakavia haittatapahtumia ilmeni 37 %:lla ja itse valmisteeseen liittyviä vakavia haittoja 2,3 %:lla. Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia (≥ 5 %) olivat maksalaskimoiden okklusiotauti, trombosytopenia, anemia, neutropenia ja kuume. Europan lääkeviraston mukaan on vaikeasti arvioitavissa, mitkä haitoista liittyvät Zynteglo-valmisteeseen. Pitkän aikavälin riskit eivät ole arvioitavissa. Tiedetään, että Zynteglo-hoitoa edeltäväesihoito voimakkaalla sytotoksisella eli soluja tuhoavalla busulfaanilla, heikentää hedelmällisyyttä ja voi aiheuttaa useanlaisia solumuutoksia ja syöpää. Samaa hoitoa joudutaan käyttämään myös ennen kantasolusiirtoa.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Yritys toimitti FINOSE-arviointia varten kustannusvaikuttavuusmallin, joka oli lokaloitu Ruotsiin. Fimean arvion mukaan tämän analyysin tulokset antavat riittävän kuvan Zynteglo-hoidon inkrementaalisen kustannusvaikuttavuussuhteen (ICER) suuruusluokasta Suomessa. Mallissa Zynteglo-hoitoa verrattiin koko elinajan jatkuviin punasolusiirtoihin ja rautakelaatiohoitoon. Myyntiluvan haltijan mukaan ICER oli noin 128 000 euroa/QALY, lisäelinvuosia tuotettiin 4,3 vuotta ja laatupainotettuja lisäelinvuosia (QALY) 8,2.

FINOSEN raportissa kustannuksia arvioitiin kahden skenaarion kautta. Ensimmäisen skenaarion punasolusiirtojen määrä laskettiin 15 vuodelle (yrityksen analyysissä 20 vuotta) ja oletettiin, ettei rautakelaatiohoitoihin liittyvässä elämänlaadussa ole eroa ryhmien välillä. Lisäksi oletettiin, että puolet Zyntegloa saaneista potilaista saisi lisäksi rautakelaatiohoitoa (yrityksen analyysissä 30 %). Näillä oletuksilla ICER olisi 162 000 euroa/QALY. Toisessa skenaarion oletettiin lisäksi, ettei Zynteglo- ja punasolusiirtohoitoryhmän välillä ole eroja kuolleisuudessa, jolloin ICER olisi 197 000 euroa/QALY. Näiden skenaarionanalyysien perusteella suoran alennuksen Zynteglon listahinnasta tulisi olla noin 30–50 %, jotta Zynteglo-hoitoa voitaisiin pitää kustannusvaikuttavana maksuhalukkuuden kynnyksarvoilla 50 000–100 000 euroa/QALY.

Budjettivaikutukset. Arvion mukaan Suomessa olisi viisi Zynteglo-hoitoon soveltuvaa potilasta vuosittain. Valmisteen listahinta Ruotsissa on 16 950 000 ruotsin kruunua eli 1,56 miljoonaa euroa. Viiden potilaan osalta pelkät Zynteglo-valmisteeseen liittyvät kustannukset olisivat 7,8 miljoonaa euroa.

Kustannusvaikuttavuusmallinnuksen mukaan Zynteglo-hoidon potilaskohtainen kokonaiskustannus olisi 1,7 miljoonaa euroa. Vertailuhoidon eli punasolusiirtojen ja rautakelaatiohoidon kokonaiskustannus on 660 000 euroa (3 % diskonttokorko), joten kustannusten erotus olisi noin miljoona euroa (1 044 177 euroa). Budjettivaikutusten suuruuteen vaikuttaa Zynteglon lopullinen hinta, sopimusmenettely ja hoitoon soveltuvien potilaiden lukumäärä. Kokonaiskustannuksissa on huomioitava myös matka- ja sairaalakustannukset mitä toisessa maassa annettavaan hoitoon liittyy.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Beetatalassemia on harvinaissairaus, johon uudentyyppinen Zynteglo hoito voisi olla mahdollisesti parantava hoito. Sen käyttöönotto voisi parantaa yksittäisten beetatalassemia potilaiden elämänlaatua, jos he hoidon avulla voisivat vapautua säännöllisistä punasolusiiirroista. Elämänlaatua ei ole tutkimuksissa arvioitu.

Hoito ei ole kuitenkaan välttämätön uusi hoito, koska beetatalassemiaa voidaan hoitaa nykyisinkin punasolusiiirroilla. Zynteglo on myös erittäin kallis hoito. Toistaiseksi ei tiedetä, onko kyseessä parantava hoito. Tutkimusnäyttöön liittyy paljon epävarmuutta, eikä Zynteglo-hoidon pitkäaikaisvaikuttavuudesta- tai haitoista vielä tiedetä. On myös huomioitava esilääkityksenä käytetyn busulfaanin haitat mm. kykyyn saada lapsia tulevaisuudessa.

Hoito voidaan toteuttaa vain hoitomenetelmän valmistajan hyväksymissä hoitokeskuksissa, joita suunniteltiin Pohjoismaista Ruotsiin ja Tanskaan. Ruotsi on tehnyt poissulkevan päätöksen hoidosta ja päätöstä Tanskasta odotetaan kevään 2021 aikana. Suomalaisten potilaiden hoito tulisi mahdollisesti toteuttaa Saksassa, joka on ainoa Euroopan maa, jossa hoito on saatavilla. Hoito vaatii vähintään kaksi käyntiä hoitoyksikössä, ensimmäinen solujen keräystä varten ja toinen Zynteglo-hoidon antoa varten. On mahdollista, että solujen keräilykertoja tarvitaan useampia.

8 Johtopäätökset

Transfuusioriippuvainen beetatalassemia on vakava sairaus, jossa elinikäisten punasolusiiirtojen ja rautakelaatiohoitojen tarve vaikuttaa elämänlaatua heikentävästi. Zynteglo-hoidolla todettiin tehoa, kun 83 % tutkimukseen osallistuneista saavutti riippumattomuuden punasolusiiirroista 12 kuukauden ajanjaksona. Seuranta-aika on kuitenkin toistaiseksi kovin lyhyt, eikä hoidon pitkäaikaisvaikuttavuutta voida arvioida. Kyseessä on kertahoito, jonka vaikutus on tarkoitus säilyä läpi elämän. Tällä hetkellä ei tiedetä, joudutaanko Zynteglo-hoidon saaneille antamaan punasiiirtoja myöhemmin. On arvioitu, että rautakelaatiohoitoja joudutaan jatkamaan vuosien ajan Zynteglo-hoidon jälkeen. Sekä yrityksen että FINOSEN kustannusvaikuttavuusmalleissa oletettiin, että 30-50 % Zyntegloa saaneista potilaista tulisi tarvitsemaan rautakelaatiohoitoa. Vaikutuksia kuolleisuuteen ei pystytä arvioimaan vielä moneen vuoteen. Myöskään vaikutuksista elämänlaatuun ei tiedetä.

Zynteglo-hoitoon liittyviä vakavia haittoja todettiin 23%:lla, eikä pitkäaikaishaitoista vielä tiedetä. Helmikuussa 2021 on ilmoitettu vastaavaa teknologiaa hyödyntävän, kehitteillä olevan valmisteen tutkimuksissa syöpätapaus. Zynteglon myynti on keskeytetty turvallisuuteen liittyvien havaintojen tutkinnan ajaksi.

Palko toteaa, että hoidon kustannusvaikuttavuuden arviointiin liittyy paljon epävarmuutta. FINOSEN skenaarionalyysien mukaan hoidon ICER on mallista riippuen 162 000€/QALY tai 197 000€/QALY. FINOSEN arvioinnin mukaan vaadittaisiin 30 – 50 %:n alennus listahinnasta, jotta hoito voitaisiin pitää kustannusvaikuttavana. Hoidon kohderyhmäksi arvioitiin viisi potilasta vuosittain, jolloin lisäkustannukset olisivat noin 5 miljoonaa euroa. Potilasmäärä voi kuitenkin lisääntyä tulevaisuudessa maahan muuton

seurauksena. Lisäkustannus ei ole Palkon näkemyksen mukaan perusteltu kliiniseen näyttöön liittyvän epävarmuuden ja hoidon kalliin hinnan takia. Yrityksen kanssa on neuvoteltu FINOSE-raportin pohjalta yhdessä Norjan, Tanskan, Suomen ja Islannin kanssa. Neuvottelut eivät johtaneet hintaehtoihin tai sopimusmalliin, jonka avulla Zynteglo voitaisiin arvioida kustannusvaikuttavaksi hoidoksi.

9 Yhteenveto suosituksesta

Zynteglo-hoito ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan punasolusiirroista riippuvaisen beetatalassemian hoidossa.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan osoitetusta alkuvaiheen hoitovasteesta huolimatta hoidon pitkän aikavälin hyödyistä ja haitoista ei vielä ole tietoa. Hoidon kustannukset ovat korkeat suhteessa Zynteglo-hoidon odotettuihin hyötyihin ja näyttöön liittyvään epävarmuuteen.

10 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Hoidon myyntilupa on myönnetty ehdollisena. Euroopan lääkevirasto edellyttää, että sille raportoidaan meneillään olevien HGB-207 ja HGB-212 tutkimusten lopulliset tulokset joulukuussa 2021 ja LTF-303 tutkimuksen 5-vuotistulokset joulukuussa 2024. Lisäksi myyntiluvan haltijan ylläpitää rekisteriä (REG 501), jossa Zynteglo-hoidon saaneita potilaita seurataan 15 vuotta. Euroopan lääkevirasto on pyytänyt liittämään tähän rekisteriseurantaan vertailun kantasolusiirron tai punasolusiirtoja saaneisiin beetatalassemia potilaisiin. Arkivaikuttavuustiedon (real world evidence) varmistamiseksi on tärkeää, että Zynteglon käyttöön ottavat maat pystyvät sopimaan yhteisestä tiedonkeruumallista ja tiedon hyödyntämisestä.

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

Jäsenet:

Yli lääkäri, Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala

Lääkintöneuvos, Sirkku Jyrkkiö, Sosiaali- ja terveysministeriö

Linjajohtaja, infektioaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala

Lääketieteellinen johtaja Vesa Kataja, KaikuHealth

Arviointiyli lääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM

Arviointiyli lääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

Asiantuntija:

Yli lääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

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

Asko Järvinen ei osallistunut tämän suosituksen valmisteluun.

12 Suosituksen valmistelun vaiheet

Toukokuu 2020 Fimean arviointiraportin julkaisu 22.6.2020 Lääkejaoston alustava käsittely, suosituksen käsittelyn siirto odottamaan pohjoismaisia yhteishintaneuvotteluita

16.11.2020 suosituksen 1. käsittely lääkejaostossa

14.12. 2020 suosituksen 2. käsittely lääkejaostossa

18.1.2021 suosituksen 3. käsittely lääkejaostossa

15.2.2021 suosituksen 4. käsittely lääkejaostossa

24.3.2021 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi

13 Viitteet

Oravilahti T, Härkönen U, Rannanheimo P. [Zynteglo FINOSE-raportin kansallinen versio](#) (julkaistu 5/2020). Dnro Fimea: 004528/12.01.01/2019.

FINOSE joint assessment report – [Zynteglo \(autologous cd34+ cells encoding \$\beta\$ A-T87Q-globin gene\)](#). Fimea 004528/12-01.01/2019.

Zynteglo. [Valmisteyhteenvedo](#). [päivitetty 06/05/2020].