



Versio 4.2.2021

Hyväksytty 4.2.2021 julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palvelussa

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Luspatersepti myelodysplastiseen oireyhtymään liittyvän punasolusirroista riippuvaisen anemian hoidossa

Luspatersepti ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan myelodysplastiseen oireyhtymään liittyvän punasolusirroista riippuvaisen anemian hoidossa.

Palkon arvion mukaan luspatersepti-hoidon vaikuttavuus on vähäinen ja hoidon kustannukset korkeat suhteessa hoidolliseen arvoon ja näyttöön liittyvään epävarmuuteen.



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 ja turvallisuus	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	6
11.	Suosituksen valmisteluun osallistuneet	6
12.	Suosituksen valmistelun vaiheet	6
13.	Viitteet	7

Lyhenteet

ICER	inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio)
MDS	myelodysplastiset oireyhtymät (myelodysplastic syndrome)
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.

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.

STM051:00/2020
VN/25697/2020

1. Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suositus koskee luspaterseptin käyttöä myelodysplastista oireyhtymää (MDS) sairastavilla aikuisilla, jotka tarvitsevat anemian vuoksi säännöllisiä punasolusiirtoja eli transfuusioita. Suositus perustuu Fimean lokakuussa 2020 julkaisemaan arviointiraporttiin ¹.

2. Terveysongelma

Myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) on joukko pahanlaatuisia veritauteja, joissa luuytimen verta muodostavien solujen (puna-, valkosolut ja/tai verihiutaleet) tuotanto on häiriintynyt. MDS:n tyypilliset oireet ovat anemian aiheuttama väsymys ja huonokuntoisuus. Noin kolmasosalla potilaista MDS etenee akuutiksi myeloiseksi leukemiaksi.

Myelodysplastiset oireyhtymät voidaan jakaa eri riskiluokkiin IPSS (International Prognostic Scoring System) tai IPSS-R pisteytyksen mukaan. Mitä suurempi riskiluokka, sitä lyhyempi on potilaan elinajan ennuste. Riskiluokka ohjaa potilaiden hoitojen valintaa.

MDS:n uusien tautitapausten määrä eli ilmaantuvuus vuosittain on noin 2-3/100 000. Vuonna 2018 uusia tapauksia todettiin 121. Keskimääräinen sairastumisikä on 70 vuotta.

3. Arvioitava menetelmä

Luspatersepti on tarkoitettu punasolusiirroista riippuvaisen anemian hoitoon aikuispotilaille, joilla on erittäin matalan, matalan tai keskisuuren riskin MDS ja rengassideroblasteja ja joiden vaste erytropoietiinihoidolle on ollut epätydyttävä tai joille hoito ei sovi.

Luspaterseptia annostellaan ihon alle kolmen viikon välein. Hoidon tavoitteena on nostaa potilaan hemoglobiinitasoa ja vähentää tarvittavien punasolusiirtojen määrää. Luspaterseptilla on käyttöaihe myös beetatalassemiasta johtuvan anemian hoidossa.

¹ Wikman E, Kotajärvi J, Oravilahti T. Luspatersepti myelodysplastiseen oireyhtymään liittyvän transfuusiориippuvaisen anemian hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi julkaisusarja 5/2020.

STM051:00/2020
VN/25697/2020

4. Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Matalan riskin MDS:n hoito on usein oireenmukaista. Tarvittaessa tautia jarruttavina hoitoina voidaan käyttää solunsalpaajia ja muita immunosuppressiivisia hoitoja. MDS:n ainoa parantava hoito on kantasolujen siirto luovuttajalta, mikä on hoitovaihtoehtona mahdollinen osalle korkean riskin potilaista.

MDS:ään liittyvää anemiaa hoidetaan punasolusiirroilla. Punasolusiirroista voi seurata raudan kertymistä elimistöön, mitä hoidetaan tarvittaessa rautaa kelatoivilla aineilla. Lisäksi potilaille voidaan antaa punasolutuotantoa eli erytropoieesia stimuloivia aineita kuten epoetiinia tai darbepoetiinia.

Tässä suosituksessa arvioidaan luspaterseptin vaikuttavuutta MEDALIST-tutkimukseen perustuen. Tutkimuksessa luspaterseptia verrattiin lume-hoitoon korkeintaan keskikorkean riskin MDS:a ja punasoluriippuvaista anemiaa sairastavilla aikuispotilailla. Osa tutkimukseen osallistuneista potilaista sai alkuvaiheessa rautakelaatio-hoitoja ja tutkimuksen aikana potilaille oli mahdollista antaa tarvittaessa punasolusiirtoja.

5. Vaikuttavuus ja turvallisuus

MEDALIST-tutkimus on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, faasin III monikeskustutkimus, jossa tutkitaan luspaterseptin tehoa ja turvallisuutta aikuispotilailla, joilla on todettu MDS:an liittyvä punasoluriippuvainen anemia (punasolusiirtojen tarve ≥ 2 yksikköä kahdeksassa viikossa). Tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin (2:1) saamaan luspaterseptia (n=153) tai lumetta (n=76). Lisäksi hoitoryhmien satunnaistaminen ositettiin (stratifioitiin) punasolusiirtojen tarpeen (< 6 vs. ≥ 6 siirtoa / 8 viikkoa) ja sairauden IPSS-R-riskitason perusteella. Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat saaneet aiemmin erytropoieesia stimuloivaa lääkehoitoa tai olivat tähän hoitoon soveltumattomia.

Tutkimuspotilaiden mediaani-ikä oli 71 vuotta (vaihteluväli 26-95), ja 36 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiaita. Mediaani punasolusiirtojen tarve tutkimusta edeltävän 8 viikon aikana oli ollut 6 (vaihteluväli 0–16). Mediaani hemoglobiinitaso oli 76 g/l (vaihteluväli 50–100).

Luspaterseptia tai lumetta annosteltiin ihon alle kolmen viikon välein. Molemmissa hoitohaaroissa potilaat saivat ensin hoitoa 24 viikon ajan. Jos 24 viikon jälkeen hoidosta todettiin olevan kliinistä hyötyä eikä sairaus ollut edennyt, hoitoa jatkettiin 48 viikolle asti. Kliininen hyöty määriteltiin esimerkiksi punasolusiirtojen vähenemisenä tai hemoglobiinitason nousuna lähtötilanteeseen verrattuna. Tutkimuksen aikana luspaterseptin annosta tai annosteluväliä oli mahdollista muuttaa hemoglobiinitason perusteella.

Ensisijainen tulosmuuttuja tutkimuksessa oli vähintään kahdeksan viikkoa ilman punasolusiirtoja (transfuusiorippumattomuus) arvioituna tutkimusviikoilla 1–24. Toissijaisina tulosmuuttujina olivat vähintään 12 viikkoa ilman punasolusiirtoja arvioituna erikseen viikoilla 1–24 ja 1–48 sekä erytroidivaste

STM051:00/2020
VN/25697/2020

(mIH-E), pisin primäärinen vasteen kesto, keskimääräinen hemoglobiinitason nousu, progressio akuutiksi myeloiseksi leukemiaksi, keskimääräinen muutos seerumin ferritiinitasossa, turvallisuus sekä terveyteen liittyvä elämänlaatu.

Ensimmäisten 24 viikon aikana luspatersepti-ryhmästä 58 potilasta (38 %) ja lumeryhmästä 10 (13 %) saavutti vähintään 8 viikon kestoisen transfuusioriippumattomuuden. Mediaaniaika transfuusioriippumattomuuden saavuttamiseen oli luspatersepti-ryhmässä 1 viikko (vaihteluväli 1–106 viikkoa) ja lumeryhmässä 17 viikkoa (1–100 viikkoa). Ensisijaisen päätetapahtuman saavuttaneilla pisimmän transfuusioriippumattomuusajan mediaani oli luspatersepti-ryhmässä 30,6 viikkoa (95 % LV: 20,6–40,6) ja lumeryhmässä 13,6 viikkoa (95 % LV: 9,1–54,9). Kahdentoista viikon transfuusioriippumattomuuden ensimmäisten 24 viikon aikana saavutti 43 potilasta (28 %) luspatersepti-ryhmässä ja 6 potilasta (8 %) lumeryhmässä.

Ensimmäisten 24 viikon aikana erytroidivasteen (mHI-E), saavutti luspatersepti-ryhmässä 81 potilasta (53 %) ja lumeryhmässä 9 potilasta (12 %). Hemoglobiinitason nousua (vähintään 10 g/l) havaittiin luspatersepti-ryhmässä 35 % ja lumeryhmässä 8 %:lla potilaista. Potilaiden keskimääräiset ferritiinitasot laskivat viikoilla 9-24 perustasoon nähden enemmän luspaterseptia saaneilla kuin lumeryhmässä.

Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden terveyteen liittyvässä elämänlaadussa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia lähtötasoon nähden kummassakaan ryhmässä.

Molemmissa ryhmissä yhdellä potilaalla tauti eteni korkeamman riskin MDS:ksi viikolla 25 tehdyssä riskiarvioinnissa. MDS eteni akuutiksi myeloiseksi leukemiaksi luspatersepti-ryhmässä kolmella potilaalla (2 %) ja lumeryhmässä yhdellä potilaalla (1 %). Tutkimuksen seurannan päättyessä (8.5.2018) luspatersepti-ryhmässä oli elossa 92 % ja lumeryhmässä 88 % potilaista, eikä elossaoloajan mediaania oltu saavutettu kummassakaan ryhmässä.

MEDALIST-tutkimuksessa lähes kaikilla (98 %) luspaterseptia saaneilla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Yleisimpiä luspaterseptillä raportoituja haittoja olivat väsymys (27 %), ripuli (22 %), voimattomuus (20 %), pahoinvointi (20 %), huimaus (20 %) ja selkäkipu (19 %). Vakavia tai henkeä uhkaavia (3–4 aste) haittatapahtumia ilmeni luspaterseptia saaneista 65 potilaalla (43 %) ja lumetta saaneista 34 potilaalla (45 %). Vähintään yksi vakava haittatapahtuma raportoitiin luspatersepti-ryhmässä 48 potilaalla (31 %) ja lumeryhmässä 23 potilaalla (30 %).

6. Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Myyntiluvan haltija toimitti mallinnukseen perustuvan kustannusvaikuttavuusanalyysin Fimean arvioitavaksi. Myyntiluvan haltijan esittämien tulosten mukaan luspaterseptin lisääminen nykyhoitoon (punasolusiirot ja tarvittaessa rautakelaatio) tuotti noin 1,9 lisäelinvuotta ja 1,44 laatupainotettua lisäelinvuotta (QALY). Lisäkustannuksia mallissa aiheutui noin 133 000 euroa verrattuna nykyiseen

STM051:00/2020
VN/25697/2020

hoitokäytäntöön. Suurin osa kustannuksista liittyi suoraan luspaterseptin lääkekustannuksiin (99 000 euroa). Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) oli myyntiluvan haltijan arvion mukaan noin 92 000 euroa/QALY. Fimean arviointiraportissa osa luspaterseptin vaikutusten mallintamiseen liittyvistä tiedoista on peitetty salassa pidettävänä myyntihaltijan pyynnöstä.

Fimean arvion mukaan kustannusvaikuttavuusanalyysissä oli huomattavaa parametrivalintoihin liittyvää epävarmuutta. Lisäksi malli oli rakennettu niin, ettei Fimean oman arvion tuottaminen luspatersepti-hoidon kustannusvaikuttavuudesta ollut sen avulla mahdollista. Arviointiraportissa on kuitenkin raportoitu yrityksen mallissa vaihtoehtona ollut skenaarioanalyysi, jossa kokonaiselinaika (OS) mallinnettiin erikseen jokaiselle MDS-tilalle IPSS-R-riskiluokituksen mukaisesti. Tässä skenaarioanalyysin ICER oli noin 400 000 euroa/QALY. Tulos osoittaa, miten herkkä myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi on muutoksille mallinnuksessa käytetyissä lähestymistavoissa. Fimean arvion mukaan myyntiluvan esittämä ICER (92 000 euroa/QALY) on todennäköisesti aliarvio.

Luspatersepti-hoidon lisäkustannukset punasolusiiirtoihin verrattuna ovat vuosittain potilasta kohden keskimäärin 109 000 euroa. Myyntiluvan haltijan arvion mukaan noin 30 potilasta ja Fimean arviointiryhmän mukaan noin 20-25 potilasta soveltuisi vuosittain saamaan luspatersepti-hoitoa. Fimean arvion mukaan 20 - 25 potilaan luspatersepti-hoidosta aiheutuisi noin 2,2-2,7 miljoonaa euron vuosittainen lisäkustannus nykyhoitoon verrattuna.

7. Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

MEDALIST-tutkimukseen liittyen ei tunnistettu erityisiä eettisiä kysymyksiä tai järjestämiseen liittyviä näkökohtia.

8. Johtopäätökset

Luspatersepti on uusi lääkeaine erittäin matalan, matalan ja keskikorkean riskin MDS:an liittyvän anemian hoitoon. Hoidon pääasiallisina tavoitteina on vähentää oireisessa anemiassa tarvittavia punasolusiiirtoja ja parantaa potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua.

Luspaterseptin teho lumeeseen verrattuna on osoitettu yhdessä faasin III tutkimuksessa (MEDALIST), jossa vähintään 8 viikon kestoisen transfusiorippumattomuuden saavutti yli kolmannes (38 %) luspaterseptia saaneista ja hieman useampi kuin joka kymmenes (13 %) lumetta saaneista potilaista.

MEDALIST-tutkimuksessa ei saatu näyttöä siitä, että luspaterseptia saaneiden potilaiden terveyteen liittyvä elämänlaatu olisi parantunut. Luspaterseptia ja lumetta saaneiden potilaiden elämänlaatua koskevat tulokset olivat samansuuntaisia.

STM051:00/2020
VN/25697/2020

Palkon näkemyksen mukaan luspaterseptilla on vain vähäinen vaikuttavuus korkeintaan keskikorkean riskin MDS:ään liittyvän anemian hoidossa. Lisäksi Palko arvioi tutkimuksessa käytetyn vähintään 8 viikon kestoisen transfuusioriippumattomuuden olevan varsin lyhyt aika, kun kyseessä on pitkäaikainen krooninen sairaus. Tutkimuksessa ei selvitetty luspaterseptin vaikutusta esimerkiksi rautakelaatiohoidon tarpeeseen.

MEDALIST-tutkimuksessa lähes kaikilla luspaterseptia saaneilla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Luspaterseptia ja lumehoitoa saaneiden välillä ei havaittu eroja kuolemaan johtaneissa, vakavissa tai henkeä uhkaavissa haittatapahtumissa (3–4 aste). Luspatersepti-hoidon turvallisuudesta ei toistaiseksi ole saatavilla pitkän ajan seurantatietoja.

MEDALIST-tutkimuksen elossaoloaika koskevien tulosten seuranta on vielä kesken. Päivitetyn analyysin aikaan (seuranta-aika 21 kuukautta, data cut-off 7.1.2019) suurin osa tutkimukseen osallistuneista potilaista oli elossa, eikä luspaterseptin mahdollista vaikutusta potilaiden elinaikaan ole vielä mahdollista arvioida.

Luspaterseptin lisääminen nykyhoitoon aiheuttaa noin 130 000 euron lisäkustannukset standardihoitoon verrattuna myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella. Palkon näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan esittämä kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos (ICER = 92 000 euroa/QALY) antaa liian positiivisen kuvan luspatersepti-hoidon lisäkustannuksista suhteessa hoidon odotettuihin hyötyihin, eikä MEDALIST-tutkimuksen tuloksiin perustuva mallinnus luspatersepti-hoidon elinaike- ja QALY-hyötyjen suuruudesta ei ole uskottava. Myyntiluvan haltijan malli oli rakennettu niin, ettei Fimean arviointiryhmä voinut tuottaa sen perusteella omaa arviotaan ja lisää herkkyysanalyysijä luspaterseptin kustannusvaikuttavuudesta, mikä rajoittaa Palkon mahdollisuuksia arvioida luspatersepti-hoidon kustannusten kohtuullisuutta ja tarvittavan alennuksen suuruutta.

Palkon arvion mukaan luspatersepti-hoidon kustannus on käytettävissä olevien tietojen perusteella liian korkea suhteessa hoidon vaikututtavuuteen ja näyttöön liittyvään epävarmuuteen. Palkon näkemyksen mukaan tämänhetkisen näytön perusteella ei voida uskottavasti arvioida luspatersepti-hoidon vaikutuksia potilaiden elinaikaan ja laatuun verrattuna.

9. Yhteenveto suosituksesta

Luspatersepti ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan myelodysplastiseen oireyhtymään liittyvän punasolusiiirroista riippuvaisen anemian hoidossa.

Palkon arvion mukaan luspatersepti-hoidon vaikuttavuus on vähäinen ja hoidon kustannukset korkeat suhteessa hoidolliseen arvoon ja näyttöön liittyvään epävarmuuteen.

STM051:00/2020
VN/25697/2020

10. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Lisätietoa tarvitaan erityisesti luspatersepti-hoidon vaikutuksista elossaoloaikaan. Myös hoidon vasteen kestosta ja lopputuloksista, kuten vaikutuksesta punasolusiirtojen ja rautakelaatiohoitojen määrään, tarvitaan lisää tietoa. Meneillään on mm. yksihaarainen faasin III pitkäaikaisseurantatutkimus vuoteen 2028 saakka (NCT04064060), johon kerätään tietoa kaikista luspatersepti-tutkimuksiin osallistuneista, riippumatta mihin sairauteen hoitoa on annettu.

11. Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Palkon lääkejaosto (toimikausi 14.8.2020–30.6.2023):

Puheenjohtaja:

Professori, tutkimus- ja arviointiylilääkäri Miia Turpeinen, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

Ylilääkäri Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala

Lääkintöneuvos, Sirkku Jyrkkiö, Sosiaali- ja terveysministeriö

Linjajohtaja, infektiotaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala

Lääketieteellinen johtaja Vesa Kataja, KaikuHealth

Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri (4.11.2020 lähtien)

Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM

Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

Asiantuntija:

Ylilääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Lääkejaoston vastuusihteereinä toimivat Palkon sihteeristön erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisesti vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup (Kela).

Miia Turpeinen ja Asko Järvinen eivät osallistuneet tämän suosituksen valmisteluun.

12. Suosituksen valmistelun vaiheet

Lokakuu 2020 Fimean arviointiraportin julkaisu

14.12.2020 suositusluonnoksen lääkejaoston 1. käsittely

18.1.2021 Lääkejaoston 2. käsittely

4.2.2021 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi

STM051:00/2020
VN/25697/2020

13. Viitteet

Wikman E, Kotajärvi J, Oravilahti T. Luspatersepti myelodysplastiseen oireyhtymään liittyvän transfuusioriippuvaisen anemian hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi julkaisusarja 5/2020. <https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/KAI+5+2020+Luspatersepti+myelodysplastiseen+oireyhtym%C3%A4%C3%A4n+liittyv%C3%A4n+transfuusioriippuvaisen+anemian+hoidossa.pdf/f0295c90-9349-10f4-4669-49f791b55b09?t=1603874351366>.

Reblozyl. Valmisteyhteenveto. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_fi.pdf.