

# Zynteglo

## FINOSE-raportin kansallinen versio (julkaistu 5/2020)

**Arvioitu käyttöaihe:** Zynteglo on tarkoitettu vähintään 12-vuotiaiden potilaiden hoitoon, joilla on transfuusioriippuvainen  $\beta$ -talassemia, joilla ei ole  $\beta^0/\beta^0$  -genotyyppiä ja joille hematopieettinen kantasolusiirto on asianmukainen hoitomuoto, mutta joille ei ole käytettävissä ihmisen leukosyyttiantigeenin (HLA) suhteen yhteensopivaa hematopieettisten kantasolujen sukulaisuovuttajaa.

FINOSE on Suomen (Fimea), Ruotsin (TLV) ja Norjan (NoMA) hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja tuottavien viranomaisten hanke, jonka tavoitteena on lisätä ja kehittää yhteistyötä lääkkeiden HTA-arvioinneissa sekä nopeuttaa uuden lääkkeen tuloa potilaiden saataville. Yhteistyö kattaa lääkkeiden suhteellisen vaikuttavuuden arviointeja sekä taloudellisten vaikutusten arviointeja soveltuvin osin. Tässä raportissa on esitetty lyhyesti FINOSE-raportin kliinisen vaikuttavuuden arviointia ja kustannusvaikuttavuutta koskevat tulokset sekä suomalainen kustannusten ja budjettivaikutusten arviointi. Alkuperäinen FINOSE-raportti on julkaistu tämän raportin ohessa.

# Arviointiryhmä

Tuomas Oravilahti

Proviisori, FM, OTM

Lääketaloustieteilijä

Lääkehoitojen arviointi -prosessi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

Ulla Härkönen

LL, TtM, terveydenhuollon erikoislääkäri

Tutkijalääkäri

Lääkehoitojen arviointi -prosessi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia*

Piia Rannanheimo

Proviisori

Lääketaloustieteilijä

Lääkehoitojen arviointi -prosessi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia*

## Kliiniset asiantuntijat

Kliiniset asiantuntijat FINOSE-arvioinnissa: *Anne Grete Bechensteen*, Consultant, Oslo University Hospital; *Honar Cherif*, Consultant hematologist, Uppsala University Hospital; *Kirsi Jahnukainen*, Professor, paediatric hematologist and oncologist, Helsinki University Hospital; *Olav Klingenberg*, Consultant, Oslo University Hospital.

FINOSE-raportin kansallisessa versiossa ei ollut erillistä kliinistä asiantuntijaa.

# 1. Johdanto

$\beta$ -talassemia on periytyvä sairaus, joka on Pohjoismaissa harvinainen. Taudin keskeinen ilmenemismuoto on anemia ja siihen liittyvät oireet kuten väsymys, hengästyminen, luustomuutokset ja lasten kasvuhäiriöt.  $\beta$ -talassemia johtuu yhtä hemoglobiinin rakenneosaa,  $\beta$ -globiinia, koodaavan geenin varianteista.  $\beta$ -talassemia voidaan luokitella  $\beta^0/\beta^0$ -genotyyppiin, jota sairastavilla  $\beta$ -globiinia syntyy hyvin vähän tai ei ollenkaan, ja muihin genotyypeihin (ei- $\beta^0/\beta^0$ ), joissa  $\beta$ -globiinin tuotanto on vaihtelevassa määrin vähentynyt ja myös taudin kuva vaihtelee.

Osa  $\beta$ -talassemiaa sairastavista on riippuvaisia punasolusiiroista, mikä lisää raudan kertymistä elimistöön. Näitä transfusiorippuvaisia  $\beta$ -talassemia potilaita arvioidaan olevan Suomessa noin 15. Tarkkaa määrää on vaikea arvioida.  $\beta$ -talassemia on yleisempi sairaus Välimeren ja Lähi-Idän alueella sekä Etelä-Aasiassa.

Tässä arvioinnissa käsitellään  $\beta$ -talassemian Zynteglo-hoitoa, jossa potilaan omiin hematopoieettisiin kantasoluihin siirretään toimivaa  $\beta$ -globiinia koodaava geeni. Arviointi perustuu pääosin FINOSE-yhteistyössä<sup>2</sup> tehtyyn ja toukokuussa 2020 julkaistuun raporttiin (FINOSE 5/2020). Arvioinnin aiheen määrittely ja rajaus on esitetty **taulukossa 1**. Lisäksi raportissa käsitellään lyhyesti rajat ylittävän hoidon järjestämiseen ja hallitun käyttöönoton sopimuksiin liittyviä kysymyksiä. Raportin lopussa on esitetty arvioinnin perusteella tehdyt johtopäätökset Suomen osalta. Alkuperäinen FINOSE-raportti julkaistaan yhdessä tämän raportin kanssa erillisenä dokumenttina. Alkuperäinen FINOSE-raportti on englanninkielinen, ja siitä löytyvät yksityiskohtaisemmat arvioinnin tulokset.

**Taulukko 1.** Arviointiaiheen määrittely ja rajaus

<b>Väestö</b>	Yli 12-vuotiaat potilaat, joilla on transfusiorippuvainen $\beta$ -talassemia, joilla ei ole $\beta^0/\beta^0$ -genotyyppiä ja jotka soveltuvat hematopoieettiseen kantasolusiiroon, mutta joille ei ole käytettävissä yhteensopivaa kantasolujen sukulaisuusluovuttajaa.
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Zynteglo-valmiste, joka sisältää geneettisesti muunneltuja, autologisia CD34+ -soluja, joihin on siirretty toimivaa $\beta$ -globiinia tuottava geeni.
<b>Vertailuhoito</b>	Toistuvat punasolusiirot ja rautakelaatiohoito
<b>Lopputulokset</b>	Riippumattomuus transfusioista (transfusion independence, TI) Muutos transfusioiden tarpeessa (transfusion reduction, TR) Muutos rautakertymässä tai rautakelaatiohoidon tarpeessa Elossaolo Haittatapahtumat Terveysteen liittyvä elämänlaatu Kustannukset Kustannusvaikuttavuus

<sup>2</sup> [https://www.fimea.fi/kehittaminen\\_ja\\_hta/laakehoitojen\\_arviointi/finose-yhteistyö](https://www.fimea.fi/kehittaminen_ja_hta/laakehoitojen_arviointi/finose-yhteistyö)

## 2. FINOSE-raportin yhteenveto

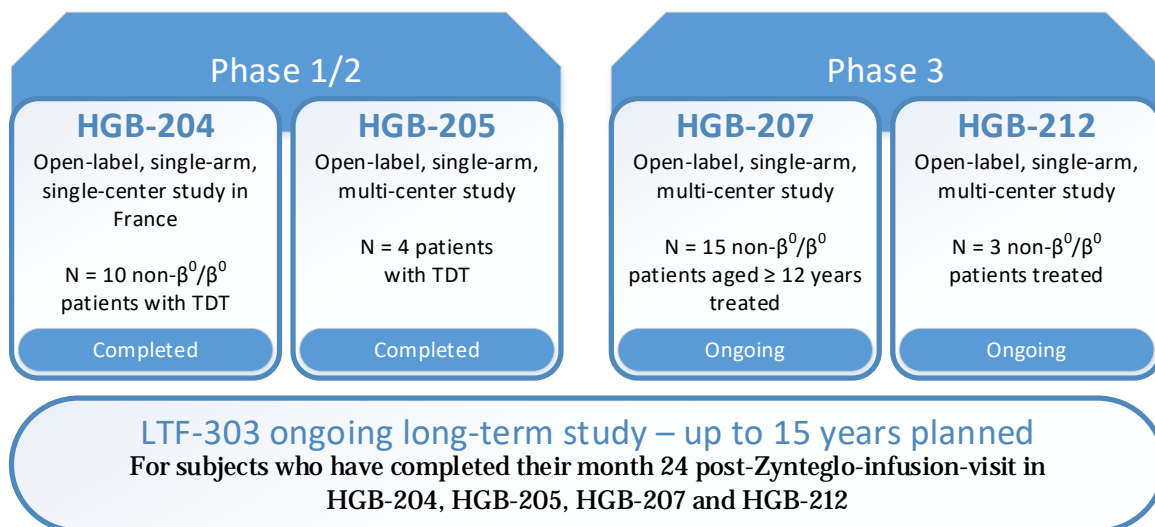
### 2.1. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot

Zynteglo on tarkoitettu vähintään 12-vuotiaiden potilaiden hoitoon, joilla on transfuusiorippuvainen  $\beta$ -talassemia, joilla ei ole  $\beta^0/\beta^0$ -genotyyppiä ja joille hematopoeettinen kantasolusiirto on asianmukainen hoitomuoto, mutta joille ei ole käytettävissä ihmisen leukosyyttiantigeenin (HLA) suhteen yhteensopivaa hematopoeettisten kantasolujen sukulaisuusvuttajaa. Zynteglon myyntilupa on myönnetty ehdollisena.

Zynteglo-hoidossa potilaan omiin hematopoeettisiin kantasoluihin siirretään toimivaa  $\beta$ -globiinia koodaava geeni. Muokatut kantasolut annetaan takaisin potilaalle, ja ne hakeutuvat luuytimeen ja alkavat tuottaa siirrettyä geeniä ilmentäviä punasoluja. Tavoitteena on, että potilaan oma hemoglobiinituotanto nousee sellaiselle tasolle, että transfuusioista voidaan luopua.

### 2.2. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

Zynteglo-hoitoa on tutkittu kahdessa faasin 1/2-tutkimuksessa, HGB-204 ja HGB-205, sekä kahdessa faasin 3 tutkimuksessa, HGB-207 ja HGB-212, joista jälkimmäisestä ei ole vielä saatavilla tuloksia (**Kuvio 1**). Lisäksi käynnissä on pitkä ajan seurantatutkimus (LTF-303). Kaikki tutkimukset ovat yksihaaraisia tutkimuksia ilman vertailuhoitoa. Tutkimuksia on kuvattu tarkemmin FINOSE-raportin osiossa 3.



**Kuvio 1.** Zyntegloa käsittelevät tutkimukset

Tutkimusten päätulosmuuttujana oli transfuusioista eroon pääsy (transfusion independence, TI), joka oli määritelty 12 kk ajanjaksona, jona potilaan hemoglobiini on keskimäärin ainakin 9 g/dl ilman transfuusioita. Tutkimuksissa oli mukana 32 Zynteglon käyttöaiheen mukaista potilasta, ja näistä 24:ltä voitiin määrittää TI.

Arvioitavissa olevista potilaista 83,3 % (20/24) saavutti TI:n (**Taulukko 2**). Neljä potilasta ei saavuttanut tutkimuksen määritelmän mukaista TI:a, mutta heilläkin transfuusioiden määrä väheni. Kliinisten kokeiden tuloksia on kuvattu tarkemmin FINOSE-raportin sivuilla 11–15.

Lyhyestä seuranta-ajasta johtuen vaikutuksia elossa-oloaikaan ei voida arvioida. Tutkimuksista ei ole julkaistu elämänlaatuun liittyviä tuloksia.

Zynteglo-hoidon yleisimpiä haittavaikutuksia ovat trombosytopenia, anemia, neutropenia suutulehdus (stomatiitti) ja hiustenlähtö (alopecia). Zynteglo-hoitoa edeltää myeloablatiivinen esihoido busulfaanilla. Busulfaani on voimakas sytotoksinen lääkeaine, joka voi heikentää hedelmällisyyttä ja muun muassa aiheuttaa useanlaisia solumuutoksia ja syöpää. Zynteglo-hoidon turvallisuutta on käsitelty tarkemmin FINOSE-raportin sivuilla s. 15–18.

**Taulukko 2.** Transfuusiosta eroon pääsyyn (TI) liittyvät tulokset Zynteglo-tutkimuksissa.

	HGB-204	HGB-205	HGB-207	Yhteensä
<b>Arvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä</b>	10	4	10	24
<b>TI, n</b>	8	3	9	20
<b>TI, % (95 % LV)</b>	80.0 (44.4 - 97.5)	75.0 (19.4 - 99.4)	90.0 (55.5 - 99.7)	83.3 (62.6 - 95.3)

### 2.3. FINOSE-raportin johtopäätökset kliinisestä vaikuttavuudesta

Tutkimustieto Zynteglon vaikutuksista koostuu kolmesta yksihaaraisesta tutkimuksesta, joissa oli yhteensä 32 yli 12 vuotiasta  $\beta$ -talassemiapotilasta, joilla oli ei- $\beta^0/\beta^0$ -genotyyppi. Arvio Zynteglon vaikutuksesta transfuusioihin on saatavissa 24 potilaalta.

Potilasmäärä tutkimuksissa on pieni siihen nähden, että  $\beta$ -talassemiapotilaiden etnisessä ja geneettisessä taustassa on paljon vaihtelua. FINOSE:n johtopäätösten mukaan yritys on kuitenkin pystynyt osoittamaan, että Zynteglo-hoito vähentää transfuusioiden tarvetta. Zynteglo-hoidon pitkän aikavälin vaikutuksista ei ole toistaiseksi tietoa, ja myyntilupa on myönnetty ehdollisena.

Vaikutusten arviointi potilaan rautakuormaan on edelleen kesken. Lyhyestä seuranta-ajasta johtuen ei ole tiedossa, miten Zynteglo vaikuttaa raudan aiheuttamiin haittoihin tai kuolleisuuteen. Kelaatiohoitojen odotetaan kuitenkin jatkuvan vuosien ajan Zynteglo-hoidon jälkeen ratakuorman pienentämiseksi. Elämänlaatuun liittyviä tuloksia Zynteglo-tutkimuksista ei ole julkaistu.

## 3. Kustannukset ja budjettivaikutus

### 3.1. Kustannusvaikuttavuusmalli

Yritys toimitti Finose-arviointia varten kustannusvaikuttavuusmallin, joka oli lokalisoitu Ruotsiin. Yritykseltä ei pyydetty Suomeen lokalisoitua kustannusvaikuttavuusmallia. Fimean arviointitiimin näkemyksen mukaan kliinisen näytön rajoituksista johtuen kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin liittyy huomattavaa epävarmuutta, mikä heikentää sekä myyntiluvan haltijan että FINOSEN analyysien tulosten hyödynnettävyyttä päätöksenteossa.

Fimean arviointitiimin näkemyksen mukaan Ruotsiin lokalisoitujen kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset antavat riittävän kuvan Zynteglo-hoidon inkrementaalisen kustannusvaikuttavuussuhteen (ICER) suuruusluokasta jatkuviin transfuusioihin ja rautakelaatioon verrattuna Suomessa. Fimean arviointitiimi oletti myös, että Zynteglo-valmisteen hinta olisi suomalaisille potilaille sama kuin ruotsalaisille potilaille, jos heidät hoidetaan samassa keskuksessa Ruotsissa. Suomessa hoidetuista potilaista ei ollut saatavilla sellaista reaali maailman dataa, josta olisi ollut merkittävää hyötyä mallin lokalisoimisessa Suomeen.

Kustannusvaikuttavuusmallissa Zynteglo-hoitoa verrattiin koko elinajan jatkuviin transfuusioihin ja rautakelaatiohoitoon. Diskonttokorko oli 3 %. Zynteglo-haaran mallinnus perustui edellä kuvattujen kliinisten tutkimusten tuloksiin. Potilaiden rautakuorman oletettiin pienenevän Zynteglo-hoidon jälkeen. Transfuusioita saavilla potilailla rautakuorma oletettiin samaksi kuin simulaation lähtötilanteessa. Raudan määrä vaikutti mallissa komplikaatioiden ilmaantumiseen ja sen myötä elämänlaatuun ja kuolleisuuteen. Mallin rakennetta ja parametreja on kuvattu tarkemmin FINOSE-raportin sivuilla 21–29.

### 3.2. Kustannusvaikuttavuusmallinnuksen tulokset

Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) oli yrityksen perusanalyysissä 1 388 918 kr/QALY eli noin 127 800 €/QALY<sup>3</sup> (**Taulukko 3**). Suurin osa Zynteglo-hoidon kustannuksista syntyy Zynteglon listahinnasta, joka on euroiksi muunnettuna 1 559 338 €<sup>4</sup>. Zynteglo-hoito tuottaa mallissa 4,29 lisäelinvuotta ja 8,17 laatu painotettua lisäelinvuotta (QALY) transfuusioihin verrattuna. Yrityksen perusanalyysin tulokset on esitetty FINOSE-raportin sivulla 31.

Tuloksen havaittiin olevan herkkä aikahorisonttiin liittyville valinnoille sekä oletuksille Zynteglon vaikutusten kestosta ja hoidosta hyötyvien (TI) osuudesta. Lisäksi oletukset raudasta aiheutuvien haittojen ilmenemisestä ja niistä johtuvasta kuolleisuudesta vaikuttavat tuloksiin. Oletukset raudan kelaatiohoitojen annostelumuuotojen (p.o. vs. s.c.) osuuksista vaikuttavat tuloksiin kelaatiohoidoista aiheutuvien elämänlaatu haittojen kautta. Herkkyysanalyysia on kuvattu tarkemmin FINOSE-raportin sivuilla 31 ja 33–34.

FINOSEN skenaario-analyysissä 1 tutkittiin tilannetta, jossa transfuusioiden määrä vertailuryhmässä oli 15 vuodessa (yrityksen perusanalyysissä 20) ja oraalisten ja muulla tavoin annettavien kelaatiohoitojen välillä ei ole eroa elämänlaadussa. Lisäksi skenaariossa 1

---

<sup>3</sup> 7.4.2020: 1 € = 10,87 SEK.

<sup>4</sup> Zynteglon veroton tukkuhinta Suomessa on 1 575 000 €

oraalista kelaatiohoitoa saa 50 % potilaista, kun yrityksen perusanalyysissä oraalista kelaatiohoitoa sai 30 % potilaista. Nämä oletukset nostavat ICER:a 128 000 €/QALY:sta lukemaan 162 000 €/QALY (**Taulukko 3**). Skenaariossa 2 oletettiin lisäksi, että hoitohaarojen välillä ei ollut eroa kuolleisuudessa, jolloin ICER oli 197 000 €/QALY. FINOSE:n skenaarioanalyysien tarkempi kuvaus ja tulokset on esitetty FINOSE-raportin sivuilla 32–33.

**Taulukko 3.** Yrityksen perusanalyysin ja FINOSE:n skenaarioanalyysien tulokset (diskonttokorko 3%).

	Lisäkustannukset, €	Lisäelinvuodet (LYG)	Laatupainotetut lisäelinvuodet (QALY)	ICER, €/QALY
Yrityksen perusanalyysi	1 044 178	4,29	8,17	127 775
FINOSE Skenaario 1	1 114 466	4,29	6,88	162 012
FINOSE Skenaario 2	959 614	0	4,88	196 619

### 3.3. FINOSEN johtopäätökset kustannusvaikuttavuudesta

FINOSEN skenaarioanalyysien perusteella suoran alennuksen Zynteglon listahinnasta tulisi olla noin 30–50 % että Zynteglo-hoitoa voitaisiin pitää kustannusvaikuttavana maksuhalukkuuden kynnsarvoilla 50 000–100 000 €/QALY. Hinnanalennuksen vaikutusta kustannusvaikuttavuuteen on kuvattu FINOSE-raportin sivulla 37.

Mallinnuksen pääasiallinen epävarmuuden lähde on kliinisen tutkimustiedon vähäisyys: Zynteglon pitkän aikavälin vaikutuksista ei ole tietoa. Mallinnuksessa Zynteglon elinaja- ja elämänlaatuhyöty perustuu oletukseen komplikaatioiden vähenemisestä rautakuorman pienentyessä.

Potilaiden mahdollisuus hyötyä hoidosta voi vaihdella huomattavasti riippuen heidän taustastaan ja sairauden genotyypistä. Tästä syystä FINOSE-arvioinnissa selvitettiin skenaario-analyysillä Zynteglo-hoidon vaikutuksia silloin, kun Zynteglo-hoidosta ei synny elinajahuötyä. Oletus nostaa huomattavasti kustannusvaikuttavuus mallin tuottamaa ICER:a (**Taulukko 3**).

### 3.4. Budjettivaikutus

Yrityksen arvion mukaan Suomessa on 15 potilasta, joilla on transfusioriippuvainen  $\beta$ -talassemia. Heistä Zynteglo-hoidon kriteerit täyttäviä ja hoitoon soveltuvia on arviolta viisi. Yritys on ilmoittanut Zynteglon listahinnaksi Ruotsissa 16 950 000 kr eli 1 559 338 €. Lääkekustannukset olisivat tämän potilasjoukon osalta siis noin 7,8 miljoonaa euroa.

Yrityksen toimittamassa mallinnuksessa oli lisäksi huomioitu muita Zynteglo-hoidon kustannuksia, ja potilaskohtainen kokonaiskustannus Zynteglo hoidossa olisi 1 703 586 €. Vastaavasti transfusioiden ja kelaatiohoidon kokonaiskustannus elinajalta olisi (3% diskonttokorolla arvioituna) 659 408 €. Kustannusten erotus olisi näin ollen 1 044 177 € potilasta kohti ja budjettivaikutus 5 potilaan osalta 5 220 885 €. Budjettivaikutuksen suuruuteen vaikuttaa kuitenkin merkittävästi Zynteglon lopullinen hinta ja mahdollinen muu sopimusmenettely Suomessa. Lisäksi on huomattava, että tämä arvio budjettivaikutuksesta koskee viiden potilaan hoitamista Zynteglolla. Ei ole mahdollista arvioida kuinka paljon uusia potilaita Suomessa tämän jälkeen vuosittain olisi, koska määrä voi vaihdella maahanmuuton seurauksena paljonkin.

## 4. Rajat ylittävä hoito ja sopimusmenettelyt

### 4.1. Hoitoa antavat keskuksset Pohjoismaissa

Zynteglo tulee olemaan saatavilla ainoastaan myyntiluvan haltijan hyväksymien hoitokeskusten kautta. Hoitokeskusten valinta toteutetaan tarvittavin osin yhteistyössä kansallisten terveystyöntekijöiden kanssa (valmisteyhteenveto Zynteglo). Myyntiluvan haltijan arvion mukaan keskuksia tulisi Pohjoismaissa olemaan kaksi, joista toinen sijaitisi Ruotsissa ja toinen Tanskassa. Suomalaiset potilaat matkustaisivat siten hoitoa varten toiseen näistä keskuksista.

### 4.2. Hoidon toteuttaminen toisessa maassa sijaitsevassa keskuksessa

Veren kantasolujen mobilisaatio ja kerääminen vie muutaman päivän ja se tehdään noin kaksi kuukautta ennen Zynteglo-hoidon antamista. Jos Zynteglo-valmisteen vähimmäisannosta ei saavuteta lääkevalmisteen ensimmäisen valmistuskerran jälkeen, potilaalle voidaan toteuttaa useampikin mobilisaatio- ja afereesijakso, jotta saadaan enemmän soluja lisävalmistusta varten. Jaksojen välillä on oltava vähintään 14 vuorokautta, joten jos jaksoja tarvitaan useampia, tämä edellyttää yleensä erillistä käyntiä. Ainakin solujen kerääminen on tehtävä hoitokeskuksessa, joten Zynteglo-hoidon valmistaminen ja antaminen vaatii vähintään kaksi ja mahdollisesti useampia käyntejä hoitoa antavassa keskuksessa. (valmisteyhteenveto Zynteglo)

Zynteglo-hoitoa edeltävä myeloablatiivinen esihoido kestää neljä vuorokautta. Tämän jälkeen on oltava vähintään kahden vuorokauden mittainen huuhtoutumisjakso ennen Zynteglo-hoidon antamista. Zynteglo-hoidon antamisen jälkeen potilas jää sairaalaan 3–6 viikoksi seurantaan. Varsinainen Zynteglo-hoidon antamiseen liittyvä sairaalajakso kestää siis noin 4–7 viikkoa. (valmisteyhteenveto Zynteglo)

### 4.3. Hoidosta aiheutuvat kustannukset rajat ylittävässä terveydenhuollossa

Ennakkolupaa kustannusten korvaamiseen haetaan Kelasta (laki rajat ylittävästä terveydenhuollosta (rajalaki), 13 §).<sup>5</sup> Lupakäsittelyä varten Kela pyytää lausunnon potilaan hoidosta vastuussa olevalta terveydenhuollon toimintayksiköltä eli käytännössä sairaanhoitopiiriltä. Lausunnossa arvioidaan sitä, kuuluuko hoito lainsäädännössä säädettyihin etuisuuksiin. Lisäksi arvioidaan, voidaanko hoitoa antaa kotimaassa lääketieteellisesti perustellun ajan kuluessa, ottaen huomioon luvan hakijan sen hetkinen terveydentila ja sairauden todennäköinen kulku. Kelan ohjeen mukaan sairaanhoitopiiriin tulee puoltaa luvan myöntämistä, jos hoito on potilaan tilanteessa perusteltua, hoito kuuluu Suomen julkisen

---

<sup>5</sup> Tässä luvassa on kyse asetuksen 883/2004/EU mukaisesta ennakkoluvasta, ei siis potilasdirektiivin (2011/24/EU) mukaisesta ennakkoluvasta, jota Suomessa ei ole otettu käyttöön.



terveydenhuollon palveluihin ja Suomessa hoitoa ei pystytä järjestämään takuuajan puitteissa.<sup>6</sup>

Jos ennakkolupaa ei ole mutta hoito kuuluu terveydenhuollon palveluvalikoimaan (terveydenhuoltolain 7a §), korvataan hoidosta aiheutuneet kustannukset sairausvakuutuslain mukaan (rajalaki 9 §). Tässä tilanteessa potilaan on kuitenkin aluksi maksettava hoito itse, joten tämä vaihtoehto ei ole todennäköinen, kun kyse on erittäin kalliista hoidoista.

Ennakkolupa on luonteeltaan maksusitoumus hoitokustannusten korvaamiseen siten, että potilas maksaa hoidosta vain asiakasmaksun. Kela maksaa toiselle EU-valtiolle hoidon kustannukset valtion varoista ja laskuttaa sitten kustannukset lausunnon antaneelta sairaanhoitopiiriltä (rajalaki 19, 21 §).

Ennakkoluvallisen hoidon lääke-, matka- ja oleskelukustannuksista voi saada jälkikäteen Kelasta korvausta. Myös saattajan matkakulut voidaan korvata, jos saattaja on matkan aikana välttämätön (rajalain 11 §, sairausvakuutuslain 4:2 §). Ennakkoluvalla hoitoon hakeutuvalla korvataan matkakustannukset luvassa määritellyyn hoitopaikkaan saakka.<sup>7</sup>

#### 4.4. Zynteglon mahdolliseen käyttöönottoon liittyvät sopimusmenettelyt

FINOSE-raportin johtopäätösten mukaan tiedon puute Zynteglon vaikutuksen säilymisestä ja pitkällä aikavälillä mahdollisesti ilmenevät haittavaikutukset ovat keskeisiä tekijöitä, jotka lisäävät päätöksenteon epävarmuutta. Tietoa puuttuu myös siitä, miten Zynteglo vaikuttaa raudan kertymisestä johtuviin komplikaatioihin, elämänlaatuun ja kuolleisuuteen verrattuna transfuusiioihin ja kelaatiohoitoihin. Zynteglo on kertahoito, jonka vaikutusten odotetaan säilyvän koko potilaan eliniän, eli kymmeniä vuosia. Tämä on Zynteglon näkökulmasta etu, mutta voi toisaalta rajoittaa muiden, tulevaisuudessa kehittyvien ja mahdollisesti parempien hoitomuotojen käyttämistä. Tulevaisuudessa mahdollisesti käyttöön tulevia hoitomuotoja ei ole myöskään pystytty huomioimaan kustannusvaikuttavuusanalyseissa.

Sopimusmenettelyssä voidaan pyrkiä huomioimaan hoidon vaikutusten epävarmuus sitomalla hinta tai jokin osa siitä potilaskohtaiseen hoidon lopputulokseen. Zynteglo-hoidon kohdalla päätöksenteon epävarmuus ei kuitenkaan liity yksinomaan hoidon onnistumisen todennäköisyyteen, joten siihen ei voi täysimääräisesti vastata puhtaasti transfuusioiden tarpeeseen kytketyllä sopimuksella. Lisäksi transfuusioiden tarve tulisi pystyä määrittelemään yksiselitteisesti ja todennettavasti. Muita vaihtoehtoja (rautakelaatiohoidon tarve, elossaolo tai terveyteen liittyvä elämänlaatu) harkittaessa hinnoittelun perustaksi ongelmaksi voi tulla pitkä aikaväli hoidon antamisesta vaikutusten seuraamiseen tai vaikutusten mittaamisen vaikeus muulla tapaa. Lisäksi transfuusioiden tarve tulisi pystyä määrittämään siinä määrin yksiselitteisesti, että sopimuksen toteutumisesta ei synny erimielisyyksiä. Lopputulokseen kytketyn hinnoittelumallin lisäksi vaadittaisiin myös suora alennus listahinnasta, että Zynteglo-hoitoa voi pitää kustannusvaikuttavana. Suora hinnanalennus olisi hallinnollisesti yksinkertaisin toteuttaa.

---

<sup>6</sup> <https://www.kela.fi/sairaanhoito-kansainvalisissa-tilanteissa-hoitoon-hakeutuminen-ulkomaille>

<sup>7</sup> HE 103/2013 vp, s. 76.

## 5. Johtopäätökset ja pohdinta

- Transfuusioriippuvainen  $\beta$ -talassemia (TDT) on vakava sairaus, jonka vaikeat muodot voivat hoitamattomana johtaa kasvuhäiriöihin, luustomuutoksiin ja varhaiseen kuolemaan. Punasolujen hajoamisen seurauksena elimistöön kertyvä rauta on haitallista sydänlihakselle, maksalle ja endokriinisille elimille. Riippuvuutta transfuusioista voi pitää merkittävänä elämänlaatuhahtana.
- Zynteglo-hoito on tarkoitettu sellaisille  $\beta$ -talassemia-potilaille, joilla on taudin lievempi muoto (ei- $\beta^0/\beta^0$ -genotyyppi), mutta jotka kuitenkin ovat riippuvaisia transfuusioista.
- Tutkimuksissa Zynteglo-hoidon jälkeen 83,3 % potilaista (20/24) saavutti tutkimuksen kriteeristön mukaisen riippumattomuuden transfuusioista (TI). Transfuusioiden tarve väheni myös niillä potilailla, jotka eivät saavuttaneet TI:a.
- Zynteglo-hoidon yleisimpiä haittavaikutuksia ovat trombosytopenia, anemia, neutropenia, suutulehdus ja hiustenlähtö. Zynteglo-hoitoa edeltää myeloablatiivinen esihoido busulfaanilla, joka voi heikentää hedelmällisyyttä ja muun muassa aiheuttaa useanlaisia solumuutoksia ja syöpää.
- Zynteglo-hoidon pitkän aikavälin vaikutuksista ei ole toistaiseksi tietoa, ja myyntilupa on myönnetty ehdollisena. Koska tutkimuksissa ei ollut vertailuryhmiä ja niiden seuranta-ajat olivat lyhyitä, ei ole tiedossa, miten Zynteglo vaikuttaa rautakuorman ja raudan aiheuttamiin haittoihin tai kuolleisuuteen erityisesti nykyisiin rautakelaatiohoitoihin verrattuna. Elämänlaatuun liittyviä tuloksia Zynteglo-tutkimuksista ei ole julkaistu.
- Yrityksen toimittaman kustannusvaikuttavuusmallinnuksen perusanalyysin tulos oli 128 000 €/QALY. Mallinnuksessa Zynteglon elinaja- ja elämänlaatuhyöty perustuu oletukseen komplikaatioiden vähenemisestä rautakuorman pienentyessä. FINOSEN skenaarioanalyysien tulokset olivat 162 000 €/QALY ja 197 000 €/QALY.
- Zynteglo-hoidon hinta vaikuttaa keskeisesti kustannusvaikuttavuusmallinnuksen lopputulokseen. Mahdollisen hoidon vaikutuksiin kytketyn hinnoittelumallin lisäksi vaadittaisiin myös 30 % – 50 % alennus listahinnasta, että Zynteglo-hoitoa voitaisiin pitää kustannusvaikuttavana.
- Zynteglo-hoidon kohderyhmään kuuluvia potilaita on tällä hetkellä Suomessa noin viisi. Zynteglo-hoidosta syntyvä kustannusten lisäys koko elinajan kestäviin toistuviin transfuusioihin ja kelaatiohoitoon verrattuna olisi noin viisi miljoonaa euroa. Budjettivaikutuksen suuruuteen vaikuttaa kuitenkin merkittävästi Zynteglon lopullinen hinta. Potilasmäärä tulevina vuosina ei ole tiedossa ja se voi vaihdella huomattavasti vuosittain.
- Huomioiden Zynteglo-hoidon kliiniseen näyttöön liittyvät rajoitukset ja EMA:n myyntiluvan haltijalle asettamat lisänäytön toimittamisvelvoitteet, Zynteglo-hoidosta aiheutuvat lisäkustannukset eivät vaikuta tässä hoidon elinkaaren vaiheessa perustelluilta.

## 6. Lähteet

1. FINOSE assessment report - Zynteglo, 5/2020.
3. Valmisteyhteenveto, Zynteglo [päivitetty 14.11.2019].  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zynteglo-epar-product-information\\_fi.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zynteglo-epar-product-information_fi.pdf)