

7.5.2024

TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS nro 8/2024 toimikausi 2023-2026 PÖYTÄKIRJA

Aika 7.5.2024 klo 10.00-15.00

Paikka Valtiovarainministeriö, Nh Jakovara, Mariankatu 9 Hki

Osallistujat Sirkku Pikkujämsä, puheenjohtaja (läsnä k.1-7,9-18)
Piia Rannanheimo, puheenjohtaja (etänä k.8)

Jäsenet

Juha Auvinen (läsnä)
Antti Hedman (poissa)
Teppo Heikkilä (poissa)
Tapani Hämäläinen (poissa)
Sirkku Jyrkkiö (etänä)
Eila Kankaanpää (etänä)
Tuula Kock (poissa)
Jarmo Koski (etänä)
Janne Leinonen, varapj. (poissa)
Heikki Lukkarinen (läsnä)
Minna-Liisa Luoma (läsnä k.2-18)
Terhi Nevala (etänä)
Piia Rannanheimo, varapj. (etänä k. 1-7,9-18)
Valpuri Taulasalo (etänä)
Eija Tomás (läsnä)

Varajäsenet

Riitta Aejmelaesus (poissa)
Kati Kinnunen (poissa)
Nina Erno-Ustinov (läsnä)
Vesa Jormanainen (poissa)
Nina Lindfors (poissa)
Riitta Suhonen (etänä k.1-4,7,9-17)
Sari Raassina (poissa)
Jukka Kärkkäinen (poissa)
Kirsi Vainiemi (etänä)
Juuso Tamminen (poissa)
Eeva Reissell (etänä k.1-4)
Juuso Heikkinen (poissa)
Kari Punnonen (etänä k.1-6)
Hanna Suurmunne (poissa)
Markus Paananen (etänä)

Pysyvä sihteeristö

Hanna-Mari Jauhonen, pääsihteeri (läsnä)
Ritva Bly, erityisasiantuntija (läsnä k. 1-3,7,9-18)
Sari Koskinen, erityisasiantuntija (läsnä, poissa k. 7-)
Outi Salminen, erityisasiantuntija (läsnä)
Leena Alanne, assistentti (läsnä)
Katariina Klintrup, sivutoiminen sihteeri (poissa)
Jarna Moilanen, Erityisasiantuntija (läsnä)

Asiantuntijat

Ilona Autti-Rämö (läsnä)
Petra Falkenbach (läsnä)
Mika Gissler (poissa)
Jorma Komulainen (etänä)

Virva Juurikkala (poissa)
Maija Miettinen (läsnä k.4-18)
Reima Palonen (poissa)
Lauri Pelkonen (poissa)

Kirsi Ruuhonen (poissa)
Susanne Uusitalo (läsnä)

1. Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisten kokousten pöytäkirjat (19.3.2024 ja 19.-25.4.2024, liite 1a-b)

Päätös: Todettiin kokouksen osallistujat ja päätösvaltaisuus.

Merkittiin tiedoksi edellisten kokousten pöytäkirjat.

Ehdotettiin asialistan käsittelyjärjestykseen seuraavat muutokset:

- asiakohda 8 käsiteltiin ennen asiakohdtaa 7
- asiakohda 10 käsiteltiin ennen asiakohdtaa 9.

Hyväksyttävät suositukset ja kriteerit

2. Mosunetutsumabi hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa Outi Salminen, (liite 2a-d)

Fimean arviointiraportti on julkaistu heinäkuussa 2023. Lääkejaosto on käsitellyt luonnosta useassa kokouksessa.

Suositusluonnos on ollut otakantaa.fi-palvelussa kommentoitavana 5.2.-27.2.2024. Kommentteja saatiin yksi (liite 2c), minkä lisäksi myyntiluvan haltija lähetti vastineen (liite 2d). Kommentit eivät muuttaneet suosituslausetta.

Päätös: Hyväksyttiin kielteinen suositus ja tiivistelmä julkaistavaksi.

3. Tremelimumabi ja durvalumabi maksasolusyövän hoidossa, Outi Salminen, (liite 3 a-d)

Fimean arviointiraportti on julkaistu lokakuussa 2023. Lääkejaoston kokouksessa 11.12.2023 päätettiin yhdistää julkaistavaan suositukseen sekä tremelimumabi-durvalumabi yhdistelmähoito että durvalumabi-monoterapia.

Kielteinen suositusluonnos on ollut otakantaa.fi-palvelussa kommentoitavana 20.3-23.4.2024. Kommentteja saatiin 5 (liite 3c), minkä lisäksi myyntiluvan haltija lähetti vastineen (liite 3d). Kommentit eivät muuttaneet suosituslausetta, hoitosuosituksiin ja -käytäntöihin tehtiin päivityksiä.

Päätös: Hyväksyttiin suositus ja tiivistelmä julkaistavaksi.

4. Nirsevimabi respiratory syncytial -viruksen (RSV) aiheuttaman alempien hengitysteiden infektioiden estossa, Outi Salminen, (liite 4 a-f)

Fimean arviointiraportti on julkaistu syyskuussa 2023. Selvittelyjen perusteella on katsottu, että Palko on toimivaltainen käsittelemään pistettävää vasta-ainetta koskevan asian eli kysymyksessä ei ole rokote. Palko päätti 26.10.2023 kokouksessa, että suositusvalmistelu aloitetaan.

Ehdollisesti myönteinen suositusluonnos on ollut otakantaa.fi-palvelussa kommentoitavana 20.3 - 23.4.2024. Kommentteja saatiin 9 (liite 4c), minkä lisäksi myyntiluvan haltija lähetti vastineen (liite 4d-f). Kommenttien perusteella nirsevimabin kohderyhmää rajattiin uudelleen, ensisijaisesti riskiryhmiin, ja toissijaisesti RS-kauden aikana alle 3 kk ikäisille.

Suosituslauseisiin tehtiin lisäksi seuraavat muutokset:

Sanat "harkinnan mukaan" poistetaan ja jätetään sanat "voidaan antaa".

Poistetaan sanat "osoittautuu riittäväksi" ja ne korvataan sanoilla "on riittävä".

Päätös: Hyväksyttiin ehdollisesti myönteinen suositus ja tiivistelmä julkaistavaksi.

Otakantaan ja Lausuntopalveluun hyväksyttävät suositusluonnokset ja kriteerit

5. Valoktokogeeniroksaparvoveekki (BMN 270) vaikean A-hemofilian hoidossa, Outi Salminen, (liite 5)

Fimean arviointiraportti on julkaistu helmikuussa 2024.

Lääkejaosto on valmistellut kielteisen suositusluonnoksen, joka esitetään julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palvelussa.

Keskusteltavaksi, toimitaanko tämän geeniterapialääkkeen kanssa samoin kuin Hemgenix-geeniterapian kanssa.

Päätös: Hyväksyttiin suositusluonnos julkaistavaksi kommentoitavaksi. Samalla päätettiin, että tämä suositus ei mene hintaneuvotteluihin ennen sen hyväksymistä.



Muut päätettävät asiat

6. Transkraniaalinen magneettistimulaatio (tms) ja aivojen tasavirtastimulaatio (tdcs) neuropaattisen kivun hoidossa – suositusvalmistelun linjaaminen, Sari Koskinen

Palko evästi 1.2.24 kokouksessaan jaostoa jatkamaan suositusvalmistelua silloisen jaoston näkemyksen, että menetelmät rajataan palveluvalikoiman ulkopuolelle, mukaisesti. Palkon linjauksen jälkeen jaostossa käydyssä keskustelussa nousi esiin sekä suositusvalmistelun keskeyttäminen, että menetelmien rajaaminen palveluvalikoiman ulkopuolelle neuropaattisen kivun hoidossa eikä jaosto löytänyt yhteistä näkemystä etenemisestä.

Perusteluina palveluvalikoiman ulkopuolelle rajaavaan suositukseen on ollut rTMS:n osalta mm., että vaikka hoidon vaikuttavuus neuropaattisen kivun vähentämisessä on arvioitu tutkituista hoitoprotokollista parhaimmaksi, silloin, kun se annetaan aivokuoren M1-alueelle 10 Hz:n voimakkuudella, jäi osoitus sen kliinisestä vaikuttavuudesta riittämättömäksi systemaattisen kirjallisuuskatsauksen mukaan. Näyttö tehosta muiden hoitoprotokollien osalta oli erittäin heikkoa. tDCS:n vaikuttavuudesta neuropaattisen kivun hoidossa ei ole näyttöä. Molempien menetelmien vaikuttavuuden arvioiminen tutkimusten perusteella oli haastavaa tutkimusten heterogeenisyyden ja monien tutkimusten heikon laadun vuoksi.

Päätös: Suositusvalmistelua jatketaan sekä transkraniaalinen magneettistimulaatio (rTMS)- että aivojen tasavirtastimulaatio (tdcs)-menetelmän osalta palveluvalikoiman ulkopuolelle rajaavana suosituksena neuropaattisen kivun hoidossa.

7. Eettisen arvioinnin kehittämisen työsuunnitelma, Hanna-Mari Jauhonen, Ilona Autti-Rämö ja Susanne Uusitalo

Ilona Autti-Rämö ja Susanne Uusitalo esittelivät työsuunnitelman. Neuvoston jäsenillä oli mahdollisuus esittää tarkentavia kysymyksiä ja huomioita työsuunnitelmaan.

Autti-Rämö ja Uusitalo poistuivat kokouksesta neuvostossa käydyssä keskustelun ja päätöksen teon ajaksi heidän esteellisyyteensä vedoten. Esteellisyyden syyksi todettiin, että molemmat henkilöt toimivat toimeksiantosopimuksella Palkon eettisinä asiantuntijoina.

Päätös: Hyväksyttiin työsuunnitelma.



8. Erimielisyyden käsittely jaostossa, Hanna-Mari Jauhonen

Palkon jaostoissa suositusten valmisteluvaiheessa käytetään epämuodollista konsensusmenettelyä. Tämä tarkoittaa sitä, että vastuusihteerit valmistelee suositusluonnoksen ja valmistelumuistion tekstit, ja jaosto päättää sanamuodoista keskustelun perusteella.

Menettelytavasta on käyty keskustelu PJ-jaostossa 2.5 ja ehdotetaan, että tilanteessa, jossa jaoston jäsenillä on ristiriitaisia näkemyksiä näytön tulkinnasta tai jaostossa on asiasta erilaisia asiantuntijanäkemyksiä, eriävät näkemykset kirjataan suosituksen valmistelumuistioon.

Neuvosto kävi menettelytavasta keskustelua ja edellytti asian jatkovalmistelua. Neuvosto edellytti, että menettelytavan jatkovalmistelussa tulee huomioida vaatimus eriävän mielipiteen perustelemisesta. Lisäksi Neuvosto ehdotti menettelytavaksi sitä, että eriävä mielipide ja sen perustelut käydään läpi neuvostossa perusteiden riittävyyden arvioimiseksi. Asia palaa sihteeristön jatkovalmisteluun ja esitys tulee käsitellä Puheenjohtajien jaostossa. Neuvosto edellytti päätösesitykseen viimeistellyt sanamuodot, joita ehdotetaan kirjattavaksi Palkon käsikirjaan.

Päätös: Kokouksessa esitetyn ehdotuksen mukaisesti neuvosto jätti asian sihteeristölle jatkovalmisteluun ja asia tuodaan uudestaan neuvostoon käsiteltäväksi.

9. Lääkkeen Indikaation laajennus-suositusprosessin esittely, Hanna-Mari Jauhonen (liite 9)

Esiteltiin sairaalalääkkeen indikaation laajennusta koskevan suosituksen valmisteluprosessi ja ehdotettiin aloitettavaksi prosessin pilotointi. Liitteessä esiteltyyn pilottiin neuvosto edellytti seuraavia muutoksia:

- otakantaa.fi kommentointi vaihe tulee olla 4 viikon kestoinen kuten muissakin Palkon suosituksissa.

Neuvosto hyväksyi myös seuraavat päätöksentekovaltuudet pilotissa:

- pääsihteerin päätöksellä voidaan aloittaa liitteen pilottiehdotuksessa ehdotetun mukaisesti lääkkeen indikaation laajennusta koskevan suosituksen valmistelu
- Lääkejaosto voi päättää suosituksen julkaisusta otakantaa.fi-palveluun. Neuvosto kuitenkin edellytti, että Lääkejaosto tuo tarvittaessa suositusluonnoksen Neuvoston käsiteltäväksi ennen otakantaa.fi-palveluun julkaisua.

Päätös: Hyväksyttiin pilotoinnin aloitus edellä olevin muutoksin.



10. Eron myöntäminen Lisääntymisterveyden jaoston asiantuntijalle, Hanna-Mari Jauhonen

Jarna Moilanen on pyytänyt eroa Lisääntymisterveyden jaoston jäsenyydestä 6.5.2024 lähtien työpaikan vaihdoksen takia.

Päätös: Myönnettiin Jarna Moilaselle ero Lisääntymisterveyden jaoston jäsenyydestä.

Muut asiat

11. Puheenjohtajien jaosto, Hanna-Mari Jauhonen

Katsaus pj-jaostossa käsiteltyihin ajankohtaisiin asioihin, joista lääkkeiden indikaation laajennuksen pilotointi ja erimielisyys menettely käsiteltiin aiempien asiakohtien yhteydessä.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

12. Mielenterveys, päihteet ja kipu -jaoston ajankohtaiset asiat, Hanna-Mari Jauhonen

Lääkeresistentti masennus on otakataa.fi palvelussa kommentoitavana ajalla 30.4.-27.5.24.

Ei uusia aihe-ehdotuksia esiselvityksessä. Käytiin läpi valmistelussa olevien suositusten työsuunnitelmat.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

13. Kuvantamistutkimusten jaosto, Ritva Bly

Kriteerit mammografialle hoidetun rintasyövän jälkeen ovat lausunnolla 13.5. saakka. Jo saatujen lausuntojen perusteella jaosto on päättänyt järjestää webinaarin 23.8.2024 klo 10-11.30. Puheenjohtajana toimii Sirkku Pikkujämsä.



Kuvantamistutkimusten jaosto valmistelee Palkon neuvoston toivomuksesta seuraavaksi laajempaa kokonaisuutta aihe-ehdotukseksi, joka koskee kaikkien yleisimpien hoidettujen syöpien jälkeisiä kuvantamistutkimuksia.

Kriteerit panoraamaröntgentutkimukselle sydän- ja verisuonikirurgian yhteydessä ovat valmistelussa ja kirjallisuus on käyty ensimmäiseen kertaan läpi.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

14. Lääkejaosto, Outi Salminen

Kuultiin katsaus lääkejaostossa käsiteltyihin ajankohtaisiin asioihin.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

15. Lisääntymisterveyden jaosto, Hanna-Mari Jauhonen

Esiselvitys on ollut otakantaa.fi-palvelussa kommentteilla. Esiselvityksen viimeistely kommenttien ja päivitystarpeiden osalta tehdään loppukevään aikana ja esiselvitys pyritään viimeistelemään neuvoston hyväksyttäväksi 12.6. kuitenkin huomioiden esiselvityksen olevan perusta lisääntymisterveydenjaoston jatkotyöhön hedelmöityshoitojen suositusvalmistelussa.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

16. Plastiikkakirurgian jaosto, Hanna-Mari Jauhonen

Jaoston toiminta jatkuu elokuussa 19.8 kokouksella.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

17. Ilmoitusasiat, Hanna-Mari Jauhonen

Seuraavat kokoukset

- 12.6.2024, Königsted kokous klo 10-16 (aamupala klo 9.00 lähtien)
 - kysely osallistumisesta
- syksyn kokoukset kalenteroitu
- Palko 10-v seminaari 17.9.



Päätös: Merkittiin tiedoksi.

18. Kokouksen päätös, 5 min, klo 14.55

Puheenjohtaja	Sirkku Pikkujämsä
Palkon pääsihteeri	Hanna-Mari Jauhonen
Erityisasiantuntija	Sari Koskinen
Erityisasiantuntija	Outi Salminen

LIITTEET

Liite 1a [Palkon 19.3.2024 kokouksen pöytäkirja](#)
 Liite 1b [Palkon 19.-25.4.2024 sähköpostikokouksen pöytäkirja](#)
 Liite 2a Mosunetutsumabi [suositus](#)
 Liite 2b Mosunetutsumabi otakantaa [yhteen veto](#)
 Liite 2c Yrityksen [vastine](#) mosunetutsumabi suositusluonnokseen
 Liite 2d [Tiivistelmä](#) mosunetutsumabi suosituksesta
 Liite 3a Tremelimumabi-durvalumabi [suositus](#)
 Liite 3b Tremelimumabi-durvalumabi otakantaa [yhteen veto](#)
 Liite 3c Yrityksen [vastine](#) tremelimumabi-durvalumabi suositusluonnokseen
 Liite 3d [Tiivistelmä](#) tremelimumabi-durvalumabi suosituksesta
 Liite 4a Nirsevimabi [suositus](#)
 Liite 4b Nirsevimabi otakantaa [yhteen veto](#)
 Liite [4c-e](#) Yrityksen vastine nirsevimabi suositusluonnokseen
 Liite 4f [Tiivistelmä](#) nirsevimabi suosituksesta
 Liite 5 BMN 270 hemofilia A suositusluonnos
 Liite 9 Ehdotus pilotoitavaksi arviointi-suositusmalliksi indikaatioiden laajennuksiin

OHEISMATERIAALIT

JAKELU Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet

Asiantuntijat

Sihteeristö



Hyväksytty 7.5.2024 julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palvelussa

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Valoktokogeeniroksaparvoveekki (BMN 270) vaikean A-hemofilian hoidossa

Geeniterapiavalmiste valoktokogeeniroksaparvoveekki eli BMN 270 ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan vaikean A-hemofilian hoidossa aikuisilla, joilla ei ole aiemmin ollut tekijän VIII inhibiittoreita tai havaittavia vasta-aineita adenoassiidun viruksen serotyypille 5 (AAV5).

Palkon näkemyksen mukaan BMN 270 on uudenlainen hoitomuoto, jonka pitkän aikavälin vaikutuksista ei toistaiseksi ole riittävästi tietoa.

Kertaluonteisena hoitona BMN 270 on varsin kallis ja esitettyyn kustannusvaikuttavuusanalyysiin liittyy huomattavaa epävarmuutta erityisesti hoidon vaikutuksen keston osalta.

Sisällys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja	5
2	Terveysongelma.....	5
3	Arvioitava menetelmä.....	5
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan	6
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi	7
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	10
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	12
8	Johtopäätökset.....	13
9	Yhteenveto suosituksesta	15
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	15

Lyhenteet

AAV5	Lääkeainetta kuljettava adenovirusvektori (adeno-associated virus serotype 5)
ABR	Vuotuinen verenvuotojen lukumäärä (annualised bleeding rate)
ADA	Lääkevasta-aine (anti-drug antibody)
ALAT	Alaniiniaminotransferaasi
ASAT	Aspartaattiaminotransferaasi
BMN 270	Valoktokogeeniroksaparvoveekistä käytetty lyhenne
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)

EOSI	Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat tapahtumat (events of special interest)
ESS	Efekttiivinen otoskoko (effective sample size)
FVIII	Veren hyytymistekijä VIII
Haemo-QoL-A	Hemofiliaa sairastavien elämänlaatua mittaava kyselymittari (haemophilia-specific quality of life questionnaire for adults)
hFVIII-SQ	Veren hyytymistekijä VIII:n B-domeenipoistettua SQ-muoto
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
LV	Luottamusväli
MAIC	Kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)
mITT	Mukautettu hoitoaiepopulaatio (modified intention to treat population)
OR	Vetosuhde (odds ratio)
SD	Keskihajonta (standard deviation)
SE	Keskivirhe (standard error)
SHLpro	FVIII-korvaushoito standardilla puoliintumisajalla (standard half-life)
TRAE	Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event)
ULN	Normaali yläraja (upper limit of normal)
vg/kg	vektorigenomi/kilogramma
WFH	Hemofilian maailmanjärjestö (World Federation of Hemophilia)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
RR	Suhteellinen riski (risk ratio/rate ratio)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)

Palkon suosituksista

Terveystenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveystenpalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu tervetystenhuollon menetelmä tervetystenhuollon palveluvalikoimaan tietyn tervetystsongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta, valmistelumuistiosta ja tiivistelmästä. 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.

Tervetysttenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [tervetysttenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [tervetysttenhuollon 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 [tervetysttenhuoltolain 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 suosituksen kohteena on geeniterapiavalmiste valoktokogeeniroksaparvoveekki eli BMN-270 (kauppanimeltä Roctavian), joka on tarkoitettu vaikean hemofilia A:n (synnynnäinen tekijän VIII puutos) hoitoon aikuispotilaille, joilla ei ole aiemmin ollut tekijän VIII inhibiittoreita tai havaittavia vasta-aineita adenoassosioidun viruksen serotyypille 5 (AAV5). Suositus perustuu Fimean helmikuussa 2024 julkaisemaan arviointiraporttiin (Hyvärinen ym. 2024).

2 Terveysongelma

A-hemofilia on synnynnäinen verenvuototauti, joka johtuu hyytymistekijä VIII:n (FVIII) toiminnan vajeesta tai täydellisestä puutoksesta. A-hemofilia on X-kromosomaalinen ja resessiivisesti periytyvä sairaus (Roctavian, EPAR). Vakavia tautimuotoja on lähes yksinomaan miehillä ja naiset ovat kantajia. Suomessa hemofiliaa sairastavia arvioidaan olevan runsaat 400 ja heistä noin 80 %:lla on A-hemofilia. A-hemofiliapotilaista noin 60 % sairastaa vaikeaa tautimuotoa. Uusia hemofiliadiagnoseja tehdään Suomessa vuosittain noin viisi (Mäkipernaa ja Szanto, 2020).

3 Arvioitava menetelmä

Valoktokogeeniroksaparvoveekki eli BMN 270 (myyntinimeltä Roctavian) on kertainfuusiona annosteltava geeniterapeuttinen lääkevalmiste, joka on tarkoitettu vaikean A-hemofilian hoitoon potilaille, joilla ei ole aiemmin ollut FVIII-vasta-aineita tai havaittavia vasta-aineita adenoassosioidun viruksen serotyypille 5 (AAV5). Sen toimintamekanismi perustuu replikoitumattoman, rekombinantin AAV5-virusvektorin sisältämään ihmisen F8 geeniin. Kyseinen geeni tuottaa FVIII:n B-domeenipoistettua SQ-muotoa (hFVIII-SQ) maksaspesifisen promoottorin ohjauksessa. Geenihoidon seurauksena ilmentynyt hFVIII-SQ korvaa puuttuvan hyytymistekijä VIII:n, jota tarvitaan tehokkaaseen verenvuotojen tyrehdyttämiseen (Roctavian, EPAR).

BMN 270:lle on myönnetty ehdollinen myyntilupa Euroopan unionin alueella elokuussa 2022. Fimean arviointiraportin liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden

HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. BMN 270 -hoidon HTA-arviointi on kesken useissa Euroopan maissa (Itävalta, Ranska, Espanja, Italia, Ruotsi ja Norja), mutta vain Saksassa arviointi on valmistunut.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

A-hemofiliaan ei ole parantavaa hoitoa. World Federation of Hemophilia (WFH) -järjestön hemofilian hoitosuosituksessa (Srivastava ym. 2020) vaikean tautimuodon A-hemofiliapotilaille suositellaan aina riittävää verenvuotojen estohoitoa eksogeenisella FVIII-hyytymistekijällä. Säännöllistä FVIII-korvaushoitoa annostellaan 2-3 kertaa viikossa lyhyen puoliintumisajan valmisteilla tai 3–5 päivän välein uudemmilla pidemmän puoliintumisajan omaavilla valmisteilla.

Oikein toteutetulla FVIII-korvaushoidolla sairauden myötä ilmenevä verenvuotoherkkyys pysyy hallinnassa, ja potilaiden elinajanennuste ei pääosin poikkea normaalista (Amstrong ja Lassila 2017). Noin joka kolmannelle A-hemofiliaa sairastavalle kehittyy kuitenkin korvaushoidon aikana FVIII-vasta-aineita, jotka heikentävät hoidon vastetta ja hankaloittavat taudin hoitoa. FVIII-vasta-aineiden kehittymisen riski on korkeampi vaikeaa tautimuotoa sairastavilla.

FVIII-vasta-aineiden kehittyessä voidaan estohoidossa käyttää emisitsumabia (Hemlibra). Emisitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka matkii elimistössä VIII-hyytymistekijän toimintaa (Hemlibra, valmisteyhteenveto). Emisitsumabi sai EU-alueella myyntiluvan vuonna 2018. Suomessa emisitsumabihoidon saavat sairausvakuutuksesta korvattuna FVIII-vasta-ainenegatiiviset potilaat, joille FVIII-korvaushoito ei ole tuottanut toivottua vastetta tai joille se ei muusta syystä sovellu ja FVIII-vasta-aineposiitiviset potilaat, joilla siedätyshoito ei ole tuottanut toivottua vastetta tai joille se ei sovellu.

Tässä arvioinnissa vertailuhoitoina ovat FVIII-korvaushoito ja emisitsumabi. Suomessa sairausvakuutuksesta korvattavia FVIII-valmisteita (ATC-luokka B02BD02) ovat Advate, Adynovi, Afstyla, Elocta, Esperoct, Jivi, Kovaltry, Novoeight, Nuwiq, Octafil ja Refacto.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Näyttö BMN 270-hoidon tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin GENER8-1-tutkimukseen (EPAR; Ozelo ym. 2022; Mahlangu ym. 2023) sekä 270–201-annoseskalaatiotutkimukseen (EPAR, Pasi ym. 2020; 2021; Rangarajan ym. 2017). Molemmissa tutkimuksissa oli tarkoitus seurata BMN 270-hoidon saaneita potilaita vähintään viiden vuoden ajan annostuksesta. Lisäksi on toteutettu kaksi tosielämän seurantatutkimusta, joista toisessa seurattiin A-hemofiliapotilaiden verenvuotojen lukumääriä (270-902, n = 294) (Kenet ym. 2021) ja toisessa selvitettiin AAV5-vasta-ainepositiivisten suhteellista määrää A-hemofiliapotilaista (270-901, n = 546) (Klamroth ym. 2022). Osa 270-902-tutkimuksen potilaista (n=112) jatkoi GENER8-1-tutkimuksessa, mahdollistaen lähtötasojen vertailun analyysissä.

GENER8-1 on avoin faasin 3 tutkimus, jossa BMN 270-hoitoa annettiin aikuisille miespotilaille (n=134), joilla on vaikea A-hemofilia, ja jotka ovat saaneet säännöllistä FVIII-korvaushoitoa eikä heillä ole todettu FVIII- tai AAV5-vasta-aineita. 270–201 on avoin faasin 1/2 tutkimus, johon osallistui 15 aikuista miespotilasta, joilla on vaikea A-hemofilia, mutta ei FVIII- tai AAV5-vasta-aineita. Tutkimuksissa ei ole vertailuhoitoa. GENER8-1-tutkimuksen ensisijaisena lopputulosmuuttujana oli muutos FVIII-aktiivisuustasossa lähtötilanteeseen (1 IU/dl) verrattuna 49–52 viikkoa infuusion jälkeen mitattuna. Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat muutos FVIII-korvaushoidon vuosittaisessa käytössä ja muutos FVIII-korvaushoitoa vaativien verenvuotojaksojen vuosittaisessa lukumäärässä (ABR) viikosta 5 viimeiseen seurantakäyntiin mennessä. 270-201-tutkimuksen ensisijaisina lopputulosmuuttujina olivat hoitoon liittyvät haittatapahtumat ja normaaliin FVIII-aktiivisuustasoihin (>5 IU/dl) johtava annostus. Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat intervention aiheuttama immuunivaste, FVIII-korvaushoidon käyttö ja hoitoa vaativien verenvuotojen lukumäärä.

GENER8-1-tutkimuksessa vuoden kuluttua BMN 270-annoksesta potilaiden FVIII-aktiivisuustason mediaani oli 23,92 IU/dl (n=134). 11,9 %:lla potilaista (16/134) FVIII-aktiivisuus oli laskenut alle 5 IU/dl ensimmäisen vuoden jälkeen ja kaksi potilasta joutui palaamaan säännöllisen korvaushoidon käyttöön. Kahden vuoden seurannassa (viikko

104) potilaiden FVIII-aktiivisuuden mediaani oli 11,65 IU/dl. Potilaista noin neljäsosalla (33/134) FVIII-aktiivisuustasot olivat alle 5 IU/dl ja kuusi potilasta oli palannut säännöllisen korvaushoittoon. Kolmen vuoden seurannasta (viikko 156) julkaistua aineistoa on vain tutkimukseen suoraan rekrytoituilta (n = 19), joiden FVIII-aktiivisuustason mediaani oli 8,4 IU/dl ja noin kolmasosalla (7/19) FVIII-aktiivisuustaso oli alle 5 IU/dl. (Roctavian, EPAR).

Tutkimuksen 270-201 tuloksissa 6×10^{13} vg/kg annoksen saaneilla potilailla (n=7) FVIII-tasot nousivat jyrkästi lähtötasosta, ja huipun saavutettuaan lähtivät laskuun, ennen tasaantumista ja hitaampaa laskua. Potilaiden FVIII-aktiivisuustasot olivat korkeammalla tasolla kuin GENER8-1-tutkimuksessa. Viiden vuoden jälkeen viidellä potilaalla FVIII-aktiivisuustaso oli edelleen yli 5 IU/dl. Kuusi vuotta BMN 270-annoksen jälkeen, FVIII-aktiivisuustasojen mediaani oli laskenut lähelle 5 IU/dl -rajaa (5,6 IU/dl).

GENER8-1-tutkimuksessa yhden vuoden seurannassa BMN 270 vähensi vuotuisten hoidettujen verenvuotojen lukumäärää (ABR). Lähtötilanteessa ABR-arvo oli 4,83 ja BMN 270-annoksen jälkeen ABR-arvo oli laskenut 0,78:aan (n= 112; potilaat, jotka jatkoivat aiemmasta tutkimuksesta). Potilaista 79,5 % ei raportoinut yhtään FVIII-korvaushoidolla hoidettua verenvuotoa ensimmäisen vuoden aikana, kun lähtötilanteessa osuus oli 32,1 %. (EPAR; Ozelo ym. 2022). Toisena seurantavuonna (112 potilaasta) vastaavat luvut olivat 74,1 % ja 0,75. Tutkimuksessa 270–201 ABR keskiarvo oli lähtötilanteessa korkea GENER8-1-tutkimukseen verrattuna (17,57). BMN 270-annoksen jälkeen verenvuotojen vuosittainen määrä laski GENER8-1-tutkimusta vastaavalle tasolle (0,77).

GENER8-1-tutkimuksessa BMN 270-annostelusta vuoden jälkeen havaittiin eksogeenisen FVIII-korvaushoidon käytössä 98,6 %:n vähennys lähtötilanteeseen. 67 % potilaista ei käyttänyt FVIII-korvaushoitoa lainkaan. BMN 270-annoksen jälkeen FVIII-korvaushoidon syynä oli useimmiten verenvuotojakso. Toisena vuonna FVIII-korvaushoidon vuotuinen käyttö väheni 98,2 % lähtötilanteeseen verrattuna. Kolmantena vuonna 42,9 %:lla potilaista kirjattiin vähintään yksi FVIII-korvaushoidon käyttötapaus. Tutkimuksen 270-201 seitsemän potilasta eivät tarvinneet viimeisimmän aineiston katkaisukohdan aikaan vielä säännöllistä FVIII-korvaushoitoa BMN 270 -annoksen jälkeen. (Roctavian, EPAR).

Kaikki GENE8-1- ja 270-201-tutkimusten potilaat kokivat vähintään yhden haittatapahtuman ensimmäisen tutkimusvuoden aikana. Suurin osa raportoiduista haittatapahtumista oli haitta-asteeltaan 1 tai 2. Asteen 3 haittatapahtuman vähintään kerran koki 23,1 % potilaista ensimmäisen vuoden aikana, ja 9,7 % potilasta toisen vuoden aikana. Tutkimuksessa 270-201 vain yksi potilas koki yhden 3. asteen haittatapahtuman ensimmäisenä tutkimusvuotena. Kaikki 3. asteen tapahtumat kolmea lukuun ottamatta (ahdistuneisuus, painonnousu ja niveltulehdus) olivat ratkenneet kolmen vuoden tietojen katkaisuun mennessä. Kaksi potilasta raportoi vähintään yhden 4. asteen haittatapahtuman, mutta tämän ei arvioitu liittyvän BMN 270-hoittoon. Yhdellekään osallistujalle ei ole kehittynyt tutkimuksen aikana FVIII-vasta-aineita, tromboembolisia tapahtumia tai BMN 270-hoittoon liittyviä pahanlaatuisia kasvaimia. Yleisimmin raportoituja hoidon aikana ilmenneitä haittatapahtumia olivat alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu (86,5 %), päänsärky (39,0 %), aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu (35,5 %), pahoinvointi (36,9 %) ja nivelsärky (31,2 %). Ensimmäisen 26 viikon aikana hoitoon liittyviä haittatapahtumia ilmeni 87,9 %:lla potilaista, kun viikoilla 27–52 vastaava luku oli 36,9 %. Ensimmäisen vuoden jälkeen hoitoon liittyvien haittatapahtumien esiintyvyys oli 7–12 %. Yleisimmin raportoidut erityisen mielenkiinnon kohteena olevat tapahtumat olivat ALAT-tasojen nousu, sekä maksan toimintaan ja infuusioon liittyvät haittatapahtumat. Molemmissa tutkimuksissa yhteensä 17,7 % potilaista koki ainakin yhden vakavan haittatapahtuman. Vakavista haittatapahtumista 13,0 % arvioitiin liittyvän BMN 270-hoittoon. Niitä olivat 2. asteen makulopapulaarinen ihottuma ja tajunnan heikentyminen (presynkopee) sekä 3. asteen yliherkkyyssreaktio ja anafylaktinen reaktio. (Roctavian, EPAR).

BMN 270 -hoitoa ja muita A-hemofilian hoitomuotoja on verrattu epäsuorasti. Tutkimuksessa 270-804 verrattiin BMN 270-hoidon ja FVIII-korvaushoidon tehoa (Mahlangu ym. 2018) ja tutkimuksessa 270-814 tehon eroja arvioitiin BMN 270-hoidon ja emisitsumabin välillä (Cook ym. 2020).

Tutkimukseen 270-804 sisällytettiin 112 BMN 270-hoitoa saanutta potilasta GENE8-1-tutkimuksesta ja 73 säännöllistä FVIII-korvaushoitoa saanutta potilasta, jotka eivät olleet saaneet mitään muuta hoitoa (Kenet ym. 2021). Tulosten mukaan BMN 270-hoidon avulla

ABR-arvot vähenevät keskimäärin 3,6 tapahtumaa/vuosi FVIII-profylaksiaan verrattuna. Hoidettuja verenvuototapahtumia oli BMN 270 -hoitoa saaneilla keskimäärin 0,8 /vuosi ja FVIII-hoitoa saaneilla 4,4 /vuosi. Kun huomioidaan myös hoitamattomat tapahtumat, määrät olivat vastaavasti 1,4 BMN 270-hoidolla ja 5,0 FVIII-korvaushoidolla ($p < 0,001$). BMN 270-hoitoa saaneista 79,5 %:lla ja FVIII-korvaushoitoa saaneista 32,9 %:lla ei ollut hoidettavia verenvuotojaksoja ($p < 0,001$). Samoin potilaiden, joilla ei ollut ollenkaan verenvuotojaksoja, suhteellinen osuus oli BMN 270-hoidolla FVIII-korvaushoitoa suurempi (52,7 % vs. 28,5 %, $p = 0,003$). (Mahlangu ym. 2018)

Retrospektiivisessä tutkimuksessa 270-814 toteutettiin kaltaistettu epäsuora vertailu BMN 270 -hoidon ja emisitsumabin välillä (Cook ym. 2020). Vertailuun otettiin GENER8-1-tutkimuksen 132 potilasta ja HAVEN 3-tutkimuksen 63 emisitsumabilla hoidettua potilasta (1,5 mg/kg viikoittain). GENER8-1-tutkimuksen potilasryhmä kaltaistettiin lähemmäs HAVEN 3-tutkimuksen potilasjoukkoa potilaiden lähtötason ominaispiirteiden avulla, jolloin tehokkaaksi otoskooksi määräytyi 76,2 % potilaista. Kaltaistamisen jälkeen verenvuotojaksojen tietoja, mukaan lukien a) hoidetut verenvuodot, b) kaikki verenvuodot, c) hoidetut nivelverenvuodot ja d) hoidetut spontaanit verenvuodot verrattiin tutkimusten potilasryhmien välillä. Tällöin BMN 270 -hoidon keskimääräinen ABR oli alhaisempi niin hoidettujen verenvuotojen, kaikkien verenvuotojen kuin nivelvuotojenkin osalta emisitsumabiin verrattuna. Spontaanien verenvuotojen vuositaset olivat hoitovaihtoehtojen kesken samankaltaiset. BMN 270-hoitoa saaneista 80 % ja emisitsumabia saaneista 56 % ei kokenut yhtään hoidettavaa verenvuotoa. Myös kaikkien vuotojen, hoidettujen nivelvuotojen ja hoidettujen spontaanien vuotojen osalta BMN 270-hoidon jälkeen oli suhteellisesti enemmän potilaita, joilla vuotoja ei ilmennyt lainkaan (Cook ym. 2020)

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan perusanalyysiin, jossa BMN 270-hoidon kustannusvaikuttavuus saatiin kaikkia kolmea vertailuhoidoa (lyhyen puoliintumisajan omaava korvaushoito SHLpro, pidemmän puoliintumisajan omaava korvaushoito EHLpro ja emisitsumabi) paremmaksi. Näistä

SHLpro oli kustannusvaikuttavuudeltaan lähimpänä BMN 270-hoitoa, ja sitä seurasivat EHLpro ja viimeisenä ja kalleimpana vertailuhoitona emisitsumabi.

Mallinnuksesta on poistettu myös potilaat (n=4), joilla paluu säännölliseen A-hemofiliahoitoon tapahtui ennen mallinnusajan loppua. Mallissa ei siten ole huomioitu potilaita, joiden hoitovaste loppuu pian BMN 270-annoksen jälkeen. Mallinnuksessa ei ole myöskään huomioitu niitä potilaita, joilla hoitovaste säilyy vuosia hyvänä, mutta joilla tapahtuu yhtäkkinen hoitovasteen häviäminen. FVIII-aktiivisuustasojen hiipuminen ei ole aina lineaarista, vaan se voi tapahtua nykäyksittäin, joka heijastuu myös muihin hoitovastemuuttujiin.

Fimean mukaan suurin epävarmuus myyntiluvan haltijan selvityksessä liittyy BMN 270-hoidon vaikutuksen oletettuun keston. Kustannusvaikuttavuuden kannalta merkittävin oletamus liittyy siihen, että BMN 270- hoitoannoksen saatuaan potilaat eivät tarvitse useisiin vuosiin kalliita FVIII-korvaushoitoja tai emisitsumabia, joiden säännöllinen käyttö kerryttää nopeasti suuria lääkekustannuksia. BMN 270-hoidon mallinnettu kustannusvaikuttavuus ilmenee kokonaisuudessaan vasta yli 10 vuoden tarkastelujaksolla. Myyntiluvan haltijan mallissa hoidon vaikutuksen kestoa on mallinnettu sekä FVIII-aktiivisuustason ja sen avulla johdettujen verenvuototapahtumien, että tutkimuksen aikana hoidon lopettaneiden potilaiden ekstrapolointien avulla.

Myyntiluvan haltijan esittämät vertailuhoitojen lääkekustannukset perustuvat tukkuhintoihin, mikä laskee vertailuvalmisteista aiheutuvia kustannuksia. Lisäksi emisitsumabin ehdolliseen korvattavuuteen liittyy taloudellinen sopimus, joten sen todellisista potilaskohtaisista kustannuksista ei ole julkista tietoa. Hoidon vaikutuksen keston ollessa epävarma myös pitkän aikavälin kustannukset jäävät epävarmoiksi. Johtuen pitkästä aikajänteestä ja puuttuvasta tiedosta hoitovaikutuksen kestosta, ei epävarmuutta pystytä täysin hallitsemaan tavanomaisilla hallitun käyttöönoton sopimuksilla. FIMEA:n skenaarioanalyysissä hoitovaikutuksen keston mallinnusta muokkaamalla SHLpro ja osin EHLpro muuttuvat huomattavasti BMN 270-hoitoa kustannusvaikuttavammiksi, kun hoitovastetta mallinnetaan vain FVIII-aktiivisuustasojen ja verenvuotomäärien yhdistelmällä tai säännöllisen hoitoon palaavien elinaika-analyysin

pohjalta. Emisitsumabihoito säilyttää kaikista vertailuhoidoista ainoana kustannusvaikuttavuutensa kaikissa Fimean skenaarioanalyysissä, mutta taloudellisen sopimuksen takia emisitsumabin kustannuksiin liittyy epävarmuutta. Emisitsumabin käytön ennustetaan lisääntyvän tulevaisuudessa, sillä sen pidempi annostelutiheys ja vasteen säilyvyys ovat potilaille houkuttelevia.

Myyntiluvan haltija arvioi, että Suomessa on 379 A-hemofiliaa sairastavaa potilasta, joista 60 %:lla (227) on sairauden vaikea muoto. Näistä säännöllistä hoitoa saavia aikuisia ilman AAV5- ja FVIII-vasta-aineita tai aktiivisia infektioita ja maksan sairauksia on vuodessa noin 46. Lääkekorvaustilastojen mukaan arvio lienee oikeansuuntainen. Myyntiluvan haltija arvioi, että BMN 270 -hoitoon soveltuvista potilaista 25 (54 %) hoidettaisiin ensimmäisen viiden vuoden aikana.

Kelan korvaustietojen perusteella yli 18-vuotiailla FVIII-korvaushoidon kustannukset ovat noin 204 000 euroa ja emisitsumabin kustannukset 290 000 euroa vuodessa potilasta kohti. On arvioitu, että BMN 270-hoidon suorat potilaskohtaiset lääkekustannukset (77,5 kg painavalle potilaalle), eli noin 1,8 miljoonaa euroa, vastaavat noin yhdeksän vuoden hoitojaksoa FVIII-korvaushoidolla ja reilun kuuden vuoden hoitojaksoa emisitsumabilla.

Mikäli BMN 270-hoito otetaan osaksi palveluvalikoimaa, myyntiluvan haltijan arvion mukaan lääkekustannukset alkavat nousta BMN 270-hoitoon soveltuvien potilaiden osalta vuosien 2024–2028 aikana. Vuonna 2028 pelkästään geenihoidon lääkekustannukset olisivat soveltuvien potilaiden osalta 10 miljoonaa euroa enemmän kuin vertailuhoidoilla hoidettuna. Olettamuksena on, että BMN 270-hoito aiheuttaa alussa suuren kertaluonteisen investoinnin. Huomattavaa on, että mahdolliset tulevat säästöt kohdentuisivat lääkekorvauskustannuksiin, kun taas geeniterapia kustannettaisiin erikoissairaanhoidossa.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

A-hemofilia on harvinaissairaus, jonka hoitona on tähän asti ollut säännölliset ja tarpeen mukaiset FVIII-korvaushoidot, jotka nostavat potilaiden FVIII-aktiivisuustasot

lyhytaikaisesti lähemmäs normaalitasoja. Hoitoja tulee annostella säännöllisesti, jotta hemofilian aiheuttamat verenvuotoriskit saadaan minimoitua.

BMN 270 on geeniterapiahoito, joka saattaisi helpottaa vaikean A-hemofilian hoitoa, sillä yksi annostus voi mahdollistaa potilaalle pitkäänkin kestäväen vasteen. Hoidon pitkäaikaisesta kestästä ja haitoista ei kuitenkaan ole vielä riittävästi tietoa. BMN 270-hoidon käyttöönotto ei edellytä erityisiä lisäresursseja palveluiden järjestämisessä. Valmiste on varsin kallis ja sen käytöstä aiheutuisi lyhyellä aikavälillä erittäin suuret vaihtoehtoiskustannukset.

8 Johtopäätökset

A-hemofilia on perinnöllinen verenvuotohäiriö, jossa veren hyytymistekijä VIII:n (FVIII) toiminta on vajaata tai se puuttuu. A-hemofiliaa hoidetaan joko säännöllisellä tai tarpeen mukaisella FVIII-korvaushoidolla, joka nostaa potilaan FVIII-aktiivisuustason lähemmäksi normaalitasoa mutta ei tuo pysyvää parannusta sairauteen. Geeniterapiahoidoissa yksi annostus voi mahdollistaa potilaalle vuosia kestäväen vasteen, mutta niiden pitkäaikaisesta kestästä ja haitoista ei kuitenkaan ole vielä tarkkaa tutkittua tietoa.

BMN 270 on vaikeaan A-hemofiliaan kehitetty geeniterapiahoito ja näyttö sen tehosta, vasteen kestästä ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin III avoimeen yksihaaraiseen GENER8-1-monikeskustutkimukseen (n = 134). Supportiivista lisänäyttöä saadaan faasin I/II avoimesta 270-201-annoseskalaatiotutkimuksesta (n = 15).

GENER8-1-tutkimuksessa vuoden kuluttua BMN 270-annoksesta hoitoaiepopulaation FVIII-aktiivisuuden mediaani oli 23,92 IU/dl ja toisena seurantavuotena vastaava arvo oli 11,65 IU/dl. Kolmantena vuonna FVIII-aktiivisuuden mediaani oli 8,4 IU/dl.

GENER8-1-tutkimuksessa aiemmasta tutkimuksesta jatkavilla potilailla (n = 112) BMN 270-hoito laski hoidettujen verenvuotojen vuosittaista määrää lähtötilanteen keskimääräisestä 4,83 vuotojaksosta 0,78 vuotojaksoon ensimmäisen seurantavuoden ja 0,75 vuotojaksoon toisen seurantavuoden jälkeen. Vuosien 2 ja 3 tiedonkeruun katkaisun välillä hoidettujen verenvuotojen vähennys oli 79,6 %. Eksogeenisen FVIII-korvaushoidon käytössä havaittiin aiemmasta tutkimuksesta jatkavilla potilailla 98,6 %:n vähennys ensimmäisen vuoden

jälkeen ja 98,2 %:n vähennys toisen vuoden jälkeen lähtötilanteeseen verrattuna. 42,9 %:lla potilaista kirjattiin vähintään yksi FVIII-korvaushoidon käyttötapaus vuosien 2 ja 3 aineistokatkaisujen välillä.

Epäsuorien vertailujen avulla BMN 270-annoksen jälkeisiä verenvuotojaksoja verrattiin FVIII-korvaushoidon ja emisitsumabin vastaaviin tuloksiin. FVIII-vertailussa verenvuotojen vuosittaisten määrien erot olivat verrattavissa GENE8-1-tutkimuksesta saatuihin tuloksiin. BMN 270-hoidolla oli myös emisitsumabiin verrattuna keskimääräisesti alhaisempi määrä verenvuotojaksoja niin hoidettujen verenvuotojen, kaikkien verenvuotojen kuin nivelvuotojenkin osalta.

Kaikki GENE8-1- ja 270-201-tutkimusten potilaat kokivat vähintään yhden haattatapahtuman ensimmäisen tutkimusvuoden aikana. Merkittävimäksi havaituksi riskiksi tunnistettiin BMN 270-hoidon jälkeiset maksahaitat, jotka edellyttävät kortikosteroidihoitoa.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä BMN 270 -hoito dominoi ICER-arvossa sekä säännölliseen FVIII-korvaushoitoa lyhyellä (SHLpro) ja pidennetyllä (EHLpro) puoliintumisajalla että emisitsumabia. Tuloksiin liittyy kuitenkin epävarmuutta erityisesti BMN 270-hoidon vasteen keston osalta, sillä kustannusvaikuttavuustulos perustuu oleellisesti vasteen keston ekstrapolointiin.

Myyntiluvan haltija arvioi, että Suomen 379 A-hemofiliapotilaasta 46 olisi soveltuvia BMN 270-hoitoon ja heistä yhteensä 25 hoidettaisiin ensimmäisen viiden vuoden kuluessa. Fimea pitää myyntiluvan haltijan arviota noin 46 soveltuvasta potilaasta oikean suuntaisena perustuen Kelan lääkekorvausaineistoihin. BMN 270-hoidon lääkekustannukset ovat huomattavasti SHLpro-, EHLpro- ja emisitsumabi-hoitojen potilaskohtaisia vuositasoja korkeammat. BMN 270-hoidon kustannukset aiheutuvat välittömästi hoidon alussa kertaluonteisen investoinnin muodossa, kun taas säännöllisen A-hemofiliahoitojen kustannukset kertyvät ajan kuluessa. Hoidon vaikutuksen keston ollessa epävarma myös pitkän aikavälin budjettivaikutus jää epävarmaksi. Huomattavaa on, että mahdolliset tulevat säästöt kohdentuvat lääkekorvauskustannuksiin, mutta geeniterapia kustannettaisiin erikoissairaanhoidossa.

9 Yhteenveto suosituksesta

Geeniterapiavalmiste valoktokogeeniroksaparvoveekki eli BMN 270 ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan vaikean A-hemofilian hoidossa aikuisilla, joilla ei ole aiemmin ollut tekijän VIII inhibiittoreita tai havaittavia vasta-aineita adenoassosioidun viruksen serotyypille 5 (AAV5).

Palkon näkemyksen mukaan BMN 270 on uudenlainen hoitomuoto, jonka pitkän aikavälin vaikutuksista ei toistaiseksi ole riittävästi tietoa. Kertaluonteisena hoitona BMN 270 on varsin kallis ja esitettyyn kustannusvaikuttavuusanalyysiin liittyy huomattavaa epävarmuutta erityisesti hoidon vaikutuksen keston osalta.

10 Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

EU:n myöntämän myyntiluvan ehtona on, että myyntiluvan haltija toimittaa viiden vuoden seurantatiedot GENEr8-1-tutkimuksesta 30.6.2025 mennessä. Lisäksi myyntiluvan haltijan tulee toimittaa BMN 270- ja kortikosteroidihoidon tehon ja turvallisuuden varmentamiseen tähtääviä tuloksia (270-303-tutkimus) sekä välituloksia tutkimuksista 270-203 (potilailla AAV5-vasta-aineita) ja 270-205 (potilailla FVIII-vasta-aineita) 30.9.2027 mennessä. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen vaaditaan myös pitkäaikaisten seurantatutkimusten (270-401 ja 270-601) ja retrospektiivisen kohorttitutkimuksen (270-801) toteutus ja tulosten toimittaminen vuosien 2038–2044 aikana.

BMN 270-hoidon tehosta vaikeassa A-hemofiassa on ClinicalTrials.gov-tietokannassa viisi meneillään olevaa tutkimusta, joissa tutkitaan BMN 270-hoidon 1) turvallisuutta potilailla, joilla on AAV5-vasta-aineita (270-203), 2) turvallisuutta potilailla, joilla on joko aktiivisia tai aiemmin todettuja FVIII-vasta-aineita (270-205), 3) tehoa ja turvallisuutta pienemmällä annoksella (4×10^{13} vg/kg) (270-302), 4) tehoa profylaktisen kortikosteroidihoidon kanssa (270-303), ja 5) pitkän aikavälin (10 vuotta) turvallisuutta (270-401).

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 1.7.2023–30.6.2026) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Tulosryhmäjohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen hyvinvointialue

Jäsenet:

- Lääkintöneuvos Vesa Jormanainen, sosiaali- ja terveysministeriö
- Lääketieteellinen johtaja Vesa Kataja, KaikuHealth
- Arviointiylilääkäri Kati Kinnunen, Kuopion yliopistollinen sairaala
- Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Martikainen, lääkkeiden hintalautakunta /STM
- Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan hyvinvointialue

Asiantuntijat:

- Arviointipäällikkö Vesa Kiviniemi, Fimea
- Vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup

Jaoston vastuusihteerinä toimii erityisasiantuntija Outi Salminen.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Täydentyy myöhemmin.

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Helmikuu 2024 Fimean arviointiraportin julkaisu
- 25.3.2024 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 7.5.2024 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun
- pv.kk.2024 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa
- pv.kk.2024 Palko hyväksyi suosituksen

14 Lähteet

Armstrong E, Lassila R. Hemofilian hoidon edistysaskelia. Duodecim. 2017;133(4):325–6.

<https://www.duodecimlehti.fi/duo13574>

Cook K, Forbes SP, Adamski K, ym. Assessing the potential cost-effectiveness of a gene therapy for the treatment of hemophilia A. J Med Econ. 3 5 2020;23(5):501–12.

European Medicines Agency EMA. Julkaistu 23.6.2022. Roctavian. Valoctocogene roxaparvovec. EPAR (European public assessment report). 2022.

https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/roctavian-epar-public-assessment-report_en.pdf

Hemlibra (emisitsumabi). Valmisteyhtenveto. EMEA/H/C/004406/II/0027. European medicines agency EMA. 2023.

Hyvärinen A; Kotajärvi J, Nättinen J ja Ruotsalainen J, Valoktokogeeniroksaparvoveekki (BMN 270) vaikean A-hemofilian hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Fimea kehittää, arvioi ja informoi: 1/2024 <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-58-6>

Kenet G, Chen YC, Lowe G, ym. Real-World Rates of Bleeding, Factor VIII Use, and Quality of Life in Individuals with Severe Haemophilia A Receiving Prophylaxis in a Prospective, Noninterventional Study. J Clin Med. 2021;10(24).

Klamroth R, Hayes G, Andreeva T, ym. Global Seroprevalence of Pre-existing Immunity Against AAV5 and Other AAV Serotypes in People with Hemophilia A. Hum Gene Ther. 2022;33(7–8):432–

Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, ym. Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med. 30 8 2018;379(9):811–22.

Mahlangu J, Kaczmarek R, von Drygalski A, ym. Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med. 2023;388(8):694–705.

Mäkipernaa A, Szanto T. Perinnölliset hyytymistekijävajeet. Lääkärin tietokannat / Lääkärin käsikirja, Kustannus Oy Duodecim. 2020; <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt00381>

Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, ym. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med. 2022;386(11):1013–25.

Pasi KJ, Laffan M, Rangarajan S, ym. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvovec in severe haemophilia A. Haemophilia. 2021;27(6):947–56.

Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, ym. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A. New England Journal of Medicine. 2020;382(1):29–40.



Rangarajan S, Walsh L, Lester W, ym. AAV5–Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. New England Journal of Medicine. 2017;377(26):2519–30.

LUONNOS

Indikaatioiden laajennukset osaksi sairaalalääkkeiden kansallista arviointi-suositus toimintaa: Pilotoitava toimintamalli

Tarve indikaatioiden laajennusten kansalliselle arvioinnille ja suositukselle

Arviointiylilääkärit (FinnCCHTA) ovat esittäneet toiveen sairaalalääkkeiden indikaatioiden laajennusten kansallisesta arvioimisesta. Toistaiseksi sairaalalääkkeiden indikaatioiden laajennusten arviointeja on tehty arviointiylilääkärien toimesta mini-HTA-muotoisina eri yliopistollisissa sairaaloissa. Erityisenä tarpeena esille on nostettu tarve taloudellisesta arvioinnista, koska tätä osaamista ja resursseja verkostossa tai hyvinvointialueilla ei ole tarvittavissa määrin. Arviointiylilääkäreiden verkosto ja Kansallinen Lääkeneuvottelukunta ovat ehdottaneet, että sairaalalääkkeiden indikaatioiden laajennuksista tehtäisiin jatkossa Fimean tuottamana kansallisia arviointeja ja annettaisiin Palkon toimesta suosituksia kansalliseen palveluvalikoimaan kuulumisesta arviointiylilääkäriverkoston koordinoimien mini-HTA arvioiden sijaan.

Arviointiylilääkärit ja myös lääkeyritykset ovat tuoneet esille, että useissa tilanteissa indikaatioiden laajennukset voivat olla volyymiltään merkittävämpiä (=enemmän potilaita, suuremmat talousvaikutukset, jne.) kuin indikaatio, jolla lääke on tullut markkinoille ensimmäistä kertaa. Tämä vastaa myös Fimean käsitystä asiasta.

Edellä kuvatusta johtuen, sairaalalääkkeiden indikaatioiden laajennusten arviointiin sekä suosituksen tuottamiseen olisi tärkeä kehittää uusi kansallinen malli.

Uusien sairaalalääkkeiden kansallisen arvioinnin nykytila ja Fimean pilotoima toimintamalli

Fimea-Palko prosessissa on toistaiseksi keskitytty arvioimaan kaikki uudet ensi kertaa markkinoille tulevat sairaalalääkkeet. Arvioita on tehty vuosittain 10-15 kpl. Indikaatioiden laajennuksia ei ole arvioitu viime aikoina.

EMA:n sairaalalääkkeiden indikaatioiden laajennuksille myöntämien myyntilupien lukumäärä on n. 20–30 kpl vuodessa. Osa valmisteista ei kuitenkaan tule Suomen markkinoille, joten kansallisessa arviointiprosessissa käsiteltävien indikaation laajennusten määrän arvioidaan olevan luokkaa 10-20 kpl vuodessa. Uusien lääkkeiden arviointien ja suositusten käsittelyt on toistaiseksi saatu toteutettua nykyisin henkilöresurssein.

Fimea käynnisti 1.3.2023 alkaen pilotin, jonka toimintamalli ja ohjeisto on kuvattu [erillisessä dokumentissa](#). Fimea otti vastaan ensimmäiset mallin mukaiset uusien lääkkeiden hakemusmateriaalit 5/2023. Tämän jälkeen pilotissa on arvioitu (tai on arvioinnissa) kaikki uudet ensi kertaa Suomen markkinoille tulevat valmisteet. Palko on valmistellut suositukset kaikista Fimean pilotissa arvioimista uusista myyntiluvan saaneista lääkevalmisteista.

Taustavalmisteluja ehdotetulle toimintamallille

Fimean HTA yksikkö ja Palkon sihteeristö kartoittivat kevättalvella 2024 erilaisia vaihtoehtoja indikaatioiden laajennusten ottamiseksi osaksi kansallista arviointitoimintaa. Nyt ehdotettava toimintamalli on kartoitetuista vaihtoehtoista sellainen, jota olisi mahdollista pilotoida Fimean ja Palkon toimesta nykyresurssein. Indikaatioiden laajennusten arviointiin ja suositusten valmisteluun ehdotettavan menettelyn on tavoitteena olla riittävän nopea ja nykytilanteeseen soveltuva huomioiden,

että nykyresurssit eivät mahdollista täysimittaisten uusille lääkkeille tehtävien arviointien ja suositusten mukaista menettelyä.

Ehdotettua toimintamallia on tarkoitus pilotoida noin vuoden ajan, minkä jälkeen pilotoinnin perusteella arvioidaan toimintamallin toimivuus, hyödyt, kehittämiskohteet sekä mahdollinen tarve toiminnan laajentamiselle. Pilotin kokemusten ja tehdyn arvioinnin perusteella tulee arvioida myös mahdollisen toiminnan laajentamisen edellyttämät resurssit sekä vaikutukset sidosryhmiin.

Uusien, ensimmäistä kertaa markkinoille tulevien, valmisteiden osalta nykyiseen menettelyyn ei tässä vaiheessa esitetä muutoksia.

Ehdotus toimintamallista

Määrittelyt ja rajaukset

Käytössä olevien lääkehoitojen indikaation laajennuksella tarkoitetaan tässä yhteydessä lääkevalmistetta tai -hoitoa, jolla on jo aiemmin myyntilupa johonkin käyttöaiheeseen X ja joka on käytössä Suomen markkinoilla, ja jolle on myönnetty käyttöaiheen laajennus käyttöaiheeseen Y. Tässä esitettävä toimintamalli koskee vain tällaisten lääkehoitojen arviointia ja suosituksen tuottamista tilanteissa, jossa käyttöönottoa mietitään ja tarve kansallisesti toteutettavalle arvioinnille ja suositukselle on tunnistettu.

Uudet, ensimmäistä kertaa markkinoille tulevat valmisteet arvioidaan Fimean toimesta nykyisin menettelyin (hakemusmenettely tai viranomaisaloitteinen arviointi) ja ne käsitellään Palkon suositusprosessiin.

Ei käytössä tai Suomen markkinoilla olevat valmisteet, joilla on jo myyntilupa jossakin käyttöaiheessa X mutta eivät ole vielä Suomen markkinoilla tai käytössä, ja joille myönnetään käyttöaiheen laajennus käyttöaiheeseen Y, pyritään arvioimaan lähtökohtaisesti vastaavalla menettelyllä kuin uudet ensimmäistä kertaa markkinoille tulevat valmisteet vaikkakin kyseessä on teknisesti indikaation laajennus.

Käytössä olevien lääkehoitojen indikaation laajennusten arvioinnin prosessi

1. Suositusprosessin käynnistyminen

- a. Arviointiylilääkäriverkosto ehdottaa mini-HTA:n tai muun menettelyn kautta arvioinnin siirtämistä Fimea-Palko-prosessiin, mikäli aihe on taloudellisesti merkittävä tai siihen liittyy muutoin tarve mini-HTA:ta laajempaan käsittelyyn.
- b. Fimeassa tehdään tarvittaessa aiheesta hyvin lyhyt tarvekartoitus, jossa arvioidaan lääkehoidon edellytyksiä ja soveltuvuutta suositusprosessiin.

2. Palkon sihteeristö arvioi aihe-ehdotuksen ja pääsihteerä päättää suositusvalmistelun käynnistämisestä.

- a. Mikäli Palko käynnistää suositusprosessin, tiedottaa se julkisesti asiasta ja Fimea informoi myyntiluvan haltijaa.
 - i. Suositusprosessin käynnistymiseen tai käynnistämättä jättämiseen vaikuttavat aiheen hoidollinen ja taloudellinen merkitys, Palkon suositusvalmisteluun käytettävissä olevat resurssit sekä Fimean arviointilausunnon tuottamiseen kulloinkin käytettävissä olevat resurssit.
- b. Palkon sihteeristö pyytää Fimealta arviointilausuntoa asiasta.

3. Arviointi (n. 4 vko)

- a. Fimea pyytää tarvittaessa myyntiluvan haltijalta lisätietoja ja tuottaa arviointilausunnon.
- b. Arviointilausunto toimitetaan Palkon sihteeristölle. Lausunto toimitetaan nähtäväksi myös arvioinnin kohteena olevan lääkevalmisteen myyntiluvan haltijalle. Arviointilausunto pyritään tuottamaan n. 4 viikon kuluessa suositusprosessin käynnistymisestä, ellei Fimea muuta ilmoita.
- c. *Liitteessä 1* on kuvattu Fimean tuottaman arviointilausunnon sisältö. Joissakin tilanteissa arviointilausuntoa voidaan laajentaa kattamaan myös muita tietoja, joka voi vaikuttaa myös arvioinnin keston.

4. Suosituksen laadinta

- a. Fimean arviointilausunto esitellään Lääkejaostossa (1. käsittely) ja Lääkejaosto linjaa suosituksen valmistelua arviointilausunnon perusteella.
- b. Palkon sihteeristö valmistelee suositusluonnoksen arviointilausunnon ja Lääkejaoston linjausten perusteella, ottaen huomioon soveltuvien osien muun käytössä olevan materiaalin.
- c. Palkon vastuusihteeri vie suositusluonnoksen Lääkejaoston käsiteltäväksi (2. käsittely). Lääkejaosto päättää suositusluonnoksen viemisestä julkisesti kommentoitavaksi otakantaa-palveluun (4 vkoa). Myyntiluvan haltija voi lähettää suositusvalmistelun aikana kommenttinsa tai otakantaa- vaiheessa vastineensa Palkon sihteeristölle. Myös muilta tahoilta voidaan pyytää lausuntoja tarvittaessa.
- d. Palkon vastuusihteeri viimeistelee suositusluonnoksen otakantaa-palvelun kommenttien, vastineiden ja pyydettyjen lausuntojen perusteella ja vie suosituksen Lääkejaoston hyväksyttäväksi esitettäväksi Palkon neuvostolle (3. käsittely).

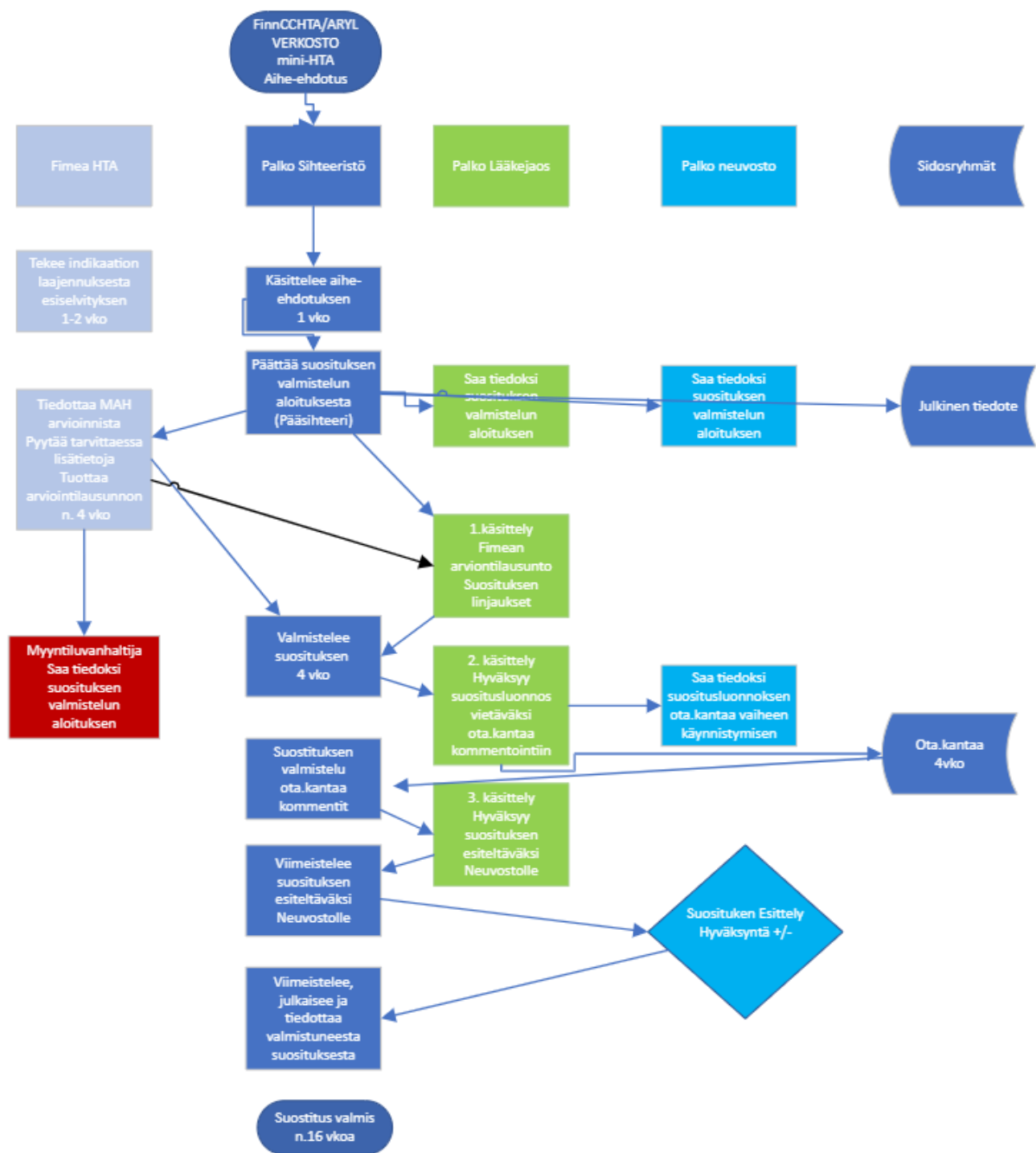
5. Suosituksen hyväksyntä

- a. Palkon Neuvostolle esitellään suositusluonnos ja Palkon neuvosto
 - i. hyväksyy suosituksen
 - ii. palauttaa suosituksen Lääkejaostoon jatkovalmisteluun
 - iii. hylkää suositusluonnoksen

6. Viimeistely ja julkaisu

- a. Hyväksytty suositus viimeistellään ja julkaistaan Palkon nettisivuilla ja siitä tiedotetaan.

Prosessin vaiheet on kuvattu oheisessa kuvassa (kuva 1).



Kuva 1. Indikaation laajennuksen Fimea-Palko (arviointi-suositus) prosessin ehdotus pilotointiin

Liite 1. Arviointilausunnon sisältö (raportin pituus noin 8-15 sivua)

1. Taustaa sairaudesta

- millainen sairaus, ilmaantuvuus, kuolleisuus
- nykyinen hoitokäytäntö, mahdolliset hoitolinjat, hoitosuositukset
- vertailuhoito/hoidot

2. Lyhyt kuvaus lääkkeestä

- käyttöaihe
- vaikutusmekanismi lyhyesti
- annostus ja antotapa

3. Keskeinen tutkimusnäyttö

- mihin tutkimukseen/tutkimuksiin tutkimusnäyttö perustuu?

3.1. Pää tutkimuksen kuvaus

- tutkimuksen kohderyhmä
- tutkimuskohortit
- annostus
- ensisijaisten ja toissijaisten lopputulosmuuttujien kuvaus
- mediaani seuranta-aika primäärianalyysin ajankohdassa (ja päivitetystä analyysiajankohdassa)
- potilaiden tärkeimpien ominaispiirteiden kuvaus

3.2. Tutkimuksen tulokset: kliininen vaikuttavuus

- tutkimuksen päätulokset lyhyesti
- alaryhmäanalyysien tulokset tai maininta, jos sieltä ei nouse mitään erityistä
- terveyteen liittyvä elämänlaadun mittaaminen tutkimuksessa ja sen tulokset

3.3. Tutkimuksen tulokset: turvallisuus

- yhteenveto tutkimuksessa havaituista haittatapahtumista
- yleisimmät haittatapahtumat listattuna
- tutkimuksen aikaiset kuolemat
- EMAn arviointiraportissa listatut turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet ja kuinka paljon niitä esiintyi tutkimukset aikana

4. Kustannukset

- potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset tarkastellulle lääkkeelle ja vertailuhoidolle kuukausittain ja/tai keskimääräisen hoidon keston (tai hoidon keston mediaanin) mukaan
- mahdollisesti kumulatiiviset potilaskohtaiset kustannukset esim. kahden vuoden ajalta
- karkeasti esitetty budjettivaikutus, jos potilasmäärä on tiedossa

5. Kustannusvaikuttavuus

- tiedot muiden maiden arvioinneista (vertaa kappaleeseen 6)
- onko julkaistu tieteellisiä artikkeleita, joissa tietoa kustannusvaikuttavuudesta
- pohdinta taloudelliseen arviointiin liittyvistä epävarmuustekijöistä erityisesti Suomen näkökulmasta

6. Muiden maiden HTA-arvioinnit ja suositukset käyttöönotosta

- Yhteenveto muiden maiden arvioinneista ja suosituksista ja niiden perustelut

7. Yhteenveto ja pohdinta