

Kannanotto Terveystieteiden tutkimuskeskuksen (PALKO) suositukseen:
Valoktokogeeniroksaparvoveekki eli BMN-270 (kauppanimeltä Roctavian) vaikean A-hemofilian hoidossa

11.6.2024

Hyytymishäiriöyksikkö
European Haemophilia Comprehensive Care Centre, EHCCC
Hematologian klinikka, HYKS Syöpäkeskus
HUS, Helsinki

Palko on hyväksynyt kokouksessaan 7.5.24 kommentoitavaksi suositusluonnoksen "Valoktokogeeniroksaparvoveekki eli BMN-270 vaikean A-hemofilian hoidossa". Luonnoksen mukaan 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 adenoassioituneen 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.

Annamme kannanottomme HUS Helsingin yliopistollisen sairaalan Hyytymishäiriöyksikön perustajina ja siellä yli 20 vuotta hemofiliaa ja muita verenvuotosairauksia päävastuullisina hoitaneina lääkäreinä. Hoitolinjauksemme perstuvat tässä harvinaisessa hematologisessa sairaudessa vahvoihin kansainvälisiin yhteyksiin sekä Pohjoismaissa että Euroopassa. Yksiköllä on EUHANETin myöntämä Comprehensive Care Center akkreditoitu status ja se on vuodesta 2008 raportoinut tietoa laajaan EUHASS turvallisuusrekisteriin.

A-hemofilia on X-kromosomissa resessiivisesti periytyvä verenvuotosairaus, joka aiheutuu hyytymistekijä VIII (FVIII) vajeesta tai täydellisestä puutoksesta. Hemofiliaan ei ole parantavaa hoitoa. Vuosikymmenien ajan potilaat itse ovat toteuttaneet nykyistä standardihoitoa puuttuvan hyytymistekijän korvaushoitona keskimäärin kolmesti viikossa suonensisäisinä infuusioina. Viimevuosina pitkävaikutteiset FVIII-valmisteet ovat parantaneet hoidon tehoa ja käytännön toteutusta, harventaen viikkoannostelua 2 kertaan ylläpitäen riittävää minimitasoa yksilöllisesti räätälöiden. Haasteina ovat kuitenkin hoidosta huolimatta ilmaantuvat verenvuodot ja nivelartropatian eteneminen, heikko elämänlaatu ja hoidon merkittävä kuormittavuus, verisuoniyhteyksien käytännön ongelmat, hoitoväsymys ja hoitoon sitoutumattomuus (Miesbach ym. *Haemophilia* 2019; 25: 545–557). Em. seikat johtavat terveystaloudellisiin menetyksiin, joista mm. tekonivelleikkauksien toteutus on erittäin kallista. HUSin Hemofiliapoliklinikan toiminta on tietoisesti keskittynyt kustannusten hallintaan hoitotuloksista tinkimättä (Ventola H ym. *Haemophilia* 2021;27:e30-e39, Nummi ym. *Haemophilia*. 2022;1–8; ja Lehtinen&Lassila *Haemophilia* 2022 Mar;28(2):e53-e55).

Hemofilian nykyhoitoon liittyy edelleen merkittäviä tarpeita, joita täysin uudet hoitomuodot täyttävät. Tulevaisuudessa hemofilian hoidossa on aiheen tavoitella normaalin rajoihin yltäviä hyyttymistekijätasoa, hyvän terveyden tasapainoa ja lopulta parantavaa hoitoa (Pipe ym. *Expert Opin Biol Ther* 2022; 22: 1099–115, Valentino ym. *J Thromb Haemost.* 2023;21:2354–2361). Geeniterapian keinoin on mahdollista päästä näihin tavoitteisiin.

Geeniterapia on lupaava ja tärkeä hemofilian uusi hoitomuoto, kun vaikeat tautimuodot nykyhoidon edistysaskelista huolimatta ovat edelleen hyvin vaativia, ja potilaita ja heidän läheisiään kuormittavia (Farrugia ym. *Haemophilia.* 2022;28:872–884; Hughes ym. *The Journal of Haemophilia Practice.* 2020;7:25–36).

Alan kansainväliset järjestöt, ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasis) ja EAHAD (European Association for Haemophilia and Allied Disorders) puoltavat hemofilian hoidon kehitystä geeniterapian käyttöönoton myötä aikuispotilailla. ISTH järjestön sivuilla on aiheesta laajasti informaatiota ja koulutusta (<https://genetherapy.isth.org/>). EAHAD järjestössä toimii aktiivinen geeniterapiatyöryhmä (<https://www.eahad.org/about-eahad/gene-therapy-working-group/>), ja järjestö on perustanut geeniterapiatutkimusten datapankin (<https://eahadgtd.mdsas.com/>) ajankohtaisen tutkimustiedon kanavaksi. World Federation of Hemophilia (WFH) ottaa myös käyttöön maailmanlaajuisen geeniterapiarekisterin (<https://wfh.org/research-and-data-collection/gene-therapy-registry/>), jota EMA puoltaa (https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/letter-support-world-federation-hemophilia-wfh-gene-therapy-registry-gtr_en.pdf).

Geeniterapiaa suositellaan toteutettavaksi keskitetysti EAHADin asiantuntijakeskuksissa (EHCCC), joihin HUS:n Hyyttymishäiriöyksikkö on kuulunut vuodesta 2008 yhtenä 117sta eurooppalaisesta keskuksesta (<https://www.euhass.org/aspxpages/certcentres.aspx>). Monialainen strukturoitu toiminta on välttämätön edellytys geeniterapian onnistuneelle toteutukselle. Kokemuksen kerryttäminen geeniterapiatutkimuksista on lisäksi tavoiteltavaa (*Haemophilia.* 2022;28:e86–e88). Hyyttymishäiriöyksikkö on hyväksytty tutkimuskeskukseksi ensi vuonna HUS:ssa alkavaan A-hemofilian geeniterapiatutkimukseen (KEYSTONESM-1, SPK-8011-302), joka on parhaillaan viranomaisarviossa EU-maissa ja näillä näkymin tutkimushanke alkaisi vuoden 2025 alussa.

Geeniterapian tuloon valmistaudutaan aktiivisesti. EAHAD ja Euroopan potilasjärjestö, EHC ovat julkaisseet yhteisen kannanoton, jossa suositellaan ns. ”Hub&Spokes” mallia, jossa geeniterapian käytännöt ja niiden seuranta koordinoidaan yhteistyönä asiantuntijakeskuksen (EHCCC) ja potilaan paikallisten hoitopaikkojen (Hemophilia Treatment Centre, HTC) kesken (*Haemophilia.* 2021;27:967–973; *Haemophilia.* 2022;28:e86–e88). Samaa toimintamallia kehitetään aktiivisesti myös Pohjoismaisena yhteistyönä (Astermark ym. *Ther Adv Hematol* 2023, Vol. 14: 1–15), ja Pohjoismaista on menestyksellisesti osallistunut potilaita BMN-270 tutkimuksiin.

PALKOn esityksen mukaan näyttö BMN-270:n tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin GENE8-1-tutkimukseen (Ozelo ym. *N Engl J Med.* 2022;386(11):1013–25; Mahlangu ym. *N Engl J Med.* 2023;388(8):694–705) sekä 270–201-annoseskalaatiotutkimukseen (Pasi ym. *N Engl J Med.* 2020;382(1):29–40 ja *Haemophilia.* 2021;27(6):947–56; Rangarajan ym. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2519–30), joiden tulokset ulottuvat 5 vuoden ajalle. Tutkimus ja tulosten seuranta jatkuvat ja BMN-270:ssä käytettävän geeniterapiamenetelmän (AAV5-FVIII), sekä muiden AAV-vektoreihin perustuvien A-hemofilian geeniterapioiden tuloksista ja tehon kestosta sekä

turvallisuudesta on näyttöä jo huomattavasti pidemmältä ajalta (Kaczmareck ja Herzog, Expert Review of Hematology 2023; 16:11, 807-809) ja tätä dataa kertyy jatkuvasti.

A-hemofilian geeniterapian teho on ollut vakaa ja useilla potilailla huomattavasti parempi kuin nykyinen korvaushoito, jossa hyytymistekijän minimipitoisuudet laskevat 3-5% tasoille. Tämä tarkoittaa käytännössä pysyvää profylaksiaa ilman muita hoitotarpeita. Nivelvuotojen ehkäisyn ja nivelterveyden ylläpitämisen kannalta huomattavasti korkeammat hyytymistekijän pitoisuustavoitteet ovat tarpeen ("hemophilia free mind"), ja niiden saavuttamisessa geeniterapialla on merkittävä asema. Hoidon tavoite on saavutettu lähes kaikilla potilailla (vaikean tautimuodon korjaus vaikeusasteeltaan lieväksi tai korkeintaan keskivaikeaksi; FVIII 5-40%).

Kustannuksia arvioitaessa on otettava huomioon, että hemofilian geeniterapia koskettaa vain rajallista osaa vaikeaa A-hemofiliaa sairastavista potilaista, kun hoitoon soveltuvuuden kriteerit otetaan huomioon. Potilaan oma motivaatio ja hoitoon ja sen seurantaan sitoutuminen ovat käytännössä keskeisiä, ja vain osa potilaista pitää omakohtaisesti geeniterapiaa realistisena.

Hoidon kustannuksia PALKO arvioi nykyhoidossa käytettävään bispesifiseen FIX ja FX:n aktivoivan emisitsumabi-vasta-aineeseen vuositasona (noin 216 000 €/potilas/vuosi), jolloin BMN-270-hoidon (kerta-annos) suorat potilaskohtaiset kustannukset (n. 800 000 €) olisivat noin nelinkertaiset. Tämä kustannusarvio ei kuitenkaan huomioi jatkossakin hyytymistekijäkorvaushoitoa käyttävien potilaiden kustannusta ja nykyhoidon riittämättömien hyytymistekijätasojen /hemostaasin aikana syntyvien verenvuotokomplikaatioiden ja niiden pitkäaikaisvaikutusten kustannuksia. Myös muita mahdollisia ja jo kansainvälisesti käytössäkin olevia kustannusmalleja ja riskinhallintasopimuksia, kuten hoidon yksilöllisen tehon kesto- tai yhteisesti kustannusvastaavien tahojen kanssa sovitettu (leasing, kestopilaus tms. kausimaksu) riskinhallintasopimus, jolloin hoidon kustannus vertautuu realistisemmin nykyisiin hoitovaihtoehtoihin ja saatavuus mahdollistuu. Saksassa hemofilian geeniterapia on hyväksytty viralliseksi kansalliseksi hoitomuodoksi.

Nykyhoidon kustannuksista olemme kerryttäneet hiljattain suomalaista tietoa (HemoHEOR-projekti, käynnissä, Ventola H ym. Haemophilia 2021;27:e30-e39). Sen jatkotutkimus HemoHEORII tuo v. 2024 aikana julkaistavaa uutta tietoa aiheesta. Nämä laskelmat eivät huomioi toisaalta HUS:in merkittävää panostusta, jossa vasta-ainepositiivisia aikuispotilaita on siedätushoidettu erinomaisella onnistumisprosentilla (yli 80%, OBSiti tutkimus). Ihonalaisesti annosteltavan emisitsumabin käyttöönotto sekä vasta-ainepositiivisilla, että -negatiivisilla potilailla eli tavanomaisilla A-hemofiliapotilailla on käsittääksemme säästänyt kustannuksia kahdella mekanismilla. Kansallisesti sovitulla hintakatolla ja omatoimisella kehitystyöllämme, jossa olemme vähentäneet ohjeannostusta 30-50% aiheuttamatta verenvuotohaittoja (Lehtinen&Lassila Haemophilia 2022 Mar;28(2):e53-e55). Vuoden 2023 lokakuun alusta lähtien emisitsumabin korvausoikeus laajentui kattamaan vaikean hemofilian lisäksi keski-vaikeaa säännöllistä korvaushoitoa tarvitsevat potilaat ilman erityisiä rajoituksia ja sen käyttö on lisääntynyt. Kaikkineen tämä hoidon nopea kehitys ja kustannustietoisuutemme puoltavat arvioimaan hemofilian hoitoa kokonaisuutena eikä ainoastaan katsomaan yksittäisen hoidon hintaa.

Tulevaisuudessa geeniterapian käytön ennustetaan vaikuttavan muiden hoitomuotojen hintakehitykseen suotuisasti. Tämä on seurausta siitä, että samassa hoitoindikaatiossa kilpaillaan muiden uusien hoitotapojen kanssa, joissa luovutaan hyytymistekijäspesifisistä tavoitteista ja tähdätään kliiniseen vasteeseen ("zero bleeds") trombiinin muodostumisen tukemiseen estämällä

veren hyytymisen luonnollisten säätelijöiden (antitrombiini, AT; kudostekijätien estäjä, TFPI ja proteiini C) toimintaa. Näihin kaikkiin vaikutusmekanismeihin perustuvat hoitomuodot ovat kehitysvaiheissaan loppusuoralla. Hoidon yleisenä maailmanlaajuisena kehitystavoitteena on saatavuuden paraneminen.

Geeniterapian puuttuminen Suomen hoitovalikoimasta voisi johtaa merkittäviin lisäkustannuksiin, jos hoito kansainvälisen mallin (Hub&Spokes) mukaan keskitetään ulkomaisiin keskuksiin, jonne yksittäisiä potilaita saatetaan Suomesta lähetettävä. Suomessa tällöin menetettäisiin arvokkaan kokemuksen tuoma hyöty geeniterapiasta hemofiliassa ja yleisestikin.

Hemofilian geeniterapiahoitoon soveltuva potilasjoukko on Suomessa pieni, arviolta alle 10% kokonaispotilasmäärästä eli 5-(10) vaikeaa A-hemofiliaa sairastavista aikuispotilasta. Hoidon hyöty oikein valikoiduilla potilailla olisi kuitenkin merkittävä, kun vaikea tautimuoto voidaan hoitaa lievän tai keskivaikean hemofilian tasolle, jolloin säännöllistä korvaushoitoa ei tarvita (Skinner ym. Haemophilia 2020;26:17-24). On oletettavaa, että nämä geeniterapian mahdolliset lisäkustannukset Suomessa jäävät hyvinkin alle sen tason, joka on tiedossa ns. on demand eli tarpeen mukaisesta hoidosta (Ventola ym.), sillä hemostaasin suoja paranee maksan (sinusoidaalisten endoteelisolujen) jatkuvan FVIII-tuotannon myötä.

Esittämiemme perusteluiden mukaan geeniterapia valoktokogeeni-roksaparvoveekilla eli BMN-270:lla tulee mahdollistaa Suomessa vaikean A-hemofilian hoidossa.