

Hyväksytty Palkon neuvoston kokouksessa 27.8.2024

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Valoktokogeeniroksaparvovekki (BMN 270) vaikean A-hemofilian hoidossa

Geeniterapiavalmiste valoktokogeeniroksaparvovekki 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

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveyspalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveydenhuollon menetelmä terveydenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveysongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta, valmistelumistiosta 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.

Terveydenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveydenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveydenhuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon 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) ja myyntiluvan haltijan otakantaa-vaiheessa toimittamaan lisänäyttöön.

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 hemofiliadiagnooseja 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), ja Saksassa, Ranskassa ja Italiassa 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 eksogeenisellä 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 GENE8-1-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 GENE8-1-tutkimuksessa, mahdollistaen lähtötasojen vertailun analyyseissä.

GENE8-1 (270-301) 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. GENE8-1-tutkimuksen ensisijaisena lopputulosmuuttujana oli muutos FVIII-aktiivisuustasoissa 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.

GENE8-1-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. Kahden vuoden seurannassa (viikko 104) potilaiden FVIII-aktiivisuuden mediaani oli 11,65 IU/dl. Potilaista

VN/33735/2023

noin neljäsosalla (33/134) FVIII-aktiivisuustasot olivat alle 5 IU/dl ja neljä potilasta oli palannut säännöllisen korvaushoitoon. 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). Kolmantena vuonna kaksi potilasta palasi säännölliseen korvaushoitoon, yhteensä siis kuusi potilasta. GENE8-1-tutkimuksesta on jo tietoa 4 ja 5 vuoden katkaisupisteistä, mutta tulokset eivät ole vielä julkisia.

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 GENE8-1-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). Tutkimus kestää yhteensä seitsemän vuotta.

GENE8-1-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 GENE8-1-tutkimukseen verrattuna (17,57). BMN 270-annoksen jälkeen verenvuotojen vuosittainen määrä laski GENE8-1-tutkimusta vastaavalle tasolle (0,77).

GENE8-1-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 katkaisukohtaan 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-hoitoon. Yhdellekään osallistujalle ei ole kehittynyt tutkimuksen aikana FVIII-vasta-aineita, tromboembolisia tapahtumia tai BMN 270-hoitoon 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-hoitoon. Niitä olivat 2. asteen makulopapulaarinen ihottuma ja tajunnan heikentyminen (presynkopee) sekä 3. asteen yliherkkyysreaktio 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 Liu ym. 2022; Oldenburg ym. 2024) ja tutkimuksessa 270-814 tehon eroja arvioitiin BMN 270-hoidon ja emisitsumabin välillä (Astermarck ym. 2023).

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 %, $p = 0,003$). (Liu ym. 2022; Oldenburg ym. 2024)

Retrospektiivisessä tutkimuksessa 270-814 toteutettiin kaltaistettu epäsuora vertailu BMN 270 -hoidon ja emisitsumabin välillä (Astermarck ym. 2023). Vertailuun otettiin GENE8-1-tutkimuksen 132 potilasta ja HAVEN 3-tutkimuksen 63 emisitsumabilla hoidettua potilasta (1,5 mg/kg viikoittain). GENE8-1-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 vuositasot 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 (Astermarck ym. 2023).

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan perusanalyysiin, jossa BMN 270-hoidon kustannusvaikuttavuus saatiin kaikkia kolmea

vertailuhoitoa (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 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 kestoja 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. FIMEA:n skenaarioanalyseissä 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 julkisella listahinnalla, 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 kestosta 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 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 kestosta ja haitoista ei kuitenkaan ole vielä tarkkaa tutkittua tietoa.

BMN 270 on vaikeaan A-hemofiliaan kehitetty geeniterapiahoito ja näyttö sen tehosta, vasteen kestosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin III avoimeen yksihaaraiseen GENE8-1-monikeskustutkimukseen (n = 134). Supportiivista lisänäyttöä saadaan faasin I/II avoimesta 270-201-annoseskalaatiotutkimuksesta (n = 15).

GENE8-1-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.

GENE8-1-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 % lähtötilanteesta. 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 haittatapahtuman 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. 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

Geeniterapia-avalmiste 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 GENE8-1-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
- Ylilääkäri Vesa Kataja, Etelä-Savon hyvinvointialue
- Arviointiylilääkäri Kati Kinnunen, Pohjois-Savon hyvinvointialue
- Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /Sosiaali- ja terveysministeriö (15.8.2024 saakka)
- Arviointiylilääkäri Minna Marttila-Vaara, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arviointiylilääkäri Sami Pakarinen, HUS-yhtymä
- 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

Sirkku Pikkujäämsä, lääkintöneuvos, Sosiaali- ja terveysministeriö, puheenjohtaja; Juha Auvinen, professori, Oulun yliopisto; Teppo Heikkilä, hallintoylilääkäri, Helsingin yliopistollinen sairaala HUS; Vesa Jormanainen, lääkintöneuvos, Sosiaali- ja terveysministeriö; Sirkku Jyrkkiö, tulosryhmäjohtaja, syöpätautien erikoislääkäri, Varsinais-Suomen hyvinvointialue; Eila Kankaanpää, tutkimusjohtaja, Itä-Suomen yliopisto; Kati Kinnunen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Savon hyvinvointialue; Tuula Kock, asiantuntijalääkäri, Suomen Kuntaliitto / Hyvinvointialueyhtiö Hyvil Oy; Jarmo Koski, hallintoylilääkäri, Kanta-Hämeen hyvinvointialue; Janne Leinonen, johtava ylilääkäri, Kansaneläkelaitos; Heikki Lukkarinen, tulosryhmäjohtaja, Varsinais-Suomen hyvinvointialue; Minna-Liisa Luoma, johtava asiantuntija, Terveystieteiden- ja hyvinvoinnin laitos,

Terhi Nevala, johtajaylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan hyvinvointialue; Piia Rannanheimo, johtava asiantuntija, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus; Valpuri Taulasalo, ylilääkäri, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto; Eija Tomás, johtajaylilääkäri, Pirkanmaan hyvinvointialue.

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
- 17.6.2024 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa
- 27.8.2024 Palko hyväksyi suosituksen

14 Lähteet

Armstrong E, Lassila R. Hemofilian hoidon edistysaskelia. Duodecim. 2017;133(4):325–6.
<https://www.duodecimlehti.fi/duo13574>

Astermark ym. 2023. Matching-adjusted indirect comparison of bleeding outcomes in severe haemophilia A: Comparing valoctocogene roxaparovec gene therapy, emicizumab prophylaxis, and FVIII replacement prophylaxis. Haemophilia. 2023 Jul;29(4):1087-1094.

European Medicines Agency EMA. Julkaistu 23.6.2022. Roctavian. Valoctocogene roxaparovec. EPAR (European public assessment report). 2022.
https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/roctavian-epar-public-assessment-report_en.pdf

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

Hyvärinen A; Kotajärvi J, Nättinen J ja Ruotsalainen J, Valoktokogeeniroksaparoveekki (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).

VN/33735/2023

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–

Liu ym. 2022. Comparative effectiveness of valoctocogene roxaparvovec and prophylactic factor VIII replacement estimated through propensity scoring [ISTH 2022 abstract].

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. Lääkäriin tietokannat / Lääkäriin käsikirja, Kustannus Oy Duodecim. 2020; <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt00381>

Oldenburg ym. 2024. Comparative Effectiveness of Valoctocogene Roxaparvovec and Prophylactic Factor VIII Replacement in Severe Hemophilia A. *Advances in Therapy.* 2024; 41(6): 2267–2281.

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.