

Hyväksytty Palkon kokouksessa 23.9.2024

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Etranakogeenidetsaparvoveekki (AMT-061) B-hemofilian hoidossa

Geeniterapiavalmiste etranakogeenidetsaparvoveekki eli AMT-061 ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan vaikean ja kohtalaisen vaikean B-hemofilian hoidossa aikuisilla, joille ei ole kehittynyt FIX-vasta-aineita.

Palkon näkemyksen mukaan AMT-061 on uudenlainen hoitomuoto, jonka pitkän aikavälin vaikutuksista ei toistaiseksi ole tietoa. Kertaluonteisena hoitona AMT-061 on erittäin kallis ja esitettyyn kustannusvaikuttavuus-analyysiin liittyy huomattavaa epävarmuutta erityisesti hoidon vaikutuksen keston osalta.

Sisällys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	1
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan	2
5	Vaikuttavuus ja turvallisuus	2
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	4
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	5
8	Johtopäätökset.....	6
9	Yhteenveto suosituksesta	7
10	Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta.....	8
11	Suosituksen valmisteluun osallistuneet	8
12	Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet	9
13	Suosituksen valmistelun vaiheet	9
14	Lähteet	10

Lyhenteet

AAV5	Adenoassosioitu serotyypin 5 virus
EPAR	Euroopan lääkeviraston julkaisema julkinen arviointiraportti
FIX	Hyytymistekijä IX
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
MAIC	Kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)

Palkon suosituksista

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

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta, valmistelumuistiosta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suosituksset 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 etranakogeenidetsaparvoveekki eli AMT-061 (kauppanimeltä Hemgenix), joka on tarkoitettu vaikean ja kohtalaisen vaikean B-hemofilian hoitoon aikuisille, joilla ei todistetusti ole kehittyneet FIX-vasta-aineita. Suositus perustuu Fimean elokuussa 2023 julkaisemaan arviointiraporttiin (Hyvärinen ym. 2023). Myyntiluvan haltija on antanut vastineensa Fimean raporttiin (CSL Behring). Lisäksi myyntiluvan haltija on toimittanut julkaisun 24 kk:n seurantatuloksista (Coppens ym. 2024) ja posterin 36 kk:n seurantatuloksista Hope-B faasi III:n tutkimuksesta (Pipe ym. 2023b), sekä kolmen potilaan seurantatuloksia 48 kk kerta-annoksesta (von Drygalski ym. 2024).

2 Terveysongelma

B-hemofilia on synnynnäinen verenvuototauti, joka johtuu hyytymistekijä IX:n (FIX) toiminnan vajeesta tai täydellisestä puutoksesta. B-hemofilia on X-kromosomaalinen ja resessiivisesti periytyvä sairaus. Vakavia tautimuotoja on lähes yksinomaan miehillä ja naiset ovat kantajia. Kyseessä on harvinaissairaus ja on arvioitu, että 1:20 000 syntyneestä poikalapsesta sairastaa B-hemofiliaa.

3 Arvioitava menetelmä

Etranakogeenidetsaparvoveekki, eli AMT-061, on geeniterapiavalmiste, jonka vaikutusmekanismi perustuu (AAV5-) virusvektoriin, joka sisältää kopioita FIX:ä valmistavasta F9-geenistä. Kun AMT-061-hoito on annettu, valmisteen virusvektorit tarttuvat maksasoluihin. Tämän jälkeen virusvektori vapauttaa FIX:ä valmistavan geenin solujen tumassa, joka käynnistää FIX-proteiinin valmistuksen. (Hemgenix; EPAR, Valmisteyhteenveto)

AMT-061:lle on myönnetty ehdollinen myyntilupa EU-alueelle helmikuussa 2023. AMT-061-hoidon HTA-arviointi on käynnistetty Suomen lisäksi useissa Euroopan maissa. Fimean arviointiraportin liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Kanada, Ranska ja Tanska ovat julkaisseet kesän 2024 aikana

myönteiset suositukset AMT-061:n käyttöönotosta. Ranskassa on toistaiseksi hoidettu kaksi potilasta AMT-061:lla.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

B-hemofiliaan ei ole saatavilla parantavaa hoitoa, vaan sen aiheuttamia vuotoja pyritään ennaltaehkäisemään antamalla puuttuvaa hyytymistekijää suonensisäisenä FIX-korvaushoitona, jonka annostelu toteutetaan yleisimmin kotihoitona. B-hemofilian hoito pyritään suunnittelemaan yksilöidysti; vaikeammissa tautimuodoissa säännöllinen korvaushoito on tarpeen, kun taas lievemmissä tapauksissa korvaushoito voidaan käyttää vasta tarpeen vaatiessa. Korvaushoitona annettu eksogeeninen hyytymistekijä ei pysy verenkierrossa pitkään, mutta nykyisten korvaushoitojen puoliintumisaikaa on saatu pidennettyä, jolloin hyytymistekijää tarvitsee infusoida potilaan tai omaisen toimesta vain joka toinen viikko aiemman useamman viikoittaisen annostelun sijaan. (Srivastava ym. 2020).

Oikein toteutetulla FIX-korvaushoidolla tauti pysyy hallinnassa ja sillä ei ole vaikutusta potilaiden toimintakykyyn tai elinajan ennusteeseen. Pienelle osalle B-hemofiliaa sairastavista (1,5–3 %) kehittyy kuitenkin hyytymistekijävasta-aineita, jotka heikentävät korvaushoidon vastetta ja hankaloittavat taudin hoitoa.

Pohjoismaisessa huhtikuussa 2024 päivitetystä suosituksesta (Nordic Hemophilia Council, 2024) geeniterapia on lisätty hemofilian suositeltujen hoitojen joukkoon ja sen todetaan olevan uusi hoitovaihto aikuisilla vakavaa hemofiliaa sairastavilla potilailla.

Tässä suosituksessa vertailuhoitona on FIX-korvaushoito. Suomessa korvattavaksi hyväksytyjä FIX-valmisteita (ATC-luokka B02BD04) ovat Alprolix, Benefix, Octanine ja Refixia (tilanne 1.8.2024).

5 Vaikuttavuus ja turvallisuus

Näyttö AMT-061:n tehosta ja turvallisuudesta perustuu HOPE-A (CT-AMT-061-01; Von Drygalski ym. 2019, Von Drygalski ym. 2022, Von Drygalski ym. 2024) ja HOPE-B (CT-AMT-061-02; Shah ym. 2022, Pipe ym. 2023a, Pipe ym. 2023b, Coppens ym. 2024) tutkimuksiin. HOPE-A on avoin faasin 2b tutkimus, johon osallistui 3 vaikeaa tai

kohtalaisen vaikeaa B-hemofiliaa sairastavaa potilasta. HOPE-B on avoin faasin 3 tutkimus, jossa AMT-061-hoitoa annettiin 54:lle vaikeasta tai kohtalaisen vaikeasta B-hemofiasta kärsivälle aikuispotilaalle ja heitä on tarkoitus seurata viiden vuoden ajan. Tutkimuksissa ei ole vertailuhoitoa. HOPE-B-tutkimuksen ensisijaisena lopputulosmuuttujana vertailtiin potilaiden kaikkien verenvuotojen vuosittaisia määriä AMT-061-hoitoa ennen ja sen jälkeen. Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat AMT-061-hoidon jälkeiset FIX-aktiivisuustasot, eksogeenisen FIX-korvaushoidon käyttö, spontaanien ja nivelvuotojen määrä, fyysinen aktiivisuus, terveyteen liittyvä elämänlaatu ja turvallisuus.

HOPE-B-tutkimuksessa vähintään 6 kuukauden ajalla ennen AMT-061-hoitoa verenvuototapauksia ilmeni 40/54 (74,1 %) potilaalla. AMT-061-hoidon vasteen stabiloiduttua 6–18 kuukautta hoidon saamisesta, verenvuototapauksia ilmeni vuoden aikana 20/54 (37 %) potilaalla. Puolentoista vuoden stabiilin vasteajan sisällä verenvuototapauksia oli 27/54 (50 %) potilaalla. Tulosten mukaan potilaiden ollessa eksogeenisellä FIX-korvaushoidolla, he saivat keskimäärin 4,19 verenvuotoa vuosittain, kun taas AMT-061-hoidon jälkeen keskimääräisten verenvuotojen vuosittainen määrä oli 1,52 /v. Erot vuosittaisissa vuotomäärissä ennen AMT-061-hoitoa ja 3 vuotta (7- 36 kk) sen jälkeen olivat tilastollisesti merkitseviä (p-arvo = 0,0004). Vuotojen kokonaismäärä ennen AMT-061-hoidon alkua oli 136/6kk ja kerta-annostelun jälkeen vuotoja ilmaantui 55 1.vuoden, 48 2. vuoden ja 37 3.vuoden aikana. Myös spontaanien verenvuotojen ja nivelvuotojen vuosittainen määrä laski tilastollisesti merkitsevästi.

Toissijaisilla lopputulosmuuttujilla saadut tulokset tukevat verenvuotojen määrässä havaittua laskua ja AMT-061-hoidon tehonäyttöä; endogeenisen FIX-aktiivisuustasojen havaittiin lisääntyneen AMT-061-hoidon jälkeisissä mittauksissa ja FIX-korvaushoitoja tarvittiin huomattavasti vähemmän. Saavutetut lopputulosmuuttujat ovat säilyneet samankaltaisina kolmen vuoden seuranta-ajan puitteissa. Kolme tutkimukseen osallistunutta potilasta tarvitsi säännöllistä FIX-korvaushoitoa 36 kuukauden seurannan aikana. Huolimatta kliinisillä lopputulosmittareilla havaituista parannuksista, ei potilaiden kokemassa elämänlaadussa havaittu muutosta.

Kaikki HOPE-A ja HOPE-B tutkimuksiin osallistuneet 57 potilasta kokivat vähintään yhden haittatapahtuman ja yhteensä heillä raportoitiin 709 haittatapahtumaa. Valtaosa haitoista

oli lieviä (541, 76 %) tai keskivaikeita (137, 19 %). Vaikeita haittoja raportoitiin 31 (4 %). Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat nivelkipu (36,8 %), päänsärky (31,6 %), nenänieluntulehdus (26,3 %), uupumus (24,6 %) ja alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -tason kohoaminen (21,1 %). Yhdeksän potilasta (16,7 %) sai systeemistä kortikosteroidihoitoa keskimäärin 82 päivän ajan kohonneiden maksakoearvojen vuoksi AMT-061-annostelun jälkeen.

Kaikkiaan 15 (26,3 %) potilasta koki yhteensä 18 vakavaa haittavaikutusta (serious adverse event, SAE). Näistä kaksi oli vaikeusasteeltaan lieviä (aste 1), kahdeksan keskivaikeita (aste 2) ja kahdeksan arvioitiin vaikeiksi (aste 3). Yhdenkään vaikeista haittavaikutuksista ei arvioitu liittyvän AMT-061-hoitoon. Kaikilla AMT-061-hoitoa saaneilla potilailla havaittiin odotetusti pitkäkestoinen vasta-ainepitoisuuksien kohoaminen AAV5-virusvektorille. Seitsemällä potilaalla (12,3 %) havaittiin vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita infuusion liittyviä reaktioita. Geeniterapiahoitojen riskejä ei vielä täysin tunneta, mutta on mahdollista, että soluihin integroitua virusvektori voi aiheuttaa pahanlaatuisia muutoksia ja sitä kautta kasvaimia kudoksissa.

Suoria vertailuja AMT-061-hoidon ja muiden B-hemofilian hoitoon käytettyjen FIX-korvaushoitojen välillä ei ole tehty, joten myyntiluvan haltija toimitti Fimealle epäsuoran vertailun AMT-061-hoidon ja eftrenonakogi alfa (Alprolix) -hoidon välillä. Alprolixin kliinistä vaikuttavuutta on tutkittu aiemmassa faasi III:n avoimessa monikeskustutkimuksessa (B-LONG). Epäsuora vertailu toteutettiin ankkuroimattomalla kaltaistetulla epäsuoralla vertailulla (MAIC, matching-adjusted indirect comparison). Epäsuoran vertailun mukaan AMT-061-hoitoa saaneiden potilaiden verenvuotojen vuosittainen määrä oli säännöllistä FIX-korvaushoitoa saaneita alhaisempi. HOPE-B-tutkimuksen osalta epäsuoraan vertailuun otettiin kuitenkin mukaan vain hoidosta hyötynneet potilaat. Aineistosta jäivät pois kaksi potilasta, joiden AMT-061-hoito ei onnistunut odotetusti ja jotka joutuivat käyttämään FIX-korvaushoitoa myös AMT-061-hoidon jälkeen.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan epäsuoraan vertailuun ja kustannusvaikuttavuusmalliin. Näissä AMT-061-hoitoa verrataan Alprolix FIX-korvaushoitoon, joka on Suomessa tällä hetkellä yleisimmin käytössä oleva

eksogeeninen FIX-korvaushoito B-hemofilian hoidossa. Mallinnuksesta on poistettu AMT061-hoidon osalta ne potilaat, jotka eivät saavuttaneet odotettua hoitovastetta. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä AMT-061-hoidon kustannusvaikuttavuus mallinnetaan vertailuhoito Alprolixia paremmaksi lääkkeiden listahinnoin.

Kustannusvaikuttavuusanalyysin suurin epävarmuustekijä on AMT-061-hoidon vaikutuksen kesto, sillä suurin hyöty AMT-061-hoidosta muodostuu vuosien aikana säästyneistä FIX-korvaushoidon kuluista. Kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos nojaa olennaisesti siihen, että AMT-061-hoidon jälkeen potilaiden oletetaan pärjäävän hyvin pitkän aikaa ilman säännöllistä FIX-korvaushoitoa. Myyntiluvan haltijan toimittamassa mallissa hoidon vaikutuksen kesto on arvioitu ekstrapoloinnin avulla 59 vuoden päähän AMT-061-hoidosta. Hoitovaikutuksen kestosta ei kuitenkaan toistaiseksi ole olemassa havaintoaineistoa kuin 3-4 vuodelta. Fimean toteuttamista skenaarioanalyyseistä ilmenee, että jos oletettua hoitovaikutuksen kesto tai mallin aikahorisonttia lyhennetään, on näillä muutoksilla epäsuotuisa vaikutus mallinnettuihin AMT-061-hoidon ICER-arvoihin. AMT-061-hoidon suorat potilaskohtaiset kustannukset (2,8 miljoonaa €) ovat yli kymmenkertaiset FIX-korvaushoidon vuotuisiin kustannuksiin (noin 216 000 €/potilas/vuosi). Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle myös budjettivaikutusanalyysin perustuen kustannusvaikuttavuusmallinnukseen ja arvioon tulevina vuosina hoidettavien potilaiden määrästä. Budjettivaikutusanalyysin tiedot eivät ole julkisia.

Palkon neuvosto ohjeisti tämän sairaalalääkettä palveluvalikoimaan sisällyttämisen suosituksen valmisteluun hintaneuvotteluita ennen suosituksen lopullista hyväksymistä. Neuvottelut käytiin HUS Apteekin ja myyntiluvan haltijan välillä. Palkon lääkejaosto sai tietoonsa salassa pidettävän hinnan sisältävän riskinjakosopimuksen tulokset, mutta katsoi ettei neuvotteluissa saavutettu tyydyttävää ratkaisua valmisteen näyttöön ja kustannuksiin liittyvän epävarmuuden hallintaan. Ehdotettu takaisinmaksuaika oli myös liian pitkä geenihoidon vaikutuksen keston epävarmuuden näkökulmasta.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

B-hemofilia on harvinaissairaus, jonka hoitona on tähän asti ollut käytössä säännölliset ja tarpeen mukaiset FIX-korvaushoidot, jotka nostavat potilaiden FIX-aktiivisuustasot hetkellisesti lähemmäs normaalitasoja. Nämä hoidot eivät kuitenkaan tuo pysyvää

parannusta sairauteen ja niitä tulee annostella säännöllisesti, jotta hemofilian aiheuttamat verenvuotoriskit saadaan minimoitua.

AMT-061 on geeniterapiahoito. Geeniterapiahoitojen on ajateltu tuovat helpotusta erityisesti vaikeasta ja kohtalaisen vaikeasta B-hemofiasta kärsiville, sillä yksi annostus voi mahdollistaa potilaalle mahdollisesti pitkään kestäväen vasteen. Näiden hoitojen pitkäaikaisesta kestosta ja haitoista ei kuitenkaan ole vielä tutkittua tietoa. AMT-061-hoidon käyttöönotto ei edellytä erityisiä lisäresursseja palveluiden järjestämisessä. Kyseessä on kuitenkin erittäin kallis valmiste, jonka käytöstä aiheutuisi lyhyellä aikavälillä poikkeuksellisen suuret vaihtoehtoiskustannukset.

8 Johtopäätökset

AMT-061-hoitoa on tässä suosituksessa arvioitu pääosin HOPE-B (CT-AMT-061-02) tutkimuksen tulosten perusteella. Tutkimuksessa verenvuototapahtumien havaittiin vähenevän noin neljäsosaan AMT-061-hoidon jälkeen (36 kuukauden aikana hoidon jälkeen) verrattuna aikaan ennen AMT-061-annosta. Lisäksi sellaisten potilaiden määrä lisääntyi, jotka eivät kokeneet yhtään verenvuotoa vuoden aikana. AMT-061-hoito myös tuotti kohonneet FIX-aktiivisuustasot ja suurin osa potilaista pystyi luopumaan säännöllisestä FIX-korvaushoidosta kokonaan. Alaryhmäanalyysien perusteella ei ole mahdollista erottaa rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät AMT-061-hoidosta toisia enemmän.

HOPE-B-tutkimuksesta on toistaiseksi näyttöä kolmen vuoden seuranta-ajalta ja pienemmästä HOPE-A-tutkimuksesta neljän vuoden osalta. Tutkimusten pienistä potilasmääristä ja lyhyistä seuranta-ajoista johtuen AMT-061-hoidon tehon ja vaikutusten pysyvyydestä pidemmällä aikavälillä ei ole vielä tietoa.

Epäsuoran vertailun avulla AMT-061-hoitoa verrattiin myös laajasti käytössä olevaan FIX-korvaushoitovalmisteeseen, Alprolixiin. Vertailussa verenvuotojen vuosittainen määrä laski merkittävästi AMT-061-hoidon avulla myös suhteessa Alprolixiin. On kuitenkin huomioitava, että vertailu tapahtui vain niiden HOPE-B-tutkimukseen osallistuneiden osalta, joilla AMT-061-hoito oli toteutunut odotetusti, millä on suoria vaikutuksia

verenvuotojen vuosittaisiin määriin. Kummassakaan ryhmässä vuodot eivät olleet kuolemaan johtavia.

AMT-061-hoito on tutkimusten mukaan suhteellisen hyvin siedetty ja havaitut haittavaikutukset ovat pääosin lieviä. Merkittävimmäksi havaituksi riskiksi on tunnistettu AMT-061-hoidon jälkeiset poikkeamat maksakoearvoissa, jotka saattavat edellyttää kortikosteroidihoitoa. Maksakoearvojen poikkeavuuksien syitä selvitetään edelleen, koska niihin saattaa liittyä muita heikompi FIX-aktiivisuus. Hoitoon mahdollisesti liittyvien pidemmän ajan haittavaikutuksista ei ole vielä tietoa.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus oli dominoiva AMT-061-hoidon osalta. Tulokseen kuitenkin liittyy huomattavaa epävarmuutta erityisesti hoidon vaikutuksen keston osalta. Kustannusvaikuttavuustulos perustuu oleellisesti FIX-korvaushoidon kuluissa saavutettaviin säästöihin ja on olennaista, kuinka paljon ja kuinka pitkältä ajalta säästöjä oletetaan saavutettavan.

AMT-061-hoidon suorat kustannukset (2,8 miljoonaa €) ovat yli kymmenkertaiset FIX-korvaushoidon vuotuisiin potilaskustannuksiin (noin 216 000 €/potilas/vuosi) ja ne aiheutuvat välittömästi hoidon alussa kertaluonteisesti, kun taas säännöllisen FIX-korvaushoidossa kustannukset kertyvät pitkän ajan kuluessa.

Palkon neuvosto ohjeisti käymään hintaneuvottelun ennen tämän suosituksen lopullista hyväksymistä. Neuvottelu käytiin HUS Apteekin ja myyntiluvan haltijan välillä. Palkon lääkejaosto sai tietoonsa salassa pidettävän hinnan sisältävän riskinjakosopimuksen tulokset, mutta katsoi ettei neuvotteluissa saavutettu tyydyttävää ratkaisua valmisteen näyttöön ja kustannuksiin liittyvän epävarmuuden hallintaan. Ehdotettu takaisinmaksuaika oli myös liian pitkä geenihoidon vaikutuksen keston epävarmuuden näkökulmasta.

9 Yhteenveto suosituksesta

Geeniterapiavalmiste etranakogeenidetsaparvovekki eli AMT-061 ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan vaikean ja kohtalaisen vaikean B-hemofilian hoidossa aikuisilla, joille ei ole kehittynyt FIX-vasta-aineita.

Palkon näkemyksen mukaan AMT-061 on uudenlainen hoitomuoto, jonka pitkän aikavälin vaikutuksista ei toistaiseksi ole tietoa. Kertaluonteisena hoitona AMT-061 on erittäin 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 toimittaa seuraavat tiedot annettuihin määräaikoihin mennessä: CT-AMT-061-01-tutkimuksen 5 vuoden seurantatiedot 30. kesäkuuta 2024 mennessä, CT-AMT-061-02-pivotaalitutkimuksen 5 vuoden tiedot 31. lokakuuta 2025 mennessä sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeisen CSL222_4001-tutkimuksen ensimmäisen vuoden seurantaa koskeva välianalyysiraportti sen jälkeen, kun tutkimukseen on otettu mukaan ensimmäiset 50 tutkittavaa 31. joulukuuta 2026 mennessä.

Meneillään olevia tutkimuksia geeniterapiahoitojen tehosta B-hemofilian hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tietokannasta tunnistettiin neljä muuta geeniterapiahoitoa, jotka ovat tai ovat olleet kehitteillä B-hemofilian hoitoon: PF-06838435, AskBio009, FLT180a ja BBM-H901.

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 /STM (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
- Erityisasiantuntija Hanna-Mari Jauhonen

Jaoston vastuusihteereinä toimivat erityisasiantuntija Reima Palonen (30.11.2023 saakka) ja Outi Salminen (1.12.2023 alkaen) sekä vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup, Kela.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Sirkku Pikkujämsä, lääkintöneuvos, Sosiaali- ja terveysministeriö, puheenjohtaja; Juha Auvinen, professori, Oulun yliopisto; Teppo Heikkilä, hallintoylilääkäri, Helsingin yliopistollinen sairaala HUS; Vesa Jormanainen, lääkintöneuvos, Sosiaali- ja terveysministeriö; Eila Kankaanpää, tutkimusjohtaja, Itä-Suomen yliopisto; Kati Kinnunen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Savon hyvinvointialue; Jarmo Koski, hallintoylilääkäri, Kanta-Hämeen hyvinvointialue; Heikki Lukkarinen, tulosryhmäjohtaja, Varsinais-Suomen hyvinvointialue; 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.; Kirsi Vainiemi ylilääkäri, Kela; Niina Vertanen, juristi, Hyvil Oy

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Elokuu 2023 Fimean arviointiraportin julkaisu
- 9.10.2023 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa

- 26.10.2023 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun
- 17.6.2024 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa
- hintaneuvottelut pilottina kesä-elokuu 2024
- 19.8.2024 suositusluonnoksen 3. käsittely lääkejaostossa
- 27.8.2024 Palko palautti suositusluonnoksen täydennettäväksi lääkejaostoon
- 16.9.2024 suositusluonnoksen 4. käsittely lääkejaostossa
- 23.9.2024 Palkon neuvosto hyväksyi suosituksen

14 Lähteet

Coppens, M., Pipe, S. W., Miesbach, W., Astermarck, J., ym. . 2024. Etranacogene dezaparovec gene therapy for haemophilia B (HOPE-B): 24-month post-hoc efficacy and safety data from a single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*, 11, e265-e275.

CSL Behring. Myyntiluvan haltijan kommentti. FIMEA Report on HEMGENIX for Haemophilia B. 19.9.2023.

<https://www.fimea.fi/documents/160140/1156014/CSL+Behring+response+document+on+the+FIMEA+Report+on+HEMGENIX+for+Haemophilia+B+Sep+19+2023.pdf/df95abcd-e9d3-7762-81d1-db240b6b7d08?t=1695628025956>

Hemgenix. Etranacogene dezaparovec. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 28.2.2023. [Viitattu 16.3.2023].

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

Hemgenix (etranakogeenidetsaparoveekki). Valmisteyhteenveto.

EMA/H/C/004827/0000. European medicines agency EMA. 2023 [Viitattu 8.5.2023].

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230220158273/anx_158273_fi.pdf

Hyvärinen A, Kotajärvi J, Nättinen J. Etranakogeenidetsaparoveekki (AMT-061) B-hemofilian hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 8/2023. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-54-8>

Komission täytäntöönpanopäätös ehdollisen myyntiluvan myöntämisestä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti ihmisille tarkoitetulle harvinaislääkkeelle ”Hemgenix - etranakogeenidetsaparvoveeki”. Annettu 20.2.2023. 2023 [Viitattu 8.5.2023]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230220158273/dec_158273_fi.pdf

Nordic Hemophilia Council: Guidelines for congenital hemophilia A and B; 4/2024 (Viitattu 6.8.2024) <https://www.nordhemophilia.org/library/Files/Hemophilia/index.html>

Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, ym. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparovec for Hemophilia B. *New England Journal of Medicine*. 22 2 2023;388(8):706–18. DOI:10.1056/NEJMoa2211644

Pipe, S., van der Valk, P., Verhamme, P., Kampmann P., Leebeek, F., ym. (2023). Long-Term Bleeding Protection, Sustained FIX Activity, Reduction of FIX Consumption and Safety of Hemophilia B Gene Therapy: Results from the HOPE-B Trial 3 Years after Administration of a Single Dose of Etranacogene Dezaparovec in Adult Patients with Severe or Moderately Severe Hemophilia B. *Blood* 142(Supplement 1): 1055. [abstract]. Oral presentation at the American Society of Hematology (ASH) congress, Dec 2023 <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper187624.html>

Shah J, Kim H, Sivamurthy K, ym. Comprehensive analysis and prediction of long-term durability of factor IX activity following etranacogene dezaparovec gene therapy in the treatment of hemophilia B. *Curr Med Res Opin*. 2022; DOI:10.1080/03007995.2022.2133492/SUPPL_FILE/ICMO_A_2133492_SM2462.DOCX

Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, ym. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 1 8 2020;26(S6):1–158. DOI:<https://doi.org/10.1111/hae.14046>

Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G, ym. Etranacogene dezaparovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. *Blood Adv*. 12 11 2019;3(21):3241–7. DOI:10.1182/BLOODADVANCES.2019000811

Von Drygalski A, Gomez E, Giermasz A, ym. Stable and durable factor IX levels in hemophilia B patients over 3 years post etranacogene dezaparovec gene therapy. Blood Adv. 9 12 2022;bloodadvances.2022008886. DOI:10.1182/bloodadvances.2022008886

Von Drygalski, A., Pipe, S., Giermasz, A., Gomez, E., Monahan, P.E. et al (2024) Stable and durable factor IX levels over 4 years after etranacogene dezaparovec gene therapy administration in a Phase 2b trial in patients with haemophilia B. Haemophilia 30(Supplement 1): 53. [abstract]. Presentation at EAHAD congress, February 2024.