

23.9.2024

Yhteenveto Etranakogeenidetsaparvoveekki-suositusluonnoksen kommentteista

Palko hyväksyi kokouksessaan 26.10.2023 koskevan suositusluonnoksen. Tämän jälkeen luonnos oli julkisesti kommentoitavana otakantaa.fi-sivustolla 27.10 -6.12.2023.

Kommentteja antoi 1 taho, joka ilmoitti edustavansa seuraavia taustatahoa

Terveyspalvelujen tuottaja

,

Vastaukset kysymykseen, kuinka hyödyllisenä pidät ehdotettua suositusta, jakautuvat seuraavasti (1=huonoin, 5=paras)

- 1 0/1
- 2 0/1
- 3 1/1
- 4 0/1
- 5 0/1

23.9.2024

Tiivistelmä itse suositukseen tulleista kommenteista otsikoittain (vain siltä osin kuin kommentoitu):

Suosituksen kohden, rajaukset ja tietopohja

Ei kommentteja

Terveysongelma

B-hemofilia on X-kromosomissa resessiivisesti periytyvä verenvuotosairaus, joka aiheutuu hyytymistekijä IX vajeesta tai täydellisestä puutoksesta. Hemofiliaan ei ole parantavaa hoitoa. Vuosikymmenien ajan nykyinen standardihoitoa on toteutettu puuttuvan hyytymistekijän korvaushoitona keskimäärin 2sti viikossa suonensisäisinä infuusioina. Viimevuosina pitkävaikutteiset hyytymistekijävalmisteet ovat tuoneet hoitoon parannusta tehon ja toteutuksen suhteen, kun annostelua on mahdollista harventaa 1-2vko välein, ylläpitäen riittävä minimitaso yksilöllisesti räätälöiden. Haasteina on edelleen hoidon läpi tulevat vuototapahtumat ja nivelartropatian eteneminen, heikko elämänlaatu ja hoidon merkittävä kuormittavuus, komplianssiongelmat ja hoitoväsymys.

Hemofilian nykyhoitoon liittyy edelleen merkittäviä täyttämättömiä tarpeita, jolloin uusille hoitomuodoille on selkeä tarve. Tulevaisuudessa hemofilian hoidossa on aiheen tavoitella normaalin rajoihin yltäviä hyytymistekijätasoja, hyvän terveyden tasapainoa ja lopulta parantavaa hoitoa. Geeniterapian keinoin voi olla mahdollista päästä näihin tavoitteisiin

Arvioitava menetelmä

Briteissä NICE kielteinen kannanotto on alustava ja AMT-061-hoidon arviointi on edelleen kesken lopullisen kannanoton suhteen.

Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Kliinisesti vaikeiden (osa keskivaikeiden) tautimuotojen nykyhoito on merkittävästä edistysaskelista huolimatta edelleen hyvin vaativaa ja potilaita ja heidän läheisiään kuormittavaa ja elämänlaatuun vaikuttavaa. Nykyisen hyytymistekijän korvaushoidon suositusten mukainen minimipitoisuuden tavoite on 3-5%, joka on saavutettavissa moderneilla pitkävaikutteisilla valmisteilla. Nivelvuotojen ehkäisyn ja nivelterveyden ylläpitämisen kannalta nykykäsitys puoltaa huomattavasti korkeampia hyytymistekijän pitoisuustavoitteita, joiden saavuttamisessa geeniterapialla on merkittävä asema

Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Näyttö AMT-061:n tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin HOPE-B (CT-AMT-061-02) pivotaalitutkimukseen, jonka väliaika-analyysin tulokset ulottuvat 3 vuoden ajalle. Tutkimus jatkuu näillä näkymin ainakin 5 vuotta. AMT-061:ssä käytettävän geeniterapiamenetelmän (AAV5-FIX), sekä muiden AAV-vektoreihin perustavien B-hemofilian geeniterapioiden toimivuudesta ja tehon kestosta on näyttöä jo huomattavasti pidemmältä ajalta ja tätä dataa kertyy jatkuvasti.

B-hemofilian geeniterapian teho on ollut vakaa ja useilla potilailla huomattavasti parempi kuin nykyinen korvaushoito, jossa hyytymistekijän minimipitoisuudet laskevat 3-5% tasolle. Nivelvuotojen ehkäisyn ja nivelterveyden ylläpitämisen kannalta nykykäsitys puoltaa huomattavasti

korkeampia hyyttymistekijän pitoisuustavoitteita, joiden saavuttamisessa geeniterapialla on merkittävä asema. Hoidon tavoite on saavutettu lähes kaikilla potilailla (vaikean taudin korjaus lieväästeiseksi; FIX 14-40%) ja joillakin potilailla hyyttymistekijätasojen normaalistuminen ja täten käytännössä kuratiivinen FIX-taso (50-81%).

Geeniterapian mahdollisena riskinä on riittämätön teho. Potentiaalisia ja teoreettisia riskejä voivat olla virusvektorin integroituminen solun genomiin (horisontaalinen ja sukusolujen transmissio) ja maligniteetti. Haittavaikutuksia (maksautsyymien nousu) ja mahdollisia riskejä monitoroidaan systemaattisesti (EUHASS rekisteri, geeniterapirekisterit) ja niiden hoitoa ja seuranta varten on luotu yhtenäisiä toimintaohjeita (ks. kohta 7).

Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Kustannuksia arvioitaessa on otettava huomioon, että hemofilian geeniterapia koskettaa vain rajallista osaa vaikeaa tai keskivaikeaa B-hemofiliaa sairastavista potilaista, kun huomioidaan hoitoon soveltuvuuden kriteerit.

Hoidon kustannuksia on arvioitu nykyhoidossa käytettävään pitkävaikutteiseen FIX-korvausvalmisteeseen verrattuna vuositasolla (noin 216 000 €/potilas/vuosi), jolloin AMT-061-hoidon (kerta-annos) suorat potilaskohtaiset kustannukset (2,8 miljoonaa €) olisivat yli kymmenkertaiset. Tämä kustannusarvio on epärealistinen, koska se ei huomioi hyyttymistekijäkorvaushoidon jatkuvaa potilaan eliniän kestävää kustannusta, eikä muita mahdollisia ja jo kansainvälisesti käytössäkin olevia kustannusmalleja ja riskinhallintasopimuksia, kuten hoidon yksilöllisen tehon keston perustuva tai yhteisesti kustannusvastaavien tahoja kanssa sovitettu (leasing, kestotilaus tms. kausimaksu) riskinhallintasopimus, jolloin hoidon kustannus vertautuu realistisemmin nykyisiin hoitovaihtoehtoihin ja saatavuus mahdollistuisi. Saksassa hemofilian geeniterapia on hyväksytty viralliseksi kansalliseksi hoitomuodoksi.

Nykyhoidon kustannuksista on kertynyt suomalaista tietoa. Jatkotutkimus HemoHEORII tuo v. 2024 alussa julkaistavaa uutta tietoa aiheesta. Nämä laskelmat eivät kuitenkaan pysty huomiomaan sitä merkittävää panostusta, jossa vasta-ainepositiivisia aikuispotilaita on siedätysoidettu erinomaisella onnistumisprosentilla (yli 80%). Lisäksi emisitsumabin käyttöönotto ensin vasta-ainepositiivisilla potilailla ja seuraavaksi vasta-ainenegatiivisilla, eli tavanomaisilla A-hemofiliapotilailla on käsittääksemme säästänyt kustannuksia kahdella mekanismilla. Kansallisesti sovitulla hintakatolla ja omatoimisella kehitystyöllämme, jossa olemme vähentäneet ohjeannostusta 30-50% aiheuttamatta verenvuotohaittoja. Nämä seikat puoltavat arvioimaan hemofilian hoitoa kokonaisuutena eikä ainoastaan katsomaan yksittäisen hoidon hintaa.

Tulevaisuudessa geeniterapian käytön ennustetaan vaikuttavan muiden hoitomuotojen hintojen kehitykseen kustannuksia laskevasti. Tämä seuraa siitä, että samassa hoitoindikaatiossa kilpaillaan muiden uusien hoitotapojen kanssa, joissa luovutaan hyyttymistekijäspesifisistä tavoitteista ja tähdätään trombiinin muodostumisen paranemiseen estämällä hyyttymisen luonnollisten säätelijöiden (antitrombiini, AT; kudostekijätien estäjä, TFPI ja proteiini C) toimintaa. Kaikkineen hoidon kehitystavoitteena on globaalin saatavuuden paraneminen.

Geeniterapian puuttuminen Suomen hoitovalikoimasta voisi johtaa merkittäviin lisäkustannuksiin, jos hoito kansainvälisen mallin mukaan keskitetään ulkomaisiin keskuksiin, jonne yksittäisiä

potilaita mahdollisesti meiltä lähetettäisiin. Suomessa tällöin menetettäisiin arvokkaan geeniterapiasta saatavan kokemuksen tuoma hyöty.

Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Kansainväliset alan järjestöt, ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasis) ja EAHAD (European Association for Haemophilia and Allied Disorders) puoltavat hemofilian hoidon kehitystä ja geeniterapian käyttöönottoa. ISTH järjestön sivuilla on 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 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 asiantuntijakeskuksissa (EHCCC), joihin HUS:n Hyytymishäiriöyksikkö kuuluu yhtenä 117sta Eurooppalaisesta keskuksista (<https://www.euhass.org/aspxpages/certcentres.aspx>). Monialainen strukturoitu toiminta on edellytyksenä geeniterapian onnistuneelle toteutukselle. Kokemus geeniterapiatutkimuksista on lisäksi tavoiteltavaa (Haemophilia. 2022;28:e86–e88). Hyytymishäiriöyksikkö onkin hyväksytty tutkimuskeskukseksi ensi vuonna HUS:ssa alkavaan A-hemofilian geeniterapiatutkimukseen (KEYSTONESM-1, SPK-8011-302).

Geeniterapian tulon valmistaudutaan aktiivisesti. EAHAD ja Euroopan potilasjärjestö, EHC ovat julkaisseet yhteisen kannanoton, jossa suositellaan ns. ”Hub&Spokes” mallia, jossa geeniterapian toteutus ja sen seuranta koordinoidaan yhteistyönä asiantuntijakeskuksen (EHCCC) ja potilaan paikallisten hoitopaikkojen (Haemophilia Treatment Centre, HTC) kesken (Haemophilia. 2021;27:967–973; Haemophilia. 2022;28:e86–e88). Samaa toimintamallia kehitetään aktiivisesti myös Pohjoismaisena yhteistyönä (Ther Adv Hematol 2023, Vol. 14: 1–15), ja sekä Ruotsi että Tanska ovat olleet aktiivisia rekrytoimaan AMT-061 tutkimukseen potilaita.

.

Johtopäätökset

Yhteenveto suosituksesta

AMT-061:ssä käytettävän geeniterapiamenetelmän (AAV5-FIX), sekä muiden AAV-vektoreihin perustavien B-hemofilian geeniterapioiden toimivuudesta ja tehon kestosta on näyttöä jo huomattavasti pidemmältä ajalta (Blood 2011;132 (Suppl 1):491; Expert Review of Hematology 2023; 16:11, 807-809) ja tätä dataa kertyy jatkuvasti (<https://eahadgtd.mdsas.com/>).

Kustannuksia arvioitaessa on otettava huomioon, että hemofilian geeniterapia koskettaa vain rajallista osaa vaikeaa tai keskivaikeaa B-hemofiliaa sairastavista potilaista, kun huomioidaan hoitoon soveltuvuuden kriteerit.

Tulevaisuudessa geeniterapian käytön ennustetaan vaikuttavan muiden hoitomuotojen hintojen kehitykseen kustannuksia laskevasti. Tämä seuraa siitä, että samassa hoitoindikaatiossa kilpaillaan muiden uusien hoitotapojen kanssa, joissa luovutaan hyytymistekijäspesifisistä tavoitteista ja tähdätään trombiinin muodostumisen paranemiseen estämällä hyytymisen luonnollisten

23.9.2024

säätelijöiden (antitrombiini, AT; kudostekijätien estäjä, TFPI ja proteiini C) toimintaa. Kaikkineen hoidon kehitystavoitteena on globaalin saatavuuden paraneminen.

Hemofilian geeniterapiahoitoon soveltuva potilasjoukko on Suomessa pieni, arviolta alle 10% vaikeaa/keskivaikeaa B-hemofiliaa sairastavista aikuispotilasta. Hoidon hyöty valikoiduilla potilailla olisi kuitenkin merkittävä, kun vaikea/keskivaikea tautimuoto voidaan hoitaa lieväksi tai parantaa normaalin rajoihin (Haemophilia 2020;26:17-24).

Mielestämme nykyperusteiden geeniterapia Etranakogeenidetsaparvovekki (AMT-061) B-hemofilian hoidossa olisi aiheen mahdollista Suomessa.

Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Geeniterapiaa suositellaan toteutettavaksi keskitetysti asiantuntijakeskuksissa (EHCCC), joihin HUS:n Hyytymishäiriöyksikkö kuuluu, ja on sen kautta mukana kansainvälisessä toiminnassa EAHAD ja WFH kanssa.

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 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).

Ajantasaista tutkimustietoa hemofilian geeniterapiasta löytyy kattavasti geeniterapiatutkimusten datapankista (<https://eahadgtd.mdsas.com/>).

.

Kommenttien perusteella tehdyt muutokset

Palkon lääkejaosto teki kommenttien perusteella suositukseen seuraavat muutokset:

- Euroopan HTA-arvioinnin tilanne on päivitetty yrityksen kommenttien perusteella
- Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi osioon on päivitetty yrityksen toimittamat uudet kolmannen vuoden seurantatiedot

Lääkejaoston näkemyksen mukaan suosituslause ja perustelut eivät muutu saatujen kommenttien perusteella