

Valoktokogeeniroksaparvoveekki (BMN 270) vaikean A-hemofilian hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
1/2024

Valoktokogeeniroksaparvo- veekki (BMN 270) vaikean A-hemofilian hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 1/2024

Julkaisuajankohta helmikuu/2024
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2024

Julkaisija
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot
www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-58-6
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkójulkaisu)

Arviointiryhmä

Antti Hyvärinen

MMT, VTM
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Jarno Kotajärvi

Proviisori, TtM
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Janika Nättinen

FT
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Jani Ruotsalainen (15.12.2023 asti)

MSc, BSc
Tutkija
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliiniset asiantuntijat

Johanna Lähteenvuo

LT
Ylilääkäri
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija osallistuu arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	5
Resumé	7
Abstract	10
Lyhenteet	12
1 Arvioinnin tavoite.....	14
2 Arvioitava hoito ja terveysongelma	15
2.1 A-hemofilia	15
2.2 Hoitovaihtoehdot A-hemofilian hoidossa	16
2.2.1 Hyytymistekijä VIII-korvaushoito	16
2.2.2 Uudet hoitomuodot.....	16
2.3 Valoktogeneeniroksaparvoveekki (BMN 270).....	17
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit	18
3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	19
3.1 BMN 270:n vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	19
3.1.1 GENER8-1-tutkimus.....	20
3.1.2 270-201-tutkimus	24
3.2 BMN 270-hoidon vaikutus lopputuloksiin.....	25
3.2.1 FVIII-aktiivisuustaso.....	27
3.2.2 Verenvuototapahtumat.....	29
3.2.3 FVIII-korvaushoidon käyttö	29
3.2.4 Elämänlaatu.....	30
3.3 Epäsuora vertailu	30
3.3.1 Tutkimus 270-804: BMN 270 vs. säännöllinen FVIII-korvaushoito.....	30
3.3.2 Tutkimus 270-814: BMN 270 vs. emisitsumabi	31
3.4 Turvallisuus.....	32
3.4.1 Haittatapahtumien esiintyvyys.....	32
3.4.2 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat tapahtumat (EOSI)	34
3.4.3 Vakavat haittatapahtumat (SAE)	34
3.4.4 Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat.....	34
3.4.5 Yhteenveto	35
3.5 Meneillään olevat tutkimukset	35
3.6 Pohdinta.....	36
4 Kustannusvaikuttavuus.....	38
4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät	38
4.1.1 Vertailuhoito.....	40
4.1.2 Mallin rakenne	40
4.1.3 Terveysvaikutukset	41
4.1.4 Mallissa huomioidut haittatapahtumat	42
4.1.5 Terveysteen liittyvä elämänlaatu	42
4.1.6 Hoidon vaikutuksen arvioitu kesto.....	42

4.1.7	Resurssien käyttö ja kustannukset	44
4.2	Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	46
4.2.1	Perusanalyysin tulokset	46
4.2.2	Herkkyys- ja skenaarioanalyysit	48
4.3	Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista 49	
4.4	Fimean skenaarioanalyysit	50
4.5	Pohdinta	53
5	Kustannukset ja budjettivaikutus	55
5.1	Potilasmääräarvio	55
5.2	Budjettivaikutukset A-hemofiliapotiladen lääkehoidolle	55
5.2.1	Myyntiluvan haltijan esittämät budjettivaikutukset	55
5.2.2	Fimean arvio budjettivaikutuksesta	57
5.3	Pohdinta	57
6	Johtopäätökset	58
	Lähteet	60
	Liitteet	65

Tiivistelmä

Hyvärinen A, Kotajärvi J, Nättinen J, Ruotsalainen J. Valoktokogeeniroksaparvoveekki (BMN 270) vaikean A-hemofilian hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 1/2024. 82 s. ISBN 978-952-7299-58-6.

Avainsanat: hemofilia A, valoktokogeeniroksaparvoveekki

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää kertahoitona annosteltavan geeniterapeuttisen lääkevalmisteen valoktokogeeniroksaparvoveekin (BMN 270) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia vaikean A-hemofilian hoidossa aikuispotilailla. A-hemofilia on verenvuotosairaus, jonka keskeinen taudinaiheuttaja on häiriö F8-geenin sekvenssissä. Häiriöstä aiheutuu riittämätön tai vajaatoiminen hyytymistekijä VIII (FVIII)-tuotanto, mikä lopulta johtaa heikentyneeseen veren hyytymisprosessiin ja verenvuotoherkkyyteen. Nykyinen A-hemofilian hoidon standardi on ollut vaikeammassa tautimuodoissa suonensisäisesti korvaushoitona annettava säännöllinen eksogeeninen FVIII tai emisitsumabi.

Valoktokogeeniroksaparvoveekki eli BMN 270 (myyntinimeltä Roctavian) on tarkoitettu vaikean A-hemofilian hoitoon potilaille, joilla ei ole aiemmin ollut FVIII-vasta-aineita tai havaittavia vasta-aineita adenoassosioidun viruksen serotyypille 5 (AAV5). Valmisteen avulla on tarkoitus saavuttaa FVIII:n pitkäkestoinen ja kohonnut tuotanto maksasoluissa, mikä suojaa potilasta spontaaneilta ja pitkittyneiltä verenvuodoilta. Valmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan Euroopassa elokuussa 2022.

Näyttö BMN 270:n tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin III avoimeen, yksihaaraiseen GENER8-1-tutkimukseen, johon osallistui 134 vaikeasta A-hemofiasta kärsivää aikuispotilasta. Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli FVIII-aktiivisuustason muutos lähtötilanteesta viikkoon 49–52 BMN 270-infuusion jälkeen. Tutkimuksen toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat muutokset FVIII-korvaushoidon vuosittaisessa käytössä (IU/kg) ja vuotuisten FVIII-korvaushoitoa vaativien verenvuotojaksojen (ABR, annualized bleeding rate) määrässä. GENER8-1-tutkimuksen lisäksi pienempi 270-201-annoseskalaatiotutkimus antaa hoidon tehosta ja turvallisuudesta supportiivista lisänäyttöä. Arviointiraportissa käsitellään pääsääntöisesti julkisista lähteistä saatavilla olevia tuloksia, jolloin leikkauskohtana GENER8-1-tutkimukselle on 15.11.2022 (kolmen vuoden seuranta) ja 270-201-tutkimukselle 29.3.2022 (kuuden vuoden seuranta).

GENER8-1-tutkimuksen tulosten mukaan BMN 270-hoidon jälkeen FVIII-aktiivisuustasot nousevat yleensä ensin jyrkästi lähtötasosta (≤ 1 IU/dl) noin puolen vuoden ajan, jonka jälkeen ne lähtevät laskuun ennen tasaantumista ja hitaampaa laskua. Vuoden jälkeen BMN 270-annoksesta hoitoaiepopulaation FVIII-aktiivisuuden mediaani oli 23,92 IU/dL ja toisena seurantavuotena vastaava arvo oli 11,65 IU/dL.

Vuosittaisten verenvuotojen määrä oli pienempi BMN 270-hoidon jälkeen, tasaisesti koholla olevien FVIII-aktiivisuustasojen ansiosta. GENER8-1-tutkimuksessa aiemmasta tutkimuksesta jatkavilla potilailla (n = 112) BMN 270-hoito laski hoidettujen verenvuotojen vuosittaista määrää lähtötilanteen keskimääräisestä (SD) 4,83 (6,47) vuotojaksosta 0,78 (2,99) vuotojaksoon ensimmäisen seurantavuoden ja 0,75 (2,44) vuotojaksoon toisen seurantavuoden jälkeen. Myös FVIII-korvaushoidon käyttömäärät laskivat verrattuna seuranta-aikaan ennen BMN 270-annostelua. GENER8-1-tutkimuksessa eksogeenisen FVIII-

korvaushoidon käytössä havaittiin aiemmasta tutkimuksesta jatkavilla potilailla (n = 112) 98,6 %:n vähennys ensimmäisen vuoden jälkeen ja 98,2 %:n vähennys toisen vuoden jälkeen lähtötilanteeseen verrattuna.

Lisäksi myyntiluvan haltija toimitti arviointiin epäsuoria vertailuja, joissa BMN 270-annoksen jälkeisiä verenvuotojaksoja verrattiin FVIII-korvaushoidon ja emisitsumabin vastaaviin tuloksiin. FVIII-korvaushoidon verenvuotojen vuosittaisten määrien erot BMN 270-hoitoon olivat verrattavissa GENER8-1-tutkimuksesta saatuihin tuloksiin. BMN 270-hoidolla oli myös emisitsumabiin verrattuna keskimääräisesti alhaisempi määrä verenvuotojaksoja niin hoidettujen verenvuotojen, kaikkien verenvuotojen kuin nivelvuotojenkin osalta.

FVIII-tasojen hidas mutta jatkuva lasku vuosien kuluessa aiheuttaa BMN 270:n kliinisen tehon osalta isoimman epävarmuuden; nykyisellä tutkimustiedolla ei voida varmasti sanoa, kuinka pian BMN 270:n vaikutus keskimäärin lakkaa ja potilas joutuu palaamaan säännöllisen FVIII-korvaushoidon tai emisitsumabin käytön pariin. Kahden vuoden seuranta-ajan jälkeen kuitenkin noin neljäsosalla BMN 270-hoidetuista potilaista FVIII-aktiivisuustasot olivat alittaneet 5 IU/dL -raja-arvon, joka määrittää keskivaikeaa A-hemofiliaa. Useiden tutkimuspotilaiden FVIII-aktiivisuustasot ovat siis jo lähestymässä niin matalia arvoja, että verenvuotojen todennäköisyyden voidaan olettaa kasvavan.

Kaikki GENER8-1- ja 270-201-tutkimusten potilaat kokivat vähintään yhden haittatapahtuman ensimmäisen tutkimusvuoden aikana. Merkittävimmäksi havaituksi riskiksi tunnistettiin BMN 270-hoidon jälkeiset maksahaitat, jotka edellyttävät kortikosteroidihoitoa.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus oli dominoiva BMN 270-hoidon osalta sekä säännölliseen FVIII-korvaushoitoon standardilla (SHLpro) ja pidennetyllä (EHLpro) puoliintumisajalla että emisitsumabiin verrattuna. Tuloksiin liittyy kuitenkin epävarmuutta erityisesti BMN 270-hoidon vasteen keston osalta, sillä kustannusvaikuttavuustulos perustuu oleellisesti vasteen keston ekstrapolointiin. Merkittävin oletamus liittyy siihen, että BMN 270-hoitoannoksen saatuaan A-hemofiliapotilaat eivät tarvitse useisiin vuosiin kalliita FVIII-korvaushoitoja tai emisitsumabia, joiden säännöllinen käyttö kerryttää nopeasti suuria lääkekustannuksia. BMN 270-hoidon säästöt kertyvät siis useiden vuosien aikana ja BMN 270-hoidon mallinnettu kustannusvaikuttavuus ilmenee kokonaisuudessaan vasta yli 10 vuoden tarkastelujaksolla. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä BMN 270 ei tuo elinaikahyötyä ja laatupainotetuissa lisäelinvuosissa saavutettava hyöty on melko pieni vertailuhoitoon verrattuna.

Fimea pitää myyntiluvan haltijan arviota noin 46 soveltuvasta potilaasta oikeansuuntaisena perustuen Kelan lääkekorvausaineistoihin. Myyntiluvan haltija arvioi, että ensimmäisten viiden vuoden aikana näistä potilaista 25 hoidettaisiin BMN 270:lla. BMN 270-hoidon lääkekustannukset (noin 1,8 miljoonaa euroa) ovat huomattavasti SHLpro-FVIII-korvaushoidon (noin 190 000 euroa), EHLpro-FVIII-korvaushoidon (noin 212 000 euroa) ja emisitsumabin (noin 351 000 euroa) potilaskohtaista vuositasoa korkeammat. BMN 270-hoidon kustannukset aiheutuvatkin välittömästi hoidon alussa kertaluonteisen investoinnin muodossa, kun taas säännöllisen A-hemofiliahoitojen kustannukset kertyvät ajan kuluessa.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

Resumé

Hyvärinen A, Kotajärvi J, Nättinen J, Ruotsalainen J. Valoktokogen-roxaparvovek (BMN 270) vid behandling av svår hemofili A. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 1/2024. 82 s. ISBN 978-952-7299-58-6.

Nyckelord: hemofili A, valoktokogen-roxaparvovek

Syftet med denna utvärdering är att utreda de terapeutiska och ekonomiska effekterna av läkemedlet valoktokogen-roxaparvovek (BMN 270), som administreras som engångsdos, vid behandling av svår hemofili A hos vuxna patienter. Hemofili A är en blödningssjukdom, vars centrala sjukdomsalstrare är en störning i sekvensen för F8-genen. Störningen orsakar otillräcklig eller insufficent produktion av koagulationsfaktor VIII (FVIII), vilket till slut leder till försämrade koagulationsprocesser i blodet och benägenhet för blödning. Den nuvarande standardiserade vården av hemofili A har i de svåraste sjukdomsformerna varit regelbunden intravenös ersättningsbehandling med exogen FVIII eller emicizumab.

Valoktokogen-roxaparvovek alltså BMN 270 (försäljningsnamn Roctavian) är avsett för vård av svår hemofili A hos patienter utan anamnes på antikroppar mot FVIII eller detekterbara antikroppar mot adenoassocierat virus av serotyp 5 (AAV5). Avsikten är att med hjälp av preparatet uppnå en långvarig och ökad produktion av FVIII i levercellerna, vilket skyddar patienten mot spontana och långvariga blödningar. Preparatet har fått villkorat försäljningstillstånd i Europa i augusti 2022.

Bevisen på effekt och säkerhet för BMN 270 baserar sig i huvudsak på en öppen, enarmad GENE8-1-studie i fas III, i vilken 134 vuxna patienter som led av svår hemofili A deltog. Den primära resultatvariabeln i studien var förändringen i FVIII-aktivitetsnivån från utgångsläget till vecka 49–52 efter BMN 270-infusionen. Sekundära resultatvariabler i studien var förändringarna i den årliga användningen (IU/kg) av FVIII-ersättningsbehandling och antalet blödningssyklusar per år (ABR, annualized bleeding rate) som krävde FVIII-ersättningsbehandling. Utöver GENE8-1-studien ger den mindre studien av dosökning 270–201 ytterligare stödande bevis på att behandlingen är effektiv och säker. Utvärderingsrapporten behandlar i huvudsak resultat som är tillgängliga via offentliga källor, varvid skärningspunkten för GENE8-1-studien är 15.11.2022 (treårig uppföljning) och för studien 270–201 29.3.2022 (sexårig uppföljning).

Enligt resultaten från GENE8-1-studien stiger FVIII-aktivitetsnivåerna efter BMN 270-behandlingen ofta först brant från utgångsnivån (≤ 1 IU/dL) i ungefär ett halvt år, varefter de börjar sjunka innan utjämning och långsammare nedgång. Ett år efter BMN 270-dosen var medianen för FVIII-aktivitet hos intent-to-treat populationen 23,92 IU/dL och under det andra uppföljningsåret var motsvarande värde 11,65 IU/dL.

Antalet blödningar per år var mindre efter BMN 270-behandlingen, tack vare de jämnt förhöjda FVIII-aktivitetsnivåerna. För patienter från en tidigare studie som fortsatte i GENE8-1-studien ($n = 112$) sänkte BMN 270-behandlingen antalet behandlade blödningar per år från att i utgångsläget ha varit i medeltal (SD) 4,83 (6,47) blödningar till 0,78 (2,99) blödningar efter det första uppföljningsåret och 0,75 (2,44) blödningar efter det andra uppföljningsåret. Även antalet använda FVI-ersättningsbehandlingar sjönk jämfört med uppföljningstiden innan administreringen av BMN 270. I GENE8-1-studien noterades bland patienter som fortsatte

från en tidigare studie (n = 112) en minskning på 98,6 % i användningen av exogen FVIII-ersättningsbehandling efter det första året och en minskning på 98,2 % efter det andra året jämfört med utgångsläget.

Innehavaren av försäljningstillståndet lämnade dessutom för utvärderingen in indirekta jämförelser, där blödningarna efter administreringen av BMN 270 jämfördes med motsvarande resultat efter FVIII-ersättningsbehandling och emicizumab. Skillnaderna i antalet blödningar per år mellan FVIII-ersättningsbehandling och BMN 270-behandling var jämförbara med resultaten från GENER8-1-studien. Jämfört med emicizumab hade BMN 270-behandling också i medeltal lägre antal blödningar sett till såväl behandlade blödningar, alla blödningar som ledblödningar.

Den långsamma men fortgående sänkningen av FVIII-nivåerna under årens lopp ger upphov till den största osäkerheten gällande den kliniska effekten av BMN 270; utgående från nuvarande forskningsdata går det inte att säga säkert, hur snart verkan av BMN 270 i medeltal upphör och patienten är tvungen att återgå till regelbunden FVIII-ersättningsbehandling eller användning av emicizumab. Efter en tvåårig uppföljningstid har ändå FVIII-aktivitetsnivåerna hos ungefär en fjärdedel av patienterna behandlade med BMN 270 legat under gränsvärdet på 5 IU/dL, vilket definierar medelsvår hemofili A. FVIII-aktivitetsnivåerna närmar sig alltså för flera av de undersökta patienterna så låga värden, att sannolikheten för blödningar kan antas öka.

Alla patienter i studierna GENER8-1 och 270–201 upplevde minst en biverkning under det första undersökningsåret. Den mest betydande observerade risken var leverbiverkningar efter BMN 270-behandling, vilket kräver behandling med kortikosteroider.

I kostnadseffektivitetsanalysen från innehavaren av försäljningstillståndet var den inkrementella kostnadseffektiviteten dominerande för BMN 270-behandlingen jämfört med regelbunden FVIII-ersättningsbehandling med standardiserad (SHLpro) och förlängd (EHLpro) halveringstid och med emicizumab. Osäkerhet gällande resultaten råder ändå särskilt gällande varaktigheten för responsen av BMN 270-behandlingen, då resultatet för kostnadseffektiviteten i stor utsträckning baserar sig på extrapoleringen av varaktigheten för responsen. Det mest betydande antagandet gäller att patienter med hemofili A efter administrering av BMN 270 inte på flera år behöver dyra FVIII-ersättningsbehandlingar eller emicizumab, vars regelbundna användning snabbt ger upphov till höga läkemedelskostnader. Inbesparningarna från BMN 270-behandling samlas alltså under flera år och den modellerade kostnadseffektiviteten framkommer i sin helhet först vid en granskningsperiod på över 10 år. I grundanalysen från innehavaren av försäljningstillståndet ger BMN 270 inte upphov till överlevnads fördelar och nyttan i form av kvalitetsjusterade extra levnadsår är relativt liten jämfört med referensbehandlingen.

Fimea finner den uppskattning innehavaren av försäljningstillståndet gjort om cirka 46 lämpliga patienter är i rätt riktning, baserat på uppgifterna om läkemedelsersättningar från FPA. Innehavaren av försäljningstillståndet uppskattar att 25 av dessa patienter skulle behandlas med BMN 270 under de första fem åren. Läkemedelskostnaderna (cirka 1,8 miljoner euro) för BMN 270-behandling är betydligt högre än de patientspecifika årsnivåerna för SHLpro-FVIII-ersättningsbehandling (cirka 190 000 euro), EHLpro-FVIII-ersättningsbehandling (cirka 212 000 euro) och emicizumab (cirka 351 000 euro). Kostnaderna för BMN 270-behandlingen uppstår också direkt när behandlingen inleds i form av en engångsinvestering, medan kostnaderna för regelbunden behandling av hemofili A i sin tur uppkommer över en längre tid.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

Abstract

Hyvärinen A, Kotajärvi J, Nättinen J, Ruotsalainen J. Valoctocogene roxaparvovec (BMN 270) in the treatment of severe Haemophilia A. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 1/2024. 82 p. ISBN 978-952-7299-58-6.

Keywords: haemophilia A, valoctocogene roxaparvovec

The aim of this evaluation is to explore the clinical and economic effects of valoctocogene roxaparvovec (BMN 270), a single-dose gene therapy medicinal product, in the treatment of severe haemophilia A in adult patients. Haemophilia A is a blood clotting disorder caused by mutations in the sequence of the F8 gene. The deficiency results in insufficient or impaired coagulation factor VIII (FVIII) production, which ultimately leads to defects in the blood coagulation and susceptibility to bleeding. The current standard treatment for severe cases of haemophilia A has been exogenous FVIII as a replacement therapy or emicizumab, which both need to be administered regularly and intravenously.

Valoctocogene roxaparvovec, i.e., BMN 270 (sold under the name Roctavian) is intended for the treatment of severe haemophilia A for patients without a history of FVIII inhibitors and without detectable antibodies for adeno-associated virus serotype 5 (AAV5). The aim of the BMN 270 is to achieve long-term increased production of FVIII in liver cells, which protects the patient from spontaneous and prolonged bleeding. The medicinal product was granted a conditional marketing authorisation in Europe first time in August 2022.

The evidence of the clinical efficacy and safety of BMN 270 is based primarily on an open, single-arm Phase III GENE8-1 study, which involved 134 adult patients with severe haemophilia A. The primary endpoint of the study was a change in FVIII activity levels from the baseline to week 49-52 after BMN 270 infusion. The secondary endpoints of the study were changes in the annual use of FVIII replacement therapies (IU/kg) and the annualized bleeding rate (ABR) for bleeds requiring FVIII replacement therapy. In addition to the GENE8-1 study, a smaller dose escalation study, 270-201, provides supportive evidence on the efficacy and safety of the treatment. The evaluation report predominantly covers results from public sources, which means the cut-off date for the GENE8-1 study is 15 November 2022 (three-year follow-up) and the cut-off for the 270-201 study is 29 March 2022 (six-year follow-up).

Based on the results of the GENE8-1 study, after BMN 270 administration FVIII activity levels generally first rise quickly from the baseline (≤ 1 IU/dL) for a period of around six months, after which they begin to decline before settling to a slower decline. After one year of the BMN 270 administration, the median FVIII activity level of the intention-to-treat (ITT) population was 23.92 IU/dL and in the second year of follow-up, the corresponding value was 11.65 IU/dL.

Annual bleeding rates were reduced after the BMN 270 treatment, due to consistently elevated FVIII activity levels. In GENE8-1 study's rollover population ($n = 112$), BMN 270 treatment reduced the annual number of treated bleeds from a mean (SD) 4.83 (6.47) at baseline to 0.78 (2.99) after the one-year follow-up and 0.75 (2.44) after the two-year follow-up. The used quantities of exogenous FVIII replacement therapy also decreased in comparison to the baseline. The GENE8-1 study found a 98.6% reduction in the use of

exogenous FVIII replacement therapy in the rollover population (n = 112) after the first-year follow-up and a 98.2% reduction after the two-year follow-up.

In addition, the marketing authorisation holder submitted indirect comparisons, which compared the annual bleeds after the BMN 270 administration to the corresponding values of FVIII replacement therapy and emicizumab. The differences in annual bleeds between FVIII replacement therapies and BMN 270 were comparable to the results of from the GENER8-1 study. Compared to emicizumab, the BMN 270 treatment had a smaller amount of bleeding episodes on average when considering treated bleeds, all bleeds, and joint bleeds.

The slow but consistent decrease of FVIII levels over the years causes the main uncertainty in terms of the clinical efficacy of BMN 270; with current research data it is not possible to say with certainty how soon the effect of BMN 270 will cease on average, and the patient must return to regularly administered FVIII replacement therapy or the use of emicizumab. However, after the two-year follow-up, the FVIII activity levels of approximately one quarter of BMN 270-treated patients had decreased below the 5 IU/dL threshold, which indicates moderate haemophilia A. Thus, the FVIII activity levels of many study patients are already approaching such low values that the probability of bleeding can be assumed to increase.

All patients participating in the GENER8-1 and 270-201 studies experienced at least one adverse event during the first follow-up year. The most significant observed risk was liver damage following BMN 270 treatment, which required corticosteroid treatment.

The cost-effectiveness analysis by the marketing authorisation holder indicated that the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for BMN 270 was dominant compared to the regularly administered FVIII replacement therapy with standard (SHLpro) and extended half-life (EHLpro) as well as emicizumab. However, the results are uncertain in particular with respect to the duration of the BMN 270 treatment effect, as the cost effectiveness results are fundamentally based on the extrapolation of the response duration. The most significant assumption is related to the fact that after receiving the BMN 270 treatment, haemophilia patients do not require expensive FVIII replacement therapies or emicizumab treatment for several years, which quickly accumulate large drug costs in regular use. Therefore, the savings resulting from BMN 270 treatment will accumulate over several years, and the cost effectiveness of the modelled BMN 270 will only become apparent after a review period of over ten years. In marketing authorisation holder's base case analysis, BMN 270 does not add any life expectancy benefit and the benefit achieved in quality-adjusted life years (QALYs) was quite small compared to the comparative treatments.

Fimea believes that the marketing authorisation holder's estimate of 46 suitable patients in Finland is appropriate based on Kela's drug reimbursement data. The marketing authorisation holder estimates that during the first five years, 25 of the suitable patients would be treated with BMN 270. The drug costs of BMN 270 treatment (approx. EUR 1.8 million per patient) are substantially higher than the patient-specific annual costs of SHLpro-FVIII replacement therapy (approx. EUR 190,000), EHLpro-FVIII replacement therapy (approx. EUR 212,000) and emicizumab (approx. EUR 351,000). The costs resulting from the BMN 270 treatment are therefore a one-time investment at the beginning of treatment, whereas the costs of regular haemophilia A treatments are accrued over time.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

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
CID	Kliinisesti merkitsevää muutos (clinically important difference)
CSA	Kromogeeniseen substraattiin perustuva määrittely (chromogenic substrate assay)
EHLpro	FVIII-korvaushoito pidennetyllä puoliintumisajalla (extended half-life)
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)
NB	Negatiivinen binomijakauma (negative binomial)
OR	Vetosuhde (odds ratio)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
RR	Suhteellinen riski (risk ratio/rate ratio)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)

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)
WFH	Hemofilian maailmanjärjestö (World Federation of Hemophilia)

1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää valoktokogeeniroksaparvoveekin (BMN 270) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia vaikean A-hemofilian hoidossa aikuispotilailla. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Vaikeaa A-hemofiliaa sairastavat aikuiset, joilla ei ole aiemmin ollut hyytymistekijä VIII (FVIII) inhibiittoreita tai havaittavia vasta-aineita adenoassosioidun viruksen serotyypille 5 (AAV5).
Arvioitava lääkehoito	Valoktokogeeniroksaparvoveekki (BMN 270)
Vertailuhoito	FVIII-korvaushoito ja emisitsumabi
Lopputulokset	FVIII-aktiivisuuden muutos lähtötilanteesta BMN 270-infusion jälkeen Verenvuotojen vuosittainen määrä (ABR, annualized bleeding rate) FVIII-korvaushoidon käyttö Elämänlaatu (HRQoL, Health-Related Quality of Life) Turvallisuus ja haittavaikutukset Arvioitu hoitovaikutuksen kesto Kustannusvaikuttavuus (€/QALY) Budjettivaikutus

2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1 A-hemofilia

A-hemofilia on X-kromosomiin liittyvä resessiivinen verenvuotosairaus. Sen aiheuttavat periytyneet tai *de novo*-mutaatiot F8-geenissä, joka tuottaa veren hyytymisprosessissa olennaista hyytymistekijä VIII (FVIII)-proteiinia. Nämä mutaatiot voivat aiheuttaa joko riittämättömän tai vajaatoimisen FVIII-tuotannon, mikä lopulta johtaa heikentyneeseen hyytymisprosessiin ja verenvuotoherkkyyteen. Koska taudin aiheuttava geeni sijaitsee X-kromosomissa, tauti ilmenee pääasiassa miehillä, mutta naiset voivat olla mutatoituneen geenin kantajia ja kokea lieviä tai kohtalaisia oireita. (1,2)

A-hemofilian maailmanlaajuisen esiintyvyyden on arvioitu olevan noin 17,1 tapausta 100 000 miestä kohti kaikissa A-hemofilian vaikeusasteissa (6,0 tapausta vaikeassa A-hemofiliassa). Arvioitu esiintyvyys syntymähetkellä on 24,6 tapausta 100 000 miestä kohti kaikissa A-hemofilian vaikeusasteissa (9,5 tapausta vaikeassa A-hemofiliassa). 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. (2,3)

A-hemofilia luokitellaan usein vaikeaan, kohtalaiseen vaikeaan ja lievään muotoon (2). Tautimuodot on kuvattu tarkemmin **taulukossa 2**. Vaikeaa A-hemofiliaa sairastavilla tyypillisin oire ovat toistuvat spontaanit verenvuodot nivelissä, lihaksissa ja pehmytkudoksissa. Toistuvat nivelvuodot ovat erityisen hankalia, sillä ne altistavat nivelet tulehdukselle ja nivelvaurioille ja aiheuttavat potilaille kroonista kipua ja liikkumisvaikeuksia. Vaikeassa A-hemofiliassa vuodot ovat usein spontaaneja ja ne tapahtuvat ilman selvää verenvuodon aiheuttavaa syytä, kun taas lievemmissä A-hemofilian tautimuodoissa spontaanit vuodot ovat satunnaisia tai harvinaisia.

Taulukko 2. A-hemofilian tautiluokitus (2).

A-hemofilia luokitus	FVIII-aktiivisuus normaalista	Taudinkuva	Diagnoosi-ikä	Hoito
Vaikea	< 1 %	Spontaanit vuodot, jotka tapahtuvat ilman selkeää trauma	Ensimmäisten elinkuukausien aikana	Elinikäinen, säännöllinen FVIII-korvaushoito
Kohtalaisen vaikea	1–5 %	Satunnaiset spontaanit vuodot ja pitkittynyt vuoto pienen trauman tai leikkauksen seurauksena	Ensimmäisten elinvuosien aikana	Elinikäinen, säännöllinen FVIII-korvaushoito tai FVIII-korvaushoito tarvittaessa
Lievä	5–40 %	Spontaanit vuodot harvinaisia, mutta vaikea vuoto suuren trauman tai leikkauksen seurauksena	Myöhemmin elämässä	FVIII-korvaushoito tarvittaessa

FVIII: veren hyytymistekijä VIII

2.2 Hoitovaihtoehdot A-hemofilian hoidossa

Vuonna 2020 on julkaistu World Federation of Hemophilia (WFH) -järjestön hoitosuositus hemofilian hoidosta (4). WFH suosittelee, että potilaat, joilla on vaikean tautimuodon A-hemofilia (mukaan lukien potilaat, joilla on kohtalaisen vaikea hemofilia ja vaikea fenotyyppi), saavat aina riittävää verenvuotojen estohoitoa. Säännöllisen hoidon tulee kuitenkin olla yksilöllistä ja ottaa huomioon potilaan verenvuotofenotyyppi, nivelten tila, yksilöllinen farmakokinetiikka sekä potilaan itsearviointi ja mieltymys. Yksilöllinen verenvuotojen ennaltaehkäisy tarkoittaa, että mikäli potilaalla esiintyy hoidosta huolimatta verenvuotoja, hoitoa tulee lisätä annoksen, annostelutiheyden tai molempien osalta verenvuodon estämiseksi. (4)

2.2.1 Hyytymistekijä VIII-korvaushoito

A-hemofiliaan ei ole parantavaa hoitoa, joten nykyinen A-hemofilian hoidon standardi on ollut vaikeammissa tautimuodoissa suonensisäisesti korvaushoitona annettava säännöllinen eksogeeninen FVIII. Tämän tavanomaisen ennaltaehkäisyyn painopiste on ollut erityisesti nivelverenvuotojen ehkäisyssä ja tuki- ja liikuntaelinterveyden ylläpitämisessä. Lievemmissä tautimuodoissa FVIII-korvaushoitoa voidaan käyttää vasta tarvittaessa, kuten ennen leikkauksia tai tapaturman hoidon yhteydessä. (4)

Säännöllistä FVIII-korvaushoitoa annostellaan kahdesta kolmeen kertaa viikossa nykyisillä standardin puoliintumisajan FVIII-korvaushoidoilla. Markkinoille on myös tullut viime aikoina FVIII-korvaushoitoja, joilla on pidennetty puoliintumisaika. Näissä lääkeaineen puoliintumisaika on saatu pidennettyä 18–19 tuntiin tavanomaisten FVIII-valmisteiden 12–18 tunnista. Puoliintumisajan pidennys mahdollistaa niiden antamisen harvemmin (3–5 viiden päivän välein), samalla saavuttaen yhtäläisen kliinisen tehokkuuden tavanomaisen puoliintumisajan korvaushoitotuotteisiin verrattuna. Säännöllisten korvaushoitosten ongelmiksi jäävät potilaiden hoitoon sitoutumisen haasteet sekä lyhyen puoliintumisajan aiheuttama FVIII-aktiivisuustason lasku hoitointervallin loppupuolella, mistä aiheutuu potilaille kohonnut verenvuotoriski ennen seuraavaa annostelukertaa. (1,4,5)

Oikein toteutetulla FVIII-korvaushoidolla sairauden myötä ilmenevä verenvuotoherkkyys pysyy hallinnassa, ja potilaiden elinajanennuste ei nykyään pääosin poikkea normaalista (6). Noin joka kolmannelle A-hemofiliaa sairastavalle kehittyy kuitenkin korvaushoidon aikana FVIII-vasta-aineita, jotka heikentävät hoidon vastetta ja hankaloittavat siten taudin hoitoa. FVIII-vasta-aineiden kehittymisen riski on korkeampi vaikeaa tautimuotoa sairastavilla. Hyytymistekijävasta-aineiden ilmaantuessa voidaan korvaushoidon annostusta korottamalla ja annosteluväliä tihentämällä saavuttaa tarvittava vaste. Haastavammissa tapauksissa siedätyshoidolla voidaan pyrkiä poistamaan vasta-aineet tai siirtyä uudempien hoitomuotojen käyttöön. (4)

2.2.2 Uudet hoitomuodot

Uudet lääkehoidot eroavat hyytymistekijäkorvaushoidosta siinä, että ne tuottavat veren hyytymisprosessin (hemostaasin) eri mekanismin kautta kuin FVIII-korvaushoito, jossa puuttuvaa VIII-hyytymistekijää annostellaan elimistöön. Uusista hoitomuodoista emisitsumabi (Hemlibra) sai ensimmäisenä EU-alueella myyntiluvan vuonna 2018. Se on monoklonaalinen vasta-aine, joka sopii myös FVIII-vasta-ainepositiivisten potilaiden hoitoon. Emisitsumabi imitoi elimistössä normaalin VIII-hyytymistekijän toimintaa; se yhdistää faktorit IXa ja X

toisiinsa, mikä on välttämätön osa hemostaasin ketjureaktiota. Emisitsumabia voidaan lääkkeen aloitusperiodin jälkeen annostella säännöllisesti potilaalle sopivan antotiheyden mukaan 1–4 viikon välein (7). Emisitsumabi on tarkoitettu verenvuotojen ennaltaehkäisyyn, eikä se sovellu akuuttien verenvuotojen hoitoihin FVIII-korvaushoidon tavoin. Suomessa emisitsumabihoitoon ovat oikeutettuja FVIII-vasta-ainenegatiiviset potilaat, joille FVIII-korvaushoito ei ole tuottanut toivottua vastetta tai joille se ei muusta syystä sovellu ja FVIII-vasta-ainepositiiviset potilaat, joilla siedätyshoito ei ole tuottanut toivottua vastetta tai joille se ei sovellu.

Tässä arvioinnissa vertailuhoitoina ovat FVIII-korvaushoito ja emisitsumabi (**taulukko 1**), kliinisen asiantuntijan näkemykseen perustuen.

2.3 Valoktokogeeniroksaparvoveekki (BMN 270)

Valoktokogeeniroksaparvoveekki eli BMN 270 (myyntinimeltä Roctavian) on 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. Ilmentynyt hFVIII-SQ korvaa puuttuvan FVIII:n, jota tarvitaan tehokkaaseen hemostaasiin. Valmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan Euroopassa elokuussa 2022, joka on uusittu heinäkuussa 2023. (1,8)

BMN 270 annostellaan yhtenä laskimonsisäisenä kerta-annoksena ja suositeltu annostus on 6×10^{13} vektorigenomia per painokilo (vg/kg). BMN 270-valmistetta voidaan antaa potilaalle vain kerran ja se tulee antaa potilaalle joko hemofilian tai verenvuotosairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Infuusio on suoritettava ympäristössä, jossa on välittömästi saatavilla henkilöstöä ja laitteistoa infuusioon liittyvien reaktioiden hoitoa varten. FVIII-vasta-aineselvityksen lisäksi potilaiden maksan toimintakyky tulee selvittää ja potilaiden AAV5-vasta-aineiden puuttuminen tulee olla osoitettu käyttötarkoitukseen soveltuvalla validoidulla määritysmenetelmällä ennen valmisteen antamista. Valmisteen avulla on tarkoitus saavuttaa FVIII:n pitkäkestoinen ja kohonnut tuotanto maksasoluissa, mikä suojaa potilasta spontaaneilta ja pitkittyneiltä verenvuodoilta. (1,9)

EU:n myöntämän myyntiluvan ehtona on toimittaa useita lisätietoja annettuihin määräaikoihin mennessä. Viiden vuoden seurantatiedot kliinistä tehoa arvioivan tutkimuksen 270-301 (GENEr8-1) osalta tulee toimittaa 30. kesäkuuta 2025 mennessä. BMN 270- ja kortikosteroidihoidon tehon ja turvallisuuden varmentamiseen tähtäviä tuloksia (270-303-tutkimus) sekä väliaikatietoja tutkimuksista 270-203 (potilailla AAV5-vasta-aineita) ja 270-205 (potilailla FVIII-vasta-aineita) tulee toimittaa 30. syyskuuta 2027 mennessä. Lisäksi myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin vaadittuihin toimenpiteisiin kuuluvat pitkäaikaisten seurantatutkimusten (270-401 ja 270-601) ja retrospektiivisen kohorttitutkimuksen (270-801) toteutus ja tulosten toimittaminen vuosien 2038-2044 aikana.

2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

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.

Institute for Clinical and Economic Review on julkaissut arvion BMN 270-hoidon kliinisistä ja taloudellisista vaikutuksista jo vuonna 2020 (10), mutta arvio perustui hyvin rajalliseen aineistoon. Tästä syystä arvioksi annettiin, että BMN 270-hoidon tehon tulokset olivat lupaavia, mutta epävarmoja FVIII-korvaushoitoon verrattuna ja riittämättömiä emisitsumabivertailun osalta. Tämän jälkeen arviota on päivitetty vuonna 2022 (11), jolloin raportissa arvioitiin, että emisitsumabiin verrattuna nettoterveyshyödyt ovat BMN 270-hoidolla matalan varmuuden (low certainty) tasolla. FVIII-korvaushoidon osalta raportissa arvioitiin korkealla varmuudella (high certainty), että BMN 270-hoidon nettoterveyshyödyt olisivat vähintään FVIII-korvaushoitoa vastaavalla tasolla. Raportti kuitenkin painotti, että BMN 270-hoidon tuottamien hyötyjen kesto on rajattu ja harvinaisemmista haitoista ei ole vielä riittävästi tietoa.

3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1 BMN 270:n vaikutuksia koskevat tutkimukset

BMN 270:n vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla¹, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (1) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö BMN 270:n tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin GENER8-1-tutkimukseen. Lisäksi 270-201-annoseskalaatiotutkimus antaa hoidon tehosta ja turvallisuudesta supportiivista lisänäyttöä. Molemmissa tutkimuksissa on tarkoitus seurata BMN 270-hoidon saaneita potilaita vähintään viiden vuoden ajan annostuksesta. Yhteenveto BMN 270-tutkimuksista on esitetty **taulukossa 3**.

Taulukko 3. Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	GENER8-1 (270-301)	270-201
Tutkimusasetelma	Faasin III avoin yksihaarainen monikeskustutkimus	Faasin I/II avoin annoseskalaatiotutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT03370913 EudraCT Number: 2017-003215-19 BMN 270-301	ClinicalTrials.gov: NCT02576795 EudraCT Number: 2014-003880-38 BMN 270-201
Potilaat	Aikuiset miehet, joilla on vaikea A-hemofilia, mutta ei ole todettu FVIII- tai AAV5-vasta-aineita ja jotka ovat saaneet säännöllistä FVIII-korvaushoitoa.	Aikuiset miehet, joilla on vaikea A-hemofilia, mutta ei ole todettu FVIII- tai AAV5-vasta-aineita.
Interventio	Valoktokogeeniroksaparvovekki (BMN 270) (n = 134)	Valoktokogeeniroksaparvovekki (BMN 270) (n = 15)
Annostus	6×10 ¹³ vg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • 6×10¹² vg/kg (n = 1) • 2×10¹³ vg/kg (n = 1) • 4×10¹³ vg/kg (n = 6) • 6×10¹³ vg/kg (n = 7)
Vertailuhoidot	Ei vertailuhoitoa	Ei vertailuhoitoa
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	<ul style="list-style-type: none"> • Muutos FVIII-aktiivisuustasoissa lähtötilanteeseen verrattuna 49–52 viikkoa infuusion jälkeen mitattuna 	<ul style="list-style-type: none"> • Hoitoon liittyvät haittatapahtumat • Normaaliin FVIII-aktiivisuustasoihin (>5 IU/dL) johtava annostus
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	<ul style="list-style-type: none"> • Muutos FVIII-korvaushoidon vuosittaisessa käytössä (IU/kg) viikosta 5 viimeiseen seurantakäyntiin mennessä • Muutos FVIII-korvaushoitoa vaativien verenvuotojaksojen vuosittaisessa 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervention aiheuttama immuunivaste • Tutkimuksen aikainen FVIII-korvaushoidon käyttö

¹ Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (6.10.2023) hakutermein valoctocogene roxaparovec OR Roctavian OR BMN 270. Hakutuloksia löytyi 36 kpl, joista neljä tutkimusta kuvasi käyttöaiheen mukaisia kliinisiä tutkimuksia ihmisillä (9–13). Haussa nousi esille myös kolme BMN 270-hoidon taloudellista vaikuttavuutta käsittelevää julkaisua (26–28).

	GENEr8-1 (270-301)	270-201
	lukumäärässä viikosta 5 viimeiseen seurantakäyntiin mennessä	<ul style="list-style-type: none"> Tutkimuksen aikana hoitoa vaativien verenvuotojen lukumäärä
Raportoitu seuranta-aika	Seurannassa mukana olevat potilaat ovat suorittaneet seurantakäyntinsä kolmeen vuoteen asti (tiedonkeruun katkaisu 15.11.2022).	Seurannassa mukana olevat potilaat ovat suorittaneet seurantakäyntinsä kuuteen vuoteen asti (tiedonkeruun katkaisut 29.3.2022 ja 8.11.2022).
Lähteet	(9,12,13)	(9,14–16)

FVIII: veren hyytymistekijä VIII, **AAV5:** lääkeainetta kuljettava adenovirusvektori (adeno-associated virus serotype 5)

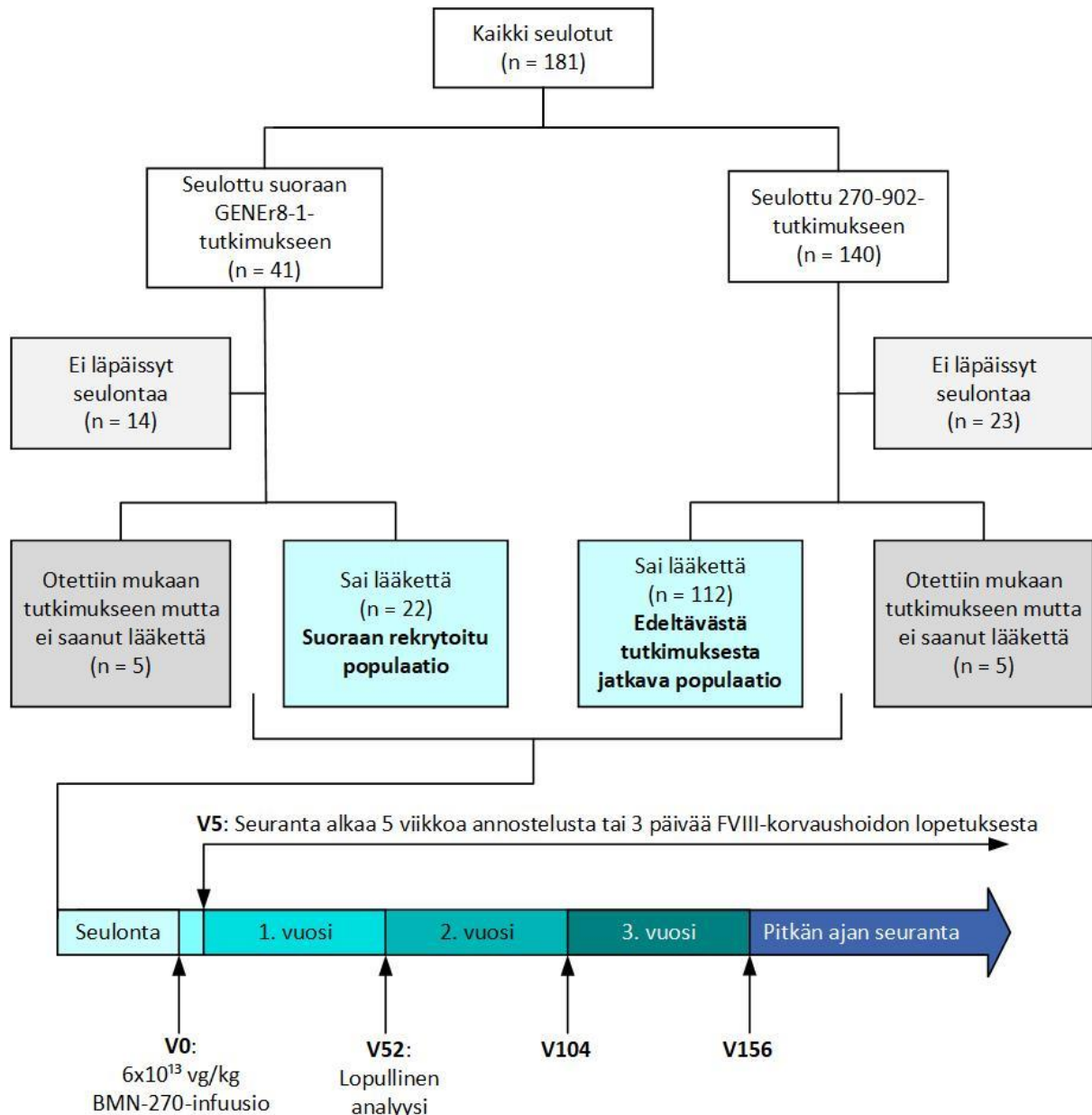
Yllämainittujen kliinisten tutkimusten lisäksi on toteutettu kaksi non-interventiotutkimusta, joissa seurattiin A-hemofiliapotilaiden verenvuotojen lukumääriä (tutkimus 270-902, n = 294) (17) ja selvitettiin AAV5-vasta-ainepositiivisten suhteellista määrää A-hemofiliapotilaista (tutkimus 270-901, n = 546) (18). Osa 270-902-tutkimuksen potilaista (112 potilasta) jatkoi lisäksi GENEr8-1-tutkimuksessa, mahdollistaen näin lähtötasojen vertailun analyseissä.

Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneet potilaat voivat lisäksi halutessaan osallistua pitkäaikaisseurantatutkimukseen (270-401), joka aloitetaan, kun alkuperäisten kliinisten tutkimusten seuranta-aika tulee täyteen.

3.1.1 GENEr8-1-tutkimus

Faasin III avoimessa, yksihaaraisessa GENEr8-1-tutkimuksessa BMN 270-hoito annettiin kertaluontoisena annoksena 134:lle vaikeasta A-hemofiasta kärsivälle aikuispotilaalle, joiden FVIII-aktiivisuustaso ilman hoitoa oli ≤ 1 IU/dL. Näistä potilaista 112 oli osallistunut aiempaan verenvuotojen määrää selvittäneeseen tutkimukseen 270-902 (17) ja 22 potilasta rekrytoitiin suoraan GENEr8-1-tutkimukseen.

Tutkimuksen potilaiden tuli olla saanut säännöllistä FVIII-korvaushoitoa (ei emisitsumabia) vähintään yhden vuoden ajan ennen tutkimuksen seulontaa ja heidän tuli olla FVIII- ja AAV5-vasta-ainenegatiivisia. Potilaita on tarkoitus seurata BMN 270-annoksen jälkeen viiden vuoden ajan. Yksityiskohtainen kuvaus tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteereistä on esitetty **liitteessä 2**. Lisäksi potilaiden seulontaa ja seurantaa on kuvattu tarkemmin **kuviossa 1**.



Kuvio 1. GENE8-1-tutkimuksen potilasvirta ja seuranta (1).

Potilaat

Tutkimukseen osallistuvien potilaiden seurantatiedot ja ominaispiirteiden tiedot on kuvattu **taulukossa 4**. Hoitoaiepopulaation (intention to treat, ITT) koko oli 134 potilasta, joista 112 jatkoivat edeltävästä tutkimuksesta ja 22 rekrytoitiin tutkimukseen suoraan. Kahdella potilaalla oli todettu HIV-infektio ja nämä potilaat on poistettu muokatusta hoitoaiepopulaatiosta (mITT) (n = 132). Potilaiden tarkemmat ominaispiirteet lähtötilanteessa (baseline data) on esitetty **liitteessä 3**. Kaikilta potilailta oli käytettävissä vähintään 12 kuukauden hoitohistoriatiedot.

Suoraan rekrytoitujen (n = 22) ja edeltävästä tutkimuksesta jatkavien (n = 112) potilaiden lähtötilanteet olivat yleisesti toisiaan vastaavat, mutta suoraan rekrytoidussa populaatiossa vuotuisen FVIII-korvaushoidolla hoidettujen verenvuototapahtumien keskiarvo (SD) oli 8,41

(19,90) verenvuotoa per vuosi, kun se oli edeltävästä tutkimuksesta jatkavassa populaatiossa 4,83 (6,47) verenvuotoa per vuosi. Tämä viittaisi siihen, että edeltävästä tutkimuksesta jatkavassa populaatiossa sairaus olisi ollut paremmin kontrollissa kuin suoraan rekrytoitussa populaatiossa. On kuitenkin huomioitava, että näiden kahden potilaspopulaation lähtötason tiedot oli kerätty eri tavoin (tutkimusta varten kerätyt tiedot vs. hoitohistoriatiedot).

ITT-populaation potilaista 124/134:stä (92,5 %) raportoitiin ainakin yksi sairaushistorialöydös. Yleisimmin raportoidut sairaushistorian löydökset ITT-populaatiossa olivat kategorioittain tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt (94 [70,1 %] potilaalla), kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet (78 [58,2 %] potilaalla), ja infektiot ja infestaatiot (53 [39,6 %] potilaalla). (1)

Taulukko 4. GENE8-1-tutkimuksen potilaspopulaation ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa sekä seurantatiedot (1).

	Suoraan rekrytoidut (n = 22)	Edeltävästä tutkimuksesta jatkavat (n = 112)	mITT ^a (n = 132)	ITT (n = 134)
Osallistujat, n (%)				
Sai tutkimuslääkettä	22 (100)	112 (100)	132 (100)	134 (100)
Oli mukana viikon 52 seurannassa	22 (100)	108 (96,4)	128 (97,0)	130 (97,0)
Jatkoi tutkimuksessa	21 (95,5)	112 (100)	131 (99,2)	133 (99,3)
Keskeytti	1 (4,5)	0	1 (0,8)	1 (0,7)
Keskeytti ennen viikkoa 52	0	0	0	0
Ikä, vuosi				
Keskiarvo (SD)	30,9 (8,7)	31,8 (10,6)	31,4 (10,1)	31,7 (10,3)
Vaihteluväli	18–52	19–70	18–70	18–70
Sukupuoli, n (%)				
Mies	22 (100)	112 (100)	132 (100)	134 (100)
Sairaushistoria, n (%)				
B-hepatiitti	3 (13,6)	17 (15,2)	18 (13,6)	20 (14,9)
C-hepatiitti	8 (36,4)	33 (29,5)	39 (29,5)	41 (30,6)
HIV	2 (9,1)	0	0	2 (1,5)
Säännöllinen FVIII-korvaushoito, n (%)				
Kyllä	22 (100)	112 (100)	132 (100)	134 (100)
Lähtötilanteen vuotuinen FVIII-käyttö, IU/kg/vuosi				
Keskiarvo (SD)	4889,11 (1477,54)	3961,17 (1751,47)	4111,30 (1747,82)	4113,52 (1738,96)
Vaihteluväli	2550,9–2885,0	1296,4–11251,1	1296,4–11251,1	1296,4–11251,1
Lähtötilanteen vuotuinen FVIII-infusioiden määrä				
Keskiarvo (SD)	146,08 (78,91)	135,87 (51,99)	138,12 (57,22)	137,54 (57,04)
Vaihteluväli	49,3–358,7	39,5–363,8	39,5–363,8	39,5–363,8

	Suoraan rekrytoidut (n = 22)	Edeltävästä tutkimuksesta jatkavat (n = 112)	mITT ^a (n = 132)	ITT (n = 134)
Lähtötilanteen vuotuiset hoidetut verenvuotojaksot				
Keskiarvo (SD)	8,41 (19,90)	4,83 (6,47)	5,43 (10,04)	5,42 (9,96)
Vaihteluväli	0,0–91,5	0,0–33,1	0,0–91,5	0,0–91,5
Lähtötilanteen kaikki vuotuiset verenvuotojaksot				
Keskiarvo (SD)	9,09 (22,55)	5,36 (6,93)	6,00 (11,14)	5,97 (11,06)
Vaihteluväli	0,0–104,6	0,0–34,6	0,0–104,6	0,0–104,6

^a Kaikki HIV-negatiiviset potilaat, jotka saivat tutkimuslääkettä.

ITT: hoitoaiepopulaatio (intention to treat population), **mITT**: muokattu hoitoaiepopulaatio, **FVIII**: veren hyytymistekijä VIII, **SD**: keskihajonta (standard deviation)

Interventio

Kaikille tutkimuspotilaille annosteltiin tutkimuslääkettä laskimoinfuusiona annoksella 6×10^{13} vg/kg. Annostus perustui 270-201-tutkimuksesta saatuun kliiniseen näyttöön.

Useiden valmisteiden käyttöä rajoitettiin tutkimuksen aikana. Seuraavien lääkkeiden käyttö oli kiellettyä seulontaa edeltävän 30 päivän ja koko tutkimuksen aikana: mikä tahansa tutkimuslääke, emisitsumabi, fitusiraani, konkitsumabi ja efivarensi. Lisäksi tutkimuspotilaita suositeltiin välttämään ja minimoimaan seuraavien aineiden käyttöä BMN 270-infusiota edeltävän 30 päivän ja 52 tutkimusviikon jälkeisen ajan: alkoholi, luontaistuotteet, kasvirohdosvalmisteet ja ravintolisät, lääkkeet, jotka voivat olla maksatoksisia, sekä lääkkeet, jotka voivat alentaa tai lisätä plasman kortikosteroidipitoisuutta.

Reaktiivisten suun kautta otettavien kortikosteroidien käyttö aloitettiin tutkimuslääkeinfuusion jälkeen, mikäli potilaan alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvojen todettiin olevan liian koholla. ALAT-raja-arvoja muokattiin tutkimuksen aikana, mutta lopullinen määräitys oli, että kortikosteroidihoito aloitettiin, mikäli ALAT-arvo nousi yli normaalin ylärajan (ULN, upper limit of normal) tai oli yli 1,5-kertainen potilaan lähtötasoon verrattuna. Suun kautta otettavan kortikosteroidihoidon aikana potilaan tuli välttää rokotteita ja tulehduskipulääkkeitä.

Seuranta hoidon jälkeen ja mahdolliset jatkohoidot

Potilaita on tarkoitus seurata BMN 270-kerta-annoksen jälkeen viiden vuoden ajan. Tutkimuspotilaiden oli keskeytettävä säännöllinen FVIII-korvaushoito neljän viikon kuluessa BMN 270-infusiopäivästä, tosin tästä joustettiin, mikäli potilaan vaste BMN 270-hoidolle kehittyi normaalia hitaammin. FVIII-korvaushoito oli sallittua tarvittaessa akuutin verenvuotojakson hoitoon, jolloin potilasta pyydettiin kirjaamaan hoito- ja verenvuotojaksot hoitopäiväkirjaansa. Hoidon jälkeinen seuranta-aika määritettiin alkamaan joko viisi viikkoa BMN 270-annoksen saamisen tai kolme päivää säännöllisen FVIII-korvaushoidon lopettamisen jälkeen, kumpi tapahtuikaan myöhemmin.

Lopputulospaikkajut

Tutkimuksen ensisijainen lopputulospaikkajut oli FVIII-aktiivisuustason muutos lähtötilanteesta viikkoon 49–52 BMN 270-infuusion jälkeen. Tämä tulos mitattiin kromogeenisellä määrityksellä (CSA, chromogenic substrate assay) ja lähtötason FVIII-aktiivisuustasoiksi asetettiin kaikille potilaille 1 IU/dL, sillä tutkimusasetelmassa ei ollut

toteutettu lääkityskatkoa FVIII-korvaushoidon ja BMN 270-hoidon välille. FVIII-aktiivisuustasot, jotka oli otettu 72 tunnin (tai kolmen päivän) sisällä edellisestä eksogeenisestä FVIII-korvaushoidosta, jätettiin pois analyysistä samoin kuin arvot potilailta, jotka olivat siirtyneet takaisin säännöllisen korvaushoidon käyttöön. Mikäli FVIII-aktiivisuustaso oli alle alimman määritysrajan (LLOQ, lower limit of quantitation), eli < 3 IU/dL kromogeenisessä määrittelyssä, merkittiin aktiivisuustasoksi 0 IU/dL.

Tutkimuksen toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat muutokset FVIII-korvaushoidon vuosittaisessa käytössä (IU/kg) ja vuotuisten FVIII-korvaushoitoa vaativien verenvuotojaksojen (ABR, annualized bleeding rate) määrässä. Toissijaisten lopputulosmuuttujien vertailuaika määriteltiin alkamaan joko viisi viikkoa BMN 270-annoksen saamisen tai kolme päivää säännöllisen FVIII-korvaushoidon lopettamisen jälkeen, kumpi tapahtuikaan myöhemmin ja kestävämpään viimeiseen tutkimuskäyntiin. FVIII-korvaushoidon vuosittainen käyttö arvioitiin laskemalla FVIII-korvaushoidon käyttö yhteensä tarkasteluajanjakson aikana jaettuna tarkasteluajanjakson päivien määrällä $\times 365,25$. Vuotuinen verenvuotojaksojen määrä määriteltiin samankaltaisesti; verenvuotojaksojen määrä tarkasteluajanjakson aikana jaettiin tarkasteluajanjakson päivien määrällä $\times 365,25$. Kummatkin toissijaiset lopputulosmuuttujat mitattiin edeltävästä tutkimuksesta jatkavassa populaatiossa ($n = 112$).

Elämänlaatua mitattiin usealla eri kyselyllä: Haemo-QoL-A, EQ-5D-5L, EQ-VAS (EQ Visual Analogue Scale), HAL (Haemophilia Activities List), WPAI+CIQ:HS (Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific) ja PROBE (Patient Reported Outcomes, Burdens, and Experiences). Näistä elämänlaatukyselyistä vain Haemo-QoL-A-kyselyn osalta on tuloksia saatavilla julkisista lähteistä. Sen tulokset on mitattu muokatussa hoitoaiepopulaatiossa (MITT, $n = 132$).

3.1.2 270-201-tutkimus

Faasin I/II avoimessa, yksiaaraisessa 270-201-tutkimuksessa BMN 270-hoito annettiin kertaluontoisena annoksena 15:lle vaikeasta A-hemofiiliasta kärsivälle aikuispotilaalle, joiden FVIII-taso ilman hoitoa oli ≤ 1 IU/dL. Tutkimus toteutettiin annoseskalaatiotutkimuksena aiempien eläinoketutkimusten tuloksiin pohjautuen ja potilaat saivat joko 6×10^{12} , 2×10^{13} , 4×10^{13} tai 6×10^{13} vg/kg annoksen BMN 270:tä.

Tutkimuksen potilaiden tuli olla FVIII- ja AAV5-vasta-ainenegatiivisia ja olla altistunut FVIII-konsentraateille tai kryopresipitaateille vähintään 150 päivän ajan. Mikäli potilas sai FVIII-korvaushoitoa vain tarvittaessa, tuli hänellä olla vähintään 12 verenvuotojaksoa viimeisen 12 kuukauden aikana. Potilaita on tarkoitus seurata BMN 270-annoksen jälkeen seitsemän vuoden ajan. Yksityiskohtaisempi kuvaus tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteereistä on esitetty **liitteessä 4**.

Potilaat

Potilaista kaksi sai pienemmät annokset BMN 270:tä (yksi 6×10^{12} vg/kg ja toinen 2×10^{13} vg/kg) ja heidän osaltaan lähtötilanteen tietoja on rajatusti saatavilla. Sen sijaan 4×10^{13} vg/kg annoksen saaneiden osalta ($n = 6$) keski-ikä (SD) oli 31,3 (9,6) vuotta, heistä kaikki saivat säännöllistä FVIII-korvaushoitoa ja vuosittaisia hoidettuja verenvuotojaksoja oli keskimäärin (SD) 12,17 (15,35). Lopullisen hoitosuosituksen mukaisen annoksen, eli 6×10^{13} vg/kg annoksen saaneilla ($n = 7$) keski-ikä (SD) oli 30,4 (5,8) vuotta. Näistä seitsemästä potilaasta kuusi (85,7 %) sai säännöllistä korvaushoitoa ja heillä oli vuosittaisia hoidettuja

verenvuotojaksoja keskimäärin (SD) 17,57 (14,71). Tarkemmat kuvaukset potilaiden ominaispiirteistä lähtötilanteessa (baseline data) on esitetty **liitteessä 3**.

Interventio

Tutkimuksen potilaat jaettiin neljään annosryhmään; yksi potilas sai 6×10^{12} vg/kg annoksen, yksi potilas 2×10^{13} vg/kg annoksen, kuusi potilasta 4×10^{13} vg/kg annoksen ja seitsemän potilasta 6×10^{13} vg/kg annoksen BMN 270-hoitoa kerta-annoksena.

Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

Potilaiden tuli seulontavaiheessa lopettaa säännöllinen FVIII-korvaushoito, mutta heillä oli lupa tarpeen mukaisesti FVIII-infuusioihin verenvuodon sattuessa. BMN 270-infuusio annettiin potilaille sairaalassa, jossa heitä seurattiin 24 tunnin ajan annostuksen jälkeen. Mikäli potilaan ALAT-arvot nousivat yli ennalta määritellyn raja-arvon, kortikosteroidien käyttö aloitettiin tutkimuslääkeinfuusion jälkeen. Potilaita on tarkoitus seurata BMN 270-kerta-annoksen jälkeen seitsemän vuoden ajan.

Lopputulospuuttajat

Tutkimuksen ensisijaisina lopputulosmuuttujina olivat hoidon turvallisuus ja annoskoon määritys. Turvallisuutta määritetään tutkimuksen aikana ilmenneiden haittatapahtumien avulla ja annoskoon osalta tavoitteena oli määrittää tarvittava annoskoko yli 5 % FVIII-aktiivisuustason saavuttamiseksi (16 viikon kuluttua annostuksesta). Muita lopputulosmuuttujia olivat BMN 270-valmisteen immunogeenisyys sekä FVIII-korvaushoidon tarpeen ja verenvuotojaksojen määrä BMN 270-annoksen jälkeen.

3.2 BMN 270-hoidon vaikutus lopputuloksiin

Tässä kappaleessa raportoidaan GENE8-1- ja 270-201-tutkimusten tuloksia niiden kertyneiltä seuranta-ajoilta (**taulukot 5 ja 6**). GENE8-1-tutkimuksen osalta tuloksia on saatavilla useista aineistonkeruun leikkauskohdista aina neljän vuoden seurantakäyntiin asti (data cut-off 15.11.2022) ja tutkimuksen 270-201 tulokset ulottuvat pisimmillään kuuden vuoden päähän BMN 270-annoksesta (data cut-off 29.3.2022 ja 8.11.2022).

Taulukko 5. Yhteenveto keskeisistä GENE8-1-tutkimuksen tuloksista (1).

	Suoraan rekrytoidut (n = 22)	Edeltävästä tutkimuksesta jatkavat (n = 112)	mITT ^a (n = 132)	ITT (n = 134)
FVIII-aktiivisuustaso, IU/dL				
Viikko 49–52				
Keskiarvo (SD)	36,64 (45,82)	43,62 (45,32)	42,89 (45,51)	42,48 (45,31)
Mediaani	23,53	24,15	23,92	23,92
Vaihteluväli	1,6–207,4	0,0–231,2	0,0–231,2	0,0–231,2
Viikko 104				
Keskiarvo (SD)	20,86 (27,04)	23,11 (33,90)	23,04 (32,94)	22,74 (32,79)
Mediaani	11,40	11,65	11,75	11,65

	Suoraan rekrytoidut (n = 22)	Edeltävästä tutkimuksesta jatkavat (n = 112)	mITT ^a (n = 132)	ITT (n = 134)
Vaihteluväli	0,0–110,6	0,0–187,1	0,0–187,1	0,0–187,1
Viikko 156 ^b				
Keskiarvo (SD)	15,22 (20,44)	-	16,8 (21,08)	15,22 (20,44)
Mediaani	8,40	-	9,30	8,40
Vaihteluväli	0,0–62,2	-	0,0–62,2	0,0–62,2
Verenvuotojen vuosittainen määrä (ABR)				
Ennen BMN 270-annosta				
Keskiarvo (SD)	8,41 (19,90)	4,83 (6,47)	5,43 (10,04)	5,42 (9,96)
Mediaani	0,93	2,80	2,04	2,30
Vaihteluväli	0,0–91,5	0,0–33,1	0,0–91,5	0,0–91,5
Viikosta 5 eteenpäin (yhden vuoden seuranta)				
Keskiarvo (SD)	1,13 (1,93)	0,78 (2,99)	0,82 (2,85)	0,84 (2,84)
Mediaani	0,00	0,00	0,00	0,00
Vaihteluväli	0,0–7,9	0,0–27,3	0,0–27,3	0,0–27,3
FVIII-korvaushoidon vuosittainen käyttömäärä (IU/kg/vuosi)				
Ennen BMN 270-annosta				
Keskiarvo (SD)	4889,11 (1477,54)	3961,17 (1751,47)	4111,30 (1747,82)	4113,52 (1738,96)
Mediaani	4785,87	3754,42	3860,30	3860,30
Vaihteluväli	2550,9–7885,0	1296,4–11251,1	1296,4–11251,1	1296,4–11251,1
Viikosta 5 eteenpäin (yhden vuoden seuranta)				
Keskiarvo (SD)	156,23 (255,69)	56,89 (194,58)	67,26 (196,93)	73,20 (208,05)
Mediaani	42,08	0,00	0,00	0,00
Vaihteluväli	0,0–892,2	0,0–1510,5	0,0–1510,5	0,0–1510,5

^a Kaikki HIV-negatiiviset potilaat, jotka saivat tutkimuslääkettä.

^b Kolmannen vuoden osalta edeltävästä tutkimuksesta jatkavista ei ole vielä tuloksia saatavilla. Tulokset koskevat vain suoraan rekrytoituja potilaita, joista 19 potilaalla on kolmen vuoden aikapisteen tuloksia saatavilla.

ITT: hoitoaiepopulaatio (intention to treat population), **mITT:** muokattu hoitoaiepopulaatio, **FVIII:** hyytymistekijä VIII, **SD:** keskihajonta (standard deviation)

Taulukko 6. Yhteenveto keskeisistä 270-201-tutkimuksen tuloksista 6×10^{13} vg/kg annoksen saaneiden kohortissa (1).

	Ennen BMN 270-annosta	BMN 270-annoksen jälkeen				
		Vuosi 1 (n = 7)	Vuosi 2 (n = 7)	Vuosi 3 (n = 7)	Vuosi 4 ^a (n = 6)	Vuosi 5 (n = 7)
FVIII-aktiivisuustaso, IU/dL						
Keskiarvo (SD)	-	64,3 (36,0)	36,4 (26,3)	32,7 (32,8)	24,2 (24,7)	11,6 (12,2)
Mediaani	-	60,3	26,2	19,9	16,4	8,2

	Ennen BMN 270-annosta	BMN 270-annoksen jälkeen				
		Vuosi 1 (n = 7)	Vuosi 2 (n = 7)	Vuosi 3 (n = 7)	Vuosi 4 ^a (n = 6)	Vuosi 5 (n = 7)
Vaihteluväli	-	12,5–126,6	3,9–86,0	4,1–100,1	2,7–71,2	0,0–35,0
Verenvuotojen vuosittainen määrä (ABR) ^a						
Keskiarvo (SD)	17,57 (14,71)	0,77 (1,87)				
Mediaani	24,00	0,00				
Vaihteluväli	0,0–40,0	0,0–5,0				
FVIII-korvaushoidon vuosittainen käyttömäärä (IU/kg/vuosi) ^a						
Keskiarvo (SD)	4444,48 (1969,50)	163,66 (342,02)				
Mediaani	5085,90	3,19				
Vaihteluväli	573,2–6438,5	0,0–924,0				

FVIII: hyytymistekijä VIII, **SD:** keskihajonta (standard deviation)

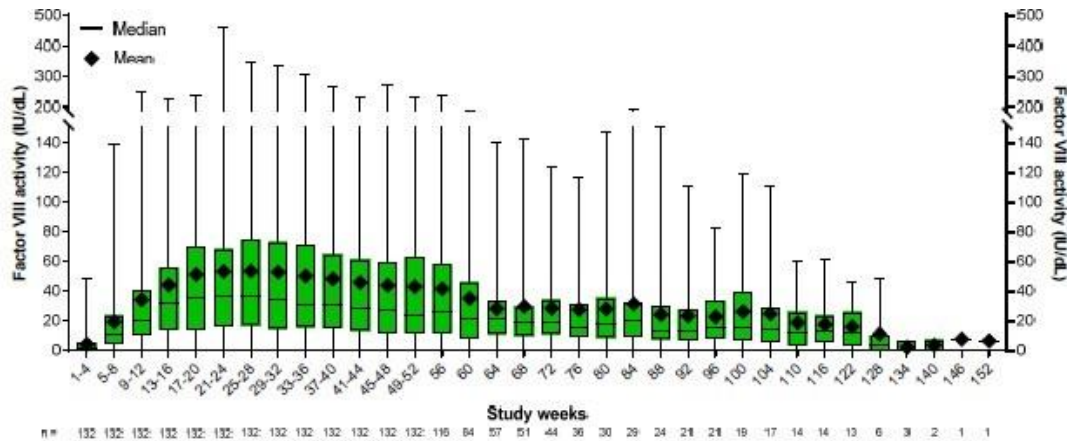
^a Yhden potilaan FVIII-aktiivisuustasot puuttuvat vuoden 4 kohdalla laboratoriovirheen takia.

3.2.1 FVIII-aktiivisuustaso

GENEr8-1-tutkimuksen tuloksista nähdään, että vuoden kuluttua BMN 270-annoksesta, hoitoaiepopulaation (ITT, n = 134) potilaiden FVIII-aktiivisuustason mediaani (vaihteluväli) oli 23,92 (0,0–231,2) IU/dL kromogeenisellä määrityksellä mitattuna (**taulukko 5**). Kun lähtötasoksi oletettiin kaikille potilaille 1 IU/dL, oli siten lähtötason ja viikkojen 49–52 välillä 22,92 IU/dL muutos FVIII-aktiivisuuden mediaanissa, joka oli tilastollisesti merkitsevä (p < 0,001). Potilaspopulaatiolla kesti 25,7 viikkoa (mediaani) BMN 270-annoksesta saavuttaa FVIII-aktiivisuustason huippu. Tarkastelluista potilaista 16/134 (11,9 %) kohdalla FVIII-aktiivisuus oli laskenut alle 5 IU/dL ensimmäisen vuoden jälkeen. Kaksi potilasta joutui palaamaan ensimmäisen seurantavuoden jälkeen säännöllisen lääkityksen käyttöön. Näiden kahden potilaan tapauksessa lähtötilanteen tiedoista ei löytynyt yhtenevää tekijää, joka selittäisi hoidon tehon nopean hiipumisen. Yllä mainitut tulokset olivat samankaltaisia, kun kaksi HIV-positiivista potilasta jätettiin tutkittavista pois (MITT). (1)

Kahden vuoden seurannassa ITT-populaation FVIII-aktiivisuuden mediaani (vaihteluväli) oli viikon 104 seurannassa 11,65 (0,0–187,1) IU/dL. Potilaista noin neljäsosalla (33/134 [24,6 %]) FVIII-aktiivisuustasot olivat alle 5 IU/dL ja kuusi potilasta oli palannut säännöllisen korvaushoidon pariin. (1)

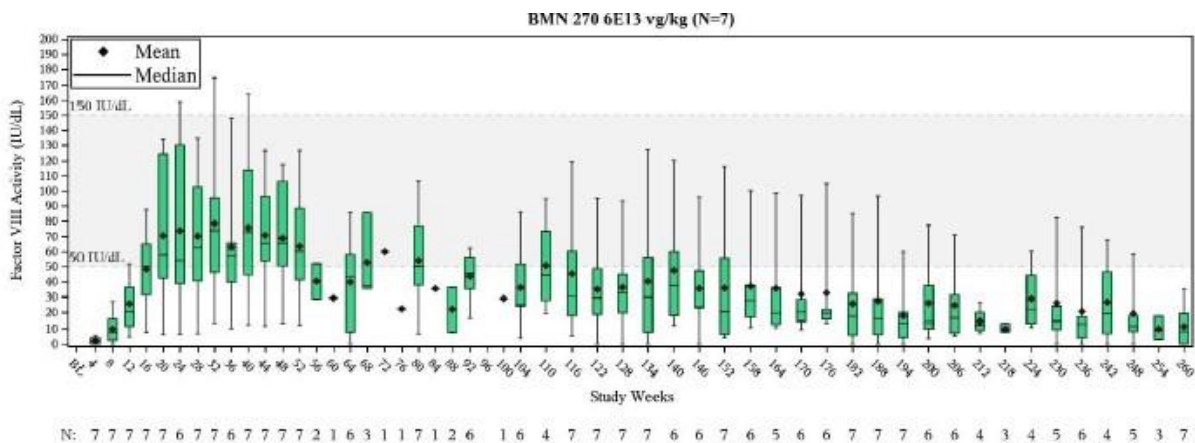
Kolmen vuoden seurannan (viikon 156) aikaista julkaistua aineistoa oli FVIII-aktiivisuustasoista saatavilla vain suoraan rekrytoitujen (n = 19) osalta. Tällöin FVIII-aktiivisuustason mediaani (vaihteluväli) oli 8,4 (0,0–62,2) IU/dL ja noin kolmasosalla (7/19, 36,8 %) FVIII-aktiivisuustaso oli alle 5 IU/dL. Potilaspopulaation FVIII-aktiivisuustasojen kehitystä koko kolmen vuoden ajalta on havainnollistettu **kuviossa 2**. (1)



FVIII-aktiivisuustasot, jotka oli otettu 72 tunnin (tai kolmen päivän) sisällä edellisestä eksogeenisestä FVIII-korvaushoidosta, jätettiin pois analyysistä. FVIII-aktiivisuustasot, joiden arvo oli alle alimman määritysrajan (LLOQ, lower limit of quantitation), eli < 3 IU/dL kromogeenisessä määityksessä, merkittiin tasolle 0 IU/dL.

Kuvio 2. GENE8-1-tutkimuksen potilaiden hyytymistekijä VIII (FVIII) -aktiivisuustasot kolmen vuoden ajalta (1, kuvio 8). Kuviossa esitetyt laatikko-janakuviot esittävät FVIII-aktiivisuustasojen (y-akseli) mediaania (viiva laatikon sisällä), keskiarvoa (timantti), kvartiiliväliä (laatikko) sekä ääriarvoja (janat) eri tutkimusviikoilla (x-akseli).

Tutkimuksen 270-201 tuloksissa nähdään 6×10^{13} vg/kg annoksen saaneilla seitsemällä potilaalla samankaltainen kehitys FVIII-aktiivisuustasoissa kromogeenisen määityksen perusteella; ensin FVIII-tasot nousevat jyrkästi lähtötasosta, ja huipun saavutettuaan FVIII-tasot lähtevät laskuun, ennen tasaantumista ja hitaampaa laskua (**kuvio 3, taulukko 6**). Potilaiden FVIII-aktiivisuustasot ovat kuitenkin verrattain korkeammalla tasolla GENE8-1-tutkimukseen verrattuna, mikä voi selittyä tutkimuksen pienen potilasmäärän tuottamalla vaihtelulla. Viiden vuoden jälkeen viidellä seitsemästä potilaasta FVIII-aktiivisuustasot olivat edelleen yli 5 IU/dL. Viikon 312 kohdalla (kuusi vuotta BMN 270-annoksen jälkeen), FVIII-aktiivisuustasojen mediaani oli laskenut lähelle 5 IU/dL -rajaa (5,6 IU/dL).



FVIII-aktiivisuustasot, jotka oli otettu 72 tunnin (tai kolmen päivän) sisällä edellisestä eksogeenisestä FVIII-korvaushoidosta, jätettiin pois analyysistä. FVIII-aktiivisuustasot, joiden arvo oli alle alimman määritysrajan (LLOQ, lower limit of quantitation), eli < 3 IU/dL kromogeenisessä määityksessä, merkittiin tasolle 0 IU/dL.

Kuvio 3. Tutkimuksen 270-201 potilaiden (6×10^{13} vg/kg annoksen saaneet) hyytymistekijä VIII (FVIII) -aktiivisuustasot viiden vuoden ajalta (1, kuvio 2). Kuviossa esitetyt laatikko-

janakuviot esittävät FVIII-aktiivisuustasojen (y-akseli) mediaania (viiva laatikon sisällä), keskiarvoa (timantti), kvartiiliväliä (laatikko) sekä ääriarvoja (janat) eri tutkimusviikoilla (x-akseli).

3.2.2 Verenvuototapahtumat

GENEr8-1-tutkimuksen yhden vuoden seurannassa (viikosta 5 tietojenkeruun katkaisuun 16.11.2020) BMN 270 vähensi hoidettujen verenvuotojen ABR-arvoa lähtötilanteeseen verrattuna. Kun tarkastellaan aiemmasta tutkimuksesta jatkavaa 112 potilasta, vuosittaisten verenvuotojaksojen keskiarvo (SD) lähtötilanteessa oli 4,83 (6,47) vuotojaksoa vuodessa ja BMN 270-annoksen jälkeen vastaava ABR-arvo oli laskenut 0,78 (2,99) vuotojaksoon vuodessa (**taulukko 5**). Kaiken kaikkiaan 89/112 (79,5 %) tutkimuksesta jatkavista potilaista raportoi nolla FVIII-korvaushoidolla hoidettua verenvuotoa ensimmäisen vuoden seurantajaksolla, verrattuna lähtötilanteen 36/112 (32,1 %) potilaaseen. (1,12)

Parantuneet verenvuototulokset säilyivät myös kahden vuoden seurannan ajan. Aiemmasta tutkimuksesta jatkavasta 112 potilaasta 74,1 % ei ilmoittanut hoitoa vaativista verenvuotojaksoista toisen vuoden tehon arviointijakson aikana. ABR-arvojen keskiarvo (SD) oli myös kahden vuoden seurannassa lähtötasoa matalampi: 0,75 (2,44) verenvuotojaksoa vuodessa (1). Vuosien 2 ja 3 tiedonkeruun katkaisun välillä hoidettujen verenvuotojen vähennys oli 79,6 % aiemmasta tutkimuksesta jatkavien populaatiossa, mikä on yhdenmukainen muilla ajanjaksoilla havaittujen vähennysten kanssa.

Tutkimuksessa 270-201 vuosittaisten verenvuotojen määrän keskiarvo (SD) oli lähtötilanteessa korkea GENEr8-1-tutkimukseen verrattuna (17,57 [14,71]) (**taulukko 6**). BMN 270-annoksen jälkeen verenvuotojen vuosittainen määrä kuitenkin laski GENEr8-1-tutkimusta vastaavalle tasolle (0,77 [1,87]).

3.2.3 FVIII-korvaushoidon käyttö

GENEr8-1-tutkimuksessa yhden vuoden jälkeen BMN 270-annoksesta eksogeenisen FVIII-korvaushoidon käytössä havaittiin aiemmasta tutkimuksesta jatkavilla potilailla 98,6 %:n vähennys lähtötilanteen keskiarvosta (SD), joka oli 3961,17 (1751,47) IU/kg/vuosi (**taulukko 5**). Vuoden jälkeen (16.11.2020 tietojenkeruun katkaisukohdassa) FVIII-korvaushoidon käytön keskiarvo oli tippunut ja se oli enää 56,89 (194,58) IU/kg/vuosi. Kaiken kaikkiaan 75/112 (67 %) potilasta ei käyttänyt FVIII-korvaushoitoa lainkaan tänä aikana. BMN 270-annoksen jälkeen FVIII-korvaushoidon syynä oli useimmiten verenvuotojakso ja seuraavaksi tyypillisin syy oli säännöllinen korvaushoito. (1)

Toisen vuoden seurannassa eksogeenisen FVIII-korvaushoidon käyttö verenvuotojaksojen hoidossa pysyi matalana edeltävästä tutkimuksesta jatkavalla 112 potilaalla. Lähtötilanteeseen verrattuna FVIII-korvaushoidon vuotuinen käyttö väheni 98,2 % toisena vuonna ja käyttömäärän keskiarvo per potilas oli tuolloin 69,90 (209,22) IU/kg/vuosi ($p < 0,0001$) (1). Yhteensä 48/112 (42,9 %) potilaalla kirjattiin vähintään yksi FVIII-korvaushoidon käyttötapaus vuosien 2 ja 3 aineistokatkaisujen välillä. Keskimääräinen (SD) FVIII-korvaushoidon vuotuinen käyttöaste tänä aikana oli 241,12 (598,42) IU/kg/vuosi.

Tutkimuksen 270-201 seitsemän potilasta, jotka olivat saaneet hoitosuosituksen mukaisen BMN 270-annoksen, eivät tarvinneet viimeisimmän aineiston katkaisukohdan aikaan vielä säännöllistä FVIII-korvaushoitoa. Potilaiden FVIII-korvaushoidon vuosittaisten käyttömäärien

keskiarvo (SD) oli siten laskenut lähtötason 4444,48 (1969,50) IU/kg/vuosi luvuista matalammalle tasolle (163,66 (342,02) IU/kg/vuosi) (**taulukko 6**).

3.2.4 Elämänlaatu

Haemo-QoL-A on validoitu, aikuisille tarkoitettu hemofiliaspesifi elämänlaatukysely, jota käytettiin GENER8-1-tutkimuksen potilaiden elämänlaadun mittauksessa. Muista GENER8-1-tutkimuksessa käytetystä elämänlaatukyselyistä on saatavilla tuloksia julkaistusta artikkelista (19).

Muokatussa hoitoaiepopulaatiossa (MITT) lähtötason keskiarvo (SD) oli verrattain korkea (75,7 [16,7]) sairauden vakavuudesta huolimatta (**taulukko 7**). Viikon 52 seurannassa havaittiin kuitenkin Haemo-QoL-A-arvon keskimääräinen parannus, kun sen keskiarvo (SD) nousi 6,3 (12,0) yksikköä ($p < 0,0001$). Parannus säilyi tilastollisesti merkitsevänä ($p < 0,0001$) myös kahden (7,0 [12,5]) ja kolmen vuoden (6,6 [12,9]) seurannassa (20). Havaitut muutokset ylittivät kliinisesti merkittäväksi määritellyn (CID, clinically important difference) 5,5 yksikön eron (21).

Vastaavasti tutkimuksessa 270-201 havaittiin 6×10^{13} vg/kg -kohortissa Haemo-QoL-A:n kokonaispistemäärän keskimääräinen parannus, joka ylitti 5,5 pisteen CID:n vielä kuusi vuotta BMN 270-annoksen jälkeen (22).

Taulukko 7. Elämänlaatumittausten tulokset Haemo-QoL-A-mittarilla (20).

Tehon arviointiajankohta	N	Haemo-QoL-A kokonaistulos (keskiarvo (SD))	Muutos lähtötilanteesta ^a (keskiarvo (SD))	p-arvo (muutos lähtötilanteesta ^a)
Lähtötilanne	130	75,7 (16,7)	-	-
Vuosi 1	129	82,1 (15,4)	6,3 (12,0)	< 0,0001
Vuosi 2	128	82,8 (15,3)	7,0 (12,5)	< 0,0001
Vuosi 3	123	82,3 (14,5)	6,6 (12,9)	< 0,0001

SD: keskihajonta

^a Haemo-QoL-A-mittarin kokonaistuloksen muutos lähtötilanteesta laskettiin kulloinkin käytettävissä olevilla datalla, joka voi poiketa ilmoitetusta N:stä.

3.3 Epäsuora vertailu

Suoria vertailuja BMN 270-hoidon ja muiden A-hemofilian hoitomuotojen välillä ei ole tehty, joten myyntiluvan haltija tuotti kaksi tutkimusta, jossa hoitoja vertailtiin epäsuoran vertailun avulla. Tutkimuksessa 270-804 verrattiin BMN 270-hoidon ja FVIII-korvaushoidon tehoja ja tutkimuksessa 270-814 tehon eroja arvioitiin BMN 270-hoidon ja emisitsumabin välillä.

3.3.1 Tutkimus 270-804: BMN 270 vs. säännöllinen FVIII-korvaushoito

Tutkimukseen 270-804 sisällytettiin 112 BMN 270-hoitoa saanutta potilasta GENER8-1-tutkimuksesta ja 73 säännöllistä FVIII-korvaushoitoa saanutta potilasta, kaikki aiemmasta non-interventiotutkimuksesta 270-902 (17). Jälkimmäiseen ryhmään kuuluneet 73 potilasta eivät olleet jatkaneet GENER8-1-tutkimukseen eivätkä siten olleet saaneet mitään muuta hoitoa A-hemofiliaansa. Näiden kahden potilasryhmän erojen tasapainottamiseksi ja harhariskin vähentämiseksi niiden välinen analyysi suoritettiin propensiteettilukuja käyttäen.

Analyyisin tulokset olivat verrattavissa GENER8-1-tutkimuksesta saatuihin tuloksiin, joiden mukaan BMN 270-hoidon avulla ABR-arvot vähenevät keskimäärin 3,6 tapahtumalla per vuosi FVIII-profylaksiaan verrattuna. Hoidettujen verenvuotojen osalta ABR-arvot olivat keskimäärin 0,8 BMN 270-hoidolla ja 4,4 FVIII-korvaushoidolla ($p < 0,001$). Kaikkien verenvuotojen osalta, mukaan lukien hoitamattomat verenvuodot, vastaavat luvut olivat 1,4 BMN 270-hoidolla ja 5,0 FVIII-korvaushoidolla ($p < 0,001$). Lisäksi BMN 270-hoitoa saaneista potilaista merkittävästi suuremmalla prosenttiosuudella ei ollut hoidettavia verenvuotojaksoja (79,5 %) verrattuna FVIII-korvaushoitoa saaneisiin (32,9 %) ($p < 0,001$). Samoin potilaiden, joilla ei ollut ollenkaan verenvuotojaksoja, suhteellinen osuus oli BMN 270-hoidolla FVIII-korvaushoitoa suurempi (52,7 % vs. 28,5 %, $p = 0,003$). (23)

3.3.2 Tutkimus 270-814: BMN 270 vs. emisitsumabi

Retrospektiivisessä tutkimuksessa 270-814 toteutettiin kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison, MAIC) GENER8-1-tutkimuksen ja emisitsumabin tehoa arvioivan HAVEN 3-tutkimuksen tulosten kesken. Tämä vertailu on julkaistu myös vertaisarvioituna artikkelina (24). Vertailuun otettiin GENER8-1-tutkimuksen mITT-populaation 132 potilasta, jotka saivat BMN 270-hoitoa ja HAVEN 3-tutkimuksen 63 emisitsumabilla hoidettua potilasta (Ryhmä D, 1,5 mg/kg viikoittain). GENER8-1-tutkimuksesta oli saatavilla potilaskohtaista aineistoa ja HAVEN 3-tutkimuksesta aggregoitua potilasaineistoa. (12,13,24,25)

GENER8-1-tutkimuksen potilasryhmä kaltaistettiin lähemmäs HAVEN 3-tutkimuksen potilasjoukkoa potilaiden lähtötason ominaispiirteiden avulla. Näihin ominaispiirteisiin kuuluivat etnisyys, ikä, painoindeksi (BMI), lähtötason ABR, alle yhdeksän verenvuotojaksoa 24 viikon aikana saaneiden suhteellinen määrä ja standardin puoliintumisajan FVIII-korvausvalmistetta käyttävien suhteellinen määrä. Kaltaistamisen jälkeen verenvuotojaksoiden tietoja, mukaan lukien a) hoidetut verenvuodot, b) kaikki verenvuodot, c) hoidetut nivelverenvuodot ja d) hoidetut spontaanit verenvuodot verrattiin tutkimusten potilasryhmien välillä (24).

Taulukko 8. Verenvuotojaksoiden vuosittaiset määrät (ABR) kaltaistuksen jälkeen. Lähde: myyntiluvan haltijan toimittama materiaali sekä julkaisu (24).

Verenvuodot	HAVEN 3 (n = 63)	GENER8-1 (ESS = 76,2)			
		Observoitu, ei-painotettu		MAIC-painotettu	
	ABR, keskiarvo (SE)	NB*ABR, keskiarvo (SE)	RR (95 % LV)	NB*ABR, keskiarvo (SE)	RR (95 % LV)
Hoidetut vuodot	1,60 (1,22)	0,94 (1,35)	0,59 (0,29–1,19)	1,34 (1,37)	0,84 (0,40–1,74)
Kaikki vuodot	3,30 (1,22)	1,63 (1,19)	0,49 (0,29–0,83)	1,82 (1,19)	0,55 (0,33–0,93)
Hoidetut nivelvuodot	1,20 (1,31)	0,49 (1,41)	0,41 (0,17–0,96)	0,70 (1,44)	0,58 (0,24–1,42)
Hoidetut spontaanit vuodot	0,50 (1,47)	0,39 (1,43)	0,78 (0,28–2,19)	0,53 (1,47)	1,06 (0,36–3,08)

ESS: tehokas otoskoko (effective sample size), **MAIC:** kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison), **ABR:** vuotuinen verenvuotojen lukumäärä (annual bleeding rate), **SE:** keskivirhe (standard error), **NB:** negatiivinen binomijakauma (negative binomial), **RR:** suhteellinen riski (rate ratio), **LV:** luottamusväli

Kaltaistuksen kautta tehokkaaksi otoskooksi (effective sample size, ESS) määräytyi 76,2 (57,7 %) potilasta GENE8-1-tutkimuksesta. Kaltaistuksen jälkeisten tulosten mukaan keskimääräinen ABR oli alhaisempi niin hoidettujen verenvuotojen, kaikkien verenvuotojen kuin nivelvuotojenkin osalta BMN 270-hoidolla emisitsumabiin verrattuna (**taulukko 8**). Spontaani verenvuotojen vuositason olivat hoitovaihtoehtojen kesken samankaltaiset. (24)

BMN 270-hoitoon liittyi myös merkitsevästi korkeampi suhteellinen määrä potilaita, joilla ei ilmennyt minkäänlaista verenvuotoa. BMN 270-hoidon jälkeen 80 % hoidetuista potilaista ei kokenut yhtäkään hoidettavaa verenvuotoa ja vastaava luku emisitsumabia saaneilla oli 56 % (vetosuhte (OR) [95 % LV]: 3,25 [1,53–6,90]). Myös kaikkien vuotojen, hoidettujen nivelvuotojen ja hoidettujen spontaanien vuotojen osalta BMN 270-hoidon jälkeen oli suhteellisesti enemmän potilaita, joilla vuotoja ei ilmennyt lainkaan (kaikki vuodot, OR [95 % LV]: 1,92 [0,97–3,77]; hoidetut nivelvuodot, OR [95 % LV]: 2,75 [1,20–6,31] ja hoidetut spontaanit vuodot, OR [95 % LV]: 1,57 [0,61–4,08]). (24)

Herkkyysanalyysissä kaltaistamistekijöistä poistettiin ikä, mikä nosti ESS:n arvoon 111,5. Herkkyysanalyysin tulokset vahvistavat perusanalyysin osoittaen, että BMN 270-hoito liittyy alhaisempaan keskimääräiseen ABR-lukuun ja suurempaan todennäköisyyteen, että potilaat eivät koe minkään alatyypin verenvuotoa emisitsumabiin verrattuna. (24)

3.4 Turvallisuus

Turvallisuuden arviointi perustuu kahden edellä kuvatun tutkimuksen, GENE8-1 ja 270-201, potilasjoukkoihin, jotka saivat myyntiluvan mukaisen 6×10^{13} vg/kg annoksen BMN 270-hoitoa. Turvallisuustulokset GENE8-1-tutkimuksen 134 potilaalle ja 270-201-tutkimuksen 7 potilaalle on esitetty pääsääntöisesti erikseen, mutta osin myös yhdessä kaikille 141 potilaalle.

Kolme infuusioon liittyvää reaktiota (kaikki GENE8-1-tutkimuksessa) aiheuttivat väliaikaisen BMN 270-hoidon annostelun keskeytymisen, mutta yhdenkään potilaan kohdalla infuusiota ei jouduttu keskeyttämään lopullisesti, vaan kaikki tutkimusten potilaat saivat täyden myyntiluvan mukaisen annoksen BMN 270-hoitoa. BMN 270-annostuksen jälkeisellä tutkimusajalla kukaan potilaista ei myöskään ole keskeyttänyt tutkimusta haittatapahtumien takia.

Seuranta-aikaa BMN 270-annoksen jälkeen oli kertynyt yhteensä 352,8 henkilövuotta molempien tutkimusten osalta. GENE8-1-tutkimuksen potilaista yksi keskeytti tutkimuksen viikolla 66 ja yksi potilas kuoli viikolla 95. Loput 132/134 (98,5 %) potilasta GENE8-1-tutkimuksesta ja kaikki tutkimuksen 270-201 potilaat ovat suorittaneet seurannan 104 viikkoon asti. GENE8-1-tutkimuksen potilaista suurin osa on myös suorittanut 156 viikon seurannan (118/134 [88,1 %]) ja tutkimuksen 270-201 osalta kaikki seitsemän potilasta ovat suorittaneet tutkimuksen joko neljän tai viiden vuoden seurantaan asti. Tätä pidemmän ajan turvallisuusriskeihin liittyen ei ole toistaiseksi olemassa seuranta-aineistoa. (1)

3.4.1 Haittatapahtumien esiintyvyys

Kaikki GENE8-1- ja 270-201-tutkimusten potilaat kokivat vähintään yhden haittatapahtuman ensimmäisen tutkimusvuoden aikana ja niiden esiintyvyyttä on tarkemmin eritelty vuosittain **taulukossa 9**. Suurin osa raportoiduista haittatapahtumista oli haitta-asteeltaan 1 tai 2.

Vähintään yhden asteen 3 haittatapahtuman koki GENE8-1-tutkimuksen potilaista 31/134 (23,1 %) ensimmäisen tutkimusvuoden aikana, ja vastaava luku toisen tutkimusvuoden aikana tippui 13/134 (9,7 %) potilaaseen. Tutkimuksessa 270-201 vain yksi potilas koki vähintään yhden 3. asteen haittatapahtuman ja myös tämä tapahtui ensimmäisenä tutkimusvuotena. Kaikki 3. asteen tapahtumat kolmea lukuun ottamatta (ahdistuneisuus, painonnousu ja niveltulehdus) olivat ratkenneet kolmen vuoden tietojen katkaisuun mennessä. Kaksi potilasta, yksi kummastakin tutkimuksesta, raportoi vähintään yhden 4. asteen haittatapahtuman, mutta näiden 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 molempien tutkimusten 141 potilaan osalta ovat olleet alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu (122 potilasta [86,5 %]), päänsärky (55 potilasta [39,0 %]), aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu (50 potilasta [35,5 %]), pahoinvointi (52 potilasta [36,9 %]) ja nivelsärky (44 potilasta [31,2 %]) (1). Yleisimmät (vähintään 10 % potilaista) ilmenevät haittatapahtumat on kirjattu **liitteessä 5**.

Suurimmalla osalla tutkimuksiin osallistuneista potilaista raportoitiin vähintään yksi hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event, TRAE) tutkimuksen aikana (**taulukko 9**). Yleisimmin BMN 270-hoitoon liittyvät haittatapahtumat ilmenivät varhaisessa vaiheessa tutkimusaikaa; ensimmäisen 26 viikon aikana hoitoon liittyviä haittatapahtumia ilmeni 124/141 (87,9 %) potilaalla, kun viikkojen 27-52 aikana vastaava luku laski 52/141 (36,9 %) potilaaseen. Ensimmäisen vuoden jälkeen hoitoon liittyvien haittatapahtumien esiintyvyys laski 7–12 % potilaista (1).

Taulukko 9. Haittatapahtumien esiintyvyys potilailla GENE8-1- ja 270-201-tutkimuksissa (13,14).

	GENE8-1 (n = 134), n (%)		270-201 (n = 7), n (%)				
	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 3	Vuosi 4	Vuosi 5
Mikä tahansa haittatapahtuma	134 (100)	112 (83,6)	7 (100)	6 (85,7)	7 (100)	7 (100)	6 (85,7)
Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (TRAE)	123 (91,8)	28 (20,9)	6 (85,7)	1 (14,3)	1 (14,3)	2 (28,6)	0
≥ 3 vaikeusasteen haittatapahtuma	31 (23,1)	13 (9,7)	1 (14,3)	0	0	0	0
Vakava haittatapahtuma (SAE)	21 (15,7)	5 (3,7)	0	1 (14,3)	1 (14,3)	1 (14,3)	0
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	0	1 (0,7)	0	0	0	0	0
Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat tapahtumat (EOSI)							
ALAT-arvon kohoaminen	114 (85,1)	39 (29,1)	6 (85,7)	0	0	1 (14,3)	1 (14,3)
Maksan toimintaan liittyvä haittatapahtuma	116 (86,6)	39 (29,1)	6 (85,7)	1 (14,3)	0	1 (14,3)	1 (14,3)
Mahdollisesti henkeä uhkaava maksavaurio ^a	0	0	0	0	0	0	0

	GENEr8-1 (n = 134), n (%)		270-201 (n = 7), n (%)				
	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 3	Vuosi 4	Vuosi 5
Infuusioon liittyvät haittatapahtumat	50 (37,3)	0	3	0	0	0	0
Yliherkkyyssreaktio	7 (5,2)	0	0	0	0	0	0
Anafylaktinen tai anafylaktoidi reaktio	3 (2,2)	0	0	0	0	0	0
Tromboembolinen haittatapahtuma	0	0	0	0	0	0	0
FVIII-vasta-aineiden kehittyminen	0	0	0	0	0	0	0

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

TRAE: Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event). **SAE:** vakava haittatapahtuma (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY). **ALAT:** alaniiniaminotransferaasi, **FVIII:** hyytymistekijä VIII

^a Suomennettu termistä Potential Hy's law case.

3.4.2 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat tapahtumat (EOSI)

Erityisen mielenkiinnon kohteena oleviin tapahtumiin kuuluivat maksa-arvojen muutokset (kohonneet ALAT-tasot, maksan toimintaan liittyvät haittatapahtumat, lääkkeiden aiheuttamat maksavauriot), kortikosteroidihoitoon liittyvät haittatapahtumat, infuusioon liittyvät haittatapahtumat (infuusioon liittyvät haittatapahtumat 6 ja 48 tunnin kuluessa infuusiosta, yliherkkyyssreaktiot ja anafylaktiset reaktiot), tromboemboliset reaktiot sekä FVIII-vasta-aineiden kehittyminen. Yleisimmin raportoidut erityisen mielenkiinnon kohteena olevat tapahtumat olivat ALAT-tasojen nousu, sekä maksan toimintaan ja infuusioon liittyvät haittatapahtumat (**taulukko 9**).

3.4.3 Vakavat haittatapahtumat (SAE)

GENEr8-1- ja 270-201-tutkimuksissa yhteensä 25/141 (17,7 %) potilasta koki jossain vaiheessa ainakin yhden vakavan haittatapahtuman. Vakavia haittatapahtumia on raportoitu yhteensä 46 tapahtumaa ja yhtäkään vakavaa haittatapahtumaa ei raportoitu yli kahdella potilaalla. Vakavista haittatapahtumista 6/46 (13,0 %) tapahtuman arvioitiin liittyvän BMN 270-hoitoon tarkasteltavassa 141 potilaan populaatiossa. Niitä olivat 2. asteen makulopapulaarinen ihottuma ja tajunnan heikentyminen (presynkopee) sekä 3. asteen yliherkkyyssreaktio, ALT-arvojen kohoaminen (2 kappaletta) ja anafylaktinen reaktio. (1)

3.4.4 Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat

Yksi GENEr8-1-tutkimuksen potilaista kuoli tutkimuksen aikana (viikolla 95). Kuoleman syy oli itsemurha, ja sen ei potilaan kliinisen historian perusteella arvioitu olevan BMN 270-hoitoon liittyvä. (1)

3.4.5 Yhteenveto

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan BMN 270-hoidossa turvallisuuden kannalta keskeisimmät haittatapahtumat ovat maksahaitat niiden yleisyyden vuoksi sekä BMN 270-hoidon jälkeen, että kohdepopulaatiolla yleensä. Maksan toimintaan liittyvät haittatapahtumat johtavat käytännössä pitkiin kortikosteroidihoitoihin omine haittoineen. Infuusioreaktiot olivat melko yleisiä, mutta kerta-annosteltavalla lääkkeellä niiden merkitys on vähäisempi, kun vakavia komplikaatioita ei annostelun yhteydessä esiintynyt.

Syöpäriski on nykytiedon valossa teoreettinen, mutta realisoituessaan merkittävä riski, ja siinä missä tietoa maksahaittojen merkityksestä ja niiden hoidosta kertyy nopeasti (jokaiselta hoidettavalta potilaalta heti hoidon alusta lähtien), syöpäriskiin liittyvien epävarmuuksien selvittämiseen kuluu enemmän aikaa, ja siihen tarvitaan paljon hitaasti kertyvää käyttökokemusta ja pitkäaikaisseurantaa. Populaatiossa yleiset krooniset maksasairaudet vaikeuttavat tapausten syy-seuraussuhteen arviointia erityisesti kliinisten tutkimusten ulkopuolella.

Kertaluonteisesti annosteltavan lääkkeen annostelua ei ole myöskään mahdollista muokata vasteen mukaan, joten on mahdollista, että osalla potilaista liian korkeat FVIII-aktiivisuustasot voisivat altistaa trombooseille. Lisäksi hoidon tehon menetys voi olla turvallisuusriski. Keskeiset turvallisuushuolet EPAR:n mukaan on esitetty **taulukossa 10**.

Taulukko 10. Turvallisuuteen liittyvien huomioiden yhteenveto. (1)

Kategoria	
Tärkeät tunnistetut riskit	<ul style="list-style-type: none"> Maksatoksisuus Infuusioreaktiot (mukaan lukien yliherkkyysreaktiot)
Tärkeät potentiaaliset riskit	<ul style="list-style-type: none"> Tromboemboliset reaktiot FVIII-vasta-aineiden kehittyminen Siirtyminen kolmanteen osapuoleen (horisontaalinen siirtymä) Ituradan muutokset Vektorin DNA-integraatioon liittyvät pahanlaatuiset muutokset
Tärkeät puuttuvat tiedot	<ul style="list-style-type: none"> Pitkän aikavälin vaikutukset Käyttö potilailla, joilla on vakavia maksan toiminnan häiriöitä Käyttö naispotilailla

3.5 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia BMN 270-hoidon tehosta vaikean A-hemofilian hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 6**. Tietokannasta tunnistettiin viisi tutkimusta, jotka kaikki otettiin lähempään tarkasteluun. Meneillään olevissa tutkimuksissa 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).

3.6 Pohdinta

A-hemofilian keskeinen taudinaiheuttaja on häiriö F8-geenin sekvenssissä, joka aiheuttaa potilailla madaltuneen FVIII-aktiivisuustason, altistaen heidät spontaaneille ja pitkittyneille verenvuodoille. Nykyisten vaikean tautimuodon hoitojen, eli FVIII-korvaushoitojen ja emisitsumabin avulla A-hemofilian taudinkuvaa saadaan lievennettyä huomattavasti ja eliniänodote ja toimintakyky saadaan vastaamaan pääosin normaaliväestöä. Hoidot vaativat kuitenkin säännöllistä annostelua ja altistavat potilaat FVIII-tason vaihtelulle.

Geeniterapian avulla on mahdollista hoitaa yksittäisen geenivirheen aiheuttamia oireita ja tästä syystä se on otollinen myös A-hemofilian hoitoon. Geeniterapian tuoma lisäarvo tulee pääosin elämänlaadun paranemisen kautta; potilaiden ei tarvitse huolehtia säännöllisistä infuusioista ja verenvuotojen määrä laskee, kun FVIII-aktiivisuustaso saadaan pysymään korkeammalla tasolla ilman vaihteluita. Perinteisissä A-hemofilian hoitomuodoissa kliiniseltä kannalta merkittävä etu geeniterapiaan on kuitenkin se, että erityisesti emisitsumabia voi käyttää halutessaan valitun ajanjakson eikä sillä ole havaittu merkittävää tehon hiipumista, joka on yksi geeniterapioiden merkittävimmistä riskeistä.

BMN 270:lle on myönnetty ehdollinen myyntilupa vaikean A-hemofilian hoitoon aikuispotilailla, joilla ei ole ollut kehittynyt FVIII-vasta-aineita ja joilla ei ole havaittavia AAV5-vasta-aineita. Tulokset BMN 270:n vaikutuksista perustuvat pääosin faasin III yksihaaraiseen GENER8-1-tutkimukseen. Tulosten mukaan BMN-270-hoidon jälkeen FVIII-aktiivisuustasot nousivat yleensä ensin jyrkästi lähtötasosta (0–26 viikkoa hoidosta), jonka jälkeen ne lähtevät laskuun ennen tasaantumista ja hitaampaa laskua. Vuosittaisten verenvuotojen määrä oli pienempi BMN 270-hoidon jälkeen, tasaisesti koholla olevien FVIII-aktiivisuustasojen ansiosta. Siten myös FVIII-korvaushoidon käyttömäärät laskivat verrattuna lähtötasoihin ennen BMN 270-annostelua.

FVIII-tasojen hidas mutta jatkuva lasku vuosien kuluessa aiheuttaa BMN 270:n kliinisen tehon osalta isoimman epävarmuuden; nykyisellä tutkimustiedolla ei voida varmasti sanoa, kuinka pian BMN 270:n vaikutus keskimäärin lakkaa ja potilas joutuu palaamaan säännöllisen FVIII-korvaushoidon tai emisitsumabin käytön pariin. Kahden vuoden seuranta-ajan jälkeen kuitenkin noin neljäsosalla BMN 270-hoidetuista potilaista FVIII-aktiivisuustasot olivat alittaneet 5 IU/dL -raja-arvon, joka määrittää keskivaikeaa A-hemofiliaa. Useiden tutkimuspotilaiden FVIII-aktiivisuustasot ovat siis jo lähestymässä niin matalia arvoja, että verenvuotojen todennäköisyyden voidaan olettaa kasvavan.

Potilaiden välillä oli lisäksi vaihtelua hoitovasteen kehittymisessä, jota ei ole pystytty selittämään tai ennakoimaan potilaiden ominaispiirteiden lähtötasojen perusteella. Tämä pätee sekä kahteen potilaaseen, jotka joutuivat palaamaan säännöllisen korvaushoidon pariin ensimmäisen tutkimusvuoden aikana, että pieneen osaan potilaita, joilla FVIII-aktiivisuustasot ovat nousseet hetkittäin huomattavan korkeiksi (yli 150 IU/dL), altistaen potilaat tukosriskille. Tutkimuksen potilailta otettujen maksan kudoksenäytteiden pohjalta ilmenee, että F8-transgeenien säilyminen kudoksessa neljän vuoden jälkeen BMN 270-hoidosta ei selitä joidenkin potilaiden matalampia FVIII-aktiivisuustasoja. Pienten kudoksenäytteiden tulosten edustavuus ja merkitys on kuitenkin rajallinen maksan suuren koon takia, mutta voidaan olettaa, että transduktion jälkeen tapahtuu todennäköisesti myös potilaskohtaisia muutoksia esimerkiksi proteiinituotannon tasolla. Kaikki edellä kuvailut seikat vaikeuttavat hoitovasteen keston ennakkointia.

Myös kortikosteroidihoidolla sekä FVIII- ja AAV5-vasta-aineilla voi olla vaikutuksia BMN 270-hoidon tehoon ja turvallisuuteen potilailla. Näihin liittyvät tutkimukset (270-303, 270-205 ja 270-203) ovat osa ehdollisen myyntiluvan vaatimuksia, mutta näiden tutkimusten osalta ensisijaisen lopputulosmuuttujan tiedonkeruu on päättymässä vasta vuosina 2027–2029.

Terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin GENE8-1-tutkimuksessa useiden kyselyiden avulla. Näistä kuitenkin vain tautispesifisestä Haemo-QoL-A-kyselystä oli julkisesti saatavilla olevia tuloksia. Yhden vuoden seurannassa elämänlaatu oli parantunut Haemo-QoL-A-mittarilla enemmän kuin mittarin kliinisesti merkittäväksi tiedetty ero. Elämänlaatu pysyi tällä, lähtötilannetta merkitsevästi paremmalla, tasolla myös kahden ja kolmen vuoden seurannoissa.

GENE8-1-tutkimuksessa ei ollut vertailuhoitoa, joten tuloksissa potilaiden lähtötasoja verrattiin BMN 270-hoidon jälkeisiin arvoihin ja laskettiin aikaansaatu muutos. Jotta muutoksia pystyttiin vertailemaan muihin A-hemofilian hoitomuotoihin, myyntiluvan haltija toteutti epäsuoran vertailun BMN 270-hoidon ja säännöllisen FVIII-korvaushoidon (tutkimus 270-804) sekä BMN 270:n ja emisitsumabin (tutkimus 270-814) välillä. Tutkimuksen 270-804 epäsuoran vertailun perusteella BMN 270-hoidon ja säännöllisen FVIII-korvaushoidon väliset erot vastasivat GENE8-1-tutkimuksen tuloksia, joiden mukaan vuosittaisten verenvuotojen määrä laski keskimäärin 3,6 tapauksella ja BMN 270-hoitoa saaneista suuremmalla osalla ei ollut lainkaan verenvuotoja (hoidettavia tai ei). Tutkimuksen 270-814 kaltaistetun epäsuoran vertailun perusteella BMN 270-hoidon ja emisitsumabin erot olivat myös BMN 270-hoidolle suotuisat; kaikkien vuotojen, hoidettujen vuotojen sekä hoidettujen nivelvuotojen määrät olivat matalammat BMN-270-hoitoa saaneilla. Vain spontaanien vuotojen määrät olivat samalla tasolla verratuilla hoitomuodoilla. Samoin BMN 270-hoitoa saaneista suuremmalla osalla ei ollut lainkaan verenvuotoja (hoidettavia tai ei). Tehon vertailu kuitenkin huomioi tutkimuksissa vain pian hoidon jälkeen saavutettavan vasteen. Siinä missä esimerkiksi emisitsumabin tehon hiipuminen lääkevasta-aineiden (ADA, anti-drug antibody) takia on erittäin harvinaista, BMN 270-hoidon tehon on nähty selkeästi hiipuvan ensimmäisten vuosien jälkeen.

Kaikilla GENE8-1-tutkimukseen osallistuneilla potilailla todettiin vähintään yksi minkä tahansa-asteinen haittatapahtuma hoidon aikana. Suurin osa haittatapahtumista oli kuitenkin lieviä ja hoitoon liittyvät haittatapahtumat tapahtuivat yleisimmin ensimmäisen 26 viikon aikana BMN 270-hoidon jälkeen. Yleisin hoitoon liittyvä haittatapahtuma molempien tutkimusten (GENE8-1 ja 270-201) 141 potilaan osalta oli ALAT-arvojen nousu (122 potilasta [86,5 %]). FVIII-vasta-aineiden kehittymistä, tromboembolisia tapahtumia tai BMN 270-hoitoon liittyviä pahanlaatuisia kasvaimia ei ole toistaiseksi havaittu BMN 270-hoidon jälkeisillä vuosilla. Toistaiseksi turvallisuutta on kuitenkin voitu arvioida verrattain lyhyellä aikavälillä ja pienessä potilasjoukossa, jolloin harvinaiset haitat saattavat jäädä piiloon ja mahdollisten viivästyneiden haittavaikutusten riskin, kuten syöpäriskin, arvioiminen on epävarmaa.

4 Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan yksilökohtaiseen mikrosimulaatiomalliin, jossa BMN 270-hoitoa verrataan säännölliseen FVIII-korvaushoitoon (standardilla ja pidennetyllä puoliintumisajalla) sekä emisitsumabihoitoon. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvussa 4.1** ja **4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3**. Lisäksi esitetään Fimean arvio BMN 270-hoidon kustannusvaikuttavuudesta myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (**luku 4.4**).

Arvioitavan mallinnuksen lisäksi BMN 270-hoidon taloudellista vaikuttavuutta on käsitelty kolmessa artikkelissa, jotka nousivat esille **luvussa 3** esitetyssä kirjallisuushaussa. Niistä yksi kuvaa myös tässä esitettyä mikrosimulaatiomallia Yhdysvaltojen terveydenhuoltosektorin näkökulmasta säännölliseen FVIII-korvaushoitoon verrattuna (26). Lopputuloksena tässä tutkimuksessa oli, että BMN 270-hoito oli säännöllistä FVIII-korvaushoitoa kustannustehokkaampi. Kaksi muuta julkaisua arvioivat BMN 270-hoidon kustannusvaikuttavuutta joko vain emisitsumabiin verrattuna (27) tai sekä emisitsumabiin että säännölliseen FVIII-korvaushoitoon verrattuna (28). Näistä ensimmäisen julkaisun tulosten mukaan emisitsumabi oli BMN 270-hoitoa kustannustehokkaampi, kun taas jälkimmäisessä BMN 270-hoidolla saavutettiin hieman enemmän laatu-painotettuja elinvuosia (QALY, quality-adjusted life years) hieman pienemmin kustannuksin, tehden BMN 270-hoidosta kustannustehokkaampaa sekä FVIII-korvaushoitoon että emisitsumabiin verrattuna.

4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 11**. Myyntiluvan haltijan toimittamassa kustannusutiliteettianalyysissä potilaita seurataan 30 vuotta, jonka aikana arvioidaan mikrosimulaation avulla potilaiden BMN 270- ja vertailuhoidosta (FVIII-korvaushoito ja emisitsumabi) aiheutuvat kulut sekä saavutetut hyödyt. Perusanalyysissä otettiin huomioon sekä suorat että epäsuorat kustannukset ja ne eriteltiin tuloksissa.

Mikrosimulaatiossa potilaita poimitaan GENE8-1-tutkimuksen aineistosta yksi kerrallaan (takaisinpanolla) ja potilaiden tutkimuksessa mitatut FVIII-aktiivisuustasot hyödynnetään mallinnuksessa. Ikä ja paino asetetaan potilaille lähtötilanteessa GENE8-1-tutkimuksen keskiarvojen mukaan (31,7 vuotta ja 77,5 kg) ja ongelmanivelten määrän jakauma poimittiin aiemmasta 270-902-tutkimuksesta (12,17). GENE8-1-tutkimuksen kliininen aineisto ulottuu mallissa vähintään kolmeen vuoteen asti ja tämän jälkeisiä FVIII-aktiivisuusarvoja ja vuosittaisia vuototapauksia ekstrapoloidaan havaintoihin sovitettujen mallien avulla. Potilaan riskiä päätyä takaisin säännöllisen FVIII-korvaushoidon pariin mallinnettiin elinaika-analyysin avulla. Jotta mallissa simuloitu potilas päätyi lopulta takaisin saamaan säännöllistä hoitoa A-hemofiliaan, täytyi riskin toteutumisen lisäksi kahden muun kriteerin täytyttyä; FVIII-aktiivisuustasojen tuli olla alle 5 IU/dL ja potilaalla tuli olla ilmennyt vähintään kaksi hoitoa vaativaa verenvuotoa edeltävän kuuden kuukauden aikana.

Taulukko 11. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin rajaus	
Väestö	<p>Vaikeaa A-hemofiliaa sairastavat miehet, joilla ei ole aiemmin ollut FVIII- tai AAV5-vasta-aineita ja jotka ovat saaneet säännöllistä hoitoa A-hemofiliaan. Potilaiden ominaispiirteet mallinnuksen alussa perustuvat GENE8-1-tutkimuksen potilasaineiston lähtötasoihin:</p> <ul style="list-style-type: none"> ikä (keskiarvo): 31,7 vuotta paino (keskiarvo): 77,5 kg <p>Ongelmanivelten määrä lähtötasossa perustuu tutkimuksen 270-902 aineistoon:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 ongelmaniveltä: 65,7 % 1 ongelmanivel: 15,3 % 2 ongelmaniveltä: 7,1 % 3 ongelmaniveltä: 5,4 % 4+ ongelmaniveltä: 6,5 %
Arvioitava lääkehoito	Valoktokogeeniroksaparvovekki (BMN 270)
Vertailuhoito	<ul style="list-style-type: none"> Säännöllinen FVIII-korvaushoito <ul style="list-style-type: none"> Standardilla puoliintumisajalla (SHLpro) Pidennetyllä puoliintumisajalla (EHLpro) Emisitsumabi
Lopputulokset	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (ICER), laatu-painotetut elinvuodet (QALY), inkrementaaliset kustannukset, hoidettujen ja hoitamattomien vuotojen määrä, hoitovaikutuksen kesto
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveydenhuollon maksaja ^a
Mallin rakenne	Mikrosimulaatio
Diskonttokorko	3 %
Aikahorisontti	30 vuotta
Syklin pituus	28 päivää
BMN 270-hoidon tulosten ekstrapolointi	Mallissa ekstrapoloitiin hoitovasteen kesto, joka määriteltiin FVIII-aktiivisuustason, verenvuototapausten lukumäärän ja säännöllisen korvaushoidon pariin palaamisen avulla
Herkkyysanalyysit	Probabilistinen ja deterministinen herkkyysanalyysi sekä skenaarioanalyysijä

FVIII: veren hyytymistekijä VIII, **AAV5:** lääkeainetta kuljettava adenovirusvektori (adeno-associated virus serotype 5)

^a Myyntiluvan haltijan perusanalyysi on esitetty yhteiskunnan näkökulmasta, mutta arviointiraportissa näkökulmasta on poistettu epäsuorat kulut, jolloin jäljelle jäävät tulokset kuvaavat terveydenhuollon maksajan näkökulmaa.

4.1.1 Vertailuhoito

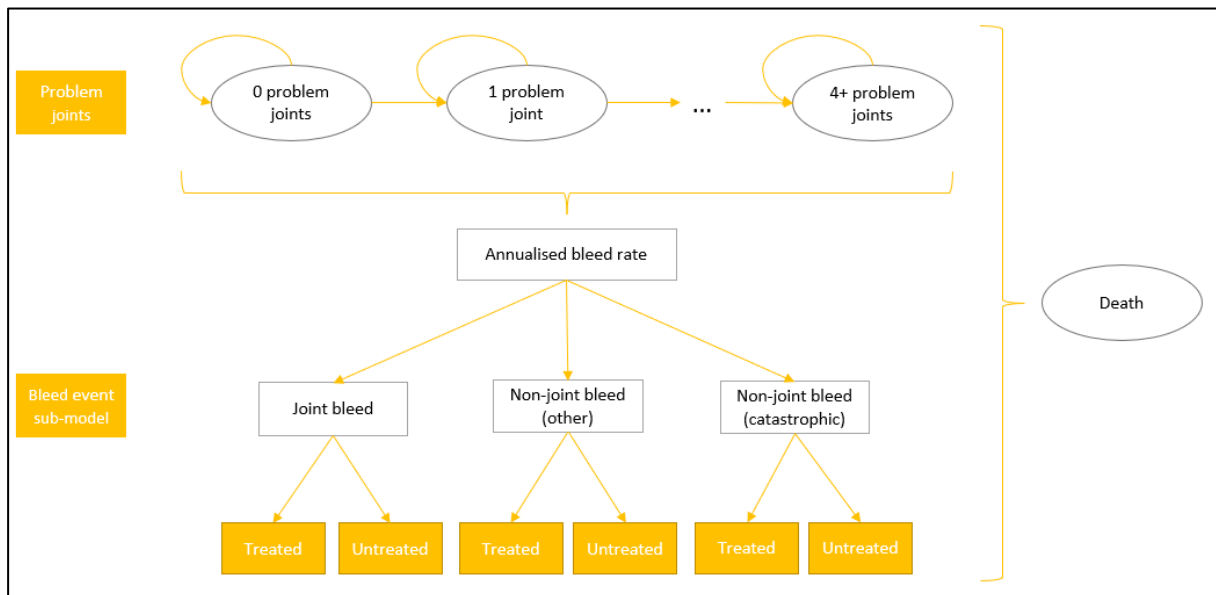
Myyntiluvan haltijan mallissa BMN 270-hoitoa verrattiin erikseen kolmeen eri vertailuhoitoon: säännölliseen FVIII-korvaushoitoon standardilla (SHLpro) ja pidennetyllä (EHLpro) puoliintumisajalla sekä emisitsumabiin. SHLpro- ja EHLpro-valmisteiden oletettiin tuottavan samansuuruisen kliinisen tehon potilailla. Jokaisessa vertailussa BMN 270-hoidon vasteen päätyttyä potilas palasi takaisin sen korvaushoidon pariin, jota mallissa käytettiin vertailuhoitona.

4.1.2 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama taloudellinen malli on yksilötason mikrosimulaatiomalli, joka perustuu ongelmanivelten (problem joints, PJ) määrään, joka voi olla 0, 1, 2, 3 tai 4+, sekä verenvuototapahtumiin (**kuvio 4**). Jokaisessa ongelmaniveltilassa tarkastellaan sykleittäin potilaiden verenvuototapauksia, eli hoidettuja ja hoitamattomia nivel-, ei-nivel- ja katastrofaalisia vuotoja.

Perusanalyysinä myyntiluvanhaltija esittää mallin yksinkertaistetun version, jossa ongelmaniveltilalla ei ole vaikutusta hyötyihin ja kuluihin ja se ei siten vaikuta mallin lopputuloksiin. Myös katastrofaaliset vuodot on jätetty perusanalyysistä pois. Perusanalyysin hyöty- ja kustannusvaikutukset pohjautuvat siten nivel- ja ei-nivel-vuotojen mallinnukseen.

Ongelmanivelten hyöty- ja kustannusvaikutuksia tuloksiin arvioidaan erillisessä skenaarioanalyysissä. Mallissa ongelmanivel on määritelty niveleksi, jossa on kroonista kipua tai rajoittunut liikerata kroonisen niveltulehduksen ja/tai hemofiilisen artropatian seurauksena. Potilas voi edetä yhdellä sykllillä vain yhden ongelmaniveltilan kerrallaan.



Kuvio 4. Taloudellisen mallin rakenne. Lähde: myyntiluvan haltijan toimittama materiaali.

4.1.3 Terveysvaikutukset

Vuosittaiset verenvuodot

Vuosittaisten verenvuotojaksojen arvioitu määrä on mallissa esitetty erikseen BMN 270-hoidolle, säännölliselle korvaushoidolle (SHLpro ja EHLpro) ja emisitsumabille. Verenvuodot on mallissa lisäksi jaoteltu nivel-, ei-nivel- ja katastrofaalisiin vuotoihin, joskin katastrofaaliset vuodot on jätetty perusanalyysistä pois.

Vertailuhoitoina toimivien säännöllisen FVIII-korvaushoidon (SHLpro ja EHLpro) ja emisitsumabin verenvuotojaksojen määrät on johdettu epäsuorista vertailuista, jotka on kuvattu tarkemmin **luvussa 3.3**. Epäsuorista vertailuista saatujen todennäköisyyksien ja joka syklillä tuotetun satunnaisluvun avulla mallinnettiin verenvuodon tapahtuma eri hoidoille; mikäli poimittu satunnaisluku oli alle hoidon eri verenvuototyyppien määrien summan, potilaalle määriteltiin syklillä tapahtuneeksi verenvuoto. Tämän jälkeen toisella satunnaisluvulla määriteltiin verenvuototapahtuman tyyppi vuotojen jakauman pohjalta. Kooste mallinnuksessa käytetyistä luvuista eri hoitomuodoille löytyy **taulukosta 12**.

Taulukko 12. Verenvuototapausten ja niiden alaryhmien määrä yhdellä syklillä eri hoitomuodoilla.

Verenvuototyyppi	Jakauma	Vuotojen määrä syklillä		
		SHLpro	EHLpro	Emisitsumabi
Kaikki verenvuodot		5,38 ^a	4,41 ^a	3,30 ^a
Nivelvuoto – hoidettu	36,9% ^b	0,15	0,12	0,09
Nivelvuoto – ei hoidettu	8,8% ^b	0,04	0,03	0,02
Ei-nivelvuoto – hoidettu	20,7% ^b	0,09	0,07	0,05
Ei-nivelvuoto – ei hoidettu	33,6% ^b	0,14	0,11	0,08

SHLpro: FVIII-korvaushoito standardilla puoliintumisajalla, **EHLpro:** FVIII-korvaushoito pidennetyllä puoliintumisajalla

^a Perustuu epäsuorien vertailujen tuloksiin.

^b Perustuu GENER8-1-tutkimuksen aineistoon.

Verenvuotojaksojen määrä BMN 270-hoidolle sen sijaan mallinnettiin FVIII-aktiivisuustasojen perusteella negatiivisen binomijakauman avulla. Verenvuototapahtumien mallinnuksessa käytettiin GENER8-1-tutkimuksen ITT-potilasaineistosta saatuja verenvuototapauksia (kaikki verenvuodot) ja vastaavia potilaskohtaisia FVIII-aktiivisuustasoja. Niiden avulla tuotettiin alla oleva kaava, jonka avulla verenvuotojen määrä voidaan laskea yksittäiselle potilaalle tämän FVIII-aktiivisuustasojen perusteella. FVIII-aktiivisuustasojen mallinnus ja ekstrapolointi havaintojen jälkeiseen aikaan kuvataan jäljempänä **luvussa 4.1.6**. Verenvuototyyppien jakaumana käytettiin samaa, **taulukossa 12** esitettyä jakaumaa.

$$Ennustettu ABR = \frac{e^{(-4,9266 + (-0,0305) \times FVIII_taso + \ln(28))}}{28} \times 365,25$$

Hoitomuodosta riippumatta, kaikkien vuotojen, eli hoidettujen ja hoitamattomien nivel- ja ei-nivel-vuotojen kestoksi arvioitiin 4,5 päivää (29). Hoidettujen vuotojen (sekä nivel- että ei-nivel-vuodot) osalta arvioitiin aiempaan julkaisuun pohjautuen, että niistä koitua disutiliteetti on -0,2, jolloin QALY:ja menetetään 0,0025 per verenvuototapahtuma (30). Hoitamattomien

vuotojen osalta disutiliteetin arvioitiin olevan puolet hoidetusta, eli -0,1, jolloin myös QALY:jen menetys per vuototapahtuma oli pienempi (0,0012).

Kuolleisuus

Kaikilla nykyhoidoilla A-hemofiliapotilaiden elinajanodote on normaaliväestöä vastaavalla tasolla ja tätä olettamusta sovellettiin myös taloudellisessa mallissa. Mikrosimulaatiossa kuolleisuutta mallinnettiin satunnaislukujen avulla sykleittäin suomalaisväestön kuolleisuusriskin kautta (31).

4.1.4 Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Mallissa huomioitiin vähintään asteen 3 haittatapahtumat, joita ilmeni vähintään 1 %:lla potilaista. Haittatapahtumien esiintyvyydet poimittiin FVIII-korvaushoidon (sekä SHLpro, että EHLpro) osalta tutkimuksesta 270-902 (17), emisitsumabin osalta HAVEN 3 -tutkimuksesta (25) ja BMN 270-hoidon osalta GENE8-1-tutkimuksesta (12). Mallissa käytettyjen haittatapahtumien arvioitu esiintyvyys, kesto ja disutiliteetti on esitelty **liitteessä 7**.

4.1.5 Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Terveysteen liittyvän elämänlaadun lähtötila on johdettu CHESS-tutkimuksesta, jossa tutkittiin hemofiliapotilaiden elämänlaatua ja hoidosta aiheutuvia kustannuksia (32). Tutkimuksessa terveysteen liittyvää elämänlaatua oli mitattu EQ-5D-3L-kyselyllä ja se oli eritelty tulehtuneiden nivelten määrän mukaan (0–4+), jonka myyntiluvan haltija arvioi vastaavan taloudellisessa mallissa eriteltyjä ongelmaniveliä (**liite 8**). Perusanalyysissä ongelmanivelten määrää ei kuitenkaan hyödynnetty analysissä, joten painotettua keskiarvoa (0,75) käytettiin niiden sijaan kaikille ongelmaniveltioille SHLpro-, EHLpro- ja emisitsumabihoidoissa. Koska GENE8-1-tutkimuksen tulosten mukaan BMN 270-hoitoa saaneiden A-hemofiliapotilaiden EQ-5D-5L-arvo nousi lähtötilanteesta ensimmäisen seurantavuoden jälkeen 0,04 yksiköllä ja toisena seurantavuotena 0,02 yksiköllä, BMN 270-hoidon utiliteettiarvot olivat 0,79 ensimmäisenä ja 0,77 toisena seurantavuotena. Nämä perusanalyysissä käytetyt utiliteettiarvot on esitetty **taulukossa 13**.

Taulukko 13. Perusanalyysissä käytetyt ongelmaniveliin liittyvät utiliteettiarvot.

Seurantavuosi	BMN 270	SHLpro / EHLpro / emisitsumabi
Lähtötilanne	0,75	0,75
Vuosi 1	0,79	0,75
Vuosi 2+	0,77	0,75

SHLpro: FVIII-korvaushoito standardilla puoliintumisajalla, **EHLpro:** FVIII-korvaushoito pidennetyllä puoliintumisajalla

4.1.6 Hoidon vaikutuksen arvioitu kesto

Kliinisissä kokeissa on havaittu, että BMN 270-annoksen jälkeen potilaiden FVIII-aktiivisuustasot kohoavan nopeasti, jonka jälkeen nähdään FVIII-tasojen nopeampi lasku ennen tasaantumista ja hitaampaa laskua. Tässä raportissa esitettyjen tutkimusten osalta seuranta-aikaa on kuitenkin kertynyt GENE8-1-tutkimuksen osalta vasta kolme vuotta ja 270-201-annoseskalaatitutkimuksen osalta kuusi vuotta, joten siitä pidemmän aikavälin seuranta-aineistoa tehon säilymisestä ei toistaiseksi ole olemassa. Tästä syystä myyntiluvan haltija on pyrkinyt mallintamaan hoidon vaikutuksen kestoa mallissaan.

Mallissa on yksilötasoisten mallinnusten avulla pyritty arvioimaan, milloin hoidon vaikutuksen teho lakkaa ja potilas siirtyy takaisin vertailtavan hoidon pariin kerryttäen jälleen säännöllisestä hoidosta aiheutuvia kuluja ja terveysvaikutuksia. Hoidon tehon loppuminen on mallissa määritetty tapahtuvan, kun kaikki kolme kriteeriä täyttyvät:

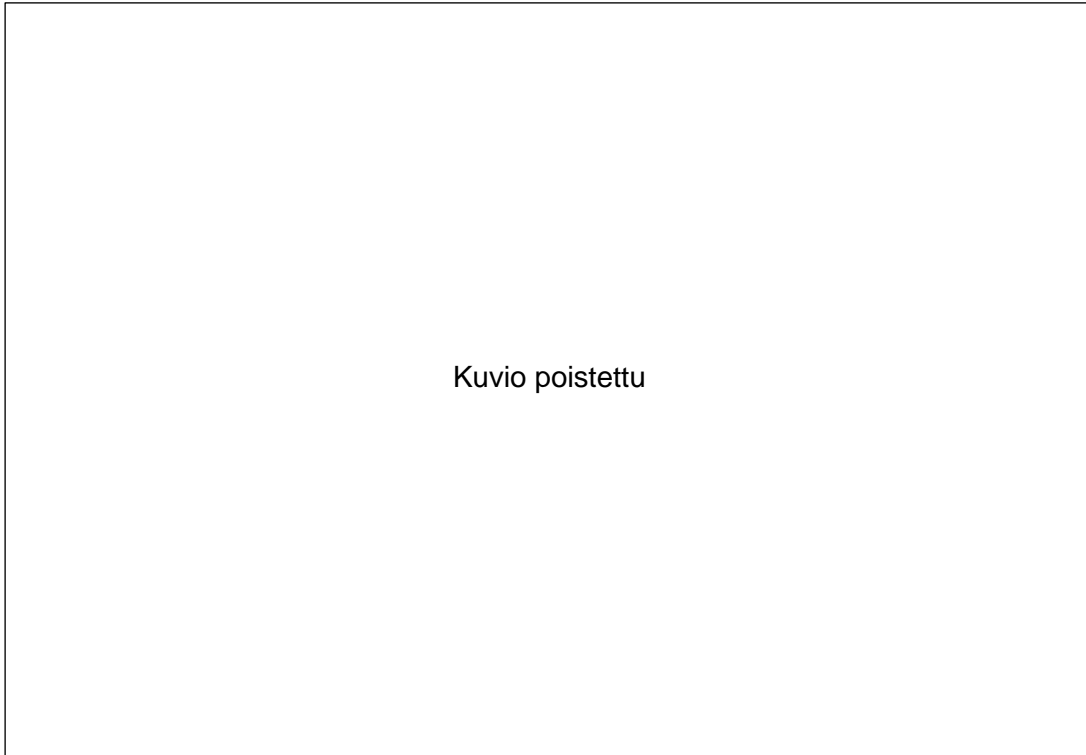
- FVIII-aktiivisuustasot ovat laskeneet alle 5 IU/dL,
- potilaalla on vähintään kaksi verenvuototapahtumaa kuuden kuukauden sisällä, ja
- elinaika-analyysiin perusteella paluu vertailuhoidon pariin on tapahtunut.

Näistä kriteereistä verenvuototapahtumien mallinnus on lyhyesti kuvattu jo aiemmassa **luvussa 4.1.3**.

FVIII-aktiivisuustasojen laskuksi alle 5 IU/dL vaaditaan, että vähintään kaksi peräkkäistä mittausta ovat alle raja-arvon. FVIII-aktiivisuustason mallinnus on toteutettu GENE8-1-tutkimuksen potilasaineiston pohjalta farmakokineettisen sekamallin avulla. Mallin luomiseen käytettiin havaittuja logaritmisoituja FVIII-aktiivisuustasoja viikkojen 76-104 väliltä. Mallista poistettiin neljä potilasta, jotka aloittivat säännöllisen hoidon ennen viikkoa 104 ja tämän lisäksi 10 potilasta on poistettu muista syistä. Viikosta 76 alkaen logaritmisoidun FVIII-aktiivisuustasojen keskiarvon katsottiin laskevan lineaarisen trendin mukaisesti. Sekamallista saatujen leikkauspisteen ja kulmakertoimen avulla ekstrapoloitiin tutkimusaineiston aikapisteet ylittäviä FVIII-aktiivisuustasoja mallin aikahorisontin loppuun saakka. Sekamallissa käytettyjen parametrien arvot kuvataan tarkemmin **liitteessä 9**. Mallin avulla estimoitu FVIII-tekijän puoliintumisaika oli 115 viikkoa ja FVIII-aktiivisuustason ennustettu keskiarvo viiden vuoden kuluttua annostelusta oli 11,4 IU/dl ja mediaani 5,04 IU/dl. Raportoitu malli on päivitetty versio myyntilupavaiheessa arvioidusta mallista, jossa puoliintumisaika oli 123 viikkoa (1).

Säännöllisen vertailuhoidon pariin palaaminen oli mallinnettu lisäksi elinaika-analyysin avulla ja myös siinä aineisto pohjautui perusanalyysissä GENE8-1-tutkimuksen koko 134 potilaan aineistoon. Analyysin aikaisessa aineistossa 16 potilasta oli siirtynyt pysyvästi takaisin säännöllisen A-hemofiliahoidon pariin. [REDACTED]

[REDACTED] Erilaisia malleja sovitettiin saatuun elinaikajakaumaan (eksponentiaalinen, Weibull, log-logistinen, lognormaali, Gompertz ja yleistetty gamma) ja näistä perusanalyysiin valittiin Akaiken ja bayesilaisen informaatiokriteerin (AIC ja BIC) sekä kliinisen neuvonnan perusteella Weibullin jakauma (**kuvio 5**). Eri mallien diagnostiikkatiedot on esitetty **liitteessä 9**.



Kuvio poistettu

Kuvio 5. Myyntiluvan haltijan aineistossa esitetty potilaiden siirtyminen säännöllisen A-hemofiliahoidon pariin ja eri ekstrapolaatiomallien sovitukset.

4.1.7 Resurssien käyttö ja kustannukset

Kustannuksia arvioitiin yhteiskunnan näkökulmasta ja niistä huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, sekä hoitoon, seurantaan ja haittatapahtumiin liittyvät kustannukset. Lisäksi huomioitiin yhteiskunnalle aiheutuvat tuottavuuden laskun kustannukset 65 ikävuoteen asti. Tulokset on esitetty yhdessä ja ilman epäsuoria kustannuksia.

Lääkekustannukset

BMN 270-hoito annetaan potilaille kerta-annoksena ja se tulee mallissa maksettavaksi ensimmäisen syklin aikana. BMN 270-hoito koostuu 8 mL \times 2 \times 10¹³ vg/mL valmistetta sisältävistä ampulleista, joiden yksikköhintana on 60 781,25 euroa. Lopullinen hinta määräytyy siten potilaan painon mukaan. Mallissa valmisteyhteenvedon mukaisen BMN 270-hoidon (6 \times 10¹³ vg/kg) ja keskimääräisen painon (77,5 kg) perusteella hoitoon vaaditaan 30 BMN 270-ampullia, jolloin yhden potilaan hoidon hinnaksi tulisi 1 823 438 euroa. Oletuksena on, ettei BMN 270-hoitoa voida antaa potilaalle kuin kerran.

Korvattavuudesta ja avohoidon käyttöasetelmasta huolimatta, kaikille vertailuhoidoille on käytetty tukkuhintoja. Standardin puoliintumisajan omaavalle FVIII-korvaushoidolle (SHLpro) kustannuksia kertyy siten 14 523 euroa/sykli ja 189 444 euroa/vuosi. Vastaava hinta pidennetyn puoliintumisajan FVIII-korvaushoidolla (EHLpro) on hieman korkeampi: 16 238 euroa/sykli ja 211 816 euroa/vuosi. Emisitsumabilla hinnat ovat vertailuhoidoista korkeimmat: 26 900 euroa/sykli ja 350 904 euroa/vuosi. Emisitsumabin korvattavuus on kuitenkin ehdollinen ja siihen liittyy taloudellinen sopimus. **Liitteessä 10** on tarkempi kooste vertailuhoidojen lääkekustannuksista.

Annostelukustannukset

BMN 270-hoidosta aiheutuu kertaluontoisesti annostelukustannuksia, jotka koostuvat hoidon suonensisäisestä annostelusta (135 euroa) ja siitä kun potilaat jäävät klinikalle tarkkailtavaksi vähintään kahdeksan tunnin ajaksi annoksen saamisen jälkeen (487 euroa) (33).

Seulontakustannuksia ei otettu mallinnukseen mukaan, sillä myyntiluvan haltija on sitoutunut tuottamaan sen hoitoon potentiaalisesti soveltuville potilaille.

Vertailuhoidoille ei oletettu aiheutuvan annostelusta johtuvia kustannuksia, sillä potilaat annostelevat hoidon itsenäisesti.

Lisähoidon kustannukset

GENEr8-1-tutkimuksessa BMN 270-hoidon jälkeen usean potilaan ALAT-tasot kohosivat ja tätä hoidettiin kortikosteroideilla. Muutamalla potilaalla oli käytössään useampi kuin yksi kortikosteroidi, jonka seurauksena steroidihoitoja raportoitiin yhteensä 117. BMN 270-valmisteen yhteenvedossa prednisoloni on nimetty hoidoksi ALAT-tasojen nousuun, mutta tämän lisäksi potilailla oli käytössään myös muita kortikosteroidivalmisteita. Eri kortikosteroidien hoitajaksojen annosmäärät poimittiin joko BMN 270-hoidon tai kortikosteroidihoitoja vastaavien valmisteyhteenvedojen tiedoista (9,34–37). GENEr8-1-tutkimuksen tulosten pohjalta arvioitiin, että hoitajaksoja kertyi keskimäärin 2,1 kortikosteroidihoidon tyypistä riippumatta. Kortikosteroidihoitojen jakauman, käyttömäärien ja pakkaushintojen perusteella potilaskohtaiseksi, kertaluontoiseksi kustannukseksi mallissa asetettiin 426,84 euroa. Tarkemmat tiedot kustannusten muodostumisesta löytyvät **liitteestä 10**.

Seurantakustannukset

Mallissa säännöllistä FVIII-korvaushoitoa saavilla potilailla on arvioitu olevan yksi seurantakäynti hematologilla kerran vuodessa pohjoismaisen hoitosuosituksen mukaisesti (38), kun taas BMN 270- ja emisitsumabihoitoa saaneita potilaita seurattiin ensimmäisten kahden hoitovuoden aikana tiiviimmin. Yhden seurantakäynnin hinnaksi on arvioitu 354,08 euroa (39). Tarkemmat kuvaukset syntyvistä seurantakustannuksista eri hoitovaihtoehdoille löytyvät **liitteestä 10**.

Verenvuototapauksiin liittyvät kustannukset

Yhden verenvuototapauksen hoito vaati mallissa 1,5-kertaisen 30 IU/kg-annoksen FVIII-korvaushoitoa (40), jonka hinnaksi arvioitiin 557,71 euroa per 1 000 IU. Tällöin kokonaishinnaksi tuli 77,5-kiloisen potilaan tapauksessa 1 945 euroa.

Nivelleikkauksiin liittyvät kustannukset

Nivelleikkauksiin liittyviä kustannuksia ei otettu huomioon perusanalyysissä, mutta ne huomioitiin monitilamallissa. Yhden nivelleikkauksen hinnaksi asetettiin mallissa 7 668 euroa (41) ja todennäköisyydet ja niihin liittyvät hinnat löytyvät **liitteestä 10**.

Haittatapahtumiin liittyvät kustannukset

Perusanalyysissä oletettiin, että haittatapahtumista aiheutuvat kustannukset vastasivat yhden lääkärikäynnin kustannuksia (129,73 euroa) (39). Tällä hinnalla ja **liitteen 7** todennäköisyyksillä haittatapahtumien kustannuksiksi tuli BMN 270-hoidolle 25 euroa ja

emisitsumabille 108 euroa. Säännöllisillä FVIII-korvaushoidoilla ei ilmennyt mallissa huomioitavia haittatapahtumia ja siten niihin ei liittynyt tältä osin myöskään kustannuksia.

Yhteiskunnalliset kustannukset

Yhteiskunnallisia kustannuksia mitattiin mallissa tuottavuuden laskun kautta. Tuottavuuden mittaamiseen käytettiin WPAI (The Work Productivity and Activity Impairment) -kyselyä, joka tehtiin CHESS-tutkimuksen 190 osallistujalle. Tuottavuuden euromääräisten lukujen arviointiin käytettiin suomalaisten keskimääräistä käytössä olevaa rahatuloa, ennen kuin siitä vähennettiin työnantajan kulut ($29\,066 \times 1,2005 = 34\,894$ euroa) (42,43) sekä työllisyysprosenttia (93,3 %) (44) ja niistä laskettua tuloa. Tuottavuuden menetyksen arvioimiseksi (euroissa) tuottavuudesta vähennettiin työssäkäyvien A-hemofiliapotilaiden suhteellisen osuuden, tuottavuuden laskun ja keskimääräisen bruttopalkan tulo. Tuottavuuden menetyksestä aiheutuvat kustannukset ongelmaniveltioloittain on esitetty tarkemmin **liitteessä 10**.

4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto ilman epäsuoria kustannuksia on esitetty **taulukossa 14**. Tulokset, joissa on huomioitu myös epäsuorat kustannukset sekä niiden diskonttaamattomat tulokset, on esitetty **liitteessä 11**. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä BMN 270-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde oli vertailuhoitoon verrattuna dominoiva kaikissa vertailuhoitoanalyseissä (BMN 270 verrattuna joko SHLpro-, EHLpro- tai emisitsumabihoitoon). Korvattavuudesta ja avohoidon käyttöasetelmasta huolimatta, kaikille vertailuhoidoille on käytetty tukkuhintoja. Kustannusvaikutukset perustuvat osaltaan simulaatiotuloksiin, joissa BMN 270-hoidon vaikutuksen kesto lakkaa keskimäärin 12,8 vuoden jälkeen (mediaani 9,4 vuotta).

Perusanalyysissä BMN 270-hoito on pitkällä aikavälillä SHLpro-hoitoa 69 140 euroa halvempi kustannuksiltaan ja lisäksi sitä saaneet potilaat saavuttivat 0,29 QALY:a enemmän kuin SHLpro-hoitoa saaneet. EHLpro-hoitoon verrattuna BMN 270 on kustannuksiltaan 279 034 euroa halvempi ja sillä saavutetaan 0,27 laatupainotettua elinvuotta enemmän. Emisitsumabiin verrattuna BMN 270 kustannusten erotus on suurin, 1 673 431 euroa, ja laatupainotettuja elinvuosia saavutetaan 0,25 enemmän. Elinvuosien (LY) osalta vertailuissa ei ollut eroja mallin oletusten mukaisesti.

Hoitovaihtoehtojen kustannukset muodostuvat kaikissa vertailuissa pääasiassa lääkekustannuksista (**taulukko 15**). Myyntiluvan haltija on esittänyt tuloksissaan myös epäsuorien kustannusten osuuden, ja nämä ovat mallinnuksessa samat kaikille vertailuhoidoille. Hoitovaihtoehtojen elämänlaadulliset (QALY-) erot taas muodostuvat vuototapauksien ja haittatapahtumien vaikutuksesta elämänlaatuun (**taulukko 16**). BMN 270-hoitoon oletetaan mallinnuksen perusteella liittyvän lähtökohtaisesti parempi elämänlaatu kuin vertailuhoitoin. Tämä yhdessä alempien kustannusten kanssa johtaa BMN 270-hoidon dominointiin verrattaessa kuhunkin vertailuhoitovaihtoehtoon.

BMN 270-hoidon vaste menetetään keskimäärin 12,8 vuoden jälkeen annoksesta (mediaani 9,4 vuotta). Ensimmäisen viiden vuoden jälkeen BMN 270-annoksesta 8,1 % potilaista oli menettänyt mallinnuksessa hoitovasteensa. Kahdeksan vuoden jälkeen hoitovasteen

menettäneitä oli yli kolmannes (37,1 %) ja kymmenen vuoden jälkeen yli puolet (55,5 %) potilaista.

Taulukko 14. Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista terveydenhuollon maksajan näkökulmasta. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
BMN 270 vs. SHLpro							
BMN 270 ^a	29,18	14,84	3 795 576	-	-	-	-
SHLpro	29,18	14,55	3 864 716	0,00	0,29	-69 140	BMN 270 dominoi
BMN 270 vs. EHLpro							
BMN 270 ^a	29,18	14,86	4 005 758	-	-	-	-
EHLpro	29,18	14,59	4 284 792	0,00	0,27	-279 034	BMN 270 dominoi
BMN 270 vs. emisitsumabi							
BMN 270 ^a	29,18	14,88	5 366 940	-	-	-	-
Emisitsumabi	29,18	14,63	7 040 370	0,00	0,25	-1 673 431	BMN 270 dominoi

LY: elinvuodet (life years), **QALY:** laatu painotetut elinvuodet (quality-adjusted life year), **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental costeffectiveness ratio), **SHLpro:** FVIII-korvaushoito standardilla puoliintumisajalla, **EHLpro:** FVIII-korvaushoito pidennetyllä puoliintumisajalla

^a BMN 270-hoidon vaikutuksen päätyttyä potilaat siirtyvät vertailtavan hoidon piiriin.

Taulukko 15. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskonttatut (3 %) kustannukset eriteltyinä kustannuslajin mukaan.

Kustannuslaji	BMN 270 vs. SHLpro (€)		BMN 270 vs. EHLpro (€)		BMN 270 vs. emisistumabi (€)	
	BMN 270 ^a	SHLpro	BMN 270 ^a	EHLpro	BMN 270 ^a	Emisitsumabi
Lääkkeet	3 694 164	3 738 889	3 915 083	4 180 424	5 288 548	6 952 374
Haittatapahtumat	452	0	452	0	452	108
Muu sairauden hoito ^b	100 960	125 826	90 224	104 368	77 940	87 888
Yhteensä	3 795 576	3 864 716	4 005 758	4 284 792	5 366 940	7 040 370
Epäsuorat kustannukset	457 364	464 283	457 364	464 283	457 364	464 283
Kokonaiskustannukset	4 252 939	4 328 998	4 463 112	4 749 075	5 824 303	7 504 653

SHLpro: FVIII-korvaushoito standardilla puoliintumisajalla, **EHLpro:** FVIII-korvaushoito pidennetyllä puoliintumisajalla

^a BMN 270-hoidon vaikutuksen päätyttyä potilaat siirtyvät vertailtavan hoidon piiriin.

^b Sisältää muun muassa lääkkeen annostelun, hoidon seurannan ja vuotojen hoidosta aiheutuvat kustannukset.

Taulukko 16. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin elämänlaadun ja verenvuototapahtumien tulokset eriteltyinä.

	BMN 270 vs. SHLpro		BMN 270 vs. EHLpro		BMN 270 vs. emisistumabi	
	BMN 270 ^a	SHLpro	BMN 270 ^a	EHLpro	BMN 270 ^a	Emisit-sumabi
Vaikutus laatupainotettuihin elinvuosiin (QALY)						
Terveystila	14,98	14,76	14,98	14,76	14,98	14,76
Vuototapahtuma	-0,14	-0,21	-0,12	-0,17	-0,10	-0,13
Haittatapahtuma	-0,001	0,000	-0,001	0,000	-0,001	-0,006
Yhtensä	14,84	14,55	14,86	14,59	14,88	14,63
Verenvuotojen ja FVIII-korvaushoidojen lukumäärä						
Hoidetut vuodot	64,26	90,47	54,90	74,16	44,18	55,49
Hoitamattomat vuodot	47,25	66,52	40,37	54,53	32,49	40,80
Säännölliset FVIII-korvaushoidot	2 448	4 263	1 748	3 045	874	1 522
Verenvuodosta johtuvat FVIII-korvaushoidot	96	136	82	111	66	83

SHLpro: FVIII-korvaushoito standardilla puoliintumisajalla, **EHLpro:** FVIII-korvaushoito pidennetyllä puoliintumisajalla, **FVIII:** veren hyytymistekijä VIII

^a BMN 270-hoidon vaikutuksen päätyttyä potilaat siirtyvät vertailtavan hoidon piiriin.

4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmalliin liittyvää epävarmuutta skenaario- ja herkkyysanalyysien avulla. Skenaarioanalyysissä tutkittiin mallinnuksessa tehtyjen oletusten vaikutusta tuloksiin muuttamalla aikahorisonttia (10 ja 50 vuotta), diskonttokorkoa (0 % ja 5 %), kuolleisuusastetta ja verenvuotojen oletuksia. Mallin tuloksia tarkasteltiin myös, kun ongelmaniveltien määrä otettiin mallinnuksessa huomioon (monitilamalli) ja kun hoidon keston mallinnuksessa käytettiin eri ekstrapolaatiomalleja ja mukaan otettiin tutkimuksen 270-201 soveltuvat potilaat. Lisäksi emisistumabin ja BMN 270-hoidon vertailussa muutettiin BMN 270-hoitoon liittyvää elämänlaatua (joko ei elämänlaadun nousua, puolitetty nousu elämänlaadussa tai samankokoinen nousu BMN 270-hoidolla ja emisistumabilla).

Skenaarioanalyysien perusteella BMN 270 säilytti dominoivan asemansa emisistumabiin verrattuna kaikissa skenaarioissa. EHLpro-hoitoon verrattuna vain aikahorisontin laskeminen 10 vuoteen ja diskonttokoron nostaminen 5 %:iin nosti BMN 270-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhteen (ICER, incremental cost-effectiveness ratio) 1 436 504 euroon ja 44 467 euroon vastaavasti. Myös SHLpro-hoidon osalta aikahorisontin lasku 10 vuoteen nosti ICER-arvon korkeaksi (2 065 258 euroa). SHLpro-vertailuhoidon skenaarioanalyysissä myös sairauteen liittyvän kuolleisuusasteen huomioiminen, verenvuotojen oletusten muuttaminen (kaikki verenvuodot hoidetaan), diskonttokoron nosto (5 %) ja eri jakaumien käyttö ekstrapoloinnissa (Gompertz ja yleistetty gamma) vaikuttavat epäsuotuisasti BMN 270-hoidon kustannusvaikuttavuuteen. Tarkemmat tulokset skenaarioanalyysistä on raportoitu **liitteissä 12, 13 ja 14**.

Herkkyysanalyysistä myyntiluvan haltija tuotti sekä yksisuuntaisen että probabilistisen herkkyysanalyysin jokaiselle tuotetulle vertailulle. Probabilistinen herkkyysanalyysi suoritettiin

300 iteraatiolla, joista jokaisessa simuloitiin 500 potilasta. Yksisuuntaisen herkkyyssanalyysin perusteella eniten vaikutusta on kaikissa vertailuissa vertailuhoitojen hoitokertojen oletetulla määrällä per sykli, verenvuotomääriä ennustavan mallin leikkauspisteellä (lähtötasolla) ja FVIII-aktiivisuustasoja ennustavan mallin kulmakertoimella. Probabilistisen herkkyyssanalyysin tulosten perusteella BMN 270-hoito on suurimmassa osassa iteraatioista SHLpro- ja EHLpro-hoitoja kustannustehokkaampi. Emisitsumabiin verrattuna BMN 270 oli aina kustannustehokkaampi hoito. Herkkyyssanalyysien tulokset on raportoitu kuvioiden ja taulukoiden avulla **liitteissä 12, 13 ja 14**.

4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Myyntiluvan haltijan esittämä BMN 270-hoidon kustannusvaikuttavuusanalyysi perustuu GENER8-1-tutkimuksen potilaiden aineiston mikrosimulaatioon ja verenvuotojen vuosittaisten määrien arviointiin epäsuorien vertailujen avulla. Lisäksi monet mallin lähtötalanteen tiedot perustuvat paljolti keskimääräisiin arvoihin, joita on poimittu useista eri lähteistä. Näiden moninaisten arvojen avulla mallissa arvioidaan hoitovasteen kestoa, joka määriteltiin FVIII-aktiivisuustason, verenvuototapausten lukumäärän ja säännöllisen korvaushoidon pariin palaamisen riskin ekstrapolointien avulla.

Kustannusvaikuttavuusanalyysin suurin epävarmuustekijä liittyykin juuri BMN 270-hoidon vaikutusten kestoon, sillä suurin hyöty BMN 270-hoidossa muodostuu vuosien aikana säästyneistä FVIII-korvaushoitojen ja emisitsumabin kustannuksista. Tällä hetkellä tutkimustulokset ulottuvat korkeintaan viiden vuoden päähän BMN 270-hoidon aloituksesta, mutta kuten herkkyyssanalyysin tulokset osoittavat, BMN 270-hoidon kustannusvaikuttavuus ilmenee kokonaisuudessaan vasta yli 10 vuoden tarkastelujaksolla. Puuttuvan tutkimustiedon takia ekstrapoloinnilla on suuri vaikutus kustannusvaikuttavuuteen.

Myyntiluvan haltijan mallissa hoitovasteen keston mallinnus perustuu sekä FVIII-aktiivisuustasojen ja sen avulla johdettujen verenvuototapahtumien, että tutkimuksen aikana vertailuhoitoon palanneiden potilaiden osuuden ekstrapolointiin. Jotta BMN 270 hoitovaikutus katsotaan päättyneeksi, tulee kaikkien kolmen kriteeristä toteutua yhtä aikaa, eli potilaan FVIII-aktiivisuustasojen tulee olla alle 5 IU/dL, potilaalla tulee olla vähintään kaksi verenvuototapahtumaa kuuden kuukauden sisällä ja elinaika-analyysiin perusteella paluun vertailuhoidon pariin tulee olla tapahtunut. Hoitovasteen keston mallintaminen tapahtuu näin usean eri mallin ja näiden tulosten ekstrapoloinnin yhdistelmänä. Kuhunkin malliin liittyy yksinkertaistavia oletuksia, joiden voimassaolosta ei havaintojen puuttuessa ole varmuutta. Tämän vuoksi Fimea esittää myyntiluvan haltijan perusanalyysille vaihtoehtoisia skenaarioita BMN 270-hoidon vasteen keston määritelmää muokkaamalla.

EPAR:ssa mainitaan, että tulosten perusteella monilla potilaista, joilla FVIII-aktiivisuustaso on pudonnut alle 5 IU/dL, vuosittaisten verenvuototapausten määrä on kuitenkin pysynyt lähtötasoa parempana. Siten kattavaan BMN 270-valmisteen hoitovasteen määritelmään on Fimean näkemyksen mukaan perusteltua sisällyttää sekä FVIII-aktiivisuustasot että verenvuotojen määrät, sillä molempia arvoja tarvitaan hoitovasteen arviointiin. Kolmas hoitovastekriteeristä on kuitenkin epäselvempi; kliinisissä tutkimuksissa ei ole esitetty selkeitä kliinisiä kriteereitä takaisin vertailuhoitoon siirtymiselle, vaan tämä päätös on tehty tutkimuksissa aina potilaskohtaisesti. Havaintojen pohjalta laadittu mallinnus vertailuhoitoon siirtymisestä otettiin kuitenkin myyntiluvan haltijan esittämässä mallissa yhtä vahvaksi

kriteeriksi kahden muun rinnalle. Fimean näkemyksen mukaan monimutkaiset kriteerit hoitovasteen kestolle sekä näihin liittyvät mallinnukset kumuloivat malliin epävarmuutta ja tästä syystä Fimea esittää myyntiluvan haltijan perusanalyysille vaihtoehtoisia skenaarioita hoidon vaikutuksen keston kriteeristöä muokkaamalla.

Lisäksi on huomioitavaa, että vertailuhoidoille on käytetty verottoman vähittäishinnan sijaan tukkuhintoja siitä huolimatta, että ne ovat avohoidossa käytettäviä valmisteita. Tämä laskee vertailuvalmisteista aiheutuvia kustannuksia tuloksissa. Fimean skenaarioanalyysissä kaikki vertailuhoitojen kustannukset perustuvat verottomaan vähittäishintaan.

4.4 Fimean skenaarioanalyysit

Fimean skenaarioanalyysit tehtiin myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-mallin avulla siten, että mallissa muutettiin hoidon vaikutuksen arvioituun keston ja vertailuhoidon pariin palaamiseen liittyviä kriteerejä. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 17**. Perustelut muutoksille on kirjattu **lukuun 4.3**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset. Fimean skenaarioanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenvedot on esitetty **taulukoissa 18, 19 ja 20**. Lisäksi skenaarioanalyysien hoitovaikutusten kestot on listattu yhdessä perusanalyysin tulosten kanssa **taulukossa 21**.

Taulukko 17. Fimean skenaarioanalyysissä ja myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytettyjen taustaoletusten erot.

Skenaario	Muutoksen kohde	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean skenaarioanalyysi
1	Vertailuvalmisteiden hinnat	Vertailuvalmisteiden hinnat tukkuhintoina	Korvattavien vertailuvalmisteiden hinnat arvonlisäverottomina vähittäishintoina
2	Vertailuvalmisteiden hinnat	Vertailuvalmisteiden hinnat tukkuhintoina	Korvattavien vertailuvalmisteiden hinnat arvonlisäverottomina vähittäishintoina
	Hoitovaikutuksen kesto	Hoitovaikutus lakkaa kun 1) FVIII-aktiivisuustasot laskevat alle 5 IU/dL, 2) potilaalla on vähintään kaksi verenvuototapahtumaa kuuden kuukauden sisällä, ja 3) potilaalla on todentunut riski palata takaisin säännöllisen vertailuhoidon pariin	Hoitovaikutus lakkaa kun 1) FVIII-aktiivisuustasot laskevat alle 5 IU/dL, ja 2) potilaalla on vähintään kaksi verenvuototapahtumaa kuuden kuukauden sisällä
3	Vertailuvalmisteiden hinnat	Vertailuvalmisteiden hinnat tukkuhintoina	Korvattavien vertailuvalmisteiden hinnat arvonlisäverottomina vähittäishintoina
	Hoitovaikutuksen kesto	Hoitovaikutus lakkaa kun 1) FVIII-aktiivisuustasot laskevat alle 5 IU/dL, 2) potilaalla on vähintään kaksi verenvuototapahtumaa kuuden kuukauden sisällä, ja	Hoitovaikutus lakkaa kun 1) potilaalla on todentunut riski palata takaisin säännöllisen vertailuhoidon pariin

Skenaario	Muutoksen kohde	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean skenaarioanalyysi
		3) potilaalla on todentunut riski palata takaisin säännöllisen vertailuhoidon pariin	

FVIII: veren hyytymistekijä VIII

Kaikissa skenaarioissa vertailuvalmisteiden hinnat korjattiin tukkuhinnoista arvonlisäverottomiksi vähittäishinnoiksi, koska vertailuvalmisteet ovat korvattavia avohoidon valmisteita. Vertailtavuuden vuoksi, tulokset on esitetty tämän muutoksen osalta myös erillisinä muista skenaarioista (skenaario 1, **taulukko 18**). Uusin hintatiedoin ajetut simulaatiot eivät vaikuttaneet saavutettaviin keskimääräisiin terveyshyötyihin. Muutokset vertailuvalmisteiden hinnoissa kasvattivat sekä BMN 270- että vertailuhoidon kustannuksia. Koska BMN 270 kustannukset kasvoivat suhteessa vähemmän kuin vertailuhoidon kustannukset, johti tämä skenaario suurempiin kustannusten eroihin hoitojen välillä BMN 270 eduksi.

Hoitovaikutuksen keston määritelmänä oli myyntiluvan haltijan toimittamassa mallissa kolme kriteeriä; hoitovaikutuksen ajatellaan loppuvan, kun potilaan FVIII-aktiivisuustasot laskevat alle 5 IU/dL, potilaalla on vähintään kaksi verenvuototapahtumaa kuuden kuukauden sisällä, ja potilaalla on todentunut riski palata takaisin säännöllisen vertailuhoidon pariin. Hoitovaikutuksen keston määritelmän vaikutusta tuloksiin arvioitiin muokkaamalla kriteeristöä siten, että kriteereistä poistettiin joko potilaan säännöllisen hoitoon palaamisen riskin mallinnus, jolloin kriteeristö perustui vain FVIII-aktiivisuustasoihin ja verenvuototapausten määrään (skenaario 2). Vaihtoehtoisesti hoitovaikutuksen kesto määritettiin pelkästään säännöllisen hoitoon palaamisen riskin mallinnuksen pohjalta (skenaario 3).

Vertailuhoidon piiriin palaamisen kriteeristön muutokset Fimean skenaarioissa vaikuttavat hoitovaikutuksen keston. Hoitovaikutuksen menetyksen keskiarvo laski perusanalyysin 12,8 vuodesta [redacted] otettaessa huomioon pelkästään FVIII-aktiivisuustasot ja verenvuototapausten määrät ja [redacted] mallinnettaessa hoidon keston päättymistä puhtaasti tutkimuksen havaintojen pohjalta (**taulukko 21**). Tämä näkyy sekä terveyshyötyjen (QALY) laskuna että kasvavina kustannuksina. Koska BMN 270-hoidon QALY- hyödyt vertailuhoitoon nähden ovat kokonaisuutena pieniä, näkyy kustannusten heittäly suuresti ICER- arvossa. Skenaariossa 2 BMN 270-hoito vielä dominoi edelleen EHLpro- ja emisitsumabihoitoja (**taulukko 19**), mutta BMN 270 kustannusten ero EHLpro vaihtoehtoon on kutistunut melko pieneksi verrattuna perusanalyysiin. Skenaariossa 3 BMN 270-hoito on ainoastaan emisitsumabia kustannusvaikuttavampaa (**taulukko 20**). Samalla kustannushyöty suhteessa emisitsumabiin [redacted] skenaarion 1 noin kahdesta miljoonasta eurosta skenaarion 3 [redacted] euroon.

Taulukko 18. Yhteenveto Fimean skenaarioanalyysien tuloksista skenaariolle 1. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
BMN 270 vs. SHLpro							
BMN 270 ^a	29,18	14,84	4 109 090	-	-	-	-
SHLpro	29,18	14,55	4 485 137	0,00	0,29	-376 047	BMN 270 dominoi

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
BMN 270 vs. EHLpro							
BMN 270 ^a	29,18	14,86	4 347 768	-	-	-	-
EHLpro	29,18	14,59	4 962 167	0,00	0,27	-614 399	BMN 270 dominoi
BMN 270 vs. emisitsumabi							
BMN 270 ^a	29,18	14,88	5 743 120	-	-	-	-
Emisitsumabi	29,18	14,63	7 788 890	0,00	0,25	-2 045 770	BMN 270 dominoi

LY: elinvuodet (life years), **QALY:** laatu-painotetut elinvuodet (quality-adjusted life year), **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental costeffectiveness ratio), **SHLpro:** FVIII-korvaushoito standardilla puoliintumisajalla, **EHLpro:** FVIII-korvaushoito pidennetyllä puoliintumisajalla

^a BMN 270-hoidon vaikutuksen päätyttyä potilaat siirtyvät vertailtavan hoidon piiriin.

Taulukko 19. Yhteenveto Fimean skenaarioanalyysien tuloksista skenaariolle 2. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
BMN 270 vs. SHLpro							
BMN 270 ^a	29,18	██	██████	-	-	-	-
SHLpro	29,18	14,55	4 485 137	0,00	██	██████	129 696
BMN 270 vs. EHLpro							
BMN 270 ^a	29,18	██	██████	-	-	-	-
EHLpro	29,18	14,59	4 962 167	0,00	██	██████	BMN 270 dominoi
BMN 270 vs. emisitsumabi							
BMN 270 ^a	29,18	██	██████	-	-	-	-
Emisitsumabi	29,18	14,63	7 788 890	0,00	██	██████	BMN 270 dominoi

LY: elinvuodet (life years), **QALY:** laatu-painotetut elinvuodet (quality-adjusted life year), **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental costeffectiveness ratio), **SHLpro:** FVIII-korvaushoito standardilla puoliintumisajalla, **EHLpro:** FVIII-korvaushoito pidennetyllä puoliintumisajalla

^a BMN 270-hoidon vaikutuksen päätyttyä potilaat siirtyvät vertailtavan hoidon piiriin.

Taulukko 20. Yhteenveto Fimean skenaarioanalyysien tuloksista skenaariolle 3. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
BMN 270 vs. SHLpro							
BMN 270 ^a	29,18	██	██████	-	-	-	-
SHLpro	29,18	14,55	4 485 137	0,00	██	██████	██████

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
BMN 270 vs. EHLpro							
BMN 270 ^a	29,18	■	■	-	-	-	-
EHLpro	29,18	14,59	4 962 167	0,00	■	■	■
BMN 270 vs. emisitsumabi							
BMN 270 ^a	29,18	■	■	-	-	-	-
Emisitsumabi	29,18	14,63	7 788 890	0,00	■	■	■

LY: elinvuodet (life years), **QALY:** laatu-painotetut elinvuodet (quality-adjusted life year), **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio), **SHLpro:** FVIII-korvaushoito standardilla puoliintumisajalla, **EHLpro:** FVIII-korvaushoito pidennetyllä puoliintumisajalla

^a BMN 270-hoidon vaikutuksen päätyttyä potilaat siirtyvät vertailuvan hoidon piiriin.

Taulukko 21. Hoitovaikutuksen keston kriteeristön vaikutus hoitovaikutuksen keston tuloksiin.

Hoitovasteen kesto	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Skenaario 1	Skenaario 2	Skenaario 3
Hoitovasteen menetyksen keskiarvo, vuosia	12,8	12,8	■	■
Hoitovasteen menetyksen mediaani, vuosia	■	■	■	■
Keskimääräinen vasteen menettäneiden osuus				
5 vuoden jälkeen	■	■	■	■
8 vuoden jälkeen	■	■	■	■
10 vuoden jälkeen	■	■	■	■

4.5 Pohdinta

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä BMN 270-hoidon kustannusvaikuttavuus on mallin tulosten mukaan kaikkia kolmea vertailuhoitoa (SHLpro, EHLpro ja emisitsumabi) parempi. Näistä SHLpro oli kustannusvaikuttavuudeltaan lähimpänä BMN 270-hoitoa, jota seurasivat EHLpro ja viimeisenä ja kalleimpana vertailuhoitona emisitsumabi.

Kustannusvaikuttavuuden kannalta merkittävin oletamus liittyy siihen, että BMN 270-hoitoannoksen saatuaan A-hemofiliapotilaat eivät tarvitse useisiin vuosiin kalliita FVIII-korvaushoitoja tai emisitsumabia, joiden säännöllinen käyttö kerryttää nopeasti suuria lääkekustannuksia. BMN 270-hoidon säästöt kertyvät siis useiden vuosien aikana ja kuten herkkyysoanalyysien tulokset osoittavat, BMN 270-hoidon mallinnettu kustannusvaikuttavuus ilmenee kokonaisuudessaan vasta yli 10 vuoden tarkastelujaksolla.

Lääkekustannusten osalta on kuitenkin huomioitavaa, että kyseiset kustannukset on mallissa ilmoitettu tukkuhintoina verottoman vähittäishinnan sijaan, mikä laskee vertailuvalmisteista aiheutuvia kustannuksia tuloksissa. Lisäksi emisitsumabin ehdolliseen korvattavuuteen liittyy taloudellinen sopimus, joten sen todellisista potilaskohtaisista kustannuksista ei ole julkista tietoa, mikä aiheuttaa huomattavaa epävarmuutta vertailutuloksissa.

Koska hoitovaikutuksen säilymisestä on tällä hetkellä hyvin rajatulta aikaväliltä tietoa, jouduttiin mallinnuksessa kustannusvaikuttavuutta arvioimaan ekstrapolaatioiden avulla. Fimean arvio on, että BMN 270-valmisteen osalta suurin epävarmuus liittyy juuri hoidon vaikutuksen oletettuun keston. Myyntiluvan haltijan toimittamassa mallissa hoidon vaikutuksen kesto on mallinnettu sekä FVIII-aktiivisuustason ja sen avulla johdettujen verenvuototapahtumien, että tutkimuksen aikana hoidon lopettaneiden potilaiden ekstrapolointien avulla. Fimean skenaarioanalyysissä on pyritty tarkastelemaan, kuinka suuri merkitys näiden kolmen kriteerin yhdistämisellä on tuloksiin.

Erityisesti FVIII-aktiivisuustasojen mallinnuksessa on myös huomioitavaa, että logaritmisoitujen aktiivisuustasojen oletetaan hiipuvan potilailla lineaarisesti ajan myötä viikosta 76 eteenpäin. Mallinnuksesta on kuitenkin poistettu potilaat (4 potilasta), joilla paluu säännölliseen A-hemofiliahoitoon tapahtui ennen mallinnusajan loppua (ennen viikkoa 104). Siten mallissa ei tältä osin ole huomioitu niitä potilaita, joiden hoitovaste loppuu pian BMN 270-annoksen jälkeen ja oletettavasti samalla FVIII-aktiivisuustasot laskevat muita nopeammin. Toinen hoitovasteryhmä, jota ei mallin FVIII-aktiivisuustasojen ekstrapoloinnissa tavoiteta ovat ne potilaat, joilla hoitovaste säilyy vuosia hyvänä, mutta joilla tapahtuu yhtäkkiäinen hoitovasteen häviäminen, jonka tarkkaa syytä ei tässä vaiheessa vielä täysin ymmärretä. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan on odotettavissa, että FVIII-aktiivisuustasojen hiipuminen ei ole aina lineaarista, vaan se voi tapahtua niin sanotusti nykyäksittäin, joka heijastuu myös muihin hoitovastemuuttujiin.

Myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen mukaan tutkimuksessa mitattiin elämänlaatua EQ-5D-kyselyn avulla, mutta tätä tietoa ei ole käytetty hyväksi mallinnuksessa. Koska tutkimuksen tuloksia ei ole mallinnuksessa käytetyn elämänlaadun mittariston osalta myöskään julkaistu, ei tutkimuksessa havaittua ja mallinnukseen otettuja EQ-5D arvoja voida verrata.

Fimean skenaarioanalyysien mukaan kolmen hoidon tehon loppumisen kriteerin yhdistämisellä on merkittäviä vaikutuksia arvioituun hoitovaikutuksen keston. Mallinnetun keskimääräisen hoitovaikutuksen kesto laskee myyntiluvan haltijan perusanalyysin 12,8 vuodesta [REDACTED] skenaarion mukaan. Skenaarioiden perusteella kolmen kriteerin yhteiskäyttö kumuloi hoitovaikutusta. Erot varsinkin vasteiden menettäneiden osalta [REDACTED]

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 myös kaikissa Fimean skenaarioanalyysissä, mutta kuten mainittu, taloudellisen sopimuksen takia emisitsumabin kustannuksiin liittyy epävarmuutta. Emisitsumabin käytön ennustetaan oletetusta korkeasta hinnasta huolimatta lisääntyvän tulevaisuudessa, sillä sen pidempi annostelutiheys ja vasteen säilyvyys ovat potilaille houkuttelevia.

Lopuksi on huomioitava, että nykyisten säännöllisten FVIII-korvaushoitojen ja emisitsumabin vuotuiset kustannukset ovat erittäin korkeat. Verrattaessa kalliisiin vertailuhoitoihin, BMN 270-hoidon kustannusvaikuttavuussuhde näyttäyty parempana, kuin tilanteessa, jossa vertailuhoidon hinnat olisivat maltillisemmat tai vertailuhoitoa ei olisi lainkaan olemassa.

5 Kustannukset ja budjettivaikutus

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle arvion BMN 270-hoitoon soveltuvien potilaiden määrästä ja lääkekustannusten budjettivaikutusanalyysin osana kustannusvaikuttavuusmallia.

Lääkekustannusarviot perustuvat myyntiluvan haltijan toimittaman kustannusvaikuttavuusanalyysin esimerkkipotilaaseen, joka on esitetty **taulukossa 11**.

Esimerkkipotilaan lääkekustannukset on lisäksi avattu tarkemmin **luvun 4.1.7**

lääkekustannusosassa. Myyntiluvan haltija arvioi vuosittaiset potilasmäärät ja niihin liittyvät tukkuhintoihin perustuvat lääkekustannukset ensimmäiselle viidelle vuodelle.

5.1 Potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltijan arviot potilasmäärästä perustuvat arvioon, että Suomessa on 379 A-hemofiliaa sairastavaa potilasta, joista 60 %:lla (227) on sairauden vaikea muoto. Näistä säännöllistä hoitoa saavia (90 %) aikuisia (48 %) ilman AAV5- (70 %) ja FVIII-vasta-aineita (70 %) tai aktiivisia infektioita ja maksan sairauksia (yhteensä 95 %) on myyntiluvan haltijan arvion mukaan vuositasolla noin 46 potilasta. Vuosien 2024-2028 välisenä aikana on oletettu, että vuosittaisen 46 BMN 270-hoitoon soveltuvan A-hemofiliapotilaan määrä ei muutu (**taulukko 22**).

Myyntiluvan haltija olettaa geeniterapialle suhteellisen nopeaa vastaanottoa potilaiden joukossa ja ensimmäisen viiden vuoden ajalta arviona on esitetty, että yhteensä 25 (54 %) soveltuvista potilaista tulisi hoidetuksi BMN 270-valmisteella (**taulukko 22**).

Taulukko 22. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä ja siihen liittyvistä lääkekustannuksista.

	2024	2025	2026	2027	2028
Potilasmääräarviot					
Soveltuvat potilaat, lukumäärä	46	46	46	46	46
BMN 270-hoidetut/vuosi	1 (2 %)	4 (9 %)	5 (11 %)	7 (15 %)	8 (17 %)
BMN 270-hoidetut, kumulatiivinen	1 (2 %)	5 (11 %)	10 (22 %)	17 (37 %)	25 (54 %)
Lääkekustannus^a					
Lääkekustannukset/vuosi, €	1 823 438	7 293 750	9 117 188	12 764 063	14 587 500

^a Kustannusarvio perustuu oletukseen, että potilaiden paino on 77,5 kg, jolloin BMN 270-annoksen hinnaksi muodostuu 1 823 437,5 euroa.

5.2 Budjettivaikutukset A-hemofiliapotiladen lääkehoidolle

5.2.1 Myyntiluvan haltijan esittämät budjettivaikutukset

Budjettivaikutukset esitetään myyntiluvan haltijan arvioimalle BMN 270-hoitoon soveltuvan 46 potilaan määrälle. Myyntiluvan haltija arvioi vuoden 2022 (Q2) A-hemofiliahoitojen markkinatilanteen pohjalta (**taulukko 23**), miten BMN 270-hoidon tulo markkinoille voisi

jakautua eri hoitomuotojen välille (**taulukko 24**). Olettamuksena on, että BMN 270-hoidon käyttöönotto jakautuisi potilaiden osalta tasaisesti eri hoitomuotojen välille.

Taulukko 23. Myyntiluvan haltijan esittämät markkinaosuudet ja lääkekustannukset nykytilanteessa BMN 270-hoitoon soveltuvien potilaiden (n = 46) osalta.

Valmistemuoto	Markkinaosuus	Soveltuvien potilaiden määrä ^a	Syklikustannus per potilas, € ^b	Vuosikustannus per potilas, €
SHLpro ^c	31,2 %	14	14 522,77	189 444,33
EHLpro	60,6 %	28	16 237,80	211 816,30
Emisitsumabi	8,2 %	4	26 900,25	350 904,15

SHLpro: FVIII-korvaushoito standardilla puoliintumisajalla, **EHLpro:** FVIII-korvaushoito pidennetyllä puoliintumisajalla

^a Soveltuvien potilaiden kokonaismäärä on 46 potilasta.

^b Yksi sykli on 28 päivää.

^c Sisältää sekä standardin puoliintumisajan (15,8 %) sekä plasmasta johdetut (15,4 %) FVIII-korvaushoidot.

Taulukko 24. Markkinaosuuksien kehitys ja budjettivaikutukset BMN 270-hoitoon soveltuvien potilaiden (n = 46) osalta.

	2024	2025	2026	2027	2028
Markkinaosuuksien kehityksen ennuste BMN 270-hoidon kanssa, n (%) ^a					
SHLpro	14 (31 %)	13 (28 %)	11 (24 %)	9 (20 %)	7 (14 %)
EHLpro	27 (59 %)	25 (54 %)	22 (47 %)	18 (38 %)	13 (28 %)
Emisitsumabi	4 (8 %)	3 (7 %)	3 (6 %)	2 (5 %)	2 (4 %)
BMN 270 ^b	1 (2 %)	5 (11 %)	10 (22 %)	17 (37 %)	25 (54 %)
Lääkekustannusten arvio, jos BMN 270 osana palveluvalikoimaa, €					
SHLpro	2 659 798	2 423 372	2 127 839	1 714 092	1 241 239
EHLpro	5 776 231	5 262 788	4 620 984	3 722 460	2 695 574
Emisitsumabi	1 294 836	1 179 740	1 035 869	834 450	604 257
BMN 270	1 823 438	7 293 750	9 117 188	12 764 063	14 587 500
Yhteensä	11 554 303	16 159 649	16 901 880	19 035 065	19 128 570
Lääkekustannusten arvio, jos BMN 270 ei ole osana palveluvalikoimaa, €					
SHLpro	2 718 905	2 718 905	2 718 905	2 718 905	2 718 905
EHLpro	5 904 591	5 904 591	5 904 591	5 904 591	5 904 591
Emisitsumabi	1 323 610	1 323 610	1 323 610	1 323 610	1 323 610
Yhteensä	9 947 107	9 947 107	9 947 107	9 947 107	9 947 107
Vaikutus lääkekustannuksiin					
Erotus, €	1 607 196	6 212 543	6 954 773	9 087 958	9 181 464
Kustannusten kasvu	16%	62%	70%	91%	92%

SHLpro: FVIII-korvaushoito standardilla puoliintumisajalla, **EHLpro:** FVIII-korvaushoito pidennetyllä puoliintumisajalla

^a Pyöristetty lähimpään kokonaismäärään.

^b Kumulatiivinen luku hoidon vaikutuksen pitkästä kestosta johtuen.

5.2.2 Fimean arvio budjettivaikutuksesta

Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset budjettivaikutuksen osalta perustuvat myös avohoitovalmisteiden osalta tukkuhintoihin. Fimea arvioi korvattavien vertailuvalmisteiden toteutuneita potilaskohtaisia lääkekustannuksia Kelan vuoden 2022 lääkekorvausaineistojen avulla.

Sairasvakuutuksesta korvattaviin lääketoimituksiin pohjautuvien toimitusten lukumäärien ja kustannusten perusteella yli 18-vuotiaiden FVIII-korvaushoidon vuosikustannukset (12 lääketoimitusta) per potilas olisivat 204 363 euroa ja emisitsumabin 289 838 euroa. FVIII-korvaushoidon kustannusarvio sisältää sekä SHLpro- että EHLpro-valmisteet ja siinä ei ole pystytty täysin ottamaan huomioon, että osa toimitusten saajista voi ottaa valmisteita vain tarpeen mukaan pienempinä erinä. Lisäksi emisitsumabin potilasmäärä on todennäköisesti kasvava, joten kustannuksiin liittyy mahdollisesti myös hoidon aloituksen poikkeavat kustannukset. Tulosten pohjalta voidaan kuitenkin arvioida, että BMN 270-hoidon suorat potilaskohtaiset lääkekustannukset, eli noin 1,8 miljoonaa euroa esimerkkipotilaan tapauksessa, vastaavat noin yhdeksän vuoden hoitojaksoa FVIII-korvaushoidolla ja reilun kuuden vuoden hoitojaksoa emisitsumabilla.

5.3 Pohdinta

Lääkekustannusten arviointi perustuu myyntiluvan haltijan tekemään laskelmaan, jossa on arvioitu BMN 270-hoidon käyttöaiheen mukainen potilasmäärä rekisteritiedon ja asiantuntijakeskusteluihin perustuen. Fimea pitää myyntiluvan haltijan arviota noin 46 soveltuvasta potilaasta oikean suuntaisena perustuen Kelan lääkekorvausaineistoihin. 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 lääkekustannukset olisivat soveltuvien 46 potilaan osalta nousseet lähes 10 miljoonalla eurolla.

Olettamuksena onkin, että BMN 270-hoito aiheuttaa alussa suuren kertaluonteisen investoinnin, joka korvautuu sillä välin, kun säännöllistä A-hemofiliahoitoa saavat kerryttävät lääkekustannuksia vuosien mittaan. On huomattava, että mahdolliset tulevat säästöt kohdentuvat lääkekorvauskustannuksiin, mutta geeniterapia kustannettaisiin erikoissairaanhoidossa.

Myyntiluvan haltijan esittämien lääkekustannusten osalta on myös huomioitava, että kyseiset kustannukset perustuvat vertailuhoitojen osalta tukkuhintoihin, mikä laskee vertailuvalmisteista aiheutuvia kustannuksia tuloksissa. Myös emisitsumabin taloudellinen sopimus aiheuttaa huomattavaa epävarmuutta vertailutuloksissa. Lisäksi hoidon vaikutuksen keston ollessa epävarma myös pitkän aikavälin kustannukset jäävät epävarmoiksi. Johtuen pitkästä aikajänteestä ja tiedon puutteesta liittyen hoitovaikutuksen keston, ei epävarmuutta pystytä täysin hallitsemaan tavanomaisilla hallitun käyttöönoton sopimuksilla.

6 Johtopäätökset

- A-hemofilia on perinnöllinen verenvuotohäiriö, jonka aiheuttaja on geenimutaatio, joka johtaa veren hyytymistekijä VIII:n (FVIII) toiminnan vajeeseen tai puutokseen. A-hemofiliaa hoidetaan joko säännöllisellä tai tarpeen mukaisella FVIII-korvaushoidolla, joka nostaa potilaan FVIII-aktiivisuustason hetkellisesti lähemmäs normaalitasoa mutta ei tuo pysyvää parannusta sairauteen.
- Geeniterapiahoitojen on ajateltu tuovat helpotusta erityisesti vaikeasta A-hemofiiliasta kärsiville, sillä yksi annostus voi mahdollistaa potilaalle vuosia kestävän vasteen. Geeniterapiahoitojen pitkäaikaisesta kestosta ja haitoista ei kuitenkaan ole vielä tarkkaa tutkittua tietoa.
- BMN 270 on vaikeaan A-hemofiliaan kehitetty geeniterapiahoito ja tulokset sen tehosta, vasteen kestosta ja turvallisuudesta perustuvat pääosin faasin III avoimeen yksihaaraiseen GENE8-1-monikeskustutkimukseen (n = 134). Supportiivista lisänäyttöä saadaan faasin I/II avoimesta 270-201-annoseskalaatiotutkimuksesta (n = 15).
- GENE8-1-tutkimuksen tulosten perusteella nähdään, että BMN 270-annoksen jälkeen FVIII-tasot nousevat jyrkästi lähtötasosta, ja huipun saavutettuaan FVIII-tasot lähtevät laskuun, ennen tasaantumista ja hitaampaa laskua. Vuoden jälkeen 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 laskee hoidettujen verenvuotojen vuosittaista määrää (ABR, annualized bleeding rate) lähtötilanteen keskimääräisestä (SD) 4,83 (6,47) vuotojaksosta 0,78 (2,99) vuotojaksoon ensimmäisen seurantavuoden ja 0,75 (2,44) vuotojaksoon toisen seurantavuoden jälkeen. Vuosien 2 ja 3 tiedonkeruun katkaisun välillä hoidettujen verenvuotojen vähennys oli 79,6 % aiemmasta tutkimuksesta jatkavien populaatiossa, mikä on yhdenmukainen muilla ajanjaksoilla havaittujen vähennysten kanssa.
- GENE8-1-tutkimuksessa eksogeenisen FVIII-korvaushoidon käytössä havaittiin aiemmasta tutkimuksesta jatkavilla potilailla (n = 112) 98,6 %:n vähennys ensimmäisen vuoden jälkeen ja 98,2 %:n vähennys toisen vuoden jälkeen lähtötilanteeseen verrattuna. Yhteensä 48/112 (42,9 %) potilaalla kirjattiin vähintään yksi FVIII-korvaushoidon käyttötapaus vuosien 2 ja 3 aineistokatkaisujen välillä.
- Elämänlaadussa havaittiin GENE8-1-tutkimuksessa vuoden jälkeen BMN 270-annoksesta Haemo-QoL-A-arvon keskimääräinen parannus, kun sen keskiarvo (SD) nousi 6,3 (12,0) yksikköä ($p < 0,0001$). Parannus säilyi tilastollisesti merkitsevänä ($p < 0,0001$) myös kahden (7,0 [12,5]) ja kolmen vuoden (6,6 [12,9]) seurannassa.
- 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 inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus oli dominoiva BMN 270-hoidon osalta sekä säännölliseen FVIII-korvaushoitoon standardilla (SHLpro) ja pidennetyllä (EHLpro) puoliintumisajalla että emisitsumabiin verrattuna. 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 (noin 1,8 miljoonaa euroa 77,5 kg painavalle potilaalle) ovat huomattavasti SHLpro- (noin 190 000 euroa), EHLpro- (noin 212 000 euroa) ja emisitsumabi-hoitosten (noin 351 000 euroa) 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. Lisäksi on huomattava, että mahdolliset tulevat säästöt kohdentuvat lääkekorvauskustannuksiin, mutta geeniterapia kustannettaisiin erikoissairaanhoidossa.

Lähteet

1. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 23.6.2022. Roctavian. Valoctocogene roxaparvovec. EPAR (European public assessment report). 2022 [Viitattu 7.8.2023]. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/roctavian-epar-public-assessment-report_en.pdf
2. Mäkipernaa A, Szanto T. Perinnölliset hyytymistekijävajeet. Lääkärin tietokannat / Lääkärin käsikirja [online; vaatii käyttäjätunnuksen] Kustannus Oy Duodecim. 2020 [Viitattu 21.9.2023]; <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt00381>
3. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, ym. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med.* 15 10 2019;171(8):542–6. DOI:10.7326/M19-1208
4. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, ym. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 3 8 2020;26(S6):1–158. DOI:10.1111/hae.14046
5. Berntorp E, Negrier C, Gozzi P, ym. Dosing regimens, FVIII levels and estimated haemostatic protection with special focus on rFVIII Fc. *Haemophilia.* 1 5 2016 [Viitattu 21.9.2023];22(3):389–96. DOI:10.1111/HAE.12887
6. Armstrong E, Lassila R. Hemofilian hoidon edistysaskelia. *Duodecim.* 2017 [Viitattu 26.4.2023];133(4):325–6. <https://www.duodecimlehti.fi/duo13574>
7. Hemlibra (emisitsumabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/004406/II/0027. European medicines agency EMA. 2023.
8. Komission täytäntöönpanopäätös ihmisille tarkoitetulle harvinaislääkkeelle ”Roctavian - valoktokogeeniroksaparvoveekki” päätöksellä C(2022)6194(final) myönnetyn ehdollisen myyntiluvan vuosittaisesta uusimisesta ja kyseisen päätöksen muuttamisesta. Annettu 24.7.2023.
9. Roctavian (valoktokogeeniroksaparvoveekki). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005830/R/0003. European medicines agency EMA. 2023.
10. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Valoctocogene Roxaparvovec and Emicizumab for Hemophilia A without Inhibitors: Effectiveness and Value. Final Report. 2020 [Viitattu 19.10.2023]. https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Hemophilia-A_Final-Report_112020.pdf
11. Institute for Clinical and Economic Review. Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. 2022.
12. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, ym. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med.* 17 3 2022;386(11):1013–25. DOI:10.1056/NEJMoa2113708

13. Mahlangu J, Kaczmarek R, von Drygalski A, ym. Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 23 2023;388(8):694–705. DOI:10.1056/NEJMoa2211075
14. Pasi KJ, Laffan M, Rangarajan S, ym. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvovec in severe haemophilia A. *Haemophilia*. 11 2021;27(6):947–56. DOI:10.1111/hae.14391
15. Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, ym. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A. *New England Journal of Medicine*. 1 1 2020;382(1):29–40. DOI:10.1056/NEJMoa1908490
16. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, ym. AAV5–Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *New England Journal of Medicine*. 28 12 2017 [Viitattu 15.9.2023];377(26):2519–30. DOI:10.1056/NEJMOA1708483/SUPPL_FILE/NEJMOA1708483_DISCLOSURES.PDF
17. 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*. 18 12 2021;10(24). DOI:10.3390/jcm10245959
18. 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*. 4 2022;33(7–8):432–41. DOI:10.1089/hum.2021.287
19. O’Mahony B, Dunn AL, Leavitt AD, ym. Health-related quality of life following valoctocogene roxaparvovec gene therapy for severe hemophilia A in the phase 3 trial GENER8-1. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1 12 2023;21(12):3450–62. DOI:10.1016/J.JTHA.2023.08.032
20. Mahlangu J, von AD, Shapiro S, ym. Efficacy and safety of valoctocogene roxaparvovec gene transfer for severe hemophilia A: results from the GENER8-1 three-year analysis. *Teoksessa 2023*. DOI:10.1055/s-0042-1760620
21. Dunn A, Leavitt A, Peyvandi F, ym. Health-related quality of life over 2 years following valoctocogene roxaparvovec adeno-associated virus gene transfer for severe haemophilia A: Results from GENER8-1. *Teoksessa: WFH 2022 World Congress*. Montreal; 2022.
22. Laffan J, Rangrajan S, Lester W, ym. Hemostatic results for up to 6 years following treatment with valoctocogene roxaparvovec, an AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for severe hemophilia A. *Teoksessa: ISTH 2022 Congress*. 2022.
23. Liu H, Hawes C, Hsu C, ym. Comparative effectiveness of valoctocogene roxaparvovec and prophylactic factor VIII replacement estimated through propensity scoring [abstract]. *Teoksessa [Viitattu 2.10.2023]*. <https://abstracts.isth.org/abstract/comparative-effectiveness-of-valoctocogene-roxaparvovec-and-prophylactic-factor-viii-replacement-estimated-through-propensity-scoring/>

24. Astermark J, Buckner TW, Frenzel L, ym. Matching-adjusted indirect comparison of bleeding outcomes in severe haemophilia A: Comparing valoctocogene roxaparvovec gene therapy, emicizumab prophylaxis, and FVIII replacement prophylaxis. *Haemophilia*. 17 2023;29(4):1087–94. DOI:<https://doi.org/10.1111/hae.14818>
25. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, ym. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 30 8 2018;379(9):811–22. DOI:10.1056/NEJMoa1803550
26. 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. DOI:10.1080/13696998.2020.1721508
27. Agboola F, Rind DM, Walton SM, ym. The effectiveness and value of emicizumab and valoctocogene roxaparvovec for the management of hemophilia A without inhibitors. *J Manag Care Spec Pharm*. 5 2021;27(5):667–73. DOI:10.18553/jmcp.2021.27.5.667
28. Ten Ham RMT, Walker SM, Soares MO, ym. Modeling Benefits, Costs, and Affordability of a Novel Gene Therapy in Hemophilia A. *Hemasphere*. 2 2022;6(2):e679. DOI:10.1097/HS9.0000000000000679
29. Institute for Clinical and Economic Review. Valoctocogene Roxaparvovec and Emicizumab for Hemophilia A without Inhibitors: Effectiveness and Value. Final Report. 2020 [Viitattu 19.10.2023]. https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Hemophilia-A_Final-Report_112020.pdf
30. Neufeld EJ, Recht M, Sabio H, ym. Effect of acute bleeding on daily quality of life assessments in patients with congenital hemophilia with inhibitors and their families: Observations from the dosing observational study in hemophilia. *Value in Health*. 1 9 2012 [Viitattu 19.10.2023];15(6):916–25. DOI:10.1016/j.jval.2012.05.005
31. Tilastokeskus. Life table by Year, Sex, Age and Information, 1986-2021. [Viitattu 18.10.2023]. https://pxdata.stat.fi/PxWeb/pxweb/en/StatFin/StatFin__kuol/statfin_kuol_pxt_12ap.px/
32. O’Hara J, Hughes D, Camp C, ym. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHES study. *Orphanet J Rare Dis*. 31 5 2017 [Viitattu 19.10.2023];12(1):1–8. DOI:10.1186/S13023-017-0660-Y/FIGURES/1
33. HUS. Palveluhinnasto 2022, Osa 2 Suoriteperusteiset sairaanhoidolliset palvelut. 2022 [Viitattu 19.10.2023]. <https://www.hus.fi/sites/default/files/2021-12/hus-palveluhinnasto-osa-2-suoritehinnat-2022.pdf>
34. Mycophenolate mofetil Teva (mykofenolaattimofetiili). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/882. European medicines agency EMA. 2008.
35. Summary of product characteristics of Adoport. Electronic Medicines Compendium. 2022 [Viitattu 3.11.2023]. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/585/smpc/print>

36. Summary of product characteristics of Medrone. Electronic Medicines Compendium. 2019 [Viitattu 3.11.2023].
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/8957/smhc>
37. Summary of product characteristics of Entocort. Electronic Medicines Compendium. 2019 [Viitattu 3.11.2023].
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/873>
38. Nordic Hemophilia Council. Nordic Hemophilia Guidelines. 2022 [Viitattu 20.10.2023].
<https://www.nordhemophilia.org/library/Files/HemophiliaGuidelines/NHC.pdf>
39. Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveyden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. 2014 [Viitattu 20.10.2023].
<https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-079-5>
40. Hanley J, McKernan A, Creagh MD, ym. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia. *Haemophilia*. 17 2017 [Viitattu 20.10.2023];23(4):511–20. DOI:10.1111/HAE.13201
41. Terveyden ja Hyvinvoinnin Laitos (THL). Alueellinen hoitojaksotietokanta, Excel-tiedosto. 2022 [Viitattu 20.10.2023]. <https://thl.fi/fi/tilastot-ja-data/ohjeet-tietojen-toimittamiseen/sairaaloiden-toiminta-ja-tuottavuus/raportointi/tietokannat/aluuetietokannat>
42. Tilastokeskus. 11py -- Käytävissä olevat rahatulot henkilön iän ja sukupuolen mukaan, 1995-2021. [Viitattu 23.10.2023].
https://statfin.stat.fi/PxWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin__tjt/statfin_tjt_pxt_11py.px/
43. Business Finland. Cost calculator for different employee types in Finland. [Viitattu 23.10.2023]. <https://www.businessfinland.com/establish-your-business/cost-calculator/>
44. Tilastokeskus. 135y -- Väestö työmarkkina-aseman, sukupuolen ja iän mukaan, kuukausitiedot, 2009M01-2023M08. [Viitattu 23.10.2023].
https://pxdata.stat.fi/PxWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin__tyti/statfin_tyti_pxt_135y.px/
45. BioMarin Pharmaceutical. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients (BMN 270-301). *ClinicalTrials.gov*.
46. BioMarin Pharmaceutical. Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients (270-201). *ClinicalTrials.gov*.
47. Mattock R, Gibbons I, Moss J, ym. Cost-effectiveness of high dose versus adjuvanted trivalent influenza vaccines in England and Wales. *J Med Econ*. 2021 [Viitattu 18.10.2023];24(1):1261–71. DOI:10.1080/13696998.2021.2000780
48. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, ym. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 99 2006 [Viitattu 18.10.2023];95(6):683. DOI:10.1038/SJ.BJC.6603326

49. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, ym. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 5 2010 [Viitattu 18.10.2023];26(5):1091–6. DOI:10.1185/03007991003712258
50. Institute for Clinical and Economic Review. Dupilumab and Crisaborole for Atopic Dermatitis: Effectiveness and Value. 2017 [Viitattu 18.10.2023]. https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/MWCEPAC_ATOPIC_FINAL_EVIDENCE_REPORT_060717.pdf
51. Burch J, Paulden M, Conti S, ym. Antiviral drugs for the treatment of influenza: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv).* 7 12 2009 [Viitattu 18.10.2023];13(58):1–290. DOI:10.3310/HTA13580
52. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Hälsoekonomisk bedömning av Spravato (esketamin). 2020 [Viitattu 18.10.2023]. https://www.tlv.se/download/18.1ee533eb171f50617c169b30/1589444018795/bes200513_spravato.pdf
53. Xu R, Insinga RP, Golden W, ym. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. *Qual Life Res.* 10 5 2011 [Viitattu 18.10.2023];20(4):601–8. DOI:10.1007/S11136-010-9783-5/TABLES/9
54. Darby SC, Sau WK, Spooner RJ, ym. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood.* 1 8 2007;110(3):815–25. DOI:10.1182/BLOOD-2006-10-050435

Liitteet

Liite 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät BMN 270-hoitoon vaikean A-hemofilian hoidossa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 28.11.2023.
Englanti ja Wales (NICE)	Ei tietoa ^a
Espanja (AEMPS)	Arviointi kesken
Irlanti (NCPE)	Ei tietoa
Italia (AIFA)	Arviointi kesken
Kanada (CADTH)	Ei tietoa
Norja (Nye Metoder)	Arviointi kesken
Ranska (HAS)	Arviointi kesken
Ruotsi (NT-rådet)	Arviointi kesken
Saksa (G-BA / IQWiG)	Arviointi valmistunut ^a
Skotlanti (SMC)	Ei tietoa
Tanska (Medicinnrådet)	Ei tietoa

^a Päivitetty 16.1.2024.

Liite 2. GENER8-1-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (45).

Inclusion Criteria:

1. Males \geq 18 years of age with hemophilia A and residual FVIII levels \leq 1 IU/dL as evidenced by medical history, at the time of signing the informed consent.
2. Must have been on prophylactic FVIII replacement therapy for at least 12 months prior to study entry.
3. Treated/exposed to FVIII concentrates or cryoprecipitate for a minimum of 150 exposure days (EDs).
4. No previous documented history of a detectable FVIII inhibitor, and results from a Bethesda assay or Bethesda assay with Nijmegen modification of less than 0.6 Bethesda Units (BU) on 2 consecutive occasions at least one week apart within the past 12 months.

Exclusion Criteria:

1. Detectable pre-existing antibodies to the AAV5 capsid.
2. Any evidence of active infection or any immunosuppressive disorder, including HIV infection.
3. Significant liver dysfunction.
4. Prior liver biopsy showing significant fibrosis.
5. Evidence of any bleeding disorder not related to hemophilia A.
6. Platelet count of $< 100 \times 10^9/L$.
7. Creatinine ≥ 1.5 mg/dL.
8. Liver cirrhosis of any etiology as assessed by liver ultrasound.

9. Chronic or active hepatitis B.
10. Active Hepatitis C.
11. Active malignancy, except non-melanoma skin cancer.
12. History of hepatic malignancy.
13. History of arterial or venous thromboembolic events.
14. Known inherited or acquired thrombophilia, including conditions associated with increased thromboembolic risk, such as atrial fibrillation.

Liite 3. GENER8-1- ja 270-201-tutkimusten potilaspopulaatioiden ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (1).

	270-201	GENER8-1			
	6×10 ¹³ vg/kg (n = 7)	Suoraan rekrytoidut (n = 22)	Edeltävästä tutkimuksesta jatkavat (n = 112)	mITT ^a (n = 132)	ITT (n = 134)
Ikä seulonnassa, vuosia					
Keskiarvo (SD)	30,4 (5,8)	30,9 (8,7)	31,8 (10,6)	31,4 (10,1)	31,7 (10,3)
Mediaani	30,0	29,5	30,0	30,0	30,0
Vaihteluväli	23–42	18–52	19–70	18–70	18–70
Ikä seulonnassa, n (%)					
18–29 vuotta	3 (42,9)	11 (50,0)	54 (48,2)	65 (49,2)	65 (48,5)
30–49 vuotta	4 (57,1)	10 (45,5)	45 (41,1)	55 (41,7)	56 (41,8)
≥ 50 vuotta	0	1 (4,5)	12 (10,7)	12 (9,1)	13 (9,7)
Sukupuoli, n (%)					
Mies	7 (100)	22 (100)	112 (100)	132 (100)	134 (100)
Nainen	0	0	0	0	0
Etnisyys, n (%)					
Aasialainen	1 (14,3)	2 (9,1)	17 (15,2)	19 (14,4)	19 (14,2)
Musta tai afroamerikkalainen	0	1 (4,5)	14 (12,5)	15 (11,4)	15 (11,2)
Havaijilainen tai muu Tyynenmeren saarten asukas	0	0	1 (0,9)	1 (0,8)	1 (0,7)
Valkoinen	6 (85,7)	18 (81,8)	78 (69,6)	94 (71,2)	96 (71,6)
Ei ilmoitettu	0	1 (4,5)	2 (1,8)	3 (2,3)	3 (2,2)
FVIII-korvaushoidon tyyppi, n (%)					
Säännöllinen	6 (85,7)	22 (100)	112 (100)	132 (100)	134 (100)
Tarvittaessa	1 (14,3)	0	0	0	0
Verenvuotojaksot (ABR), hoidetut/vuosi					
Keskiarvo (SD)	17,57 (14,71)	8,41 (19,90)	4,83 (6,47)	5,43 (10,04)	5,42 (9,96)
Mediaani	24,00	0,93	2,80	2,0	2,30

	270-201	GENEr8-1			
	6×10 ¹³ vg/kg (n = 7)	Suoraan rekrytoidut (n = 22)	Edeltävästä tutkimuksesta jatkatavat (n = 112)	mITT ^a (n = 132)	ITT (n = 134)
Vaihteluväli	0,0–40,0	0,0–91,5	0,0–33,1	0,0–91,5	0,0–91,5
Verenvuotojaksot, n (%)					
0 vuotoa/vuosi	1 (14,3)	7 (31,8)	36 (32,1)	43 (32,6)	43 (32,1)
> 0–4	1 (14,3)	9 (40,9)	33 (29,5)	41 (31,1)	32 (31,3)
> 4–10	1 (14,3)	1 (4,5)	28(25,0)	28 (21,2)	29 (21,6)
> 10	4 (57,1)	5 (22,7)	15 (13,4)	20 (15,2)	20 (14,9)
Lähtötilanteen vuotuinen FVIII-käyttö, IU/kg/vuosi					
Keskiarvo (SD)	4444,48 (1969,50)	4889,11 (1477,54)	3961,17 (1751,47)	4111,30 (1747,82)	4113,52 (1738,96)
Mediaani	5085,90	4785,87	3754,42	3860,30	3860,30
Vaihteluväli	573,2– 6438,5	2550,9– 2885,0	1296,4– 11251,1	1296,4– 11251,1	1296,4– 11251,1
Lähtötilanteen vuotuinen FVIII-infusioiden määrä					
Keskiarvo (SD)	120,12 (45,94)	146,08 (78,91)	135,87 (51,99)	138,12 (57,22)	137,54 (57,04)
Mediaani	121,38	119,26	128,56	125,09	121,12
Vaihteluväli	27,4–158,5	49,3–358,7	39,5–363,8	39,5–363,8	39,5–363,8
Sairaushistoria, n (%)					
Maksasairaus	0	2 (9,1)	7 (6,3)	8 (6,1)	9 (6,7)
B-hepatiitti	0	3 (13,6)	17 (15,2)	18 (13,6)	20 (14,9)
C-hepatiitti	2 (28,6)	8 (36,4)	33 (29,5)	39 (29,5)	41 (30,6)
HIV	0	2 (9,1)	0	0	2 (1,5)
Kohdenivelten lukumäärä, n (%)					
0	1 (14,3)	15 (68,2)	82 (73,2)	95 (72,0)	97 (72,4)
1	3 (42,9)	4 (18,2)	13 (11,6)	17 (12,9)	17 (12,7)
2	2 (28,6)	0	9 (8,0)	9 (6,8)	6 (6,7)
3	1 (14,3)	2 (9,1)	6 (5,4)	8 (6,1)	8 (6,0)
> 3	1 (14,3)	1 (4,5)	2 (1,8)	3 (2,3)	3 (2,2)

^a Kaikki HIV-negatiiviset potilaat, jotka saivat tutkimuslääkettä.

ITT: hoitoaiepopulaatio (intention to treat population), **mITT:** muokattu hoitoaiepopulaatio, **FVIII:** veren hyytymistekijä VIII

Liite 4. 270-201-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (46).

Inclusion criteria:

1. Males 18 years or older with established severe haemophilia A (endogenous FVIII level ≤1 IU/dL) as evidenced by their medical history.
2. Treated/exposed to FVIII concentrates or cryoprecipitate for a minimum of 150 exposure days (EDs).

3. Greater than or equal to 12 bleeding episodes for patients on on-demand FVIII replacement therapy over the previous 12 months. Does not apply to patients on prophylaxis.
4. No history of inhibitor, and results from a modified Nijmegen Bethesda assay of less than 0.6 Bethesda Units (BU) 2 consecutive occasions at least one week apart within the past 12 months.
5. Sexually active patients must be willing to use an acceptable method of contraception.

Exclusion Criteria:

1. Detectable pre-existing immunity to the AAV5 capsid as measured by AAV5 transduction inhibition or AAV5 total antibodies.
2. Any evidence of immunosuppressive disorder or active chronic infection including hepatitis B, hepatitis C, HIV.
3. Significant liver dysfunction as defined by abnormal elevation of liver function tests, or for patients who have undergone liver imaging or biopsy and found to have evidence of grade 3 or higher fibrosis.
4. Evidence of any bleeding disorder not related to haemophilia A.
5. Treatment with any investigational product within 30 days prior to the end of the screening period, or any previous exposure to any gene transfer therapy.
6. Any disease or condition that per the physician's discretion would prevent the patient from fully complying with the requirements of the study including possible corticosteroid treatment outlined in the protocol. The physician may exclude patients unwilling or unable to agree on not using alcohol for the 16-week period following the viral infusion.

Liite 5. Vähintään 10 % potilaista ilmenevät haittatapahtumat (1).

Haittatapahtuma	GENEr8-1 (n = 134)	270-201 (n =15) ^a
	n (%)	n (%)
ALAT-arvon kohoaminen	119 (88,8)	13 (86,7)
Päänsärky	55 (41,0)	8 (53,3)
Nivelsärky	53 (39,6)	11 (73,3)
Pahoinvointi	51 (38,1)	3 (20,0)
ASAT-arvon kohoaminen	47 (35,1)	9 (60,0)
Väsytys	40 (29,9)	6 (40,0)
Akne	36 (26,9)	3 (20,0)
Ylähengitystietulehdus	33 (24,6)	6 (40,0)
Kuume	31 (23,1)	3 (20,0)
Nenänielun tulehdus	29 (21,6)	10 (66,7)
Ripuli	28 (20,9)	6 (40,0)
Unettomuus	27 (20,1)	5 (33,3)
Selkäkipu	25 (18,7)	6 (40,0)
Yskä	24 (17,9)	6 (40,0)
Suunielukipu	24 (17,9)	4 (26,7)

Haittatapahtuma	GENEr8-1 (n = 134)	270-201 (n =15) ^a
	n (%)	n (%)
Painon nousu	22 (16,4)	2 (13,3)
Oksentelu	21 (15,7)	3 (20,0)
CPK-arvon kohoaminen	17 (12,7)	2 (13,3)
Lihassärky	17 (12,7)	2 (13,3)
Cushingoidi	16 (11,9)	1 (6,7)
Kohonnut verenpaine	16 (11,9)	1 (6,7)
Raajakipu	16 (11,9)	5 (33,3)

ALAT: alaniiniaminotransferaasi, **ASAT:** aspartaattiainotransferaasi, **CPK:** kreatiiniinikaasi

^a Tutkimuksen 270-201 tuloksissa mukana myös muun kuin suositusannoksen saaneet.

Liite 6. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät BMN 270-hoitoa vaikean A-hemofilian hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 15.8.2023. Hakutermit: "Valoctocogene Roxaparvovec" OR "BMN 270".

Hakutuloksia löytyi viisi kappaletta, joista kaikki otettiin lähempään tarkasteluun.

Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT04323098 Tutkimus 270-303	Aikuiset miehet, joilla on vaikea A-hemofilia, mutta ei ole todettu FVIII- tai AAV5-vasta-aineita ja jotka ovat saaneet säännöllistä FVIII-korvaushoitoa.	Yksihaarainen tutkimus: <ul style="list-style-type: none"> BMN 270 (6 x10¹³ vg/kg) yhdessä kortikosteroidihoidon kanssa 	22	Muutos FVIII-aktiivisuustasossa BMN 270-infusion ja kortikosteroidihoidon jälkeen mitattuna	01/2027
NCT04684940 Tutkimus 270-205	Aikuiset miehet, joilla on vaikea A-hemofilia, ja joilla <ol style="list-style-type: none"> on aktiivisia FVIII-vasta-aineita. on aiemmin todettu FVIII-vasta-aineita. 	Yksihaarainen tutkimus: <ul style="list-style-type: none"> BMN 270 (6 x10¹³ vg/kg) 	20	Hoitoon liittyvien haittatapahtumien määrä potilailla	02/2029
NCT03392974 Tutkimus 270-302	Aikuiset miehet, joilla on vaikea A-hemofilia, mutta ei ole todettu FVIII- tai AAV5-vasta-aineita	Yksihaarainen tutkimus: <ul style="list-style-type: none"> BMN 270 (4 x10¹³ vg/kg) 	1	Muutos FVIII-aktiivisuustasossa BMN 270-infusion jälkeen	5/2023

Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päätty ensisij. tulosmuuttujan osalta
	ja jotka ovat saaneet säännöllistä FVIII-korvaushoitoa.				
NCT03520712 Tutkimus 270-203	Aikuiset miehet, joilla on vaikea A-hemofilia, ja joilla on todettu AAV5-vasta-aineita.	Yksihaarainen tutkimus: <ul style="list-style-type: none"> BMN 270 (6 ×10¹³ vg/kg) 	10	BMN 270-infuusion turvallisuus potilailla, joilla on AAV5-vasta-aineita.	11/2027
NCT05768386 Tutkimus 270-401	Tutkimukseen voivat osallistua kaikki potilaat, jotka ovat osallistuneet aiempaan BMN 270-tutkimuksiin.	Prospektiivinen kohorttitutkimus	172	Haittatapahtumien, vakavien haittatapahtumien ja erityisen mielenkiinnon kohteena olevien haittatapahtumien ilmeneminen	1/2040

FVIII: veren hyytymistekijä VIII, **AAV5:** lääkeainetta kuljettava adenovirusvektori (adeno-associated virus serotype 5)

Liite 7. Taloudellisessa mallissa käytettyjen haittatapahtumien todennäköisyydet.

Haittatapahtuma	Osuus potilaista				Kesto, päiviä	Disutiliteetti (lähde)
	BMN 270	SHLpro	EHLpro	Emisitsumabi		
ALAT-arvon kohoaminen	■	0.0%	0.0%	0.0%	28,00 ^a	-0,065 ^c
ASAT-arvon kohoaminen	■	0.0%	0.0%	0.0%	28,00 ^a	-0,065 ^c
CPK-arvon kohoaminen	■	0.0%	0.0%	0.0%	28,00 ^a	-0,065 ^c
Gastroenteriitti	■	0.0%	0.0%	0.0%	28,00 ^a	-0,103 ^d
Influenssa	■	0.0%	0.0%	6.0%	28,00 ^a	-0,478 (47)
Ripuli	■	0.0%	0.0%	0.0%	19,46 ^b	-0,103 (48)
Kohonnut verenpaine	■	0.0%	0.0%	0.0%	28,00 ^b	-0,0765 (49)
Pistoskohdan reaktio	■	0.0%	0.0%	25.3%	28,00 ^a	-0,004 (50)
Ylähengitystietulehdus	■	0.0%	0.0%	10.7%	28,00 ^a	-0,150 (51)
Nenänielun tulehdus	■	0.0%	0.0%	12.0%	28,00 ^a	-0,065 (52)
Nivelkipu	■	0.0%	0.0%	18.7%	28,00 ^a	-0,065 ^c
Päänsärky	■	0.0%	0.0%	10.7%	28,00 ^a	-0,140 (53)

SHLpro: FVIII-korvaushoito standardilla puoliintumisajalla, **EHLpro:** FVIII-korvaushoito pidennetyllä puoliintumisajalla, **ALAT:** alaniiniaminotransferaasi, **ASAT:** aspartaattiaminotransferaasi, **CPK:** kreatiinikinaasi

^a Oletettu vastaavan kohonnutta verenpainetta.

^b Lähteenä NICE:n (National Institute for Health and Care Excellence) raportoima (TA581) nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon ja sunitinibin keskiarvo.

^c Oletettu vastaavan nenänielun tulehdusta.

^d Oletettu vastaavan ripulia.

Liite 8. Myyntiluvan haltijan CHESS-tutkimuksesta johtamat utiliteettiarvot eri ongelmaniveltiloille.

	Ongelmanivelten määrä				
	0	1	2	3	4
N	■	■	■	■	■
EQ-5D-3L utiliteetti	■	■	■	■	■

Liite 9. Hoidon vaikutusten keston arvioinnissa käytettyjen mallien estimaatteja.

Liitetaulukko 9a. Parametriestimaatit FVIII-aktiivisuustasoa mallintavalle sekamallille.

Kiinteät vaikutukset	Parametri	Tyypillinen arvo	Keskivirhe (SE)	Alempi 2,5	Ylempi 97,5	
		Leikkauspiste	3,29	4,67	2,98	3,59
	Kulma	-0,00603	21,1	-0,00852	-0,00352	
Satunnaiset vaikutukset	Ryhmät	Nimi	Varianssi	Keskijakauma (SD)	Korrelaatio	
		SUBJID	(Leikkauspiste)	1,839	1,36	
			Aika (viikko)	0,0007371	0,00859	-0,78
		Residuaali		0,0767	0,277	

Liitetaulukko 9b. Säännöllisen A-hemofiliahoidon pariin palaamista ekstrapoloivien mallien diagnostiikkaa.

	N	Vapausaste (df)	AIC	BIC
Yleistetty gamma	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■
Eksponentiaalinen	■	■	■	■
Lognormaali	■	■	■	■
Log-logistinen	■	■	■	■

AIC: Akaiken informaatiokriteeri, **BIC:** bayesilainen informaatiokriteeri

Liite 10. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyyssissä käytettyjä kustannuksia.

Liitetaulukko 10a. Vertailuhoitojen lääkekustannukset.

	SHLpro	EHLpro	Emisitsumabi
Potilaan paino, keskiarvo	77,5 kg	77,5 kg	77,5 kg
Annostelukertojen määrä/sykli	11,2	8,0	4,0
Annosmäärä/annostelukerta	30 IU/kg	45 IU/kg	1,5 mg/kg ^a
Keskimääräinen kokonaisannos sykliä kohden	26 040 IU	27 900 IU	465 mg

	SHLpro	EHLpro	Emisitsumabi
Paketin tukkuhinta	557,71 €	582,00 €	1 735,50 €
Paketin vahvuus	1000 IU	1000 IU	30 mg/1 mL
Kustannukset/sykli	14 523 €	16 238 €	26 900 €
Kustannukset/vuosi	189 444 €	211 816 €	350 904 €

SHLpro: FVIII-korvaushoito standardilla puoliintumisajalla, **EHLpro:** FVIII-korvaushoito pidennetyllä puoliintumisajalla

^a Ensimmäisellä syklillä 3 mg/kg.

Liitetaulukko 10b. Steroidihoidon kustannukset.

Steroidi-tyyppi	Potilaat, n (%) ^a	Annos päivässä	Annos 8 viikossa	Pakkaus-koko (hintaa)	Hoidon hinta	Kustannus/potilas ^b
Prednisoloni	67 (50,0 %)	2 viikkoa: 60 mg 3 viikkoa: 40 mg 1 viikko: 30 mg 1 viikko: 20 mg 1 viikko: 10 mg	2 100 mg	100x20 mg (10,43 €)	10,95 €	11,50 €
Takrolimuusi	24 (17,9 %)	16,72 mg	936 mg	50x5 mg (201,20 €)	753,55 €	283,42 €
Mykofenolaatti	13 (9,7 %)	2 500 mg	140 000 mg	50x500 mg (30,30 €)	169,68 €	34,57 €
Metyyliprednisoloni	7 (5,2 %)	750 mg	42 000 mg	20x32 mg (12,55 €)	823,59 €	90,35 €
Budesonidi	6 (4,5 %)	9 mg	504 mg	100x3 mg (44,25 €)	74,34 €	6,99 €
Yhteensä						426,83 €

^a Perustuu GENE8-1-tutkimuksen steroidien käyttömääriin.

^b Olettamuksena kustannuksissa on, että hoitajaksoja on kaikilla steroidityypeillä 2,1.

Liitetaulukko 10c. Seurantakäyntien tiheys ja kustannukset.

Seuranta-aika	Seurantakäynnit					
	Seurantakäyntien tiheys			Kustannus/sykli		
	BMN 270	SHLpro/EHLpro	Emisitsumabi	BMN 270	SHLpro/EHLpro	Emisitsumabi
0–16 viikkoa	Viikon välein	Vuoden välein	Viikon välein	1 380	27	1 380
17–24 viikkoa	Viikon välein	Vuoden välein	Neljän viikon välein	1 380	27	345
25–52 viikkoa	Viikon välein (2 viikkoa), sitten kahden viikon välein	Vuoden välein	Kahdeksan viikon välein	739	27	173
2. vuosi	Kolmen kuukauden välein	Vuoden välein	Kolmen kuukauden välein	106	27	106
3. vuosi	Vuoden välein	Vuoden välein	Vuoden välein	27	27	27

SHLpro: FVIII-korvaushoito standardilla puoliintumisajalla, **EHLpro:** FVIII-korvaushoito pidennetyllä puoliintumisajalla

Liitetaulukko 10d. BMN 270-hoidon laboratorio(seuranta)käyntien tiheys ja kustannukset.

Seuranta-aika	Laboratoriotesti(t)	Kustannus/käynti	Tiheys	Kustannus/sykli
1–26 viikkoa	FVIII-analyysi, HCV-testi	14,00 €	Viikon välein	56,00 €
27–52 viikkoa	FVIII-analyysi, HCV-testi	14,00 €	Kahden viikon välein	28,00 €
2. vuosi	FVIII-analyysi	9,00 €	Kolmen kuukauden välein	2,77 €
3. vuosi	FVIII-analyysi	9,00 €	Vuoden välein	0,69 €

FVIII: hyytymistekijä VIII, **HCV:** hepatiitti C virus

Liitetaulukko 10e. Nivelleikkauksen todennäköisyys ja kustannukset eri ongelmaniveltiloille.

Nivelleikkaus	Ongelmanivelten määrä				
	0	1	2	3	4+
Todennäköisyys/sykli	0,0 %	1,7 %	3,5 %	7,0 %	13,9 %
Kustannus/sykli	0	133 €	267 €	534 €	1 067 €

Liitetaulukko 10f. Yhteiskunnallisen tuottavuuden menetykset eri ongelmaniveltiloille.

	Ongelmanivelten määrä				
	0	1	2	3	4+
Työllisyysprosentti					
Ensisij. säännöllinen hoito	47,0%	7,0%	1,0%	0,00%	0,00%
Toissij. säännöllinen hoito	75,0%	21,0%	2,0%	0,00%	0,00%
Säännöllinen hoito ^a	54,2%	14,3%	1,6%	0,00%	0,00%
WPAI-tulokset					
Ensisij. säännöllinen hoito	21,0%	23,1%	25,2%	27,3%	29,4%
Toissij. säännöllinen hoito	31,7%	33,9%	36,0%	38,1	40,2%
Säännöllinen hoito ^a	23,7%	28,7%	31,3%	35,0%	40,2%
Vuosittainen tuottavuuden menetys säännöllistä hoitoa saavilla A-hemofiliapotilailla					
Säännöllinen hoito	18 134 €	28 997 €	32 180 €	32 556 €	32 556 €

WPAI: The Work Productivity and Activity Impairment -kysely

^a Painotettu keskiarvo laskettu CHESSTutkimuksen suhteellisten potilasmäärien perusteella.

Liite 11. Yhteenvedo kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista yhteiskunnan näkökulmasta huomioiden myös epäsuorat kustannukset. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

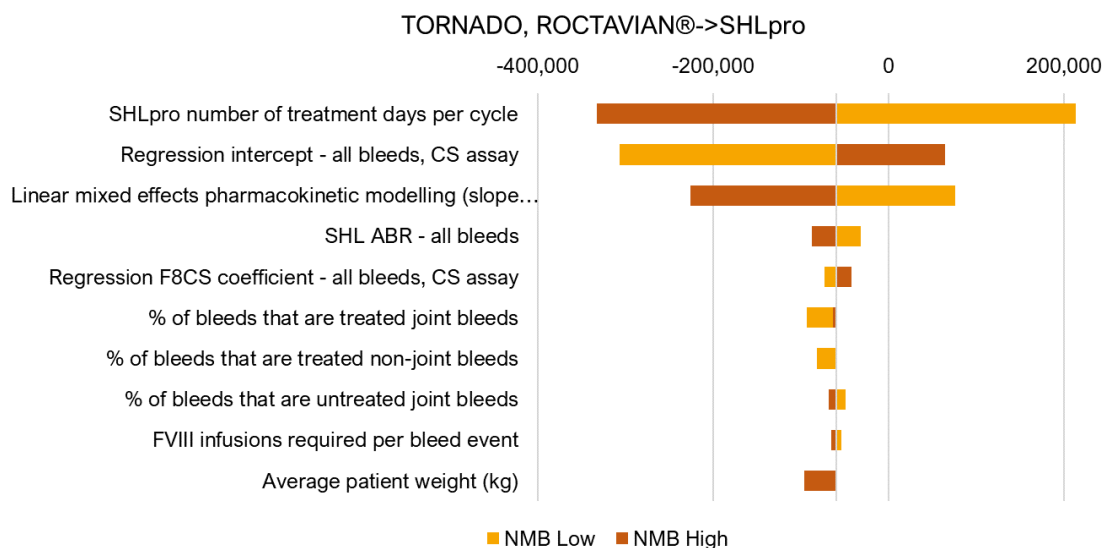
	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
BMN 270 vs. SHLpro							
BMN 270 ^a	29,18	14,84	4 252 939	-	-	-	-
SHLpro	29,18	14,55	4 328 998	0,00	0,29	-76 059	BMN 270 dominoi
BMN 270 vs. EHLpro							
BMN 270 ^a	29,18	14,86	4 463 112	-	-	-	-
EHLpro	29,18	14,59	4 749 075	0,00	0,27	-285 953	BMN 270 dominoi
BMN 270 vs. emisitsumabi							
BMN 270 ^a	29,18	14,88	5 824 303	-	-	-	-
Emisitsumabi	29,18	14,63	7 504 653	0,00	0,25	-1 680 350	BMN 270 dominoi

LY: elinvuodet (life years), **QALY:** laatu painotetut elinvuodet (quality-adjusted life year), **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental costeffectiveness ratio), **SHLpro:** FVIII-korvaushoito standardilla puoliintumisajalla, **EHLpro:** FVIII-korvaushoito pidennetyllä puoliintumisajalla

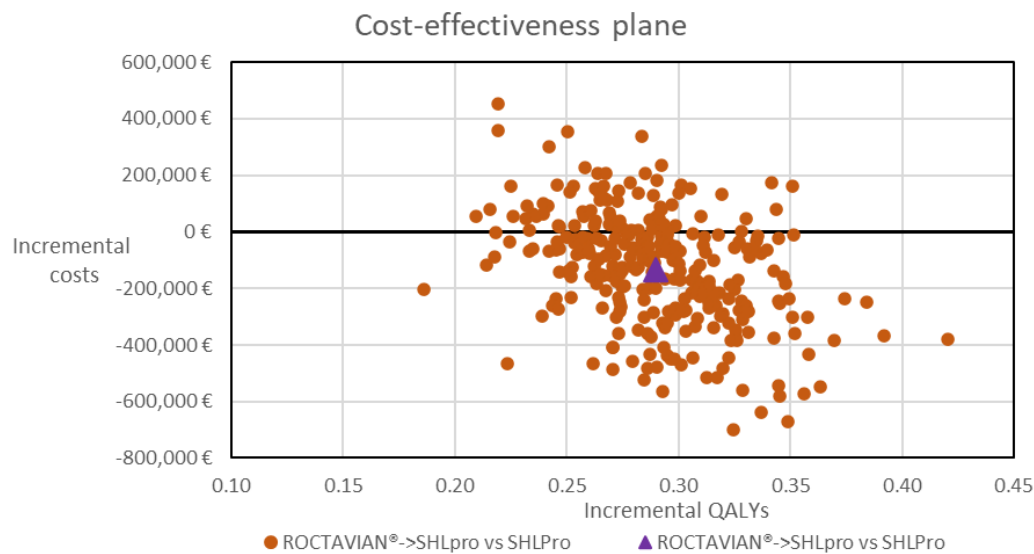
^a BMN 270-hoidon vaikutuksen päätyttyä potilaat siirtyvät vertailtavan hoidon piiriin.

Liite 12. Myyntiluvan haltijan herkkyy- ja skenaarioanalyysien tuloksia BMN 270- ja SHLprohoitojen vertailussa. Lähde: Myyntiluvan haltijan toimittamat aineistot.

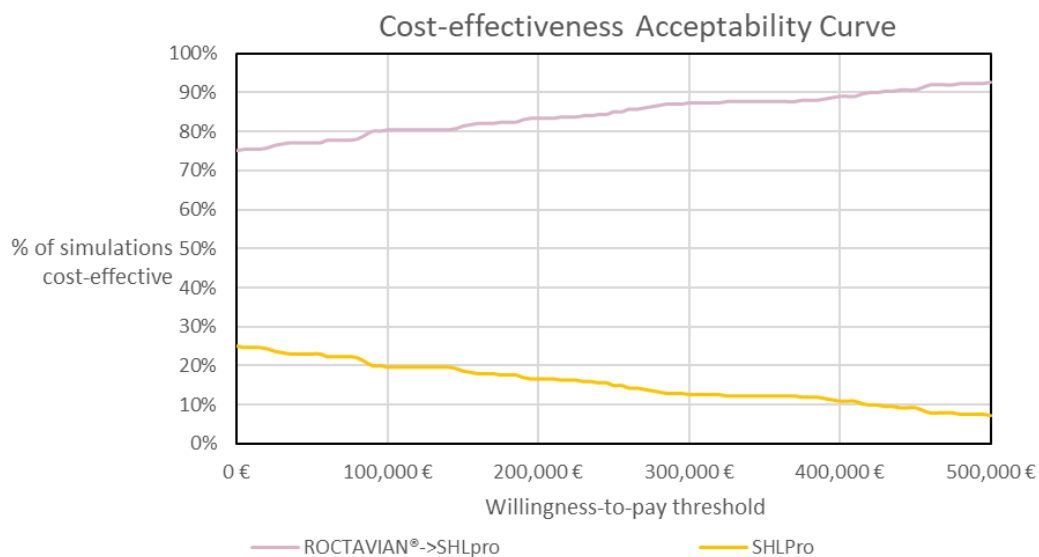
Liitekuvio 12a. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyyanalyysin tuloksia.



Liitekuvio 12b. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.



Liitekuvio 12c. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrällä.



Liitetaulukko 12d. Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset.

Skenaario	Tarkennus	Inkrementaalinen kustannus (€)	Inkrementaalinen QALY	ICER
Perusanalyysi ^a	Ilman epäsuoria kustannuksia	-69 140	0,29	Dominoiva
	Epäsuorat kustannukset mukana	-76 059	0,29	Dominoiva
Säännölliseen vertailuhoitoon palaamisen mallinnuksessa käytetty	Lognormaali	-367 428	0,32	Dominoiva
	Log-logistinen	-172 737	0,30	Dominoiva
	Gompertz	87 525	0,26	332 084

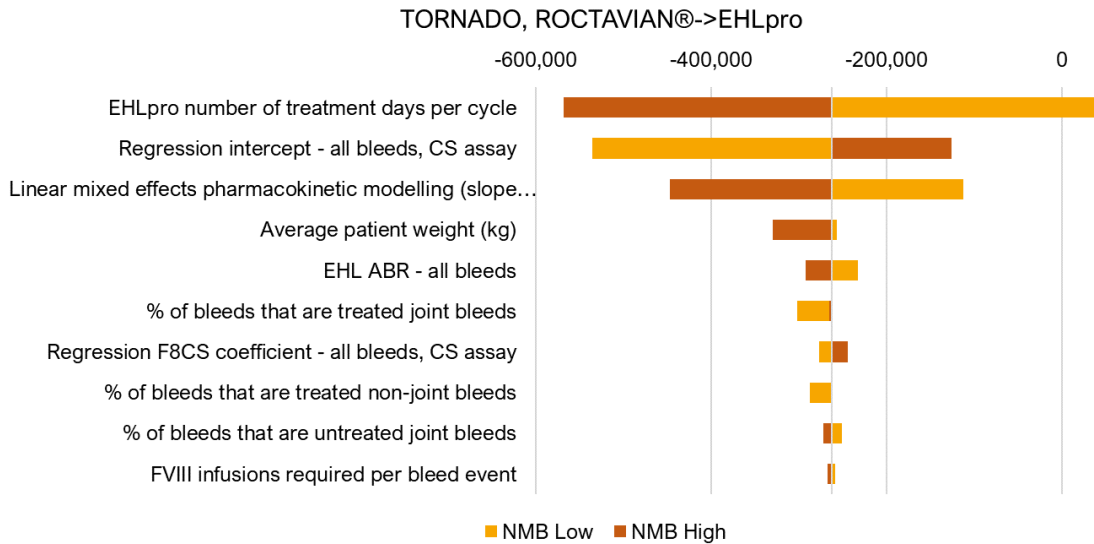
Skenaario	Tarkennus	Inkrementaalinen kustannus (€)	Inkrementaalinen QALY	ICER
jakauma, GENER8-1-tutkimuksen potilaat	Yleistetty gamma	40 603	0,27	150 527
	Eksponentiaalinen	-981 375	0,40	Dominoiva
Säännölliseen vertailuhoitoon palaamisen mallinnuksessa käytetty jakauma, GENER8-1- ja 270-201-tutkimuksen soveltuvat potilaat	Weibull	-184 868	0,30	Dominoiva
	Lognormaali	-532 684	0,35	Dominoiva
	Log-logistinen	-355 269	0,32	Dominoiva
	Gompertz	-66 131	0,28	Dominoiva
	Yleistetty gamma	-615 668	0,36	Dominoiva
	Eksponentiaalinen	-1 050 035	0,41	Dominoiva
Aikahorisontti	10 vuotta	440 508	0,21	2 065 258
	50 vuotta	-175 795	0,30	Dominoiva
Diskonttokorko	0 %	-516 530	0,35	Dominoiva
	5 %	190 895	0,25	768 646
Kuolleisuus	Sairauteen liittyvä kuolleisuus	12 468	0,27	45 668
BMN 270-hoidon elämänlaadun korotus	Ei korotusta	-31 754	0,07	Dominoiva
	Puolitettu korotus	-31 754	0,17	Dominoiva
	Emisitsumabia vastaava	-	-	-
Verenvuotojen oletukset	Kaikki vuodot hoidetaan	86 876	0,28	313 494
	Mitään vuotoja ei hoideta	-1 916 471	0,49	Dominoiva
	Kaikki vuodot nivelvuotoja	-27 732	0,28	Dominoiva
Monitilamalli	Ongelmanivelten määrä huomioitu	-35 541	0,42	Dominoiva

QALY: laatupainotetut elinvuodet (quality-adjusted life year), **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental costeffectiveness ratio)

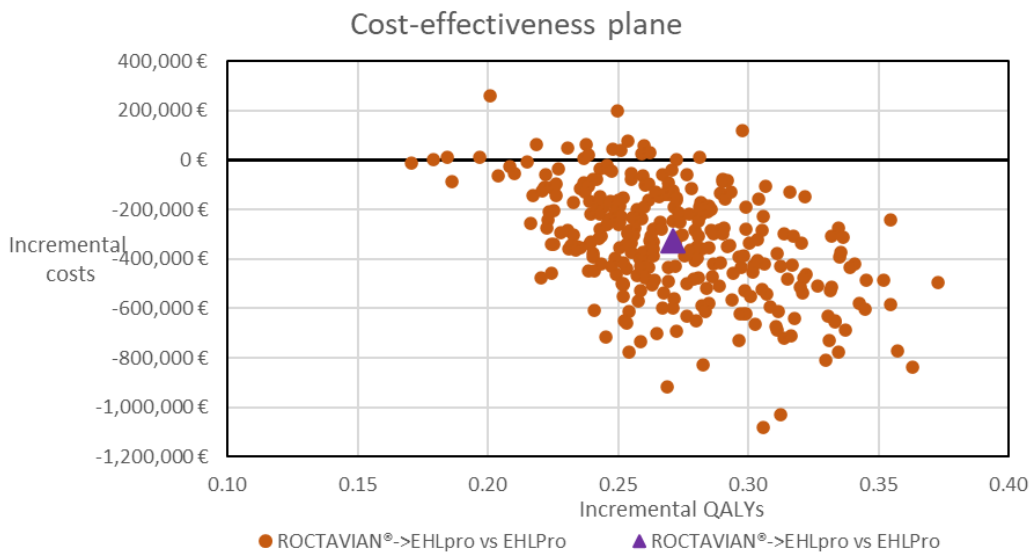
^a Perusanalyysin tulokset perustuvat eri simulaatioajoon kuin esitetyt skenaariotulokset.

Liite 13. Myyntiluvan haltijan herkkyys- ja skenaarioanalyysien tuloksia BMN 270- ja EHLpro- hoitojen vertailussa. Lähde: Myyntiluvan haltijan toimittamat aineistot.

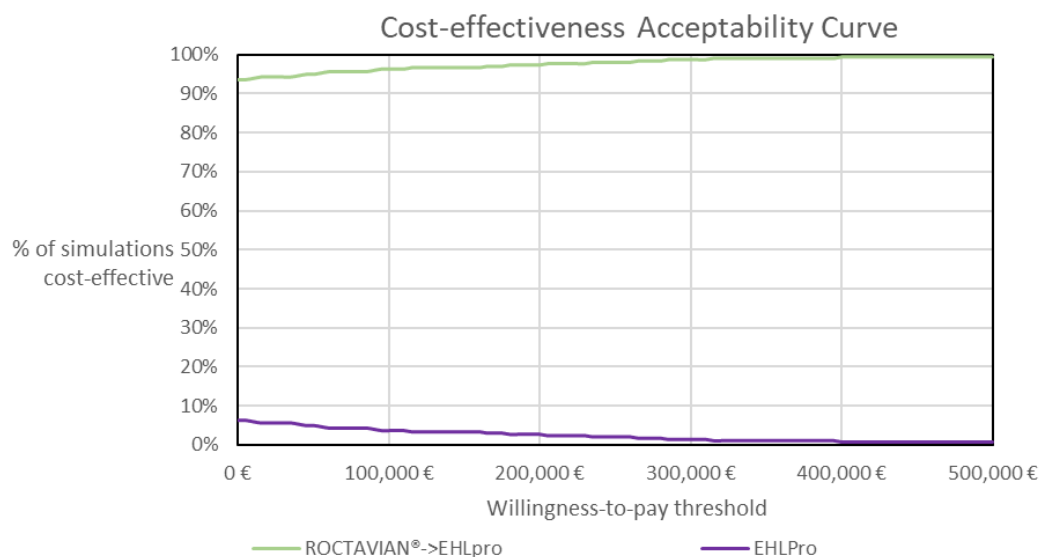
Liitekuvio 13a. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyysanalyysin tuloksia.



Liitekuvio 13b. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.



Liitekuvio 13c. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyysoanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrällä.



Liitetaulukko 13d. Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset.

Skenaario	Tarkennus	Inkrementaalinen kustannus (€)	Inkrementaalinen QALY	ICER
Perusanalyysi ^a	Ilman epäsuoria kustannuksia	-279 034	0,27	Dominoiva
	Epäsuorat kustannukset mukana	-285 953	0,27	Dominoiva
Säännölliseen vertailuhoitoon palaamisen mallinnuksessa käytetty jakauma, GENE8-1-tutkimuksen potilaat	Lognormaali	-609 178	0,30	Dominoiva
	Log-logistinen	-392 999	0,28	Dominoiva
	Gompertz	-104 150	0,25	Dominoiva
	Yleistetty gamma	-156 205	0,25	Dominoiva
	Ekspontiaalinen	-1 290 872	0,38	Dominoiva
Säännölliseen vertailuhoitoon palaamisen mallinnuksessa käytetty jakauma, GENE8-1- ja 270-201-tutkimuksen soveltuvat potilaat	Weibull	-406 493	0,28	Dominoiva
	Lognormaali	-792 647	0,32	Dominoiva
	Log-logistinen	-595 677	0,30	Dominoiva
	Gompertz	-274 724	0,27	Dominoiva
	Yleistetty gamma	-884 793	0,33	Dominoiva
	Ekspontiaalinen	-1 367 122	0,39	Dominoiva
Aikahorisontti	10 vuotta	286 864	0,20	1 436 504
	50 vuotta	-396 314	0,28	Dominoiva
Diskonttokorko	0 %	-774 003	0,32	Dominoiva
	5 %	10 333	0,23	44 467
Kuolleisuus	Sairauteen liittyvä kuolleisuus	-187 570	0,26	Dominoiva
	Ei korotusta	-236 553	0,05	Dominoiva

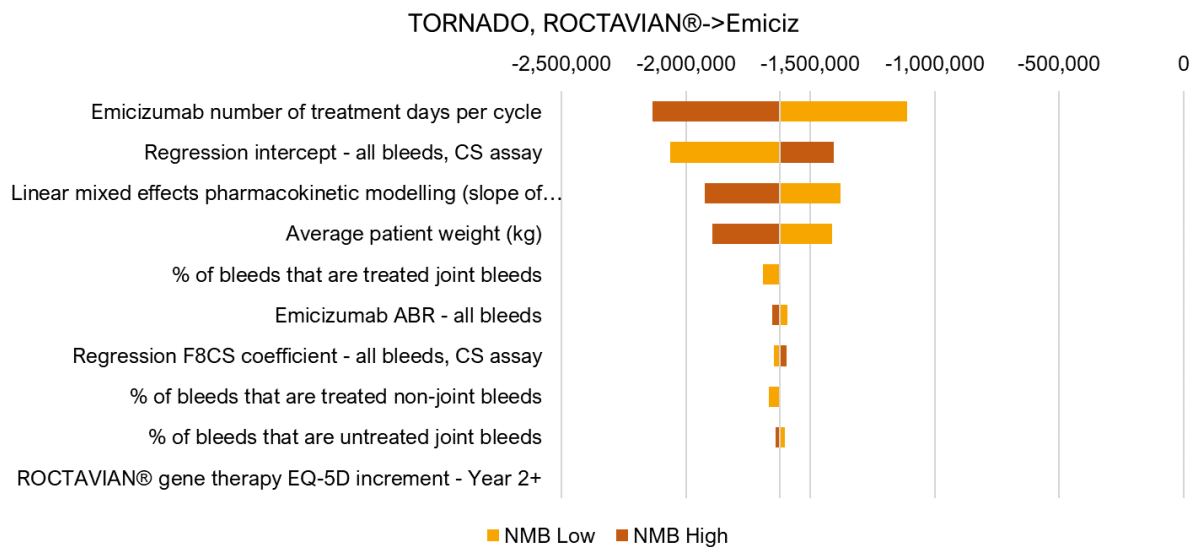
Skenaario	Tarkennus	Inkrementaalinen kustannus (€)	Inkrementaalinen QALY	ICER
BMN 270-hoidon elämänlaadun korotus	Puolitettu korotus	-236 553	0,15	Dominoiva
	Emisitsumabia vastaava	-	-	-
Verenvuotojen oletukset	Kaikki vuodot hoidetaan	-94 730	0,26	Dominoiva
	Mitään vuotoja ei hoideta	-2 358 384	0,47	Dominoiva
	Kaikki vuodot nivelvuotoja	-232 070	0,26	Dominoiva
Monitilamalli	Ongelmanivelten määrä huomioitu	-240 340	0,40	Dominoiva

QALY: laatupainotetut elinvuodet (quality-adjusted life year), **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental costeffectiveness ratio)

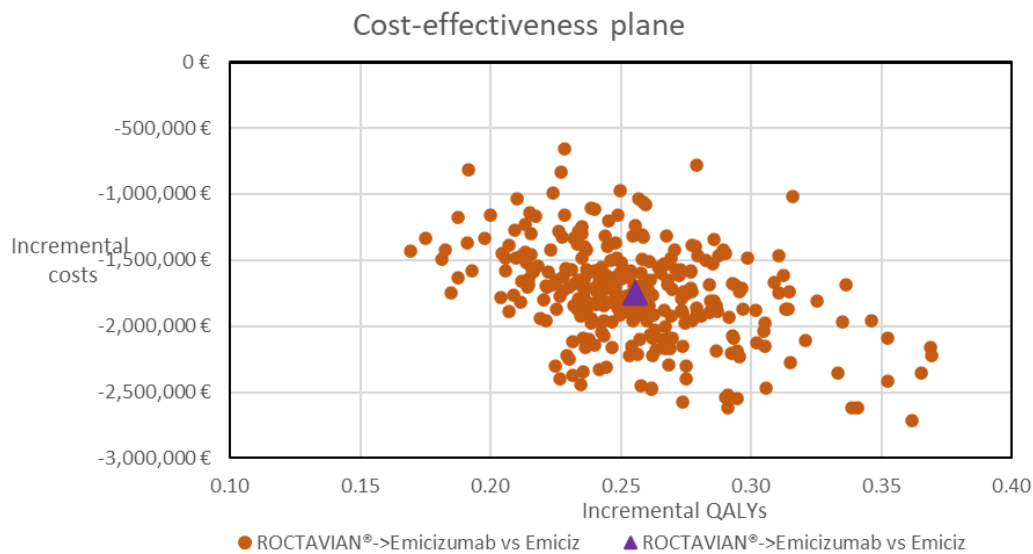
^a Perusanalyysin tulokset perustuvat eri simulaatiojoihin kuin esitetyt skenaariotulokset.

Liite 14. Myyntiluvan haltijan herkkyys- ja skenaarioanalyysien tuloksia BMN 270- ja emisitsumabihoitojen vertailussa. Lähde: Myyntiluvan haltijan toimittamat aineistot.

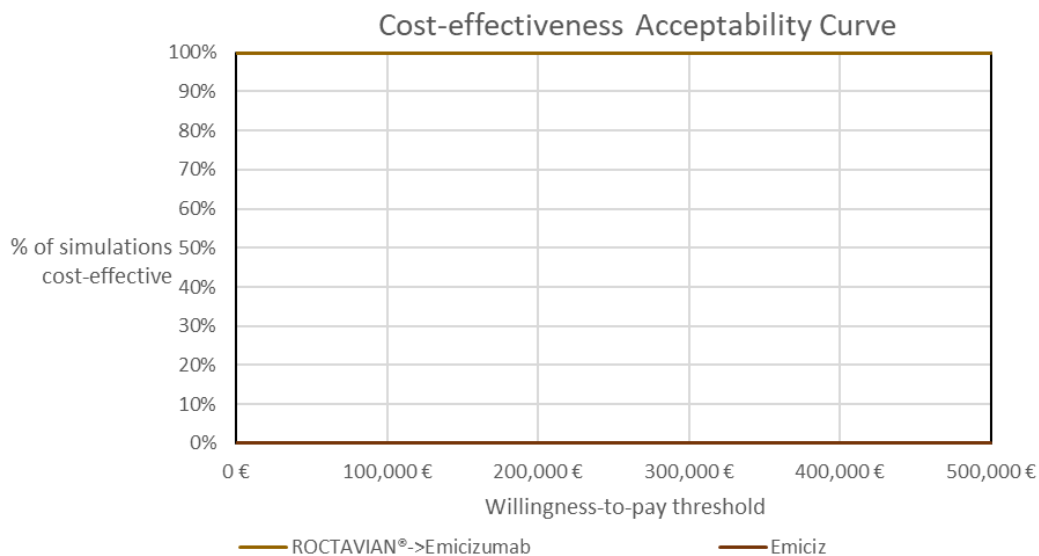
Liitekuvio 14a. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyysanalyysin tuloksia.



Liitekuvio 14b. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.



Liitekuvio 14c. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrällä.



Liitetaulukko 14d. Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset.

Skenaario	Tarkennus	Inkrementaalinen kustannus (€)	Inkrementaalinen QALY	ICER
Perusanalyysi ^a	Ilman epäsuoria kustannuksia	-1 673 431	0,25	Dominoiva
	Epäsuorat kustannukset mukana	-1 680 350	0,25	Dominoiva
Säännölliseen vertailuhoitoon palaamisen mallinnuksessa käytetty	Lognormaali	-2 209 876	0,28	Dominoiva
	Log-logistinen	-1 854 540	0,26	Dominoiva
	Gompertz	-1 380 555	0,23	Dominoiva

Skenaario	Tarkennus	Inkrementaalinen kustannus (€)	Inkrementaalinen QALY	ICER
jakauma, GENER8-1-tutkimuksen potilaat	Yleistetty gamma	-1 465 853	0,24	Dominoiva
	Eksponentiaalinen	-3 330 308	0,35	Dominoiva
Säännölliseen vertailuhoitoon palaamisen mallinnuksessa käytetty jakauma, GENER8-1- ja 270-201-tutkimuksen soveltuvat potilaat	Weibull	-1 876 861	0,26	Dominoiva
	Lognormaali	-2 511 295	0,30	Dominoiva
	Log-logistinen	-2 187 692	0,28	Dominoiva
	Gompertz	-1 660 692	0,25	Dominoiva
	Yleistetty gamma	-2 662 779	0,31	Dominoiva
	Eksponentiaalinen	-3 455 710	0,36	Dominoiva
Aikahorisontti	10 vuotta	-743 246	0,19	Dominoiva
	50 vuotta	-1 859 519	0,26	Dominoiva
Diskonttokorko	0 %	-2 476 557	0,30	Dominoiva
	5 %	-1 194 081	0,22	Dominoiva
Kuolleisuusaste 2,69 ^b	Sairauteen liittyvä kuolleisuus	-1 518 130	0,24	Dominoiva
BMN 270-hoidon elämänlaadun korotus	Ei korotusta	-1 597 948	0,03	Dominoiva
	Puolitettu korotus	-1 597 948	0,14	Dominoiva
	Emisitsumabia vastaava	-1 597 948	0,04	Dominoiva
Verenvuotojen oletukset	Kaikki vuodot hoidetaan	-1 343 717	0,24	Dominoiva
	Mitään vuotoja ei hoideta	-5 140 865	0,45	Dominoiva
	Kaikki vuodot nivelvuotoja	-1 590 484	0,25	Dominoiva
Monitilamalli	Ongelmanivelten määrä huomioitu	-1 601 735	0,38	Dominoiva

QALY: laatupainotetut elinvuodet (quality-adjusted life year), **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental costeffectiveness ratio)

^a Perusanalyysin tulokset perustuvat eri simulaatioajoon kuin esitetyt skenaariotulokset.

^b Perustuu julkaisuun Darby yms. (2007) (54)

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. The letter "i" is stylized with a small pink horizontal bar above its dot.

ISBN 978-952-7299-58-6

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet
Finnish Medicines Agency