

# Etranakogeenidetsaparvoveekki (AMT-061) B-hemofilian hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ  
ARVIOI JA INFORMOI  
8/2023

## Etranakogeenidetsaparvov eekki (AMT-061) B- hemofilian hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi  
-julkaisusarja 8/2023

Julkaisuajankohta elokuu/2023  
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-  
ja kehittämiskeskus  
Fimea 2023

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 978-952-7299-54-8  
ISSN-L 1799-7135  
ISSN 1799-7143 (verkkajulkaisu)

## 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

## Kliininen asiantuntija

### Johanna Lähteenvuo

LT  
Yliääkäri  
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 kliinisten  
asiantuntijoiden kommentit arvioinnissa  
tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa.  
Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä  
vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

# Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	5
Resumé .....	7
Abstract .....	9
Lyhenteet .....	11
<b>1 Arvioinnin tavoite.....</b>	<b>12</b>
<b>2 Arvioitava hoito ja terveysongelma .....</b>	<b>13</b>
2.1 B-hemofilia .....	13
2.2 Hoitovaihtoehdot B-hemofilian hoidossa .....	14
2.3 Etranakogeenidetsaparvovekki (AMT-061) .....	14
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit .....	15
<b>3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus .....</b>	<b>16</b>
3.1 AMT-061:n vaikutuksia koskevat tutkimukset .....	16
3.1.1 HOPE-B-tutkimus (CT-AMT-061-02).....	17
3.1.2 CT-AMT-061-01-tutkimus.....	18
3.2 AMT-061-hoidon vaikutus lopputuloksiin .....	19
3.2.1 Verenvuotojen vuosittainen määrä .....	20
3.2.2 FIX-aktiivisuustasot.....	21
3.2.3 FIX-korvaushoidon käyttö ja käyttömäärät .....	22
3.2.4 Terveysteen liittyvä elämänlaatu .....	23
3.3 Alaryhmäanalyysit.....	23
3.4 Epäsuora vertailu .....	24
3.4.1 Epäsuoran vertailun menetelmät.....	24
3.4.2 Epäsuoran vertailun tulokset.....	25
3.4.3 Fimean kommentit epäsuoraan vertailuun .....	25
3.5 Turvallisuus.....	26
3.5.1 Haittatapahtumien esiintyvyys.....	27
3.6 Meneillään olevat tutkimukset .....	31
3.7 Pohdinta.....	31
<b>4 Kustannusvaikuttavuus.....</b>	<b>33</b>
4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät .....	33
4.1.1 Vertailuhoito.....	34
4.1.2 Mallin rakenne .....	34
4.1.3 Terveysvaikutukset .....	35
4.1.4 Mallissa huomioidut haittatapahtumat .....	36
4.1.5 Terveysteen liittyvä elämänlaatu .....	36
4.1.6 Hoidon vaikutuksen arvioitu kesto.....	36
4.1.7 Resurssien käyttö ja kustannukset.....	37
4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset .....	39
4.2.1 Perusanalyysin tulokset .....	39

4.2.2	Herkkyys- ja skenaarioanalyysit .....	40
4.3	Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista 40	
4.4	Fimean skenaarioanalyysit.....	41
4.5	Pohdinta.....	44
<b>5</b>	<b>Kustannukset ja budjettivaikutus .....</b>	<b>46</b>
5.1	Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät.....	46
5.2	Potilasmääräarvio .....	46
5.3	Potilaskohtaiset kustannukset .....	47
5.3.1	Myyntiluvan haltijan esittämät potilaskohtaiset kustannukset .....	47
5.3.1	Fimean laskelmat potilaskohtaisista kustannuksista.....	47
5.4	Budjettivaikutukset .....	48
5.4.1	Myyntiluvan haltijan esittämät budjettivaikutukset .....	48
5.4.2	Fimean laskelma budjettivaikutuksesta .....	48
5.5	Pohdinta.....	49
<b>6</b>	<b>Johtopäätökset .....</b>	<b>51</b>
	<b>Lähteet .....</b>	<b>53</b>
	<b>Liitteet .....</b>	<b>56</b>

# Tiivistelmä

**Hyvärinen A, Kotajärvi J, Nättinen J. Etranakogeenidetsaparvoveekki (AMT-061) B-hemofilian hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 8/2023. 69 s. ISBN 978-952-7299-54-8.**

**Avainsanat:** Hemofilia B, etranakogeenidetsaparvoveekki

B-hemofilia on synnynnäinen hyytymistekijä IX:n (FIX) toiminnan vajeesta tai täydellisestä puutoksesta aiheutuva verenvuototauti, joka altistaa siitä kärsivät potilaat spontaaneille ja pitkittyneille verenvuodoille. Juurisyy madaltuneelle FIX-aktiivisuustasolle verenkierrossa on vika F9-geenin sekvenssissä. B-hemofilian ei ole saatavilla parantavaa hoitoa, vaan sen aiheuttamia verenvuotoja pyritään ennaltaehkäisemään antamalla puuttuvaa hyytymistekijää suonensisäisenä FIX-korvaushoitona. Säännölliset infuusiot ovat tarpeellisia erityisesti vaikeissa tautimuodoissa, joissa FIX-aktiivisuustasot ovat hyvin matalat ( $\leq 5\%$ ).

Etranakogeenidetsaparvoveekki (AMT-061) on yhden kerran annosteltava geenihoidolääkevalmiste. Sen vaikutusmekanismi perustuu (AAV5-) virusvektoriin, joka sisältää kopioita FIX:ä valmistavasta F9-geenistä. AMT-061-hoidon B-hemofilian oireita lievittävien vaikutusten oletetaan kestävän vuosia, mutta tutkittua tietoa hoidon kestosta ja mahdollisista pitkäaikaisista haitoista ei ole vielä saatavilla. AMT-061:lle myönnettiin ehdollinen myyntilupa EU-alueelle helmikuussa 2023. Se on tarkoitettu vaikean ja kohtalaisen vaikean B-hemofilian hoitoon aikuisille, joilla ei todistetusti ole kehittynyt FIX-vasta-aineita.

Näyttö AMT-061:n tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin HOPE-B (CT-AMT-061-02) pivotaalitutkimukseen. Tutkimuksessa AMT-061-hoitoa annettiin 54:lle vaikeasta tai kohtalaisen vaikeasta B-hemofiasta kärsivälle aikuispotilaalle ja heitä on tarkoitettu seurata viiden vuoden ajan. Ensisijaisena lopputulosmuuttujana tutkimuksessa vertailtiin potilaiden kaikkien verenvuotojen vuosittaisia määriä AMT-061-hoitoa ennen ja sen jälkeen. Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat AMT-061-hoidon jälkeiset FIX-aktiivisuustasot, eksogeenisen FIX-korvaushoidon käyttö, spontaanien ja nivelvuotojen määrä, fyysinen aktiivisuus, terveyteen liittyvä elämänlaatu ja turvallisuus.

Verenvuototapahtumien havaittiin vähenevän noin neljäsosaan AMT-061-hoidon jälkeen (7–18 hoidon jälkeisten kuukausien aikana) verrattuna aikaan ennen AMT-061-annosta. Lisäksi sellaisten potilaiden määrä lisääntyi, jotka eivät kokeneet yhtään verenvuotoa vuoden aikana. Toissijaisilla lopputulosmuuttujilla saadut tulokset tukevat verenvuotojen määrässä havaittua laskua ja AMT-061-hoidon tehonäyttöä; endogeenisen FIX-aktiivisuustasojen havaittiin lisääntyneen AMT-061-hoidon jälkeisissä mittauksissa ja FIX-korvaushoitoja tarvittiin huomattavasti vähemmän. Vain kaksi tutkimukseen osallistunutta potilasta tarvitsi säännöllistä FIX-korvaushoitoa 24 kuukauden seurannan aikana. Huolimatta kliinisillä lopputulosmittareilla havaituista parannuksista, ei potilaiden kokemassa elämänlaadussa havaittu parannusta tai muutokset jäivät minimaalisiksi.

AMT-061-hoito oli kliinisissä kokeissa suhteellisen hyvin siedetty ja havaitut haittavaikutukset olivat pääosin lieviä. Maksaan liittyvät haitat ovat keskeisiä AMT-061-hoidossa. Ne vaativat hoidon jälkeistä seurantaa ja niillä voi olla vaikutusta turvallisuuden lisäksi tehon menetykseen ja kortikosteroidihoidon tarpeeseen.

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan epäsuoraan vertailuun ja kustannusvaikuttavuusmalliin. Näissä AMT-061-hoitoa verrataan Alprolix FIX-korvaushoitoon, joka on Suomessa tällä hetkellä yleisimmin käytössä oleva eksogeeninen FIX-korvaushoito B-hemofilian hoidossa. Mallinnuksesta on poistettu AMT-061-hoidon osalta ne potilaat, jotka eivät saavuttaneet odotettua hoitovastetta. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä AMT-061-hoidon kustannusvaikuttavuus mallinnetaan vertailuhoito Alprolixia paremmaksi lääkkeiden listahinnoin.

Kustannusvaikuttavuusanalyysin suurin epävarmuustekijä on AMT-061-hoidon vaikutuksen kesto, sillä suurin hyöty AMT-061-hoidosta muodostuu vuosien aikana säästyneistä FIX-korvaushoidon kuluista. Kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos nojaa olennaisesti siihen, että AMT-061-hoidon jälkeen potilaiden oletetaan pärjäävän hyvin pitkän aikaa ilman erittäin kallista säännöllistä FIX-korvaushoitoa. Myyntiluvan haltijan toimittamassa mallissa hoidon kestoa on arvioitu ekstrapoloinnin avulla 59 vuoden päähän AMT-061-hoidosta. Hoitovaikutuksen kestosta ei kuitenkaan toistaiseksi ole olemassa havaintoaineistoa kuin 2–3 vuodelta. Fimean toteuttamista skenaarioanalyysistä ilmenee selvästi, että jos oletettua hoitovaikutuksen kestoa tai mallin aikahorisonttia lyhennetään, on näillä muutoksilla epäsuotuisa vaikutus mallinnettuihin AMT-061-hoidon ICER-arvoihin. Analyysitulosten pohjalta vertailuhoito, eli Alprolix, muuttuu kustannusvaikuttavammaksi kuin AMT-061, kun aikahorisontiksi asetetaan [REDACTED]

Fimea pitää myyntiluvan haltijan arviota noin [REDACTED] säännöllistä FIX-korvaushoitoa saavasta aikuispotilaasta oikean suuntaisena perustuen Kelan lääkekorvauksineihin. Lisäksi myyntiluvan haltija arvioi, että näistä potilaista noin [REDACTED] olisi soveltuvia AMT-061-hoidolle. Myyntiluvan haltijan toimittama budjettivaikutusanalyysi perustui kustannusvaikuttavuusmallinnukseen sekä arvioon yhteensä [REDACTED] hoidettavasta potilaasta, kukin vuosina [REDACTED] AMT-061-hoidon suorat potilaskohtaiset kustannukset (2,8 miljoonaa €) ovat yli kymmenkertaiset FIX-korvaushoidon vuotuisiin kustannuksiin (noin 216 000 €/potilas/vuosi) [REDACTED]

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. Etranakogen dezaparvovec (AMT-061) vid behandling av hemofili B. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 8/2023. 69 s. ISBN 978-952-7299-54-8.**

**Nyckelord:** Hemofili B, etranakogen-dezaparvovec

Hemofili B är en medfödd blödningssjukdom som orsakas av bristande aktivitet eller fullständig avsaknad av koagulationsfaktor IX (FIX) och som innebär en benägenhet till spontana och långvariga blödningar. Grundorsaken till låga FIX-aktivitetsnivåer i blodomloppet är ett fel i F9-gensekvensen. Det finns ingen botande behandling för hemofili B, men man försöker förebygga de blödningar som sjukdomen orsakar genom intravenös FIX-ersättningsbehandling, då man tillför den koagulationsfaktor som saknas. Regelbundna infusioner behövs framför allt vid svåra former av sjukdomen med mycket låga FIX-aktivitetsnivåer ( $\leq 5\%$ ).

Etranakogen-dezaparvovec (AMT-061) är ett genterapiläkemedel som ges som en engångsdos. Dess verkningsmekanism grundar sig på (AAV5)-virusvektorn, som innehåller kopior av den F9-gen som svarar för produktionen av FIX. AMT-061-behandlingen förväntas lindra symtomen vid hemofili B i flera års tid, men det finns fortfarande inga vetenskapliga uppgifter om varaktigheten av behandlingen eller om eventuella långsiktiga biverkningar. AMT-061 fick villkorat försäljningstillstånd i EU i 2023. Det är avsett för behandling av svår och medelsvår hemofili B hos vuxna som påvisligen inte har utvecklat FIX-inhibitorer.

Beläggen för AMT-061-behandlingens säkerhet och effekt kommer huvudsakligen från den pivotala HOPE-B-studien (CT-AMT-061-02). I studien gavs AMT-061-behandlingen till 54 vuxna patienter med svår eller medelsvår hemofili B, med en uppföljningsperiod på fem år. Den primära utfallsvariabeln i studien var patienternas årliga blödningfrekvens, som jämfördes före och efter AMT-061-behandlingen. Sekundära utfallsvariabler var FIX-aktivitetsnivåerna efter AMT-061-behandlingen, användning av ersättningsbehandling med exogen FIX, antalet spontana blödningar och ledblödningar, fysisk aktivitet, hälsorelaterad livskvalitet och säkerhet.

Blödningsepisoderna konstaterades minska med cirka en fjärdedel efter AMT-061-behandling (under månad 7–18 efter behandling) jämfört med tidsperioden före AMT-061-dosen administrerades. Dessutom ökade andelen patienter som inte alls hade några blödningsepisoder under året. De sekundära utfallsvariablernas resultat stöder den observerade minskningen av antalet blödningar och AMT-061-behandlingens effektivitet; de endogena FIX-aktivitetsnivåerna konstaterades ha ökat i mätningarna efter behandlingen och behovet av FIX-ersättningsbehandling hade minskat betydligt. Endast två av de patienter som deltog i studien behövde regelbunden FIX-ersättningsbehandling under den 24 månader långa uppföljningen. Trots de förbättringar som de kliniska utfallsmåtten visade på observerades inga förbättringar, eller endast minimala förändringar, i patienternas upplevda livskvalitet.

AMT-061-behandlingen tolererades relativt väl i de kliniska prövningarna och de biverkningar som observerades var i huvudsak lindriga. Leverrelaterade biverkningar är centrala vid behandling med AMT-061. De kräver uppföljning efter behandlingen och kan inte bara

påverka säkerheten utan också leda till förlorad effekt och till att kortikosteroider behöver användas.

Utvärderingen av kostnadseffektiviteten utgår från en indirekt jämförelse och en kostnadseffektivitetsmodell som Fimea har fått av innehavaren av försäljningstillståndet. I dessa jämförs AMT-061-behandlingen med FIX-ersättningsbehandling med Alprolix, som i dagsläget är den ersättningsbehandling med exogen FIX för behandling av hemofili B som används mest i Finland. De patienter som inte uppvisade förväntat behandlingssvar på AMT-061 har uteslutits ur modelleringen. I grundscenariot som innehavaren av försäljningstillståndet tagit fram har AMT-061-behandlingen modellerats som mer kostnadseffektiv än jämförelsebehandlingen Alprolix baserat på listpriser för läkemedel.

Den största osäkerheten i kostnadseffektivitetsanalysen är att man inte vet hur varaktig effekten av AMT-061-behandlingen är, med tanke på att den största nyttan med AMT-061-behandlingen är att man under årens lopp sparar in på kostnaderna för FIX-ersättningsterapi. Resultatet av kostnadseffektivitetsanalysen utgår framför allt från att patienterna efter AMT-061-behandlingen förväntas klara sig en väldigt lång tid utan den mycket kostsamma, regelbundna FIX-ersättningsbehandlingen. I modellen från innehavaren av försäljningstillståndet har varaktigheten av behandlingen uppskattats med hjälp av extrapolering fram till 59 år efter AMT-061-behandlingen. I detta skede finns det dock inga observationsdata som visar hur länge behandlingseffekten varar utöver 2–3 år. I de scenarioanalyser som Fimea har genomfört framgår det tydligt att en förkortning av den förväntade varaktigheten av behandlingseffekten, eller en förkortning av modellens tidshorisont, inverkar negativt på de modellerade ICER-värdena för AMT-061-behandlingen. Enligt resultaten av analyserna är jämförelsebehandlingen Alprolix mer kostnadseffektiv än AMT-061 när tidshorisonten justeras till [REDACTED]

Innehavaren av försäljningstillståndet har uppskattat att cirka [REDACTED] vuxna patienter får regelbunden FIX-ersättningsbehandling. Fimea anser att denna uppskattning är i rätt riktning, på basis av FPA:s uppgifter om läkemedelsersättningar. Dessutom uppskattade innehavaren av försäljningstillståndet att cirka [REDACTED] av dessa patienter vore lämpade för AMT-061-behandling. Kostnadseffektivitetsanalysen från innehavaren av försäljningstillståndet byggde på en kostnadseffektivitetsmodellering och en uppskattning som gjordes för totalt [REDACTED] behandlade patienter, för vart och ett av åren [REDACTED] AMT-061-behandlingens direkta kostnader per patient (2,8 miljoner euro) är över tio gånger större än den årliga kostnaden för FIX-ersättningsbehandling (ca 216 000 €/patient/år) [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED].

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. Etranacogene dezaparovec (AMT-061) in the treatment of haemophilia B. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 8/2023. 69 p. ISBN 978-952-7299-54-8.**

**Keywords:** Haemophilia B, etranacogene dezaparovec

Haemophilia B is a congenital haemorrhagic disease caused by a functional deficiency or complete lack of coagulation factor IX (FIX), which predisposes affected patients to spontaneous and prolonged bleeding episodes. The root cause of the lowered level of FIX activity in the bloodstream is a defect in the sequence of the F9 gene. There is no curative treatment available for haemophilia B, but bleeding caused by the condition is prevented by giving the missing clotting factor as intravenous FIX replacement therapy. Regular infusions are necessary, especially in severe forms of the disease where FIX activity levels are very low ( $\leq 5\%$ ).

Etranacogene dezaparovec (AMT-061) is a single-dose gene therapy medicinal product. Its mechanism of action is based on the (AAV5) viral vector, which contains copies of the F9 gene that produces FIX. The symptom relieving effects of AMT-061 treatment in haemophilia B are expected to last for years, but research data on the duration of treatment and possible long-term adverse effects are not yet available. AMT-061 was granted a conditional marketing authorisation in the EU in February 2023. It is indicated for the treatment of severe and moderately severe haemophilia B in adults who have not developed inhibitors against FIX.

Evidence of the efficacy and safety of AMT-061 is mainly based on the HOPE-B (CT-AMT-061-02) pivotal study. In the study, AMT-061 was administered to 54 adult patients with severe to moderately severe haemophilia B and they are to be followed for five years. As the primary outcome variable, the study compared the patients' annual bleeding rates before and after AMT-061 treatment. Secondary outcome variables were FIX activity levels after AMT-061 treatment, use of exogenous FIX replacement therapy, spontaneous and joint bleeding rates, physical activity, health-related quality of life, and safety.

Bleeding events were observed to decrease to approximately one-fourth after AMT-061 treatment (between 7–18 months post-treatment) compared to the time before AMT-061 administration. In addition, the number of patients who experienced no bleeding events during the year increased. The results obtained with the secondary outcome variables support the observed decrease in the bleeding events and the effectiveness of the AMT-061 treatment; levels of endogenous FIX activity were found to be increased in measurements following AMT-061 treatment, and significantly less FIX replacement therapy was required. Only two patients in the study required regular FIX replacement therapy during the 24-month follow-up. Despite the improvements observed in the clinical outcome measures, the quality of life experienced by the patients did not improve or the changes remained minimal.

AMT-061 treatment was relatively well tolerated in clinical trials and the observed adverse effects were mostly mild. Liver-related harms are central to AMT-061 treatment. They require post-treatment follow-up and, in addition to safety, they may impact the loss of treatment efficacy and the need for corticosteroid treatment.

The cost-effectiveness assessment is based on an indirect comparison and cost-effectiveness model provided to Fimea by the marketing authorisation holder. In these, AMT-061 treatment is compared to Alprolix FIX replacement therapy, which is currently the most commonly used exogenous FIX replacement therapy in the treatment of haemophilia B in Finland. For AMT-061 treatment, patients who did not achieve the expected treatment response have been removed from the model. In the marketing authorisation holder's base case analysis, the cost-effectiveness of AMT-061 treatment is modelled as being better than the comparison treatment Alprolix given the drugs' listed prices.

The biggest factor of uncertainty in the cost-effectiveness analysis is the duration of the effect of AMT-061 treatment, as the biggest benefit from AMT-061 treatment is the accumulated FIX replacement treatment costs saved over the years. The result of the cost-effectiveness analysis is essentially based on the fact that after AMT-061 treatment, patients are expected to manage for a very long time without expensive regular FIX replacement therapy. In the model provided by the marketing authorisation holder, the duration of the treatment has been estimated by extrapolation to 59 years after the AMT-061 treatment. However, so far there is no observational data on the duration of the treatment effect other than two to three years. It is clear from the scenario analyses carried out by Fimea that if the assumed duration of the treatment effect or the time horizon of the model is shortened, these changes will have an unfavourable effect on the modelled ICER values of the AMT-061 treatment. Based on the analysis results, the comparison treatment, i.e. Alprolix, becomes more cost-effective than AMT-061 when the time horizon is set to [REDACTED]

Fimea considers the marketing authorisation holder's estimate of approximately [REDACTED] adult patients receiving regular FIX replacement therapy to be in the right direction based on Kela's drug reimbursement data. In addition, the marketing authorisation holder estimates that approximately [REDACTED] of these patients would be suitable for AMT-061 treatment. The budget impact analysis submitted by the marketing authorisation holder was based on cost-effectiveness modelling and an estimate of a total of [REDACTED] treated patients, each in years [REDACTED]. The direct patient-specific costs of AMT-061 treatment (EUR 2.8 million) are more than ten times the annual costs of FIX replacement treatment (approx. EUR 216,000/patient/year) [REDACTED].

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	Adenoassosioitu serotyypin 5 virus
ABR	Verenvuotojen vuosittainen määrä (annualized bleeding rate)
ALAT	Alaniiniaminotransferaasi
ASAT	Aspartaattiaminotransferaasi
BPI	Brief Pain Inventory
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EPAR	Euroopan lääkeviraston julkaisema julkinen arviointiraportti
EQ VAS	Visuaalinen elämänlaatukysely, jana asteikolla 0–100 (EQ Visual Analogue Scale)
EQ-5D-5L	Geneerinen elämänlaatumittari, sisältää 5 kysymykseen 5 vastausvaihtoehtoa sekä EQ VAS kysymyksen
FIX	Hyytymistekijä IX
HAL	Haemophilia Activities List
Hem-A-QoL	Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults
HJHS	Haemophilia Joint Health Score
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
iPAQ	International Physical Activity Questionnaire
LV	Luottamusväli
LYG	Saavutetut elinvuodet (life years gained)
MAIC	Kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
RR	Suhteellinen riski (rate ratio)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
TEAE	Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment emergent adverse event)
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

# 1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää etranakogeenidetsaparvoveekin (AMT-061) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia B-hemofilian hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

**Taulukko 1.** Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

<b>Väestö</b>	Vaikeaa tai kohtalaisen vaikeaa B-hemofiliaa sairastavat aikuispotilaat
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Etranakogeenidetsaparvovekki, AMT-061
<b>Vertailuhoito</b>	Hyytymistekijä IX:n (FIX) korvaushoito
<b>Lopputulokset</b>	Verenvuotojen vuosittainen määrä (annualized bleeding rate, ABR) FIX-aktiivisuustasot (IU/dl) Arvioitu hoitovaikutuksen kesto FIX-korvaushoidon käyttö ja käytetyt määrät (FIX-korvaushoidon lopettaminen pysyvästi) Nivelvuotojen määrä Elämänlaatu (Health-Related Quality of Life, HRQoL) Turvallisuus ja haittavaikutukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY, €/LY) Budjettivaikutus

## 2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

### 2.1 B-hemofilia

B-hemofilia on synnynnäinen verenvuototauti, joka johtuu hyytymistekijä IX:n (FIX) toiminnan vajeesta tai täydellisestä puutoksesta. FIX:n normaalia matalampi taso aiheuttaa alentuneen trombiinin tuotannon, joka puolestaan heikentää veren hyytymisprosessia, aiheuttaen verenvuotoherkkyyttä. Sairauden aiheuttavat erilaiset mutaatiot X-kromosomissa sijaitsevassa F9-geenissä ja on arvioitu, että noin 70 % tapauksista sairaus periytyy äidiltä ja lopuissa 30 %:ssa kyse on spontaanin mutaation aiheuttamasta sairaudesta. Koska B-hemofilia on X-kromosomaalinen ja resessiivinen sairaus, sen vakavia tautimuotoja sairastavat lähes yksinomaan miehet, kun taas naiset ovat pääsääntöisesti taudinkantajia.

B-hemofilia on harvinaissairaus ja on arvioitu, että 1:20 000 syntyneestä poikalapsesta sairastaa kyseistä tautia (1). Suomessa B-hemofiliata sairastavia on arvioiden mukaan noin ■ Vuonna 2022 39 yli 18-vuotiasta sai Kela-korvausta B-hemofilian hoitoon tarkoitetun FIX-korvausvalmisteen (ATC-ryhmä: B02BD04) käytöstä ja kyseisen hoidon kustannukset olivat yhteensä reilut 3,4 miljoonaa euroa (2).

B-hemofilia luokitellaan usein vaikeaan, kohtalaisen vaikeaan ja lievään muotoon (3), jotka on kuvattu tarkemmin **taulukossa 2**. FIX-aktiivisuustaso ei aina kuitenkaan vastaa täysin taudinkuvaa yksilökohtaisten erojen takia. Vaikeaa ja kohtalaisen vaikeaa B-hemofiliata sairastavilla tyypillisimmät oireet ovat toistuvat nivelvuodot, jotka koskevat erityisesti polvia, nilkkoja ja kyynärpäitä ja jotka altistavat nivelet tulehdukselle ja toistuessaan lopulta leikkausta vaativille nivelvaurioille. Vuotoja voi kuitenkin tapahtua myös muissa pehmytkudoksissa, kuten lihaksissa ja sisäelimissä, ja sairaus voi pahimmillaan altistaa henkeä uhkaaville vuotokomplikaatioille. Vaikeassa ja kohtalaisen vaikeassa B-hemofiliassa vuodot ovat usein spontaaneja, eli tapahtuvat ilman selvää verenvuodon aiheuttavaa syytä, kun taas lievässä B-hemofiliassa spontaanit vuodot ovat harvinaisia. (4)

**Taulukko 2.** B-hemofilian tautiluokitus.

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

## 2.2 Hoitovaihtoehdot B-hemofilian hoidossa

B-hemofiliaan ei ole saatavilla parantavaa hoitoa, vaan sen aiheuttamia vuotoja pyritään ennaltaehkäisemään antamalla puuttuvaa hyytymistekijää suonensisäisenä FIX-korvaushoitona, jonka annostelu toteutetaan yleisimmin kotihoitona. B-hemofilian hoito pyritään suunnittelemaan yksilöidysti; vaikeammissa tautimuodoissa säännölliset infuusiot ovat tarpeellisia, kun taas lievemmissä tapauksissa korvaushoitoa voidaan käyttää vasta tarpeen vaatiessa. Korvaushoitona annettu eksogeeninen hyytymistekijä ei pysy verenkierrossa pitkään, mutta nykyisten korvaushoitosten puoliintumisaikaa on saatu pidennettyä, jolloin hyytymistekijää tarvitsee infusoida potilaan tai omaisen toimesta vain joka toinen viikko aiemman usean viikoittaisen annostelun sijaan. Pidentyneestä puoliintumisajasta huolimatta eksogeeniset korvaushoidot johtavat kuitenkin FIX-aktiivisuustasojen vaihteluun annostelukertojen välillä ja hoitointervallien loppupuolen matalat FIX-aktiivisuustasot voivat altistaa potilaat kohonneelle verenvuotoriskille. (4)

Oikein toteutetulla FIX-korvaushoidolla tauti pysyy hallinnassa ja potilaiden toimintakyky ja elinajanennuste ovat nykyään pääosin normaaleja (5). Pienelle osalle B-hemofiliaa sairastavista (1,5–3 %) kehittyy kuitenkin hoidon aikana hyytymistekijävasta-aineita, jotka heikentävät hoidon vastetta ja hankaloittavat siten huomattavasti taudin hoitoa. FIX-vasta-aineiden kehittymisen riskit ovat korkeammat vaikeaa tautimuotoa sairastaville ja tällöin ne kehittyvät usein ensimmäisten kymmenien hoitojen/annostelujen aikana. Hyytymistekijävasta-aineiden ilmaantuessa toimivat hoitokeinot niiden hävittämiseen ovat rajalliset. (6)

Tässä arvioinnissa vertailuhoitona on FIX-korvaushoito (**taulukko 1**), kliinisen asiantuntijan näkemykseen perustuen. Suomessa 1.5.2023 korvattavaksi hyväksytyjä FIX-valmisteita (ATC-luokka B02BD04) olivat Alprolix, Benefix, Octanine ja Refixia (7).

## 2.3 Etranakogeenidetsaparvoveekki (AMT-061)

Etranakogeenidetsaparvoveekki, eli AMT-061, on geenihoidolääkevalmiste, jonka vaikutusmekanismi perustuu (AAV5-) virusvektoriin, joka sisältää kopioita FIX:ä valmistavasta F9-geenistä. Kun AMT-061-hoito on annettu, valmisteen virusvektorit tarttuvat ja tunkeutuvat maksaspesifisten kapsidien avulla maksasoluihin. Tämän jälkeen virusvektori vapauttaa FIX:ä valmistavan geenin solujen tumassa, jossa FIX-proteiinia aletaan tuottaa. Lopullinen FIX-proteiini vapautuu maksasoluista verenkiertoon, lievittäen FIX-vajeen aiheuttamia hyytymisongelmia. (8,9)

AMT-061:lle myönnettiin ehdollinen myyntilupa EU-alueelle helmikuussa 2023 (10). Se on tarkoitettu vaikean ja kohtalaisen vaikean B-hemofilian hoitoon aikuisille, joilla ei todistetusti ole kehittynyt FIX-vasta-aineita. Suositeltu annostus on  $2 \times 10^{13}$  genomikopiota (gc) yhtä painokiloa kohden, joka vastaa 2 ml/kg infuusiona laskimoon natriumkloridilaimennoksen jälkeen. AMT-061-valmistetta voidaan antaa potilaalle vain kerran ja se tulee antaa potilaalle hemofilian ja/tai verenvuotosairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. FIX-vasta-aineselvityksen lisäksi potilaiden maksan toimintakyky sekä aiemmin kehittyneiden adenoassosioidun serotyypin 5 virusta (AAV5) neutraloivien vasta-aineiden pitoisuus on selvitettävä ennen valmisteen antamista.

AMT-061-hoidon oletetaan tuottavan pitkäkestoisen ja kohonneen FIX-tuotannon maksasoluissa, mutta varmaa tietoa hoidon lopullisesta kestosta ei vielä ole nykytiedoilla ole. Ensimmäisten viikkojen aikana hoidon jälkeen eksogeenistä FIX-korvaushoitoa tulee tarvittaessa käyttää tukena riittävien FIX-aktiivisuustasojen takaamiseen, sillä AMT-061:n tuottama vaste voi alkaa vasta usean viikon kuluessa annoksesta.

EU:n myöntämän myyntiluvan ehtona on toimittaa seuraavat tiedot annettuihin määräaikoihin mennessä: CT-AMT-061-01-tutkimuksen 5 vuoden seurantatiedot 30. kesäkuuta 2024 mennessä, CT-AMT-061-02-pivotaalitutkimuksen 5 vuoden tiedot 31. lokakuuta 2025 mennessä sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeisen CSL222\_4001-tutkimuksen ensimmäisen vuoden seuranta koskeva väliallyysiraportti sen jälkeen, kun tutkimukseen on otettu mukaan ensimmäiset 50 tutkittavaa 31. joulukuuta 2026 mennessä (9).

## 2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

**Liitteessä 1** on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. AMT-061-hoidon HTA-arviointi oli 7.8.2023 mennessä käynnistetty Suomen lisäksi Englannissa ja Walesissa, Saksassa, Espanjassa, Italiassa, Norjassa, Ruotsissa ja Tanskassa. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) on julkaissut kielteisen suositusluonnoksen kommentoitavaksi 2.8.2023. NICE nimeää keskeiseksi syyksi kielteiselle suositukselle näytön vähäisyyden koskien AMT-061 pitkän aikavälin vaikutuksia. Saksassa on 1.8.2023 julkaistu lausunnoille G-BA:n laatima AMT-061 lisähyötyä koskeva raportti yhdessä IQWiG:n laatiman potilasmäärää ja hoidon kustannusta koskevan arvion kanssa.

## 3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

### 3.1 AMT-061:n vaikutuksia koskevat tutkimukset

AMT-061:n vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla<sup>1</sup>, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (8) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö AMT-061:n tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin HOPE-B (CT-AMT-061-02) -pivotaalitutkimukseen (11,12). Lisäksi CT-AMT-061-01-tutkimus antaa hoidon tuloksista supportiivista lisänäyttöä (13,14). Yhteenveto tutkimuksista on esitetty **taulukossa 3**.

**Taulukko 3.** Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	HOPE-B (CT-AMT-061-02)	CT-AMT-061-01
Tutkimusasetelma	Faasin III avoin, yhden hoitokerran, monikeskustutkimus	Faasin IIb avoin, yhden hoitokerran yksihaarainen monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03569891">NCT03569891</a> EudraCT Number: 2017-004305-40	ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03489291">NCT03489291</a>
Potilaat	Aikuiset, joilla on vaikea tai kohtalaisen vaikea B-hemofilia ja joilla ei ole todettu FIX-vasta-aineita.	Aikuiset, joilla on vaikea tai kohtalaisen vaikea B-hemofilia ja joilla ei ole todettu FIX-vasta-aineita.
Interventio	Etranakogeenidetsaparvovekki (AMT-061) (n = 54)	Etranakogeenidetsaparvovekki (AMT-061) (n = 3)
Vertailuhoidot	Ei vertailuhoitoa	Ei vertailuhoitoa
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Verenvuotojen vuosittaisten määrien vertailu ennen hoitoa ja 7–18 kuukautta hoidon jälkeen	FIX-aktiivisuustasot 6 viikkoa hoidon jälkeen
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	FIX-aktiivisuustasot, eksogeenisen FIX-korvaushoidon käyttö, spontaanien ja nivelvuotojen määrä, fyysinen aktiivisuus, terveyteen liittyvä elämänlaatu ja turvallisuus	FIX-aktiivisuustasot myöhemmissä aikapisteissä, verenvuotojen vuosittainen määrä, eksogeenisen FIX-korvaushoidon käyttö ja tutkitun hoidon turvallisuus
Seuranta-aika	Seurannassa mukana olevat potilaat ovat suorittaneet seurantakäyntinsä 2 vuoteen asti (data lock point 21.04.2022).	Kaikki kolme potilasta ovat suorittaneet seurantakäyntinsä 3 vuoteen asti (data lock point 28.2.2022).
Lähteet	(11,12)	(11,13,14)

FIX: hyytymistekijä IX

Lääkkeen kehitysvaiheessa toteutettiin myös faasin I/II tutkimus CT-AMT-060-01, jossa AMT-060-hoitoa annettiin kymmenelle B-hemofiliapotilaalle. AMT-060 eroaa lopullisesta lääkkeestä, AMT-061:stä, transgeenin osalta siten, että AMT-060:ssä käytettiin alkuperäistä

<sup>1</sup> Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (27.3.2023) hakutermein etranacogene dezaparvovec OR AMT-061. Hakutuloksia löytyi 12 kpl, joista neljä tutkimusta kuvasi käyttöaiheen mukaisia tutkimuksia ihmisillä (11–14).



(wild type) FIX-transgeenia ja AMT-061:ssä tämä on korvattu niin sanotulla FIX-Padua-geenivariantilla.

### 3.1.1 HOPE-B-tutkimus (CT-AMT-061-02)

Faasin III HOPE-B-tutkimuksessa AMT-061-hoitoa annettiin 54:lle vaikeasta tai kohtalaisen vaikeasta B-hemofiasta kärsivälle aikuispotilaalle ( $\leq 2$  % FIX-aktiivisuustaso normaalista), joilla ei ollut todettu FIX-vasta-aineita. Seulonnan aikaan potilaiden tuli myös olla saanut säännöllistä FIX-korvaushoitoa yli 150 päivän ajan. Potilaiden tarkemmat sisäänotto- ja poissulkukriteerit on esitetty **liitteessä 2**. Tutkimus toteutettiin 33 tutkimusyksikössä, joista 17 sijaitsivat Yhdysvalloissa, 13 EU:ssa ja 3 Iso-Britanniassa.

#### Potilaat

Tutkimuksen alkuperäisenä tavoitteena oli non-inferioriteetin osoittaminen AMT-061-hoitoa edeltävään eksogeeniseen korvaushoitoon nähden ja tutkimukseen rekrytoitu potilasmäärä perustui siihen. Seulontakäynnillä potilaita otettiin tutkimuksen hoitoa edeltävään seurantaan 67, joista 13 keskeytti tutkimuksen ennen AMT-061 annostelua. Kaikki HOPE-B-tutkimuksen lopullisista potilaista, eli AMT-061-annoksen saaneista ( $n = 54$ ), olivat miehiä ja potilaiden iän keskiarvona oli 41,5 vuotta. Potilaista 44 (81 %) B-hemofilia oli luokiteltu vaikeaksi ja loppuilla 10 (19 %) potilaalla oli taudin kohtalaisen vaikea muoto. Suurimmalla osalla potilaista (81 %) oli AMT-061-hoitoa edeltävän vuoden aikana ollut verenvuotoja, siitä huolimatta, että kaikilla potilailla oli säännöllinen FIX-korvaushoitolääkitys. Neljä (7 %) potilasta raportoi käyttäneensä FIX-korvaushoitoa myös tarvittaessa. Potilaista hieman yli puolet (57 %) raportoi käyttävänsä FIX-korvausvalmisteita, joilla oli pidennetty puoliintumisaika. Potilaiden ominaispiirteitä on esitetty tarkemmin **liitteessä 3**.

Intervention aikana AMT-061-infuusio jouduttiin keskeyttämään ennenaikaisesti (10 % annoksesta annettu) yhdeltä potilaalta yliherkkyysoireiden takia. Potilaalle ei vajaan AMT-061-annoksen takia kehittynyt hoitovastetta, mutta potilas jatkoi tästä huolimatta mukana tutkimuksessa.

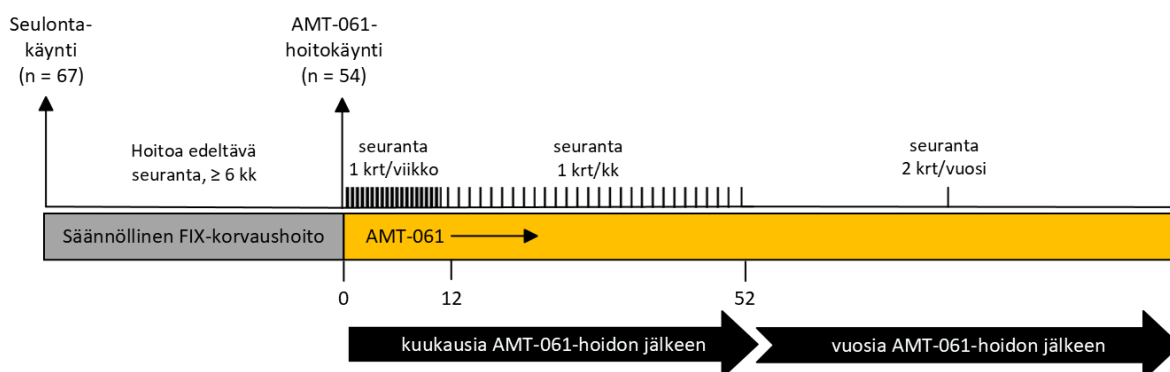
#### Interventio ja vertailuhoito

Tutkimuksen potilaiden seulontakäynnit tapahtuivat vähintään kuusi kuukautta ennen hoitoa. Seulontakäynnin ja hoidon välillä potilaat tallensivat tiedot verenvuodoistaan sekä eksogeenisistä FIX-korvaushoidoistaan e-päiväkirjaan. Hoitona kaikille HOPE-B-tutkimukseen soveltuville B-hemofiliapotilaille oli tarkoitus antaa valmisteyhteenvedon mukainen kerta-annos AMT-061-valmistetta ( $2 \times 10^{13}$  gc/kg) infusiona. Potilaiden vointia seurattiin sairaalassa 3 tuntia hoidon jälkeen. AMT-061-hoidon jälkeen potilaille voitiin seuraavien viikkojen aikana antaa FIX-korvaushoitoa tarpeen vaatiessa tukihoitona, ennen kuin AMT-061 saavutti täyden vasteensa. Vertailuun käytettiin FIX-korvaushoitoa, jota potilaat saivat seulonnan ja annostelun välisellä vähintään kuuden kuukauden seuranta-ajalla ennen AMT-061-hoitoa. HOPE-B-tutkimus on yksihaarainen tutkimus, jossa ei ole vertailuhoitoa.

#### Hoidon kesto, seuranta hoidon jälkeen ja mahdolliset jatkohoidot

AMT-061-hoidon jälkeen potilaita seurattiin viikoittain ensimmäiset 12 viikkoa ja tämän jälkeen tutkimuskäynnit supistettiin kuukausittaisiin käynteihin viikkoon 52 asti (**kuvio 1**). Ensimmäisen vuoden jälkeen potilaat kävivät seurannassa puolen vuoden välein vuoteen 5 asti. Tutkimuskäyntien lisäksi potilaat raportoivat hoidon jälkeiset verenvuodot sekä

tarvittavat eksogeenisen FIX-korvaushoidon käytöt e-päiväkirjaan kuten seulonta- ja hoitoajan välillä.



**Kuvio 1.** HOPE-B-tutkimuksen tutkimusasetelma.

### Lopputulosmuuttujat

Esisijaisena lopputulosmuuttujana tutkimuksessa vertailtiin potilaiden kaikkien verenvuotojen vuosittaisia määriä AMT-061-hoitoa ennen ja sen jälkeen. Verenvuotojen vuosittainen määrä laskettiin jakamalla verenvuototapausten määrä vuotoriskipäivien ajalla, joka kerrottiin luvulla 365,25. Verenvuotojen määrä ennen hoitoa mitattiin seulonta- ja hoitoajan välillä, kun potilaat saivat säännöllistä FIX-korvaushoitoa. Hoidon jälkeiset vuotomäärät mitattiin 52 viikon ajalta ja jotta varmistettiin vasteen stabiilius, mittausaika aloitettiin kaikilla potilailla 6 kuukauden kuluttua hoidon saamisesta. Mittaukset perustuvat siten hoidon jälkeisille kuukausille 7–18.

Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat muun muassa FIX-aktiivisuustasot 6, 12 ja 18 kuukautta hoidon jälkeen, eksogeenisen FIX-korvaushoidon käyttö ja vuosittain käytetyt määrät, spontaanien ja nivelvuotojen määrät, potilaiden fyysinen aktiivisuus ja terveydentila sekä tutkitun hoidon turvallisuus.

### 3.1.2 CT-AMT-061-01-tutkimus

Faasin IIb CT-AMT-061-01-tutkimukseen otettiin mukaan kolme vaikeasta tai kohtalaisen vaikeasta B-hemofiiliasta kärsivää aikuispotilasta ( $\leq 2\%$  FIX-aktiivisuustaso normaalista), joilla ei ollut todettu FIX-vasta-aineita. Potilaiden tuli myös saada seulonnan aikaan säännöllistä FIX-korvaushoitoa tai vaihtoehtoisesti heillä tuli olla todistetusti suuri vuototiheys ( $\geq 4$  vuotoa viimeisen 12 kuukauden aikana) tai krooninen hemofiilinen artropatia vähintään yhdessä nivelessä. Potilaiden tarkemmat sisäänotto- ja poissulkukriteerit on esitetty **liitteessä 2**.

#### Potilaat

Kaikki CT-AMT-061-01-tutkimuksen potilaista ( $n = 3$ ) olivat miehiä ja tutkimuksen seulontavaiheessa heidän ikänsä olivat 43, 47 ja 50 vuotta. B-hemofiilialuokitus oli kahdella potilaalla määritelty vaikeaksi ja yhdellä kohtalaisen vaikeaksi ja kaikki potilaat olivat käyttäneet säännöllistä sekä tarpeen mukaista (on-demand) FIX-korvaushoitoa seulontaa edeltävien 12 kuukauden aikana. FIX-korvaushoidosta huolimatta, potilailla oli raportoitu seulontaa edeltävän vuoden aikana 1, 3 ja 5 spontaania vuotoa. Edeltävän vuoden vuodot oli saatu selville e-päiväkirjasta (seulonnan ja hoidon välillä) ja hoitotiedoista (ennen seulontaa). Muista sairauksista kaikilla potilailla mainittiin aiemmin hoidettu C-hepatiittitartunta ja

kahdella potilaalla oli lisäksi hoitotasapainossa oleva HIV-tartunta. Potilaiden ominaispiirteitä on esitetty tarkemmin **liitteessä 4**.

### Interventio ja vertailuhoito

CT-AMT-061-01-tutkimuksen kaikki kolme B-hemofiliapotilasta saivat valmisteyhteenvedon mukaisen (yhden) AMT-061-annoksen ( $2 \times 10^{13}$  gc/kg) korkeintaan 6 viikon kuluessa seulonasta. Hoito annettiin potilaille sairaalassa infuusiona yli tunnin aikana. Hoitohenkilökunnan mahdollisuus reagoida akuutteihin hoitoreaktioihin turvattiin seuraamalla potilaita sairaalassa 24 tuntia hoidon saamisesta ja määrittämällä eri potilaille annetuille AMT-061-hoidoille 14 päivän väli. Heti AMT-061-hoidon jälkeen potilaille annettiin lisähoitona lyhytkestoista (eksogeenista) FIX-korvaushoitoa ja tämän jälkeen potilaille voitiin seuraavien viikkojen aikana antaa FIX-korvaushoitoa tarpeen vaatiessa tukihoidona, ennen kuin AMT-061 saavutti täyden vasteensa. Tästä syystä potilaiden FIX-aktiivisuustasoja raportoidaan tuloksissa vasta 2 viikon kuluttua hoidosta. CT-AMT-061-01-tutkimus on yksihaarainen tutkimus, jossa ei ole vertailuhoitoa.

### Hoidon kesto, seuranta hoidon jälkeen ja mahdolliset jatkohoidot

AMT-061-hoidon jälkeen potilaita seurattiin ensimmäisen vuorokauden jälkeen viikoittain ensimmäiset 12 viikkoa ja sitten joka toinen viikko, kunnes hoidosta oli kulunut 26 viikkoa. Tämän jälkeen tutkimuskäynnit supistettiin kuukausittaisiin käynteihin viikkoon 52 asti, jonka jälkeen potilaat kävivät seurannassa puolen vuoden välein vuoteen 5 asti. Tutkimuskäyntien lisäksi potilaat raportoivat hoidon jälkeiset verenvuodot sekä tarvittavat eksogeenisen FIX-korvaushoidon käytöt e-päiväkirjaan ensimmäisen vuoden ajalta. Tämän jälkeen potilaat ilmoittivat tapahtumista tutkimuspäiväkirjan (seurantakänteillä) että yhteydenottojen (seurantakäyntien välillä) avulla.

### Lopputulospäätökset

Ensisijaisena lopputulosmuuttujana tutkimuksessa oli FIX-aktiivisuustasot 6 viikkoa AMT-061-hoidon jälkeen. Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat FIX-aktiivisuustasot 6–52 viikkoa hoidon jälkeen, eksogeenisen FIX-korvaushoidon käyttö ja käytetyt määrät ensimmäisten 52 viikon aikana, verenvuotojen vuosittainen määrä ensimmäisten 52 viikon aikana ja tutkitun hoidon turvallisuus. Verenvuotojen vuosittainen määrä laskettiin jakamalla verenvuototapausten määrä vuotoriskin ajalla (vuositasolla). Lisäksi tutkimuksen aikana arvioitiin potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua, nivelten terveyttä, sekä AAV5:tä neutraloivien vasta-aineiden vaikutusta hoitovasteeseen.

## 3.2 AMT-061-hoidon vaikutus lopputuloksiin

Tässä kappaleessa raportoidaan HOPE-B- ja CT-AMT-061-01-tutkimusten päätuloksia eri aikapisteissä (**taulukko 4**). CT-AMT-061-01-tutkimuksen pienen potilasmäärän vuoksi siihen pohjautuvat tulokset ovat kuvailevia.

**Taulukko 4.** Yhteenveto keskeisistä HOPE-B- ja CT-AMT-061-01-tutkimusten tuloksista (8).

	HOPE-B (n = 54)	CT-AMT-061-01 (n = 3)
<b>Verenvuotojen vuosittainen määrä<sup>a</sup></b>		
≥ 6 kuukautta ennen AMT-061-hoitoa	4,19	-
7–18 kuukautta AMT-061-hoidon jälkeen	1,51	-
7–24 kuukautta AMT-061-hoidon jälkeen	1,51	-
0–30 kuukautta AMT-061-hoidon jälkeen		0,27
0–36 kuukautta AMT-061-hoidon jälkeen	-	0,22
<b>FIX-aktiivisuustasot (% normaalista), keskiarvo ± SD<sup>b</sup></b>		
Ennen AMT-061-hoitoa	1,2 ± 0,4	-
AMT-061-hoidosta kulunut		
3 viikkoa	-	23,4 ± 1,0
6 viikkoa	-	30,6 ± 7,0
26 viikkoa	39,0 ± 18,7	-
52 viikkoa	41,5 ± 21,7	40,8 ± 9,5
18 kuukautta	36,9 ± 21,4	47,0 ± 12,7
24 kuukautta	36,7 ± 19,0	44,2 ± 7,7
30 kuukautta	-	50,0 ± 11,4
36 kuukautta	-	36,9 ± 6,6 <sup>c</sup>

**FIX:** hyytymistekijä IX, **SD:** keskihajonta (standard deviation)

<sup>a</sup>Verenvuotojen vuosittainen määrä HOPE-B-tutkimuksen osalta ilmoitettu mukautettuna arvona, jossa on huomioitu GEE-mallien (generalized estimating equations) avulla toisistaan riippuvat vertailuarvot ennen ja jälkeen AMT-061-hoidon.

<sup>b</sup>FIX-aktiivisuustasojen mittaukseen soveltuva näyte tuli olla otettu siten että edellisestä eksogeenisestä FIX-korvaushoidosta oli kulunut riittävä aika. Mikäli potilaan FIX-aktiivisuustasot ennen hoitoa eivät olleet mittaukseen soveltuvia, lähtötasoksi merkittiin 1 % tai 2 % riippuen potilaan taudin vakavuusasteesta.

<sup>c</sup>Soveltuva näyte kahdelta potilaalta (n=2).

### 3.2.1 Verenvuotojen vuosittainen määrä

HOPE-B-tutkimuksessa vähintään 6 kuukauden ajalla ennen AMT-061-hoitoa verenvuototapauksia ilmeni 40/54 (74,1 %) potilaalla (**taulukko 5**). AMT-061-hoidon vasteen stabiloiduttua 6–18 kuukautta hoidon saamisesta, verenvuototapauksia ilmeni vuoden aikana 20/54 (37 %) potilaalla. Puolentoista vuoden stabiilin vasteajan sisällä verenvuototapauksia oli 27/54 (50 %) potilaalla.

HOPE-B-tutkimuksessa verenvuotojen vuosittaisen määrän laskutapaa mukautettiin siten, että siinä on huomioitu GEE-regressiomallien (generalized estimating equations) avulla toisistaan riippuvat (saman potilaan) vertailuarvot. Tämä mahdollistaa potilaiden vuotomäärien vertailut ennen AMT-061-hoitoa ja hoidon jälkeen eri aikaväleistä huolimatta. Tulosten mukaan potilaiden ollessa eksogeenisellä FIX-korvaushoidolla, he saivat keskimäärin 4,19 verenvuotoa vuosittain, kun taas AMT-061-hoidon jälkeen keskimääräisten verenvuotojen vuosittainen määrä tippui potilailla 1,51 vuotoon (**taulukko 5**). Erot

vuosittaisissa vuotomäärissä ennen AMT-061-hoitoa ja vuosi sekä 1,5 vuotta (7-18 kk ja 7-24 kk) sen jälkeen olivat tilastollisesti merkitseviä (p-arvo = 0,0002). Myös spontaanien verenvuotojen ja nivelvuotojen vuosittainen määrä laski merkitsevästi.

**Taulukko 5.** HOPE-B-tutkimuksen potilaiden verenvuotojen vuosittaiset määrät (8).

	Potilaat, joilla ilmeni verenvuototapaus	Verenvuotojen vuosittainen määrä (95 % LV) <sup>a</sup>	P-arvo <sup>b</sup>
<b>Kaikki verenvuototapaukset (n = 54)</b>			
≥ 6 kuukautta ennen AMT-061-hoitoa	40 (74,1)	4,19 (3,22, 5,45)	
7–18 kuukautta AMT-061-hoidon jälkeen	20 (37,0)	1,51 (0,81, 2,82)	0,0002
7–24 kuukautta AMT-061-hoidon jälkeen	27 (50,0)	1,51 (0,83, 4,76)	0,0002
<b>Spontaanit verenvuototapaukset (n = 54)</b>			
≥ 6 kuukautta ennen AMT-061-hoitoa	24 (44,4)	1,52 (1,01, 2,30)	
7–18 kuukautta AMT-061-hoidon jälkeen	9 (16,7)	0,44 (0,17, 1,12)	0,0034
7–24 kuukautta AMT-061-hoidon jälkeen	11 (20,4)	0,38 (0,16, 0,89)	0,0005
<b>Nivelvuototapaukset (n = 54)</b>			
≥ 6 kuukautta ennen AMT-061-hoitoa	32 (59,3)	2,35 (1,74, 3,16)	
7–18 kuukautta AMT-061-hoidon jälkeen	11 (20,4)	0,51 (0,23, 1,12)	<0,0001
7–24 kuukautta AMT-061-hoidon jälkeen	15 (27,8)	0,46 (0,24, 0,89)	<0,0001

LV: luottamusväli

<sup>a</sup>Verenvuotojen vuosittainen määrä HOPE-B-tutkimuksen osalta ilmoitettu mukautettuna arvona, jossa on huomioitu GEE-mallien (generalized estimating equations) avulla toisistaan riippuvat vertailuarvot ennen ja jälkeen AMT-061-hoidon.

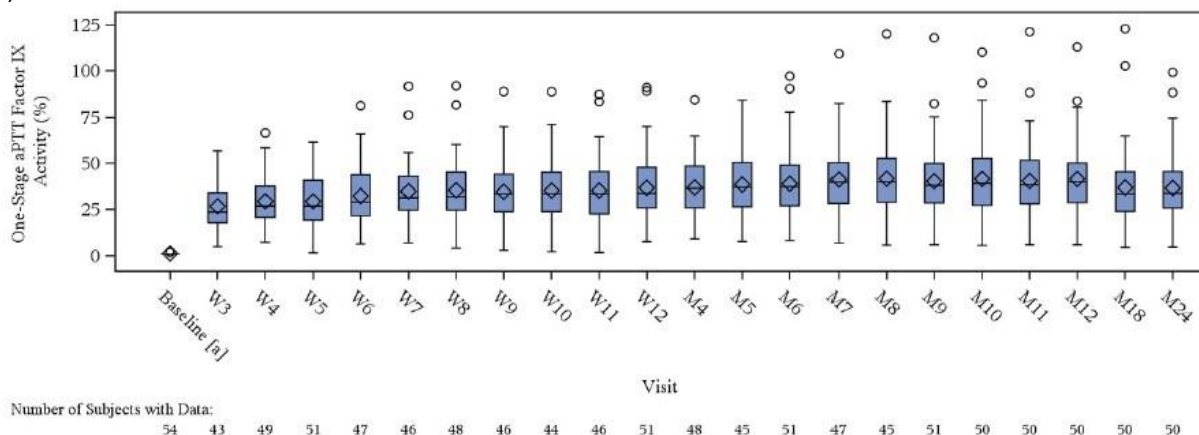
<sup>b</sup>Yksipuolinen p-arvo ≤ 0,025 määritetty tilastollisesti merkitseväksi. P-arvoja 7–24 aikavälillä ei ole korjattu monivertailun osalta.

CT-AMT-061-01-tutkimuksen kolmen potilaan osalta verenvuotojen vuosittainen määrä laskettiin vuotokertojen ja seuranta-ajan välisenä suhdelukuna. Verenvuotojen vuosittaisen määrän keskiarvo oli 2,5 vuoden seurannan jälkeen kokonaisuudessaan 0,27. Spontaaneja ja traumaan liittyviä vuotojen osalta vuosittainen määrä oli 0,14 molemmille vuototapauksille. Kolme vuotta AMT-061-hoidon jälkeen vastaavat luvut olivat 0,22 kaikille verenvuodoille ja 0,11 sekä spontaaneille että traumaan liittyville vuodoille. Kaikkiaan kolmen vuoden seuranta-ajalla raportoitiin yhteensä kaksi vuototapausta.

### 3.2.2 FIX-aktiivisuustasot

HOPE-B-tutkimuksessa FIX-aktiivisuustasot mitattiin sekä ennen AMT-061-hoitoannosta että 6, 12, 18 ja 24 kuukautta hoidon jälkeen (**taulukko 4**). Ennen AMT-061-hoidon saamista, potilaiden FIX-aktiivisuustasot olivat keskiarvoltaan matalat (1,2 %) ja vaihtelivat 1–2 % välillä. Ne kuitenkin nousivat kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi (p-arvot < 0,0001) AMT-061-hoidon jälkeen; 6, 12, 18 ja 24 kuukautta myöhemmin vastaavat FIX-aktiivisuustasot olivat 39,0 %, 41,5 %, 36,9 % ja 36,7 %. Visualisointi FIX-aktiivisuustasoista löytyy **kuvioista 2**.

**Kuvio 2.** Kontaminoitumattomat FIX-aktiivisuustasot (%) HOPE-B-tutkimuksessa (8, kuvio 3).



**aPTT:** aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika, **FIX:** hyytymistekijä IX, **M:** kuukausi (month), **W:** viikko (week) "Kontaminoitumaton" tarkoittaa tässä yhteydessä, että FIX-aktiivisuustasoa ei käytetty, mikäli eksogeenisen FIX-korvaushoidon käytöstä oli kulunut liian vähän aikaa ( $\leq 5$  puoliintumisaika). FIX-aktiivisuustasojen mittausta aloitettiin 3 viikon kuluttua hoidosta. Potilaille, joilla ei ollut yhtäkään kontaminoitunutta FIX-aktiivisuustasoa mittaavaa näytettä AMT-061-hoidon jälkeen, hoidon jälkeiseksi FIX-tasoksi merkittiin sama luku kuin ennen hoitoa.

<sup>a</sup>FIX-aktiivisuustason lähtötasoksi (ennen AMT-061-hoitoa) merkittiin arvo aiempien potilastietojen perusteella. Mikäli potilas kärsi kliinisten tietojen mukaan vaikeasta B-hemofiiliasta, FIX-aktiivisuustasoksi merkittiin 1 %. Mikäli potilas kärsi kohtalaisen vaikeasta B-hemofiiliasta, merkittiin FIX-aktiivisuustasoksi ennen AMT-061-hoitoa 2 %.

HOPE-B-tutkimuksessa tarkasteltiin lisäksi, kuinka monella potilaalla FIX-aktiivisuustasot AMT-061-hoidon jälkeen alittivat 12 % -tason. Ennen AMT-061-hoitoa potilaista 43/54 (79,6 %) FIX-aktiivisuustasot olivat  $< 12$  %. AMT-061-hoidon jälkeen ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen enää 4/51 (7,8 %) potilaan FIX-aktiivisuustasot olivat  $< 12$  % ja luvut pysyivät samankaltaisina vuosi (4/50, 8,0 %), puolitoista vuotta (3/50, 6,0 %) ja kaksi vuotta (5/50, 10 %) hoidon jälkeen.

CT-AMT-061-01-tutkimuksessa kaikkien kolmen potilaan FIX-aktiivisuustasot pysyivät tasaisesti ja kliinisesti merkittävästi koholla AMT-061-hoidon jälkeen (**taulukko 4**). Ennen hoitoa vain yhdeltä potilaalta saatiin mitattua FIX-aktiivisuustaso (5,1 %) siten että edellisestä eksogeenisestä FIX-korvaushoidosta oli kulunut riittävä aika. Siten merkityksellisiä vertailuja lähtötilanteeseen ei ollut saatavilla.

### 3.2.3 FIX-korvaushoidon käyttö ja käyttömäärät

HOPE-B-tutkimuksessa korvaushoitosten keskiarvoinen vuosittainen käyttömäärä ( $\geq 6$  kuukautta) ennen AMT-061-hoitoa oli potilailla 257 339 IU/vuosi. Ensimmäisen 6 kuukauden aikana AMT-061-hoidosta FIX-korvaushoidon keskiarvoinen vuosittainen käyttömäärä putosi ensin 12 913 IU/vuosi ja FIX-korvaushoitoa tarvitsi tuolloin jossakin vaiheessa 14/54 (25,9 %) potilaasta. Tämän jälkeen vuosittaiset käyttö- ja käyttäjämäärät pysyivät suhteellisen samansuuruisina puolivuositaisilla mittaussivaleillä; kuukausien 7–12 välillä FIX-korvaushoidon käyttömäärä oli 8 399 IU/vuosi (tarve 10/54 (18,5 %) potilaasta), kuukausien 13–18 välillä 8 487 IU/vuosi (tarve 11/54 (20,4 %) potilaasta) ja kuukausien 19–24 välillä 9 751 IU/vuosi (tarve 13/54 (24,5 %) potilaasta).

Säännöllisen FIX-hoidon pystyivät kolmen viikon kuluessa AMT-061-hoidosta lopettamaan 52/54 (96,3 %) potilaasta ja nämä potilaat eivät tarvinneet säännöllistä FIX-korvaushoitoa



myöskään seurannan aikana (tulokset 7–24 kuukauden välillä). Kaksi potilasta ei pystynyt lopettamaan FIX-korvaushoitoa kahden vuoden seuranta-aikana. Toinen edelleen säännöllistä FIX-korvaushoitoa tarvitsevista potilaista oli joutunut keskeyttämään infuusion herkkyyssreaktion takia ja ei näin ollen ollut saanut AMT-061:n suositusannosta. Toisella säännöllistä FIX-korvaushoitoa käyttävällä potilaalla oli ennen AMT-061-annoksen saamista ollut korkea AAV5:ttä neutraloivien vasta-aineiden titteri (> 3 000).

CT-AMT-061-01-tutkimuksessa FIX-korvaushoidon keskiarvoinen käyttömäärä vuosi ennen seurantaa oli potilailla 306 204,9 IU/vuosi. Kaikki kolme potilasta lopettivat FIX-korvaushoidon käytön 1–4 päivää AMT-061-hoidon jälkeen. Säännöllisen korvaushoidon lopetuksen jälkeen FIX-korvaushoidon keskiarvoiset käyttömäärät putosivat ja olivat 682,1 IU/vuosi ensimmäisen 2,5 vuoden seuranta-aikana ja 714,6 IU/vuosi 3 vuoden seuranta-aikana.

### 3.2.4 Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Kliinisissä kokeissa potilaiden kokemaa elämänlaatua mitattiin useilla eri mittareilla. Näissä tulokset perustuvat potilaiden vastauksiin heidän kokemaansa elämänlaatua koskeviin kyselyihin (patient reported outcome, PRO). Käytettyjä mittareita olivat EQ-5D-5L, International Physical Activity Questionnaire (iPAQ), Haemophilia Joint Health Score (HJHS), Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI), Brief Pain Inventory (BPI), Haemophilia Activities List (HAL) sekä Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Hem-A-QoL).

Verrattaessa HOPE-B-tutkimuksen hoitoa edeltävän seuranta-ajan tuloksia AMT-061-hoidon jälkeisiin tuloksiin, ei potilaiden kokemassa elämänlaadussa havaittu parannusta mittareilla (WPAI, BPI, HAL ja EQ-5D-5L mittareilla) (8). EQ-5D-5L VAS mittarilla, joka kuvaa elämänlaatua kokonaisuutena, havaittiin parannusta toisen vuoden tuloksissa (12-24 kk hoidon jälkeen) verrattuna ensimmäisen vuoden tuloksiin. Parannus jäi kuitenkin vajaaksi mittarin muille sairauksille määrittelystä pienimmästä merkittävästä muutoksesta (15,16). Aikuisten hemofiliapotilaiden elämänlaatua mittaamaan tarkoitettulla Hem-A-QoL mittarilla havaittu tilastollisesti merkitsevä parannus oli rajatapaus sen suhteen, voidaanko sitä pitää kliinisesti merkittävänä (8).

## 3.3 Alaryhmäanalyysit

Alaryhmäanalyysija suoritettiin useille HOPE-B-tutkimuksen lopputulosmuuttujille ja tämän arviointiraportin liitteenä löytyvät alaryhmäanalyysitulokset verenvuotojen vuosittaisille määrille (liite 5) sekä FIX-aktiivisuustasoille (liite 6). Alaryhmäanalyysija tehtiin vertailemalla muun muassa potilaiden ikää, etnistä taustaa, AAV5:ttä neutraloivien vasta-aineiden pitoisuuksia, HIV- sekä hepatiittitartuntoja. FIX-aktiivisuustasojen osalta alaryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja ja FIX-aktiivisuustasot nousivat systemaattisesti AMT-061-hoidon jälkeen kaikilla alaryhmillä.

Verenvuotojen vuosittaiset määrät laskivat yleisesti lähes kaikissa alaryhmissä AMT-061-hoidon jälkeen. Poikkeuksena olivat potilaat, joilla oli todettu AAV5:ttä neutraloivia vasta-aineita (titrausliuoksen pitoisuus  $\geq 7$ ), ei-valkoihoiset potilaat sekä potilaat, joilla oli vähintään yksi riskinivel, jossa oli viimeisen puolen vuoden aikana tapahtunut vähintään 3 vuotoa. On huomioitavaa, että kaikissa näissä alaryhmissä oli mukana yksi potilas, jonka infuusiohoito jouduttiin keskeyttämään ja joka ei siten saavuttanut hoitovastetta. Aiemman julkaisun

mukaan, kun tämä yksittäinen potilas poistettiin alaryhmistä, verenvuotojen vuosittaiset määrät laskivat kuitenkin kaikissa ryhmissä, mukaan lukien yllä mainitut alaryhmät (12).

## 3.4 Epäsuora vertailu

Suoria vertailuja AMT-061-hoidon ja muiden B-hemofilian hoitoon käytettyjen FIX-korvaushoitojen välillä ei ole tehty, joten myyntiluvan haltija toimitti Fimealle epäsuoran vertailun AMT-061-hoidon ja eftrenonakogi alfa (Alprolix) -hoidon välillä. Alprolix valikoitui vertailuun, koska se on Suomessa tällä hetkellä yleisimmin käytössä oleva eksogeeninen FIX-korvaushoito B-hemofilian hoidossa.

Alprolixin kliinistä vaikuttavuutta on tutkittu aiemmassa faasi III:n avoimessa monikeskustutkimuksessa (B-LONG, [NCT01027364](#)) (17). Tutkimuksessa vähintään 12-vuotiaat miespuoliset, vaikeaa tai kohtalaisen vaikeaa B-hemofiliaa sairastavat ( $\leq 2\%$  FIX-aktiivisuustaso normaalista) potilaat (n = 119) jaettiin neljään hoitoryhmään: 1. ryhmässä potilaat saivat säännöllistä viikoittaista Alprolix-hoitoa, 2. ryhmässä potilaiden säännöllisen 10 päivän välein annettavan Alprolix-hoidon aikaväliä mukautettiin tarpeen vaatiessa, 3. ryhmässä potilaat saivat Alprolix-hoitoa vain tarpeen vaatiessa ja 4. ryhmässä potilaat saivat Alprolix-hoitoa vain operaatioiden aikaan. B-LONG-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli verenvuotojen vuosittainen määrä. Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat farmakokineettiset sekä Alprolixin annosteluun liittyvät muuttujat. Potilaita seurattiin tutkimuksessa vuoden ajan. Tärkeimmät erot B-LONG- ja HOPE-B-tutkimusten kriteerien ja kliinisten muuttujien lähtötasojen välillä on esitetty **liitteessä 7**.

Myyntiluvan haltijan toimittamassa epäsuorassa vertailussa edellä mainituista B-LONG-tutkimuksen ryhmistä ensimmäinen, eli säännöllistä Alprolix-hoitoa saaneet (n = 61), otettiin mukaan vertailuihin. B-LONG-tutkimuksessa mukana oli myös potilaita, jotka saivat ennen tutkimuksen alkua FIX-korvaushoitoa B-hemofiliaan vain tarpeen vaatiessa. Jotta potilasjoukot olivat mahdollisimman samankaltaisia tutkimusten välillä lähtötilanteessa, ensisijaisessa analyysissä vertailuun otettiin vain säännöllistä FIX-korvaushoitoa B-LONG-tutkimusta ennen saaneet potilaat (n = 32) tutkimuksen hoitoryhmästä 1. Toissijaisena analyysinä vertailtiin koko B-LONG-tutkimuksen 1. ryhmän potilasjoukkoa (n = 61) HOPE-B-tutkimuksen potilaisiin. On huomioitavaa, että epäsuorassa vertailussa HOPE-B-tutkimuksen potilaista kolme eivät olleet mukana. Syinä olivat AMT-061-hoidon ennen aikainen keskeytys, korkea AAV5:ttä neutraloivien vasta-aineiden titteri ( $> 3\ 000$ ) ennen AMT-061-annoksen saamista, sekä suostumuslomakkeeseen liittyvät syyt.

### 3.4.1 Epäsuoran vertailun menetelmät

Epäsuora vertailu toteutettiin ankkuroimattomalla kaltaistetulla epäsuoralla vertailulla (MAIC, matching-adjusted indirect comparison). HOPE-B-tutkimuksen potilaat kaltaistettiin vastaamaan B-LONG-tutkimuksen potilaita ensisijaisessa analyysissä ainoastaan hoitoja edeltäneiden verenvuotojen vuosittaisten määrien suhteen. Toissijaisessa analyysissä kaltaistetut tulokset esitettiin sekä yksittäisten muuttujien suhteen, että monimuuttujana (B-hemofilian vakavuus, ikä ja painoindeksi).

Epäsuorassa vertailussa hoidon vaikuttavuutta arvioitiin seuraavien tulosmuuttujien osalta:

- Verenvuotojen vuosittainen määrä
- Spontaaniin vuotojen vuosittainen määrä



- Nivelvuotojen vuosittainen määrä
- Potilaat, joilla ei yhtään verenvuotoja vuodessa (osuus kaikista)
- Potilaat, joilla ei yhtään spontaaneja vuotoja vuodessa (osuus kaikista)
- Potilaat, joilla ei yhtään nivelvuotoja vuodessa (osuus kaikista)

Tiedot verenvuodoista perustuvat epäsuorassa vertailussa HOPE-B-tutkimuksen herkkyysoanalyysiin 6 ja B-LONG-tutkimukseen. Kyseisessä HOPE-B-tutkimuksen herkkyysoanalyysissä verenvuodoiksi määriteltiin uudet, vastuullisen tutkijan toteamat ja FIX-korvaushoidolla hoidetut vuodot stabiiliin FIX-aktiivisuustasojen ja tutkimuksen lopun (tai lopetuksen) välillä. Tämä koski kaikkia verenvuotoja, spontaaneja vuotoja, että nivelvuotoja. Kyseisen määritelmän katsottiin olevan lähempänä B-LONG-tutkimuksessa käytettyä verenvuodon määritelmää, kuin HOPE-B-tutkimuksen perusanalyysissä käytetty.

FIX-aktiivisuustasoja ei vertailtu epäsuorassa vertailussa. Perusteena oli aineiston puutteellisuus B-LONG tutkimuksen osalta, sekä vertailtavien lääkkeiden FIX-profiilien suuret erot.

### 3.4.2 Epäsuoran vertailun tulokset

Epäsuoran vertailun tulokset verenvuotojen vuosittaisista määristä ensisijaisen analyysin osalta on esitetty **taulukossa 6** ja toissijaisen analyysin osalta **liitteessä 8**. Myyntiluvan haltijan mukaan epäsuoran vertailun tuloksista voidaan alustavasti päätellä, että AMT-061 on vaikutuksiltaan parempi kuin Alprolix vaikeaa tai kohtalaisen vaikeaa B-hemofiliaa sairastavilla potilailla, kun tarkastellaan verenvuotojen vuosittaisia määriä. Tulokset olivat yhtenevät sekä naiivin, yhden muuttujan että monimuuttuja-analyysien osalta ja sekä ensisijaisessa että toissijaisessa analyysissä.

**Taulukko 6.** Epäsuoran vertailun ensisijaisen analyysin tulokset kaikkien verenvuotojen vuosittaisten määrien osalta. Ensisijaisessa analyysissä mukana vain säännöllistä FIX-korvaushoitoa B-LONG-tutkimusta ennen saaneet 1. ryhmän potilaat (n = 32).

	ESS (%)	Verenvuotojen vuosittainen määrä		RR (95 % LV)	P-arvo
		AMT-061	Alprolix		
Naiivi	51 <sup>a</sup> (100)	0,38	2,99	0,13 (0,07, 0,25)	< 0,0001
Mukautus suhteessa potilasryhmien verenvuotojen vuosittaisiin määriin lähtötilanteessa	28,2 (55,3)	0,43	2,99	0,14 (0,08, 0,25)	< 0,0001

**ESS:** Efektiivinen otoskoko, **RR:** Suhteellinen riski, **LV:** luottamusväli

<sup>a</sup>Epäsuorassa vertailussa HOPE-B-tutkimuksen potilaista kolme eivät olleet mukana: AMT-061-hoidon kesken lopettanut potilas, ennen AMT-061-annoksen saamista korkean AAV5:tä neutraloivien vasta-aineiden titterin (> 3 000) omaava potilas, sekä yksi potilas suostumuslomakkeen takia.

### 3.4.3 Fimean kommentit epäsuoraan vertailuun

Epäsuoraan vertailuun valittujen HOPE-B- ja B-LONG-potilasryhmien välillä oli eroja FIX-korvaushoitorutiineissa, sillä B-LONG-tutkimukseen osallistui myös potilaita, jotka käyttivät ennen tutkimuksen alkua FIX-korvaushoitoa vain tarpeen vaatiessa. HOPE-B-tutkimuksessa kaikki potilaat taas käyttivät säännöllistä FIX-korvaushoitoa ennen tutkimuksen alkua. Epäsuorassa vertailussa tämä ero pyrittiin poistamaan ensisijaisessa analyysissä poimimalla

B-LONG-tutkimuksen osalta alaryhmä, jonka kaikki potilaat olivat saaneet säännöllistä FIX-korvaushoitoa ennen tutkimuksen alkua. Siten potilaiden lähtötilanne oli edeltävän hoidon kannalta verrannollinen, mutta koska myyntiluvan haltijalla ei ollut B-LONG-tutkimuksen potilaskohtaista aineistoa, jäivät muut kliinisten muuttujien lähtötasot ja niiden vertailu pois, vuosittaisia verenvuotomääriä lukuun ottamatta. Tästä syystä ensisijaisessa analyysissä ei ollut mahdollista muokata tulosarvoja muuta kuin tutkimusta edeltävien verenvuotojen vuosittaisten määrien mukaan, mikä aiheuttaa ensisijaisiin analyysituloksiin epävarmuutta.

Toissijaisessa analyysissä, jossa mukana olivat B-LONG-tutkimuksen osalta myös tarpeen vaatiessa FIX-korvaushoitoa käyttävät, analyysimenetelmissä ei otettu huomioon tätä lääkinnällistä eroa potilasryhmien välillä. Toissijaisessa analyysissä kuitenkin oli mahdollista vertailla ja mukauttaa potilasryhmien tuloksia lähtötasojen mukaan muutoin laajemmin.

Erot FIX-korvaushoitorutiineissa potilasryhmien välillä ennen tutkimushoidon alkua voivat myös osaltaan selittää sitä, että B-LONG-tutkimuksen potilailla oli huomattavasti korkeampi verenvuotojen vuosittainen määrä (15,7, n = 63) verrattuna HOPE-B-tutkimuksen potilaiden arvoihin (ennen AMT-061-hoitoa) (■■■■■). Erot tasoittuivat, kun vertailuun otettiin mukaan vain säännöllistä FIX-korvaushoitoa B-LONG-tutkimusta ennen saaneet potilaat (5,5, n = 33). Muita viitteitä potilaiden lähtötasojen eroista antoi 'riskinivelten' määrä. Riskiniveleksi määriteltiin nivelet, joissa oli viimeisen puolen vuoden (HOPE-B) tai kolmen kuukauden (B-LONG) aikana tapahtunut vähintään 3 vuotoa. HOPE-B-tutkimuksen potilaista 2 (■■■■■) oli vähintään yksi riskinivel, kun taas B-LONG-tutkimuksen potilaista 36 (57,1 %) oli vähintään yksi riskinivel. B-LONG-tutkimuksen säännöllistä FIX-korvaushoitoa saaneiden potilaiden osalta lukua ei ollut saatavilla. Erot kuitenkin viittaavat siihen, että B-LONG-tutkimuksen potilailla oli heikompi hoitotasapaino ennen tutkimushoidon alkua, jolla voi olla vaikutusta myös epäsuoran vertailun tuloksiin.

HOPE-B-tutkimuksen osalta epäsuoraan vertailuun otettiin mukaan vain niin sanotut onnistuneet potilaat. Aineistosta jäivät pois kaksi potilasta, joista toinen joutui keskeyttämään AMT-061-hoidon ennen aikaisesta ja toinen, jolla mitattiin ennen hoitoa korkea AAV5:tä neutraloivien vasta-aineiden titteri (> 3 000). Kummankaan potilaan osalta AMT-061-hoito ei onnistunut odotetusti ja potilaat joutuivat käyttämään FIX-korvaushoitoa myös AMT-061-hoidon jälkeen. Epäsuorassa vertailussa on siten huomioitava, että vertailut tapahtuvat vain niiden potilaiden osalta, joilla AMT-061-hoito on toteutunut odotetusti ja tällä on suoria vaikutuksia verenvuotojen vuosittaisiin määriin.

B-LONG-tutkimuksessa tutkittu säännöllinen FIX-korvaushoito Alprolix on vain yksi neljästä Suomessa Kela-korvauksen piiriin kuuluvasta FIX-korvaushoidosta. Myyntiluvan haltija perusteli Alprolixin valintaa sillä, että sillä on Suomessa suurin osuus kokonaismarkkinoista (■■■■■). Hoitojen suosio kuitenkin vaihtelee sairaala-alueittain, todennäköisesti pienten potilasmäärien takia. Epäsuora vertailu antaa siten kuvan AMT-061-hoidon vaikuttavuudesta vain yhteen hoitoon verrattuna, eivätkä tulokset siten vertaudu täysin Suomen B-hemofilia potilaiden tilanteeseen.

## 3.5 Turvallisuus

Turvallisuuden arviointi perustuu kahden edellä kuvatun tutkimuksen (HOPE-B ja CT-AMT-061-01) yhdistettyyn potilasjoukkoon, jossa oli yhteensä 57 potilasta. **Taulukoissa 7 ja 8** alla tulokset raportoidaan erikseen HOPE-B-tutkimuksen potilailta sekä populaatiosta, jossa kolme CT-AMT-061-01-tutkimuksen potilasta on yhdistetty HOPE-B:n tuloksiin.

Yhtä potilasta lukuun ottamatta kaikki saivat myyntiluvan mukaisen yhden annoksen AMT-061:tä. Seuranta-aikaa AMT-061-annoksen jälkeen oli kertynyt yhteensä 1547,5 henkilökuukautta. Viidenkymmenen (50/57) potilaan osalta seuranta-aika oli välillä 24–36 kuukautta. CT-AMT-061-01 (database lock 28.2.2022) tutkimuksen osalta tulokset kuvaavat kolmen vuoden seuranta-aikaa ja HOPE-B (database lock 21.4.2022) osalta kahden vuoden seuranta-aikaa AMT-061-annostelun jälkeen. Tätä pidemmän ajan turvallisuusriskeihin liittyen ei ole toistaiseksi olemassa seuranta-aineistoa. (8)

AMT-061:n riskeistä naispotilailla ei ole tietoa. Tutkimuksesta suljettiin hieman virallista kontraindikaatiota laajemmin pois sellaisia potilaita, joilla oli maksan toiminnan häiriöitä ja infektioita. Tällöin tietoa turvallisuusriskeistä ei ole kertynyt näiden potilaiden osalta.

### 3.5.1 Haittatapahtumien esiintyvyys

Haittatapahtumien esiintyvyyttä vaikeusasteen ja tyyppin mukaan jaoteltuna kuvataan yhteenvedona **taulukossa 7**. Kaikki 57 potilasta kokivat vähintään yhden haittatapahtuman ja yhteensä 613 haittatapahtumaa raportoitiin. Valtaosa haitoista oli lieviä (460, ilmaantuvuus 98,2 %) tai keskivaikeita (135, ilmaantuvuus 68,4 %). Vaikeita haittoja raportoitiin 11 potilaalla (18, ilmaantuvuus 19,3 %).

**Taulukko 7.** Yhteenvedo HOPE-B ja CT-AMT-061-01-tutkimusten aikana ilmenneistä haittatapahtumista (8).

Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat	HOPE-B (n = 54)		Yhteensä AMT-061 saaneet (n = 57)	
	n (%)	Haitta- tapahtumia yhteensä	n (%)	Haitta- tapahtumia yhteensä
Vähintään yksi haittatapahtuma	54 (100,0)	557	57 (100,0)	613
Lievä haittatapahtuma	54 (100,0)	424	56 (98,2)	460
Kohtalaisen vaikea haittatapahtuma (moderate)	37 (68,5)	115	39 (68,4)	135
Vaikea haittatapahtuma (severe)	11 (20,4)	18	11 (19,3)	18
Vakava haittatapahtuma (SAE)	14 (25,9)	17	15 (26,3)	18
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	1 (1,9)	1	1 (1,8)	1
Erityisen mielenkiinnon kohteena oleva haitta (AEQSN)	12 (22,2)	19	12 (21,1)	19
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	1 (1,9)	1	1 (1,8)	1

**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).

**AEQSN:** Erityisen mielenkiinnon kohteena oleva haitta (Adverse Event Qualifying for Special Notification): Jos yksi tai useampi seuraavista kriteereistä täyttyi 1) liittyi AMT-061 annosteluun, 2) epäilty tai vahvistettu opportunistinen tai vakava infektio liittyen AMT-061:een, 3) odottamaton reaktio liittyen tuotteen epäonnistumiseen, 4) liittyi samanaikaiseen välttämättömään lääkitykseen, 5) liittyi tuotteeseen kytkeytyviin lääkinnällisiin laitteisiin, 6) uusi tai uusiutunut syöpä

Yleisimmät raportoidut haittatapahtumat riippumatta siitä, kytkeytyvätkö ne tutkijan arvion mukaan AMT-061-hoitoon, olivat nivelkipu (36,8 %), päänsärky (31,6 %), nenänieluntulehdus (26,3 %), uupumus (24,6 %) ja alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -tason kohoaminen laboratoriotutkimuksessa (21,1 %) (8).

Kaikkiaan 15 (26,3 %) potilasta koki yhteensä 18 vakavaa haittavaikutusta (serious adverse event, SAE). Näistä kaksi oli vaikeusasteeltaan lieviä (aste 1), kahdeksan keskivaikeita (aste 2) ja kahdeksan arvioitiin vaikeiksi (aste 3). Yhdenkään vaikeista haittavaikutuksista ei arvioitu liittyvän AMT-061-hoitoon. HOPE-B-tutkimuspotilaiden joukossa tapahtui yksi kuolema, mutta sen ei arvioitu kytkeytyvän tutkittavaan lääkkeeseen.

HOPE-B-tutkimus sisälsi tietoa tutkimuksen alun seuranta-ajalta ennen AMT-061-annostelua. HOPE-B-tutkimuksessa haittatapahtumien määrä AMT-061-annostelun jälkeen oli selvästi suurempi verrattuna seuranta-aikaan, jolloin potilaat saivat FIX-korvaushoitoa. Annostelua edeltävällä seuranta-aikana 37/54 (68,5 %) potilasta raportoivat yhteensä 87 haittatapahtumaa. Nenänielun tulehdus 8/54 (14,8 %) and nivelkipu 4/54 (7,4 %) olivat tuolloin yleisimmät haitat. Seulonnan ja annostelun välinen lyhyempi kuuden kuukauden seuranta-aika selittää osaltaan sitä, miksi haittoja havaittiin vähemmän verrattuna pidempään seurantaan AMT-061 annostelun jälkeen. Lisäksi AMT-061-annostelun jälkeiset haitat usein ilmenivät pian annostelun jälkeen ja useiden katsottiin liittyvän vektoriviruksen aiheuttamaan immuunivasteeseen.

### Hoitoon liittyvät tai mahdollisesti liittyvät haitat

Tutkijoiden arvion mukaan hoitoon liittyviä tai potentiaalisesti liittyviä haittatapahtumia (treatment emergent adverse event, TEAE) kuvataan **taulukossa 8**. Kaikille tutkijoiden raportoimille mahdollisesti hoitoon liittyville haitoille ei pystytty vahvistamaan kausaalisuhdetta haitan ja AMT-061-hoidon välillä ja näitä haittoja ei ole sisällytetty valmisteyhteenvedossa raportoituihin lukuihin.

Kaikkiaan 68,4 % potilaista koki AMT-061-hoitoon ainakin mahdollisesti liittyvän haitan ja haittatapahtumia raportoitiin yhteensä 95 kappaletta. Potilaista 47,4 % koki lievän, 19,3 % keskivaikean ja 1,8 % vaikean hoitoon liittyvän haitan, kun potilaat luokitellaan vakavimman koetun haitan asteen mukaan.

Yleisimpiä hoitoon liittyviä haittoja olivat maksakokeiden arvojen kohoaminen, päänsärky ja influenssan kaltainen sairaus. Päänsärkyä mahdollisesti AMT-061-hoitoon liittyen esiintyi 15,8 %:lla potilaista. Influenssan kaltainen sairaus (12,3 % potilaista) ilmeni tyypillisesti lievänä ja lyhytkestoisena heti AMT-061-annostelun jälkeen.

Maksakoearvojen kohoamisen AMT-061-annostelun jälkeen tulkittiin liittyvän hoitoon. ALAT-arvojen kohoamista havaittiin 15,8 %:lla potilaista, aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) -arvojen kohoamista 8,8 %:lla ja kreatiiniakinaasi (CK) -arvojen kohoamista 7,0 %:lla. (8)

**Taulukko 8.** Yleisimmät hoitoon liittyvät haittatapahtumat HOPE-B- ja CT-AMT-061-01-tutkimuksissa (8).

Hoitoon liittyvät haittatapahtumat	HOPE-B (n = 54)		Yhteensä AMT-061 saaneet (n = 57)	
	n (%)	Haittatapahtumia yhteensä	n (%)	Haittatapahtumia yhteensä

Hoitoon liittyvät haittatapahtumat	HOPE-B (n = 54)		Yhteensä AMT-061 saaneet (n = 57)	
Yhteensä hoitoon liittyviä haittatapahtumia	38 (70,4)	93	39 (68,4)	95
<b>Potilaiden jakauma hoitoon liittyvien haittatapahtumien vakavimman haitta-asteen mukaan</b>				
Lieviä hoitoon liittyviä haittatapahtumia	26 (48,1)	-	27 (47,4)	-
Keskivaikeita hoitoon liittyviä haittatapahtumia	11 (20,4)	-	11 (19,3)	-
Vaikeita hoitoon liittyviä haittatapahtumia	1 (1,9)	-	1 (1,8)	-
<b>Yleisimmät hoitoon liittyvät haittatapahtumat</b>				
ALAT-arvon kohoaminen	9 (16,7)	10	9 (15,8)	10
Päänsärky	8 (14,8)	9	9 (15,8)	10
Influenssan kaltainen sairaus	7 (13,0)	8	7 (12,3)	8
ASAT-arvon kohoaminen	5 (9,3)	6	5 (8,8)	6
CK- arvon kohoaminen	4 (7,4)	6	4 (7,0)	6

**ALAT:** alaniiniaminotransferaasi, **ASAT:** aspartaattiaminotransferaasi, **CK:** kreatiiniкинаasi

### Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haitat

Kaikilla AMT-061-hoitoa saaneilla potilailla havaittiin odotetusti pitkäkestoinen vasta-ainepitoisuuksien kohoaminen AAV5-virusvektorille. Vasta-aineiden nopea muodostuminen ei myyntiluvan haltijan mukaan kuitenkaan haittaa AMT-061-transgeenin toimintaa.

Potilaista 33:lla ei ollut neutraaloivia vasta-aineita AAV5-virusvektorille ennen AMT-061-annostelua, mutta 24 potilaalla näitä vasta-aineita havaittiin jo seulontavaiheessa. Hoitoon liittyvien haittavaikutusten ilmenemisen suhteen nämä potilasryhmät eivät kuitenkaan eronneet toisistaan. Kuitenkin vakavia haittavaikutuksia (SAE) esiintyi useammin seropositiivisten potilaiden ryhmässä. Lisäksi kaikki vaikeiksi luokitellut vakavat haitat (Covid-19-infektiota lukuun ottamatta) esiintyivät potilailla, jotka jo lähtötilanteessa olivat AAV5-seropositiivisia. Vakavat haittavaikutukset käytiin läpi potilaskohtaisesti. Tapauskohtaisen arvion nojalla ei ilmennyt turvallisuushuolia itse AMT-061-lääkkeeseen liittyen seropositiivisten potilaiden ryhmässä, mutta AAV5-vasta-aineiden olemassaolo voi aiheuttaa tarpeen jatkaa FIX-korvaushoitoa. (8)

Tutkimuksista oli suljettu pois potilaat, joilla havaittiin FIX-vasta-aineita. FIX-vasta-aineiden kehittymistä ei havaittu tutkimuspotilailla hoitoa seuranneiden 24 kuukauden aikana. Pitkän aikavälin seurantaan tullaan jatkamaan aina 10 vuoden seuranta-ajan saavuttamiseen saakka. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli altistus vähintään 150 päivältä FIX-korvaushoidolle ilman vasta-aineiden kehittymistä. Tämä tehtiin riskien minimoimiseksi, sillä tätä vähemmän korvaushoitokokemusta omaavilla potilailla katsottiin olevan korkeampi riski vasta-aineiden kehittymiselle.

Seitsemällä potilaalla (12,3 %) havaittiin vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita infuusioon liittyviä reaktioita. Infuusio keskeytettiin tilapäisesti 3 potilaalla ja yhden potilaan infuusio lopetettiin eikä sitä aloitettu uudelleen. (18)

Yhdeksän potilasta (15,8 %) sai systeemistä kortikosteroidihoitoa kohonneiden maksakoearvojen vuoksi AMT-061-annostelun jälkeen. Kaikki näistä tapauksista ilmenivät kolmen kuukauden sisällä annostelun jälkeen. Syytä AMT-061-annostelun jälkeisiin poikkeavuuksiin maksan ALAT-laboratorioarvoissa selvitetään edelleen, koska siihen saattaa liittyä heikompi FIX-aktiivisuus (18).

Geeniterapiahoitojen riskejä ei vielä täysin tunneta, mutta on mahdollista, että integroitua virusvektori saattaa aiheuttaa pahalaatuisia muutoksia ja sitä kautta kasvaimia kudoksissa. Tällaiset haittavaikutukset havaitaan vasta viiveellä. Yhdellä HOPE-B-tutkimuksen potilaalla todettiin hepatosellulaarinen karsinooma (HCC). Hänellä ei havaittu poikkeavuuksia seulontavaiheessa, mutta HCC-riskitekijöitä oli useita. Tehtyjen selvitysten lopputuloksena todettiin, että potilaalle oli saattanut jo ennestään kehittynyt syövän esiaste. Ei kuitenkaan voitu täysin poissulkea sitä, että AMT-061-hoito olisi voinut jollain tavoin vaikuttaa syövän kehittymiseen. (8)

B-hemofilia potilailla on keskimääräistä pienempi riski tromboemboolisille tapahtumille. Hemofilian oireiden lievittyessä veren hyytymistäipumus kuitenkin lisääntyy ja samalla tapahtumien riski kasvaa keskivertoväestössä havaitulla tavalla. Kolme potilasta koki kliinissä kokeissa yhteensä neljä tromboemboolista tapahtumaa. Nämä olivat rasisurintakipu (2 tapahtumaa), alaraajojen tukkiva valtimotauti (1 tapahtuma) ja ohimenevän aivoverenkiertohäiriö (TAI) (1 tapahtuma). AMT-061-hoidon kliinisiä tutkimuksia edeltävän tutkimusohjelman aikana on havaittu joitain potentiaalista keuhkoverenkiertohäiriötä geeniterapiatuotteiden käytön yhteydessä (19).

Edellä raportoidun lisäksi Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan maksaan liittyvät haitat ovat keskeisiä AMT-061-hoidossa. Ne vaativat hoidon jälkeistä seurantaa ja niillä voi olla vaikutusta turvallisuuden lisäksi tehon menetykseen ja kortikosteroidihoidon tarpeeseen. Keskeiset turvallisuushuolet EPAR:n mukaan on esitetty **taulukossa 9**.

**Taulukko 9.** Yhteenveto turvallisuuteen liittyvistä huolista

Kategoria	Riski
Tärkeät tunnistetut riskit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maksatoksisuus</li> <li>Infuusioreaktiot</li> </ul>
Tärkeät potentiaaliset riskit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vektorin DNA-integraatioon liittyvät pahanlaatuiset muutokset</li> <li>Verenvuodot lääkkeen tehon puutteesta johtuen, jotka aiheuttaa AAV5-virusvektorin neutraloituminen</li> <li>Tromboembooliset tapahtumat</li> <li>Ituradan muutokset</li> <li>Siirtyminen kolmanteen osapuoleen (horisontaalinen siirtymä)</li> <li>FIX-vasta-aineiden kehittyminen</li> </ul>
Informaatio puuttuu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potilaat, joilla vakavia maksan toiminnan häiriöitä</li> <li>Pitkän aikavälin haitat</li> <li>Naispotilaat</li> </ul>



## 3.6 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia geeniterapiahoitojen tehosta B-hemofilian hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 9**. Tietokannasta tunnistettiin neljä muuta geeniterapiahoitoa, jotka ovat tai ovat olleet kehitteillä B-hemofilian hoitoon: PF-06838435, AskBio009, FLT180a ja BBM-H901. Näistä lääkehoidoista tutkimusten osalta pisimmällä on PF-06838435, joka on edennyt faasin III-tutkimukseen ja jonka ensisijaisen lopputulosmuuttujan osalta tiedonkeruu on päättynyt vuoden 2022 lopulla. Näin ollen arvioinnin kohteena olevaan käyttöaiheeseen voi olla odotettavissa lähiaikoina uutta tietoa vastaavien hoitomuotojen osalta.

Lisäksi AMT-061-hoidon kliinisestä tehosta ja turvallisuudesta on tulossa lisää tuloksia aiempien tutkimuksien pidemmältä seuranta-ajalta sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeisen CSL222\_4001-tutkimuksen kautta. CSL222\_4001-tutkimuksen ensimmäisen vuoden seuranta koskeva välianalyytiraportti on odotettavissa kuitenkin vasta 31. joulukuuta 2026 mennessä, kun tutkimukseen on otettu mukaan ensimmäiset 50 tutkittavaa. (9)

## 3.7 Pohdinta

Juurisyys B-hemofilian kehittymiselle on vika F9-geenin sekvenssissä, joka aiheuttaa madaltuneen FIX-aktiivisuustason verenkierrassa, altistaen vajeesta kärsivät potilaat spontaaneille ja pitkittyneille verenvuodoille. Geeniterapian on ajateltu soveltuvan erityisesti vaikean ja kohtalaisen vaikean B-hemofilian hoitoon, sillä jos tämän yksittäisen geenin tuotantoa pystytään pysyvästi lisäämään edes jossain määrin, saadaan taudinkuvaa muutettua huomattavasti lievemmäksi ja potilaiden on mahdollista luopua säännöllisistä FIX-korvaushoidoista. Koska nykyisellä FIX-korvaushoidolla saavutettu eliniänodote ja potilaiden toimintakyky vastaavat pitkälti normaaliväestöä, täytyy uudella lääkkeellä mahdollisesti saavutettavan kliinisen hyödyn perustua valtaosin elämänlaadun paranemiseen nykyhoitoihin nähden. Myyntiluvanhaltija nostaa esille, että lukuisissa Real World Data-tutkimuksissa B-hemofiliapotilaiden elämänlaadun on havaittu olevan jossain määrin keskivertoväestöä alhaisempi ja eron olevan suurin vaikeaa B-hemofiliaa sairastavilla (20–24).

Verenvuotojen vuosittaisen määrän vähenemistä on perinteisesti käytetty ensisijaisena lopputulosmuuttujana osoittamaan hemofilian hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kliininen hyöty. Verenvuotojen määrän perustuessa potilaiden kirjaamiin tapahtumiin, on mittari kuitenkin jossain määrin subjektiivinen ja sokkouttamisen puuttuminen tutkimuksessa saattaa vaikuttaa lopputuloksiin. Perusmuodossaan mittari ei myöskään erottele eri vakavuusasteen verenvuotoja toisistaan. On myös epäselvää, kuinka hyvin verenvuotojen määrän väheneminen on yhteydessä potilaan kokemaan hyötyyn.

FIX-aktiivisuustasojen mittaus mahdollistaa objektiivisemmän mittarin käytön, mutta myös siihen sisältyy nykyisellään haasteita. Saatu FIX-aktiivisuustaso vaihtelee käytetyn analyysimenetelmän mukaan ja käytettäessä *in vitro* aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (aPTT) perustuvaa yksivaiheista hyytymismääritystä, reagenssit voivat reagoida eri tavoin transgeenin tuottamaan ja luonnolliseen proteiiniin. Näin ollen muun muassa Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA:n nykysuositus tutkimusprotokollaksi myyntilupahakemusta varten on malli, jossa verrataan tutkimukseen osallistuvien potilaiden verenvuotojen vuosittaista määrää seuranta-ajalta ennen annostelua seurantaan tutkimuslääkkeen annostelun jälkeen. (25)

AMT-061:n HOPE-B-pivotaalitutkimuksessa vaihdettiin ensisijainen lopputulosmuuttuja FIX-aktiivisuustasosta verenvuotojen vuosittaiseksi määräksi. Potilaita seurattiin vähintään kuusi kuukautta ennen AMT-061-annostelua, jolloin heillä oli käytössään FIX-korvaushoitotuotteita. AMT-061-hoidon jälkeen potilaat jättivät FIX-korvaushoidon pois ja seuranta jatkettiin. Verenvuototapahtumien havaittiin vähenevän noin neljäsosaan AMT-061-hoidon jälkeen (7–18 hoidon jälkeisten kuukausien aikana) verrattuna aikaan ennen AMT-061-annosta. Tulos oli tilastollisesti merkitsevä. Lisäksi sellaisten potilaiden määrä lisääntyi, jotka eivät kokeneet yhtään verenvuotoa vuoden aikana.

Tulokset ovat samansuuntaiset, kun tutkitaan erityyppisiä verenvuotoja. Vähentymistä havaittiin vakavien verenvuototapahtumien määrässä, FIX-korvaushoitoa edellyttäneiden verenvuotojen määrässä, sekä spontaanien että traumaattisten verenvuotojen määrässä ja verenvuodoissa niveliin. Toissijaisilla lopputulosmuuttujilla saadut tulokset tukevat verenvuotojen määrässä havaittua laskua ja AMT-061-hoidon tehonäyttöä; endogeenisen FIX-aktiivisuustasojen havaittiin lisääntyneen AMT-061-hoidon jälkeisissä mittauksissa ja FIX-korvaushoitoja tarvittiin huomattavasti vähemmän. Vain kaksi tutkimukseen osallistunutta potilasta tarvitsi säännöllistä FIX-korvaushoitoa 24 kuukauden seurannan aikana.

Epäsuorassa vertailussa havaittiin saman suuntaisia kliinisiä eroja. Epäsuora vertailu toteutettiin vertailemalla HOPE-B-tutkimuksen tuloksia AMT-061 annostelun jälkeen säännölliseen FIX-korvaushoitoon käytetyn Alprolix-valmisteen B-LONG-tutkimuksen tuloksiin. AMT-061-hoitoa saaneiden potilaiden verenvuotojen vuosittainen määrä oli säännöllistä FIX-korvaushoitoa saaneita alhaisempi.

Huolimatta kliinisillä lopputulosmittareilla havaituista parannuksista, ei potilaiden kokemassa elämänlaadussa havaittu parannusta tai muutokset jäivät minimaalisiksi siitä huolimatta, että valtaosa potilaista pystyi luopumaan säännöllisestä FIX-korvaushoidosta. Syyksi on epäilty sitä, että HOPE-B tutkimuksen potilaat käyttivät jo pääosin pidennetyn puoliintumisajan omaavia FIX-korvaushoitoja, joiden taakka koettiin maltillisiksi. On myös mahdollista, että elämänlaatu parantuminen voidaan havaita vasta pidemmällä aikavälillä, kun vuodoista seuraavia komplikaatioita voidaan välttää vuotojen vähentyessä. Potilaiden osalta on myös huomioitava, että AMT-061-hoitoa voi saada vain kerran. Tästä johtuen epäonnistunut AMT-061-hoito johtaa siihen, etteivät samat potilaat voi saada muuta geeniterapiaa sairautensa hoitoon tulevaisuudessa, kun mahdollisesti entistä tehokkaampia hoitoja on saapunut markkinoille.

AMT-061-hoito oli kliinisissä kokeissa suhteellisen hyvin siedetty ja havaitut haittavaikutukset olivat pääosin lieviä. FIX-vasta-aineiden kehittymistä ei ole havaittu tutkimuspotilailla hoitoa seuranneiden 24 kuukauden aikana. Merkittävimmäksi havaituksi riskiksi on tunnistettu AMT-061-hoidon jälkeiset poikkeamat maksakoearvoissa, jotka saattavat edellyttää kortikosteroidihoitoa. Toistaiseksi turvallisuutta on kuitenkin voitu arvioida verrattain pienessä potilasjoukossa, jolloin harvinaiset haitat saattavat jäädä piiloon. Lisäksi kokeiden lyhyet kertyneet seuranta-ajat sekä pieni potilasmäärä eivät toistaiseksi mahdollista viivästyneiden haittavaikutusten riskin, kuten syöpäriskin, arvioimista aineistoon perustuen.

Hoitovaikutuksen pysyvyys on kenties merkittävin yksittäinen epävarmuuden lähde. Havaintoaineistoa on toistaiseksi kahden vuoden seuranta-ajalta HOPE-B-tutkimuksesta ja kolmen vuoden osalta pienemmästä CT-AMT-061-01-tutkimuksesta. Johtuen tutkimusten pienestä potilasmäärästä ja lyhyestä seuranta-ajasta, ei hoitovaikutuksen hiipumisesta ole vielä tietoa pitkällä aikavälillä. Ainoastaan pitkän aikavälin seuranta voi tuoda vahvistusta tähän asiaan. Ehdollisen myyntiluvan ehtona onkin tällaisen aineiston kerääminen.



## 4 Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan Markov-malliin, jossa AMT-061-hoitoa verrataan Alprolix-hoitoon. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvuissa 4.1 ja 4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3**. Lisäksi esitetään Fimean arvio AMT-061-hoidon kustannusvaikuttavuudesta myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (**luku 4.4**).

### 4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 10**.

**Taulukko 10.** Yhteenvedo myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin rajaus	
Väestö	<p>Vaikeaa tai kohtalaisen vaikeaa B-hemofiliaa sairastavat aikuispotilaat, joilla ei ole todettu FIX-vasta-aineita. Potilaiden ominaispiirteet mallinnuksen alussa (HOPE-B-tutkimukseen perustuen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ikä (keskiarvo): 41,5 vuotta</li> <li>• Miesten osuus: 100 %</li> <li>• Paino (keskiarvo): 85,1 kg</li> <li>• B-hemofilian vakavuusaste: <math>\leq 2</math> % FIX-aktiivisuustaso normaalista</li> <li>• Seulontaa edeltävä hoitohistoria: altistus vähintään 150 edeltävältä päivältä FIX-korvaushoidolle ja vähintään 2 kuukautta kestänyt säännöllinen FIX-korvaushoito</li> </ul>
Arvioitava lääkehoito	Etranakogeenidetsaparvovekki (AMT-061)
Vertailuhoito	Säännöllinen FIX-korvaushoito eftrenonakogi alfa (Alprolix)
Lopputulokset	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (ICER), lisäelinvuodet (LYG), laatupainotetut elinvuodet (QALY), inkrementaaliset kustannukset, vuotojen määrä jaoteltuna nivelvuotoihin ja ei-nivelvuotoihin
<b>Menetelmät</b>	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveystalouden maksaja
Mallin rakenne	Nelitilainen Markov-malli
Diskonttokorko	3 % vuosittainen korko

Arvioinnin raja	
Aikahorisontti	Elinaika (maksimissaan 59 vuotta, kunnes potilas täyttää 100 vuotta)
Syklin pituus	1 viikko
AMT-061-hoidon tulosten ekstrapolointi	Hoitovaikutuksen kesto, eli FIX-aktiivisuustasojen vastetta, arvioitiin ekstrapoloinnin avulla HOPE-B- ja CT-AMT-061-01-tutkimuksiin perustuen.
Herkkyysanalyysit	Probabilistinen ja deterministinen herkkyysanalyysi sekä skenaarioanalyysjä

#### 4.1.1 Vertailuhoito

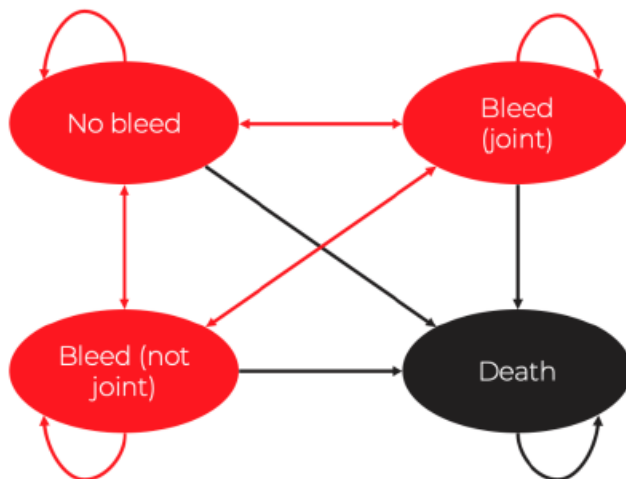
Myyntiluvan haltijan mallissa huomioitiin vertailuhoitona säännöllinen FIX-korvaushoito Alprolix. Alprolixilla on niin sanottu pidennetty puoliintumisaika, jolloin sen annosteluväli on 7–10 päivää standardin 3–4 päivän antotiheyden sijaan. Suomessa Kela-korvauksen piiriin kuuluu Alprolixin lisäksi kaksi FIX-korvaushoitoa standardilla puoliintumisajalla (Octanine ja Benefix) sekä yksi pidennetyt puoliintumisajan hoito (Refixia). Myyntiluvan haltija perusteli Alprolixin valintaa sillä, että sillä on Suomessa suurin osuus kokonaismarkkinoista vertailun toteutuksen aikaan (■■■■■).

#### 4.1.2 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama malli oli nelitilainen Markov-malli (ei vuotoja, nivelvuoto, muu vuoto (ei nivel) ja kuolema) (**kuvio 3**). Mallissa tutkitaan kuvitteellista 1000 potilaan kohorttia, jonka oletetaan saavan joko yhden AMT-061-hoitoannoksen tai jatkavan säännöllistä korvaushoitoa Alprolixilla. Mallissa oletettiin, että AMT-061-hoidon saaneet potilaat saavuttivat hoitovasteen 3 viikon kuluttua hoidon saamisesta.

AMT-061-kohortista voi siirtyä potilaita takaisin säännöllisen FIX-korvaushoidon piiriin AMT-061-hoitovaikutuksen keston hiipuesssa mallinnetusti. Mallissa siirtymä FIX-korvaushoidon piiriin tapahtuu, kun AMT-061-hoidon saaneen potilaan FIX-aktiivisuustaso laskee alle 2 %, josta eteenpäin potilaalle sovelletaan Alprolix-kohortin mallinnusta muun muassa verenvuotojen määrän ja FIX-korvaushoidon käytön osalta. Alprolixin, kuten kaikkien FIX-korvaushoitojen, voidaan olettaa jatkuvan läpi potilaan elämän aina kuolemaan saakka.

Kaikki mallin potilaat aloittivat ei vuotoja -tilasta (no bleed). Tämän jälkeen potilaat joko pysyivät ei vuotoja -tilassa tai siirtyivät nivelvuodon (bleed (joint)), muun vuodon (bleed (not joint)) tai kuoleman (death) tilaan. Myös nivelvuotojen ja muiden vuotojen tiloista voitiin siirtyä mihin tahansa muuhun tilaan tai pysyä samassa tilassa. Mallin aikahorisontti perusanalyysissä oli 59 vuotta, eli kunnes potilaat täyttivät 100 vuotta. Kustannukset ja terveyshyödyt diskontattiin 3 %:n korkokannalla.



**Kuvio 3.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin rakenne. Lähde: myyntiluvan haltijan toimittama materiaali.

### 4.1.3 Terveysvaikutukset

#### Nivelvuodot ja muut verenvuodot

Vuotojen määrät AMT-061-hoidon jälkeen pohjautuvat HOPE-B-tutkimuksen herkkyysoanalyysiin 6, jossa vuodoiksi määriteltiin uudet, vastuullisen tutkijan toteamat ja FIX-korvaushoidolla hoidetut vuodot. Myyntiluvan haltijan mukaan herkkyysoanalyysissä 6 käytetty verenvuodon määritelmä vastaa HOPE-B-tutkimuksen ensisijaista lopputulosmuuttujaa paremmin B-LONG-tutkimuksen lopputulosmuuttujaa. Vuodot määriteltiin potilasjoukolle, josta myyntiluvan haltija oli jättänyt pois kaksi potilasta, jotka eivät olleet saavuttaneet AMT-061-hoitovastetta ja yhden potilaan muista syistä (**taulukko 6**).

Myyntiluvan haltijan toimittaman epäsuoran vertailun suhteellisen riskin (RR) tulosten pohjalta johdettiin kaikkien vuotojen ja nivelvuotojen vuosittaiset määrät Alprolix-hoidolle (**liite 8**). Todennäköisyydet siirtymien välillä eri hoidoille laskettiin lopuksi mainittujen lukujen avulla (**taulukko 11**).

**Taulukko 11.** Todennäköisyydet Markov-mallin eri tilojen välillä. Lähde: myyntiluvan haltijan toimittama materiaali.

Vertailuhoito	Todennäköisyydet			
	Ei vuotoja	Muu vuoto	Nivelvuoto	Kuolema
AMT-061	■	■	■	a
Alprolix	■	■	■	a

<sup>a</sup>Perustuu Suomen kokonaisväestön kuolleisuuteen ja kuolleet poistettiin mallista joka syklillä ennen vuotojen määrien arviointia.

#### Kuolleisuus

Kuolleisuuden osalta oletettiin, että nykyhoidoilla B-hemofilia-potilaiden elinajanodote on normaaliväestöä vastaavalla tasolla. Kuolleisuuden ei myöskään oletettu eroavan hoitovaihtoehtojen välillä. Siten sekä AMT-061- että Alprolix-hoitoa saavien potilaiden kuolleisuus mallinnettiin ajasta riippuvasti ja se mukautettiin potilaspopulaation sukupuolijakaumalla (100 % miehiä) ja suhteessa ikään. Kuolleisuus perustui

Tilastokeskuksen aineistoihin suomalaisesta väestöstä. Kuolleet poistettiin mallista joka syklillä ennen vuotojen määrien arviointia.

#### 4.1.4 Mallissa huomioidut haittatapahtumat

AMT-061-hoidon osalta mallissa huomioitiin hoitoon liittyvät haittatapahtumat (TEAE), joita HOPE-B-tutkimuksessa ilmeni (**liite 10**). Haittatapahtumien todennäköisyyksissä otettiin myös huomioon AMT-061-hoidon jälkeinen kolmen viikon aikaväli, jolloin potilaille oli mahdollista antaa FIX-korvaushoitoa tukihoidona.

Alprolix-hoidon osalta myyntiluvan haltijalla ei ollut saatavilla tietoa vastaavista hoitoon liittyvistä haittatapahtumista. Mallin pohjana myyntiluvan haltija käytti tästä syystä toisen FIX-korvaushoidon (BeneFIX) tutkimukseen pohjautuvia tuloksia (**liite 10**) (26). Olettamuksena on, että eri FIX-korvaushoitovalmisteiden turvallisuusprofiilit ovat toisiinsa verrannollisia.

#### 4.1.5 Terveysten liittyvä elämänlaatu

Elämänlaatua kuvaavat utiliteettiarvot perustuvat potilaiden raportoimiin mittareihin. HOPE-B-tutkimuksessa potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin 24 kuukauden ajan hoidon jälkeen EQ-5D-5L-mittarin avulla, josta johdettiin EQ-5D-3L-arvot. AMT-061-hoidon utiliteettiarvot johdettiin 24 kuukauden aikapisteen tuloksista [REDACTED] ja vertailuhoidon osalta arvona käytettiin viimeistä aikapistettä ennen AMT-061-hoitoa [REDACTED]. AMT-061-hoidon jälkeinen utiliteetti, joka oli noin [REDACTED] pistettä parempi Alprolixiin verrattuna, oli myyntiluvan haltijan mukaan realistinen ero, kun huomioitiin, että B-hemofilian kanssa elävät ja säännöllistä FIX-korvaushoitoa käyttävät potilaat joutuivat muokkaamaan elintapojaan välttääkseen verenvuotoriskit.

Verenvuotojen vaikutus elämänlaadun heikkenemiseen on otettu mallissa huomioon haittavaikutuksena. Lisäksi verenvuototapahtumien disutiliteetin haluttiin olevan mallissa riippumaton hoidon tyypistä. Hoidosta riippumatta nivelvuodon disutiliteetti oli [REDACTED], muun vuodon [REDACTED] ja FIX-hoidon annostelu infuusiona [REDACTED]. Muiden haittavaikutusten disutiliteetit otettiin myös mallissa huomioon ja ne on listattu **liitteessä 10**.

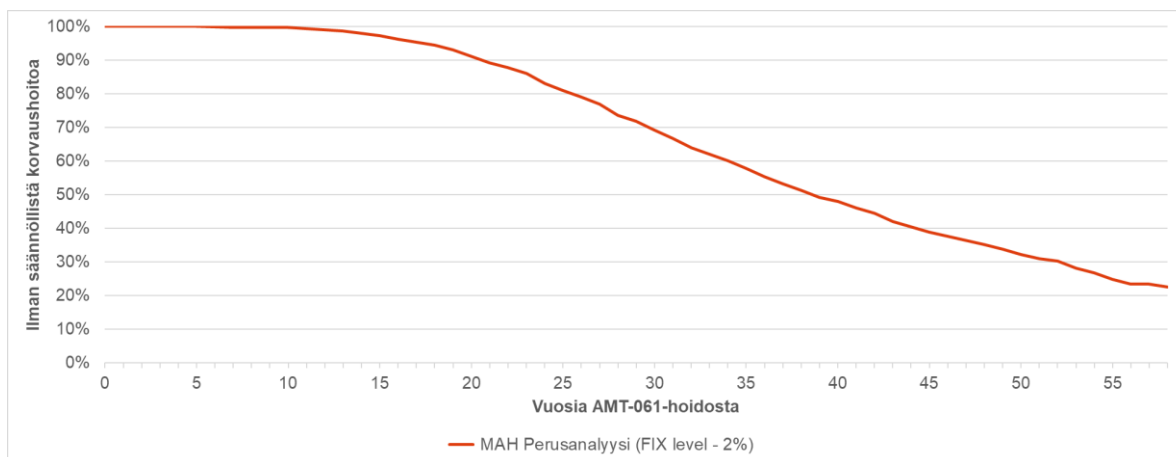
#### 4.1.6 Hoidon vaikutuksen arvioitu kesto

Kliinisissä kokeissa on havaittu FIX-aktiivisuustasojen kohoavan pian AMT-061-geeniterapian saamisen jälkeen, mutta pitkän aikavälin (useiden vuosien) seuranta-aineistoa tehon säilymisestä ei toistaiseksi ole olemassa. Tähän mennessä havaintoaineistoa on kertynyt kahden vuoden seuranta-ajalta HOPE-B-tutkimuksesta ja kolmen vuoden osalta pienemmästä CT-AMT-061-01-tutkimuksesta.

Tutkimusten yhdistetyssä 55:n potilaan aineistossa havaitaan FIX-aktiivisuustason säilyvän verrattain vakaana ainakin annostelua seuraavien 30 kuukauden ajan. Yhdistetystä aineistosta on kuitenkin poistettu kaksi potilasta, jotka eivät saavuttaneet hoitovastetta hoidon ennenaikaisesta keskeytyksestä tai korkeista AAV5:ttä neutraloivien vasta-aineiden tittereistä johtuen.

Havaintoaineistoon perustuva mallinnus, tehtiin sekä frekventistisillä että bayesläisillä menetelmillä ja lopullinen (bayesläinen) malli, joka valittiin Akaiken ja Bayesin informaationkriteerien (AIC ja BIC) pohjalta, ennustaa yli 80 % potilaista pärjäävän 25,5 vuotta ilman säännöllistä FIX-korvaushoitoa. Mallin pohjalla on oletamus, että mikäli FIX-aktiivisuustasot laskevat alle 2 %, potilas siirtyy takaisin säännölliseen FIX-korvaushoitoon.

Malleissa oletetaan logaritmisien FIX-aktiivisuustason alenevan lineaarisesti ajan suhteen. Tämä vastaa FIX-aktiivisuustason (ilman logaritmimuunnosta) eksponentiaalista hiipumista, jossa hiipumistahti on vakio. (11)



**Kuvio 4.** Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytetty hoitovaikutuksen keston mallinnus.

Koska esitetty ennuste perustuu 2–3 vuoden havaintoaineistoon sovitetun mallin ekstrapolointiin, oletetaan hoitovaikutuksen jatkossakin hiipuvan mallinnetulla tavalla. Mallissa oletetaan tasainen eksponentiaalinen hoitovaikutuksen hiipuminen ilman yllättäviä muutoksia. Oletusta ei kuitenkaan voida varmentaa havaintoaineistoilla, koska tarvittavia aineistoja ei ole saatavilla. Toistaiseksi ei myöskään tunneta, kuinka AAV5-vektorit ja niiden sisältämät endogeeniset F9-geenit säilyvät maksassa solujen uusiutuessa. Näistä tekijöistä johtuen mallinnuksen ekstrapolaatiotuloksiin tulee suhtautua varauksin.

#### 4.1.7 Resurssien käyttö ja kustannukset

Kustannuksia arvioitiin terveydenhuollon maksajan näkökulmasta ja niistä huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset sekä seurantaan ja haittatapahtumiin liittyvät kustannukset.

##### Lääkekustannukset

Mallin perusanalyysissä AMT-061-valmisteen 2,8 miljoonan euron veroton myyntihinta tulee maksettavaksi annostelun yhteydessä. Myyntiluvan haltijan mukaan valmisteen hintaan kuuluu myös ennen hoitoa tehtävä diagnostinen verikoe, jonka avulla varmistetaan, että AAV5-vasta-aineiden määrä ei ylitä valmistajan ilmoittamia raja-arvoja.

Alprolixin osalta mallissa käytettiin valmisteen listahintoja eli verottomia vähittäismyyntihintoja sekä valmisteyhteenvedon mukaisia annosteluaikoja ja -määriä (**taulukko 12**).

Olettamuksena mallissa oli, että 80 % Alprolixin käyttäjistä ottaa 50 IU/kg annoksen 7 päivän välein ja 20 % 100 IU/kg annoksen 10 päivän välein. Alprolixista on lisäksi apteekeissa saatavilla useita eri pakkauskokoja, joten tarvittavan viikoittaisen Alprolix-valmisteen määrän avulla laskettiin valmisteen kustannukset vuodessa eri pakkausko'oilte ja näistä pienimmät kustannukset saavuttanut valittiin malliin. Alprolixin vuosittaiseksi potilaskohtaiseksi kustannukseksi saatiin siten [REDACTED] euroa. Lääkehävikkiä ei huomioitu perusmallissa.

**Taulukko 12.** Mallissa käytettyjen valmisteiden kustannukset.

Valmiste	Pakkaus/annoskoko	Yksikkökustannus (€) <sup>a</sup>
AMT-061	Yksi annos (2×10 <sup>13</sup> gc/kg)	2 800 000
Alprolix	250 IU	264,18
	500 IU	512,68
	1000 IU	991,45
	2000 IU	1924,88
	3000 IU	2795,36

<sup>a</sup>Lähde: Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali, jonka aineisto noudettu maaliskuussa 2023 Lääkehausta (<https://www.apteekki.fi/>).

### Annostelukustannukset

Annostelukustannukset AMT-061-valmisteen osalta laskettiin mukaan mallin ensimmäiseen sykliin ja niihin kuuluivat infuusion (383,81 €) ja seulontaan (90 €) liittyvät kustannukset sekä annostelua edeltävien verikokeiden (2 x 4 €) kustannukset (27–29). Alprolixin osalta annostelukuluja ei oletettu muodostuvan, sillä hoito toteutetaan kotihoitona.

### Seurantakustannukset

Mallinnuksessa AMT-061-hoidon seurantaan liittyvät resurssin käyttö ja kustannukset määriteltiin vuodelle 1 ja vuosille 2–5 erikseen. Ensimmäisen vuoden aikana seurantakustannuksiin lukeutuivat ensin viikoittaiset (1–12 viikkoa hoidon jälkeen) ja myöhemmin kuukausittaiset (4–12 kuukautta hoidon jälkeen) seurantakäynnit. Ensimmäisen vuoden aikana potilaiden arvioidaan tarvitsevan yhteensä 10 käyntiä hematologilla (à 383,81 €), 10 hoitajakäyntiä (à 39,13 €), 24 maksakoetta (à 4,50 €) ja 24 FIX-aktiivisuustason mittausta (à 13 €) (27,29). Vuosina 2–5 vastaavat määrät tippuvat ja potilaiden arvioidaan käyvän vuosittain keskimäärin 3,5 hematologin ja hoitajan käynnillä ja tarvitsevan saman verran maksakoetta sekä FIX-aktiivisuustason mittauksia. Lisäksi potilaille tehdään vuosittainen vatsan ultraäänitutkimus (à 118 €) sekä kaksi nivelten kuntoarviota vuodessa (Haemophilia Joint Health Score) (à 39,13 €) (28,29).

### Vuototapauksiin liittyvät kustannukset

Molempien hoitoryhmien potilailla oletettiin tapahtuvan hoidosta huolimatta verenvuototapauksia. Arviot kaikkien verenvuotojen ja nivelvuotojen määristä poimittiin AMT-061-hoidon osalta HOPE-B-tutkimuksesta ja Alprolixin osalta myyntiluvan haltijan toimittamasta epäsuorasta vertailusta (12). Verenvuotojen vuosittaisten määrien perusteella mallista laskettiin sairauden valvontaan ja vuototapausten hoitoon liittyvät kustannukset. Arviot yksikkökustannuksista ja niiden tarpeesta on ilmoitettu **taulukossa 13**.

**Taulukko 13.** B-hemofilian valvontaan liittyvät kustannukset (27–29).

Resurssi	Yksikkökustannus (€)	Resurssin käyttö valvonnassa/vuosi	Resurssin käyttö verenvuototapauksen hoidossa/sykli
Nivelen ultraäänitutkimus	74,00	1	-
Hematologikäynti	383,81	1	0,97
Ortopedikäynti	310,43	1	0.97

Resurssi	Yksikkökustannus (€)	Resurssin käyttö valvonnassa/vuosi	Resurssin käyttö verenvuototapauksen hoidossa/sykli
Psykologi-/psykiatrikäynti	193,40	0,75	-
Fysioterapiakäynti	122,97	2,5	-
Hoitajakäynti	39,13	1,5	-
Maksakokeet	4,50	1	-
Puhelinaika hematologin kanssa	71,00	1	-
Ensiapukäynti	379,83	-	0,18
Sairaalahoito (1 päivä)	2 875,68	-	0,29
FIX-korvaushoito	1 924,88	-	1 kertahoito (2 000 IU) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Lähde: Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali, jonka aineisto noudettu maaliskuussa 2023 Lääkehausta (<https://www.apteekki.fi/>).

### Haittatapahtumiin ja hoidon epäonnistumiseen liittyvät kustannukset

Haittatapahtumista kustannuksiin otettiin mukaan vähintään 3. asteen haittatapahtumat, joita esiintyi vähintään 5 %:lla potilaista. Hoitojen haittavaikutusten todennäköisyydet on esitelty **liitteessä 10** ja haittavaikutusten kestot ja kustannukset **liitteessä 11**. AMT-061-hoidon osalta myyntiluvan haltija oletti haittavaikutusten (pois lukien ALAT-arvojen kohoaminen) kestävän ensimmäisen viikon ajan hoidosta. Oletuksena oli lisäksi, etteivät potilaat kehittä enää AMT-061-hoidon annostelun aikana/jälkeen FIX-vasta-aineita.

## 4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

### 4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 14**. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä AMT-061-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde vertailuhoitoon verrattuna oli dominoiva. Perusanalyysissä AMT-061-hoito tulee pitkällä aikajänteellä vertailuhoitoa halvemmaksi sen ollessa kuitenkin vertailuhoitoa parempi laatuainotetuilla elinvuosilla mitaten.

Mallinnuksen mukaan hoitomuodolla ei ollut vaikutusta potilaiden elinikään, mutta AMT-061-hoidon saaneet potilaat saavuttivat 1,90 laatuainotettua elinvuotta enemmän kuin vertailuhoitoa saavat potilaat. AMT-061-hoidon kustannusten arvioitiin myös jäävän mallin perusteella [REDACTED] matalammiksi kuin vertailuhoidossa. Tarkempi erittely myyntiluvan haltijan perusanalyysin kustannuksista on esitetty **taulukossa 15**. Suurin ero AMT-061- ja vertailuhoidon kustannuksissa tulee hoitojen lääkekustannuksista, jotka ovat kummassakin vaihtoehdossa erittäin suuret.





epäsuoraan vertailuun Alprolix-valmisteeseen. Mallissa käytetty epäsuoran vertailun tulos verenvuotojen ja nivelvuotojen vuosittaisesta määrästä eroaa EPAR:ssa esitetyistä luvuista useasta syystä. Mallinnuksessa on ensinnäkin poistettu AMT-061-hoidon osalta ne potilaat, jotka eivät saavuttaneet odotettua hoitovastetta eivätkä siten pystyneet luopumaan FIX-korvaushoitovalmisteiden säännöllisestä käytöstä. Lisäksi epäsuorassa vertailussa, johon kustannusvaikuttavuusmallin parametrit pääosin pohjautuvat, on HOPE-B-tutkimuksen osalta valittu eri määritelmä verenvuodolle (herkkyysanalyysi 6 mukaisesti), joka on alkuperäistä kriteeriä rajatumpi. Nämä muutokset yhdessä laskevat AMT-061-hoidon jälkeisten verenvuotojen määrää huomattavasti, millä voi olla vaikutuksia myös hoidon kustannusvaikuttavuuteen.

Kustannusvaikuttavuusanalyysin suurin epävarmuustekijä on kuitenkin AMT-061-hoidon vaikutuksen kesto. Kustannusvaikuttavuusmallissa suurin hyöty AMT-061-hoidosta muodostuu juuri vuosien aikana säästyneistä FIX-korvaushoidon kuluista. Vertailuhoidon osalta kustannukset ovat melko tarkasti tiedossa, sillä Alprolix on hyväksytty korvattavaksi valmisteeksi, eikä siihen sisälly ehdollisen korvattavuuden sopimusta. Tulosten kannalta on olennaista, kuinka kauan potilaiden oletetaan pärjäävän ilman FIX-korvaushoitoa AMT-061-hoidon jälkeen. Tällä hetkellä tutkimustulokset ulottuvat korkeintaan kolmen vuoden päähän hoidon saamisesta, mutta itse mallissa hoitovaikutuksen kesto on arvioitu ekstrapoloinnin avulla 59 vuoden päähän.

Puuttuvan tutkimusaineiston takia ennusteet hoitovaikutuksen kestosta ovat tässä vaiheessa hyvin epävarmoja. Kustannusvaikuttavuuden osalta tulokset perustuvat siis ratkaisevassa määrin hyvin epävarmaan oletukseen hoitovaikutuksen kestosta. Tämän vuoksi Fimea esittää myyntiluvan haltijan perusanalyysille vaihtoehtoisia skenaarioita hoidon vaikutuksen kestoja ja verenvuotojen vuosittaisia määriä muokkaamalla.

## 4.4 Fimean skenaarioanalyysit

Fimean skenaarioanalyysit tehtiin myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-sovelluksen avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametreja ja oletuksia. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 16** ja perustelut muutoksille on kirjattu **lukuun 4.3**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset. Fimean skenaarioanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 17**.

Verenvuotojen ja nivelvuotojen vuosittaista määrää Fimean skenaarioon muutettaessa käytettiin HOPE-B tutkimuksessa saatuja tuloksia epäsuoran vertailun sijaan (**taulukko 16**). AMT-061-hoidolle käytettiin EPAR ensisijaisen lopputulosmuuttujan tulosta 1,51 vuosittaista verenvuotoa ja vertailuhoidolle tulosta 4,19 vuosittaista verenvuotoa, joka perustui 6 kuukauden seurantaan ennen AMT-061-hoitoa. Verenvuotojen määrä oletettiin tässä skenaariossa siis huomattavasti suuremmaksi kummallekin hoidolle verrattuna myyntiluvan haltijan perusanalyysiin.

Hoitovaikutuksen keston merkitystä arvioitiin Fimean skenaarioissa yksinkertaisilla malleilla, joissa tietty osuus potilaista siirtyi vuosittain saamaan säännöllistä FIX-korvaushoitoa (**taulukko 16, kuvio 5**). Mallinnukseen valittiin 2,5 % portaikko väliltä 2,5–10,0 % osoittamaan hoitovaikutuksen keston merkitys kustannusvaikuttavuuden arviolle. Vaikutuksen hiipuminen voisi tosiasiasa tapahtua kuvatuista käyristä eroavalla tavalla, mutta käyrien muodosta ei ole olemassa havaintoaineistoja. Sen vuoksi tutkitaan useita vaihtoehtoisia skenaarioita eri arvoilla ja melko laajalla vaihteluvälillä. Lisäksi tarkasteltiin

skenaarioita, joissa mallin aikahorisonttia lyhennettiin huomattavasti myyntiluvan haltijan perusanalyysiin verrattuna.

**Taulukko 16.** Fimean skenaarioanalyysissä ja myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytettyjen taustaoletusten erot.


Skenaario	Muutoksen kohde	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean skenaarioanalyysi
1	ABR	HOPE-B-tutkimuksen herkkyysanalyysi 6 ja B-LONG-tutkimuksen epäsuoran vertailun mukaan AMT-061 ABR: 0,38; AjBR: 0,14 Alprolix ABR RR: 0,19; AjBR RR: 0,15	HOPE-B-tutkimuksen mukaan AMT-061 ABR: 1,51; AjBR: 0,51 Alprolix ABR RR: 0,36; AjBR RR: 0,22
2	Hoitovaikutuksen kesto	Myyntiluvan haltijan mallinnus	Vuosittain 2,5 % palaa pysyvästi säännölliseen FIX-korvaushoittoon.
3	Hoitovaikutuksen kesto	Myyntiluvan haltijan mallinnus	Vuosittain 5 % palaa pysyvästi säännölliseen FIX-korvaushoittoon.
4	Hoitovaikutuksen kesto	Myyntiluvan haltijan mallinnus	Vuosittain 7,5 % palaa pysyvästi säännölliseen FIX-korvaushoittoon.
5	Hoitovaikutuksen kesto	Myyntiluvan haltijan mallinnus	Vuosittain 10 % palaa pysyvästi säännölliseen FIX-korvaushoittoon.
6	Aikahorisontti	59	5
7	Aikahorisontti	59	10
8	Aikahorisontti	59	15
9	Aikahorisontti	59	20
10	Aikahorisontti	59	25

**ABR:** verenvuotojen vuosittainen määrä (annual bleed rate), **AjBR:** nivelvuotojen vuosittainen määrä (annual joint bleed rate), **FIX:** hyytymistekijä IX

**Taulukko 17.** Yhteenveto Fimean skenaarioanalyysien tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
<b>Myyntiluvan haltijan perusanalyysi</b>							
AMT-061	22,99	████	██████	-	-	-	-
Alprolix	22,99	████	██████	0,00	1,90	██████	AMT-061 Dominoi
<b>Skenaario 1: Verenvuotojen vuosittainen määrä</b>							
AMT-061	22,99	████	██████	-	-	-	-
Alprolix	22,99	████	██████	0,00	1,98	██████	AMT-061 Dominoi
<b>Skenaario 2: Vuosittain 2,5 % palaa säännölliseen FIX-korvaushoittoon</b>							
AMT-061	████	████	██████	-	-	-	-
Alprolix	████	████	██████	████	████	██████	██████████
<b>Skenaario 3: Vuosittain 5 % palaa säännölliseen FIX-korvaushoittoon</b>							
AMT-061	████	████	██████	-	-	-	-
Alprolix	████	████	██████	████	████	██████	██████
<b>Skenaario 4: Vuosittain 7,5 % palaa säännölliseen FIX-korvaushoittoon</b>							
AMT-061	████	████	██████	-	-	-	-
Alprolix	████	████	██████	████	████	██████	██████
<b>Skenaario 5: Vuosittain 10 % palaa säännölliseen FIX-korvaushoittoon</b>							
AMT-061	████	████	██████	-	-	-	-
Alprolix	████	████	██████	████	████	██████	██████
<b>Skenaario 6: Aikahorisontti 5 vuotta</b>							
AMT-061	████	████	██████	-	-	-	-
Alprolix	████	████	██████	████	████	██████	██████
<b>Skenaario 7: Aikahorisontti 10 vuotta</b>							
AMT-061	████	████	██████	-	-	-	-
Alprolix	████	████	██████	████	████	██████	██████
<b>Skenaario 8: Aikahorisontti 15 vuotta</b>							
AMT-061	████	████	██████	-	-	-	-
Alprolix	████	████	██████	████	████	██████	██████
<b>Skenaario 9: Aikahorisontti 20 vuotta</b>							
AMT-061	████	████	██████	-	-	-	-
Alprolix	████	████	██████	████	████	██████	██████████
<b>Skenaario 10: Aikahorisontti 25 vuotta</b>							
AMT-061	████	████	██████	-	-	-	-
Alprolix	████	████	██████	████	████	██████	██████████

LY: elinvuodet (life years), QALY: laatu-painotetut elinvuodet (quality-adjusted life year), ICER: inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental costeffectiveness ratio), FIX: hyytymistekijä IX



Kuvio poistettu

**Kuvio 5.** Fimean skenaarioanalyysissä käytettyjen hoitovaikutuksen kestojen mallinnukset.

## 4.5 Pohdinta

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä AMT-061-hoidon kustannusvaikuttavuus mallinnetaan vertailuhoito Alprolixia paremmaksi lääkkeiden listahinnoin. Tulos nojaa olennaisesti siihen, että AMT-061-hoidon jälkeen potilaiden oletetaan pärjäävän hyvin pitkän aikaa ilman erittäin kallista säännöllistä FIX-korvaushoitoa. Tällöin AMT-061-hoidolla saavutettaisiin kustannussäästöjä vertailuhoitoon nähden tulevina vuosina ja näitä säästöjä oletetaan kertyvän hyvin pitkältä ajalta. Hoitovaikutuksen kestosta ei kuitenkaan toistaiseksi ole olemassa havaintoaineistoa.

Fimea arvioi, että myyntiluvan haltijan toimittaman kustannusvaikuttavuusanalyysin suurin epävarmuus liittyy hoidon vaikutuksen oletettuun keston. HOPE-B-tutkimuksen aineisto on lisäksi kohtalaisen pieni (n = 54), joka aiheuttaa epävarmuutta siitä, mitkä hoidon vaikutuksen todelliset parametrit ovat. Epävarmuutta sisältyy myös arvioon verenvuotojen vuosittaisista määristä suhteessa vertailuhoitoon. Tästä syystä Fimea toteutti skenaarioanalyysijä, jossa se tarkasteli kustannusvaikuttavuutta sekä EPAR:ssa esitetyillä tuloksilla verenvuotojen ja nivelvuotojen vuosittaisista määristä, että erilaisten aikahorisonttien ja hoidon vaikutuksen keston skenaarioita.

EPAR:n mukaisilla verenvuotojen ja nivelvuotojen vuosittaisilla määrillä ei ollut merkittävää vaikutusta kustannusvaikuttavuuden lopputuloksiin. On silti tärkeää huomioida, että AMT-061-hoidon osalta poistettiin myyntiluvan haltijan perusanalyysissä potilaat, jotka eivät missään vaiheessa tutkimusta saavuttaneet odotettua hoitovastetta eivätkä siten pystyneet luopumaan FIX-korvaushoitovalmisteiden säännöllisestä käytöstä. Tämän takia on valmisteen hinnasta päätettäessä pohdittava tarkasti, tultaisiinko valmisteesta maksamaan täysi hinta myös siinä tapauksessa, että potilas ei saavuta missään vaiheessa AMT-061-hoidon odotettua vastetta ja jää siten FIX-korvaushoidon käyttäjäksi.

Tarkastelun aikahorisontilla ja AMT-061-hoidon vaikutuksen kestolla oli suuri merkitys valmisteen kustannusvaikuttavuuteen. Kuten mainittu, tällä hetkellä tutkimustulokset ulottuvat korkeintaan kolmen vuoden päähän hoidon saamisesta, mutta itse mallissa hoidon kestoja on arvioitu ekstrapoloinnin avulla 59 vuoden päähän, mikä aiheuttaa myös kustannusten mallinnuksessa suurta epävarmuutta, sillä suurin hyöty AMT-061-hoidosta tulee juuri vuosien aikana säästyneistä FIX-korvaushoidon kuluista.







## 5.3 Potilaskohtaiset kustannukset

### 5.3.1 Myyntiluvan haltijan esittämät potilaskohtaiset kustannukset

Myyntiluvan haltija on esittänyt budjettivaikutuslaskelmassa käytetyt vuosikustannukset hoidon aloittamista seuraaville viidelle vuodelle (**taulukko 18**). Kustannukset perustuvat kustannus-vaikuttavuusmallinukseen ja niistä on poistettu diskonttaamisen vaikutus, mutta kohorttimalliin sisältyvä kuolleisuuden vaikutus näkyy kustannuksia laskevana tekijänä.

Potilaskohtaiset kustannukset eroavat erityisesti lääkehoidon kustannusten ja AMT-061-hoitoon liittyvän seurannan vuoksi. Vertailuhoidolle arvioidaan suuremmasta verenvuotojen määrän takia suuremmat hoidon kustannukset.

**Taulukko 18.** Arvioinnissa mukana olevat lääkkeet ja niiden lääke- ja hoitokustannukset viideltä ensimmäiseltä vuodelta.

Kustannus (€)	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi	5. vuosi
<b>AMT-061</b>	■	■	■	■	■
Lääkekustannus	■	■	■	■	■
Seuranta	■	■	■	■	■
Taudin seuranta	■	■	■	■	■
Vuotojen hoitoon liittyvät kustannukset	■	■	■	■	■
Haittatapahtumat	■	■	■	■	■
<b>Alprolix</b>	■	■	■	■	■
Lääkekustannus	■	■	■	■	■
Seuranta	■	■	■	■	■
Taudin seuranta	■	■	■	■	■
Vuotojen hoitoon liittyvät kustannukset	■	■	■	■	■
Haittatapahtumat	■	■	■	■	■

### 5.3.1 Fimean laskelmat potilaskohtaisista kustannuksista

Erityyppisten hoitojen yksinkertaistetun vertailun mahdollistamiseksi Fimea huomioi laskelmissaan ainoastaan suorat lääkekustannukset. AMT-061-hoidon osalta ne ovat tukkuhinnoin 2 800 000 €/pakkaus, jota voidaan pitää potilaskohtaisena kustannuksena.

FIX-korvaushoidon osalta potilaskohtainen kustannus määritettiin suoraan Kelan tilastoaineiston pohjalta. FIX-valmisteista korvausta saaneen 39 aikuispotilaan vuotuiset lääkekustannukset olivat vuonna 2022 yhteensä 5 437 000 € (2). Tarkemmin jaotellun aineiston perusteella ■ kustannuksiltaan suurinta FIX-korvaushoitoa saanutta potilasta muodostavat kokonaiskustannuksista ■, eli noin 216 000 €/potilas (31). Hoidon korkeat kustannukset viittaavat siihen, että kyseiset potilaat saavat säännöllistä FIX-korvaushoitoa.

## 5.4 Budjettivaikutukset

Budjettivaikutukset esitetään myyntiluvan haltijan arvioimalla potilasmäärällä. Myyntiluvan haltijan mallinnukseen perustuvan budjettilaskelman lisäksi Fimean arviointiryhmä laski yksinkertaistetun esityksen budjettivaikutuksista.

### 5.4.1 Myyntiluvan haltijan esittämät budjettivaikutukset

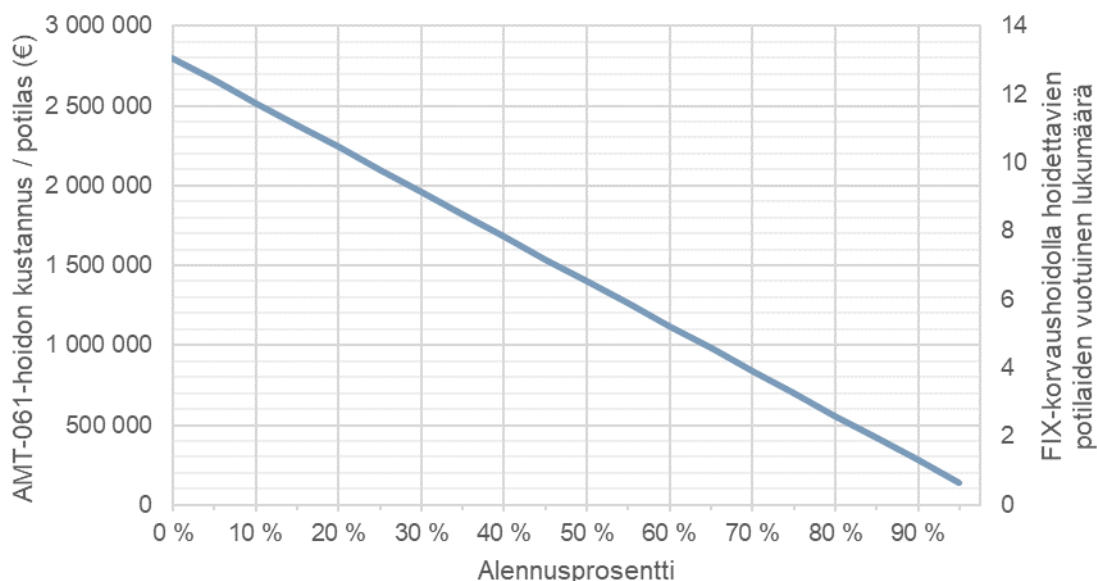
Myyntiluvan haltijan arvioimat budjettivaikutukset on esitetty **taulukossa 19**. Ensimmäisen vuoden arvioitu budjettivaikutus olisi [REDACTED] euroa ja viiden vuoden kumulatiivinen vaikutus [REDACTED] euroa.

**Taulukko 19.** Myyntiluvan haltijan arvioimat budjettivaikutukset viiden ensimmäisen vuoden ajalle.

Kustannukset (€)	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi	5. vuosi
Nykytilanne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AMT-061 osana palveluvalikoimaa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Budjettivaikutus	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kumulatiivinen budjettivaikutus	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 5.4.2 Fimean laskelma budjettivaikutuksesta

AMT-061-hoidon suorat potilaskohtaiset lääkekustannukset 2,8 miljoonaa euroa vastaavat noin kolmentoista vuoden hoitajaksoa FIX-valmisteilla (216 000 €/potilas/vuosi) (**kuvio 6**). Yksinkertaistetussa laskelmassa ei ole huomioitu muita hoidosta aiheutuvia kustannuksia, eikä kustannuksia ole diskontattu (**taulukko 20**). Laskelmaan liittyy epävarmuutta AMT-061-hoidon vaikutuksen keston suhteen. **Liitessä 13** esitetään lisäksi budjettivaikutus, mikäli kaikki hoidolle soveltuviksi arvioidut [REDACTED] potilasta hoidettiin ensimmäisenä vuotena.



**Kuvio 6.** AMT-061-hoidon suorat potilaskohtaiset lääkekustannukset suhteessa hyytymistekijä IX (FIX) -valmisteiden vuosikustannukseen.

**Taulukko 20.** Fimean arvioimat budjettivaikutukset viiden ensimmäisen vuoden ajalle vastaavalla potilasmäärällä kuin myyntiluvan haltija on arvioinut.

Kustannukset (€)	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi	5. vuosi
<b>Nykytilanne</b>	████████	████████	████████	████████	████████
FIX	████████	████████	████████	████████	████████
<b>AMT-061 osana palveluvalikoimaa</b>	████████	████████	████████	████████	████████
FIX	████████	████████	████████	████████	████████
AMT-061	████████	████████	████████	████████	████████
<b>Budjettivaikutus</b>	████████	████████	████████	████████	████████
<b>Kumulatiivinen budjettivaikutus</b>	████████	████████	████████	████████	████████
<i>AMT-061 potilaiden kumulatiivinen määrä</i>	████████	████████	████████	████████	████████

FIX: hyytymistekijä IX

## 5.5 Pohdinta

Myyntiluvan haltijan toimittama budjettivaikutusanalyysi perustui kustannusvaikuttavuusmallinnukseen sekä arvioon yhteensä ██████████ hoidettavasta potilaasta, kukin vuosina ██████████. Koska kustannukset on johdettu suoraan kustannusvaikuttavuusmallista, koskevat budjettivaikutusanalyysia samat rajoitteet ja epävarmuudet kuin kustannusvaikuttavuutta, kuten mallinnuksen perustuminen ainoastaan vasteen saaneisiin potilaisiin.

Fimea pitää myyntiluvan haltijan arviota noin ██████████ säännöllistä FIX-korvaushoitoa saavasta aikuispotilaasta oikean suuntaisena perustuen Kelan vuoden 2022 lääkekorvausaineistoihin. Lisäksi myyntiluvan haltija arvioi, että näistä potilaista ██████████ olisi soveltuvia AMT-061-hoidolle ja

heistä [REDACTED] hoidettaisiin ensimmäisen viiden vuoden kuluessa. Budjettivaikutukseen vaikuttaa merkittävästi hoidettavien potilaiden määrä ja hoidon ajankohta.

AMT-061-hoidon suorat kustannukset (2,8 miljoonaa €) ovat yli kymmenkertaiset säännöllisen FIX-korvaushoidon vuotuisiin potilaskustannuksiin (noin 216 000 €/potilas/vuosi) ja ne aiheutuvat heti aluksi kertaluonteisen investoinnin muodossa, kun taas FIX-korvaushoidossa kustannukset kertyvät ajan mukana. [REDACTED]

[REDACTED] Mahdolliset tulevat säästöt kohdentuisivat lääkekorvauskustannuksiin, mutta geeniterapia kustannettaisiin erikoissairaanhoidossa. Budjettivaikutusta arvioitaessa on myös hyvä huomioida, että FIX-korvaushoidon korvattavaksi hyväksytyt kohtuulliset tukkuhinnat ovat laskeneet 1.3.2023 alkaen 2,5–4,0 % (32).

Hoidon vaikutuksen keston ollessa epävarma myös pitkän aikavälin budjettivaikutus jää epävarmaksi. Johtuen pitkästä aikajänteestä ja tiedon puutteesta liittyen hoitovaikutuksen keston, [REDACTED]

[REDACTED]. Lisäksi on huomattava, että mahdolliset tulevat säästöt kohdentuvat lääkekorvauskustannuksiin, mutta geeniterapia kustannettaisiin erikoissairaanhoidossa.

## 6 Johtopäätökset

- B-hemofilia on harvinaissairaus, jonka hoitona on tähän asti ollut käytössä säännölliset ja tarpeen mukaiset FIX-korvaushoidot, jotka nostavat potilaiden FIX-aktiivisuustasot hetkellisesti lähemmäs normaalitasoja. Nämä hoidot eivät kuitenkaan tuo pysyvää parannusta sairauteen ja niitä tulee annostella säännöllisesti, jotta hemofilian aiheuttamat verenvuotoriskit saadaan minimoitua.
- Geeniterapiahoitojen on ajateltu tuovat helpotusta erityisesti vaikeasta ja kohtalaisen vaikeasta B-hemofiasta kärsiville, sillä yksi annostus voi mahdollistaa potilaalle vuosia kestävästä vasteesta. Geeniterapiahoitojen pitkäaikaisesta kestoista ja haitoista ei kuitenkaan ole vielä tarkkaa tutkittua tietoa.
- AMT-061 on geeniterapiahoito ja sitä on tässä julkaisussa arvioitu HOPE-B- ja CT-AMT-061-01-tutkimusten kautta. Tutkimusten tulosten mukaan verenvuotojen vuosittainen määrä laski merkittävästi AMT-061-hoidon avulla suhteessa määriin ennen hoitoa. AMT-061-hoito myös tuotti kohonneet FIX-aktiivisuustasot ja suurin osa potilaista pystyi luopumaan säännöllisestä FIX-korvaushoidosta kokonaan. Tuloksia on tällä hetkellä saatavilla 2,5–3 vuoden päähän hoidosta.
- Alaryhmäanalyysien perusteella ei ole mahdollista erottaa rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät AMT-061-hoidosta toisia enemmän.
- Epäsuoran vertailun avulla AMT-061-hoitoa verrattiin myös laajasti käytössä olevaan FIX-korvaushoitovalmisteeseen, Alprolixiin. Vertailussa verenvuotojen vuosittainen määrä laski merkittävästi AMT-061-hoidon avulla myös suhteessa Alprolixiin.
- AMT-061-hoito oli tutkimusten mukaan suhteellisen hyvin siedetty ja havaitut haittavaikutukset olivat pääosin lieviä. Merkittävimmäksi havaituksi riskiksi tunnistettiin AMT-061-hoidon jälkeiset poikkeamat maksakoearvoissa, jotka saattavat edellyttää kortikosteroidihoitoa. Pidemmän ajan haittavaikutuksista ei hoidon osalta ole vielä tietoa.
- Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus oli dominoiva AMT-061-hoidon osalta. Tulokseen kuitenkin liittyy huomattavaa epävarmuutta erityisesti hoidon keston osalta. Kustannusvaikuttavuustulos perustuu oleellisesti FIX-korvaushoidon kuluissa saavutettaviin säästöihin ja on olennaista, kuinka paljon ja kuinka pitkältä ajalta säästöjä oletetaan saavutettavan.
- Fimea pitää myyntiluvan haltijan arviota noin ■■■■■ säännöllistä FIX-korvaushoitoa saavasta aikuispotilaasta oikean suuntaisena perustuen Kelan lääkekorvausaineistoihin. Lisäksi myyntiluvan haltija arvioi, että näistä potilaista ■■■■■ olisi soveltuvia AMT-061-hoidolle ja heistä ■■■■■ hoidettaisiin ensimmäisen viiden vuoden kuluessa.

- AMT-061-hoidon suorat kustannukset (2,8 miljoonaa €) ovat yli kymmenkertaiset FIX-korvaushoidon vuotuisiin potilaskustannuksiin (noin 216 000 €/potilas/vuosi) ja ne aiheutuvat välittömästi hoidon alussa kertaluonteisen investoinnin muodossa, kun taas säännöllisen FIX-korvaushoidossa kustannukset kertyvät ajan kuluessa.
- Hoidon vaikutuksen keston ollessa epävarma myös pitkän aikavälin budjettivaikutus jää epävarmaksi, [REDACTED]  
[REDACTED] Lisäksi on huomattava, että mahdolliset tulevat säästöt kohdentuvat lääkekorvauskustannuksiin, mutta geeniterapia kustannettaisiin erikoissairaanhoidossa.
- Myyntiluvan haltija on ilmaissut halukkuutensa neuvotella hallitun käyttöönoton sopimuksesta.

# Lähteet

1. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, ym. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males. *Ann Intern Med.* 10 9 2019;171(8):540–6. DOI:10.7326/M19-1208
2. Kela. Sairausvakuutuksesta korvattavat lääketoimitukset 2020–. 2023 [Viitattu 9.5.2023]. <https://tietotarjotin.fi/tilastodata/2051231/Tilastotietokanta%20Kelasto>
3. White G, Rosendaal F, Aledort L, ym. Definitions in Hemophilia. *Thromb Haemost.* 8 12 2001;85(03):560–560. DOI:10.1055/s-0037-1615621
4. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, ym. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 1 8 2020;26(S6):1–158. DOI:<https://doi.org/10.1111/hae.14046>
5. Armstrong E, Lassila R. Hemofilian hoidon edistysaskelia. *Duodecim.* 2017 [Viitattu 26.4.2023];133(4):325–6. <https://www.duodecimlehti.fi/duo13574>
6. Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet.* 24 5 2003 [Viitattu 28.3.2023];361(9371):1801–9. DOI:10.1016/S0140-6736(03)13405-8
7. Korvattavat myyntiluvalliset lääkevalmisteet - Lääkkeiden hintalautakunta. [Viitattu 11.5.2023]. <https://www.hila.fi/luettelot/korvattavat-myyntiluvalliset-laakevalmisteet/>
8. Hemgenix. Etranacogene dezaparvovec. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 28.2.2023. [Viitattu 16.3.2023]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report_en.pdf)
9. Hemgenix (etranakogeenidetsaparvovekki). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/004827/0000. European medicines agency EMA. 2023 [Viitattu 8.5.2023]. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230220158273/anx\\_158273\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230220158273/anx_158273_fi.pdf)
10. Komission täytäntöönpanopäätös ehdollisen myyntiluvan myöntämisestä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti ihmisille tarkoitetulle harvinaislääkkeelle ”Hemgenix - etranakogeenidetsaparvovekki”. Annettu 20.2.2023. 2023 [Viitattu 8.5.2023]. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230220158273/dec\\_158273\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230220158273/dec_158273_fi.pdf)
11. Shah J, Kim H, Sivamurthy K, ym. Comprehensive analysis and prediction of long-term durability of factor IX activity following etranacogene dezaparvovec gene therapy in the treatment of hemophilia B. *Curr Med Res Opin.* 2022; DOI:10.1080/03007995.2022.2133492/SUPPL\_FILE/ICMO\_A\_2133492\_SM2462.DOCX
12. Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, ym. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. *New England Journal of Medicine.* 22 2 2023;388(8):706–18. DOI:10.1056/NEJMoa2211644
13. Von Drygalski A, Gomez E, Giermasz A, ym. Stable and durable factor IX levels in hemophilia B patients over 3 years post etranacogene dezaparvovec gene therapy.



- Blood Adv. 9 12 2022;bloodadvances.2022008886.  
DOI:10.1182/bloodadvances.2022008886
14. Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G, ym. Etranacogene dezaparovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. Blood Adv. 12 11 2019;3(21):3241–7. DOI:10.1182/BLOODADVANCES.2019000811
  15. Szentes BL, Schultz K, Nowak D, ym. How does the EQ-5D-5L perform in asthma patients compared with an asthma-specific quality of life questionnaire? BMC Pulm Med. 13 6 2020;20(1). DOI:10.1186/s12890-020-01205-8
  16. Simon AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 21 12 2007;5. DOI:10.1186/1477-7525-5-70
  17. Powell JS, Pasi KJ, Ragni M V, ym. Phase 3 Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein in Hemophilia B. New England Journal of Medicine. 4 12 2013;369(24):2313–23. DOI:10.1056/NEJMoa1305074
  18. Hemgenix (etranakogeenidetsaparoveekki). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/004827 - N/0002. 2023.
  19. CSL Behring. EU Risk Management Plan for HEMGENIX (etranacogene dezaparovec). Version 1.0 . 2022.
  20. Buckner TW, Witkop M, Guelcher C, ym. Impact of hemophilia B on quality of life in affected men, women, and caregivers—Assessment of patient-reported outcomes in the B-HERO-S study. Eur J Haematol. 1 6 2018 [Viitattu 7.6.2023];100(6):592–602. DOI:10.1111/EJH.13055
  21. Buckner TW, Witkop M, Guelcher C, ym. Impact of hemophilia B on quality of life in affected men, women, and caregivers—Assessment of patient-reported outcomes in the B-HERO-S study. Eur J Haematol. 1 6 2018 [Viitattu 7.6.2023];100(6):592–602. DOI:10.1111/EJH.13055
  22. Burke T, Asghar S, O'Hara J, ym. Clinical, humanistic, and economic burden of severe haemophilia B in adults receiving factor IX prophylaxis: findings from the CHES II real-world burden of illness study in Europe. Orphanet J Rare Dis. 1 12 2021 [Viitattu 7.6.2023];16(1):1–9. DOI:10.1186/S13023-021-02152-1/TABLES/7
  23. Steen Carlsson K, Winding B, Astermark J, ym. Pain, depression and anxiety in people with haemophilia from three Nordic countries: Cross-sectional survey data from the MIND study. Haemophilia. 1 7 2022 [Viitattu 7.6.2023];28(4):557–67. DOI:10.1111/HAE.14571
  24. Booth J, Oladapo A, Walsh S, ym. Real-world comparative analysis of bleeding complications and health-related quality of life in patients with haemophilia A and haemophilia B. Haemophilia. 1 9 2018 [Viitattu 7.6.2023];24(5):e322–7. DOI:10.1111/HAE.13596
  25. Human Gene Therapy for Hemophilia Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research . 2020 [Viitattu 4.5.2023]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/human-gene-therapy-hemophilia>

26. BeneFIX. Nonacog alfa. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 22.10.2015. [Viitattu 25.5.2023]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/benefix-h-c-139-ii-0131-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/benefix-h-c-139-ii-0131-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
27. EPSHP. Kliinisen kemian ja mikrobiologian laboratoriotutkimusten ja verivalmisteiden hinnasto. 2023 [Viitattu 12.5.2023]. [https://www.epshp.fi/files/13211/KLIINISEN\\_KEMIAN\\_JA\\_MB\\_HINNASTO1\\_2023.pdf](https://www.epshp.fi/files/13211/KLIINISEN_KEMIAN_JA_MB_HINNASTO1_2023.pdf)
28. HUS. Palveluhinnasto. 2023 [Viitattu 12.5.2023]. <https://www.hus.fi/tietoa-meista/hallinto-ja-paatoksenteko/talous/hinnoittelu>
29. Mäklin S, Kokko P. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (Institute of Health and Welfare). 2021 [Viitattu 12.5.2023]; <https://www.julkari.fi/handle/10024/142882>
30. CSL BEHRING. MedAffcon: Real World Evidence report of Hemophilia B patients in Finland [data on file]. 2023.
31. Kela. Hyytymistekijä IX (B02BD04): saajat, toimitukset, kustannukset ja korvaukset, 2022. 2023.
32. Lääkkeiden Hintalautakunta. Korvattavat myyntiluvalliset lääkevalmisteet - Hinnat 1.3.2023. <https://www.hila.fi/content/uploads/2023/03/Hinnat-1.3.2023.xlsx>

## Liitteet

**Liite 1.** Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät etranakogeenidetsaparvoveekki-hoitoon B-hemofilian hoidossa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 7.8.2023.
Englanti ja Wales ( <a href="#">NICE</a> )	Arviointi tehdään. Arvioitu julkaisupäivämäärä on 29.11.2023. Elokuussa 2023 julkaistu kielteinen suositusluonnos.
Espanja ( <a href="#">AEMPS</a> )	Arviointia käsitelty 1.6.2023 kokouksessa, mutta julkista raporttia ei ole vielä saatavilla.
Irlanti (NCPE)	Ei tietoa.
Italia ( <a href="#">AIFA</a> )	Arviointi tehdään.
Kanada (CADTH)	Ei tietoa.
Norja ( <a href="#">NoMA</a> / Nye Metoder)	Arviointi tehdään. Aikataulusta ei vielä tietoa.
Ranska (HAS)	Ei tietoa.
Ruotsi ( <a href="#">TLV</a> / NT-rådet)	Arviointi tehdään. Aikataulusta ei vielä tietoa.
Saksa ( <a href="#">G-BA</a> / <a href="#">IQWiG</a> )	Arviointi tehdään. Arvioitu julkaisupäivämäärä on lokakuussa 2023. Elokuussa 2023 julkaistu suositusluonnos.
Skotlanti (SMC)	Ei tietoa.
Tanska ( <a href="#">Medicinerådet</a> )	Arviointi tehdään. Aikataulusta ei vielä tietoa.

**Liite 2.** HOPE-B- ja CT-AMT-061-01-tutkimusten sisäänotto- ja poissulkukriteerit (8).

### Inclusion and exclusion criteria for HOPE-B-study:

Main inclusion criteria: Adult subjects with congenital haemophilia B with known severe or moderately severe FIX deficiency ( $\leq 2\%$  of normal circulating FIX) for which the subject was on continuous routine FIX prophylaxis and had  $>150$  previous exposure days of treatment with FIX protein.

Main exclusion criteria: Subjects with a history of FIX inhibitors, ALT  $>2$  times ULN, AST  $>2$  times ULN, Total bilirubin  $>2$  times ULN (except if caused by Gilbert disease), Alkaline phosphatase (ALP)  $>2$  times ULN, Creatinine  $>2$  times ULN; Positive HIV serological test at screening and Visit L-Final, not controlled with anti-viral therapy as shown by CD4+ counts  $\leq 200/\mu\text{L}$  (based on central laboratory results); Hepatitis B or C infection with the following criteria present at screening: Currently receiving antiviral therapy for this/these infection(s) and/or positive for any of the following - Hepatitis B surface antigen (HBsAg), except if in the opinion of the Investigator this was due to a previous hepatitis B vaccination rather than active hepatitis B infection - Hepatitis B virus (HBV) DNA - Hepatitis C virus (HCV) ribonucleic acid (RNA); Known significant medical condition that may have significantly impacted the intended transduction of the vector and/or expression and activity of the protein.

### Inclusion and exclusion criteria for CT-AMT-061-01-study:

Males 18 years or older with known severe or moderately severe FIX deficiency (1-2% of normal circulating FIX, inclusive and a severe bleeding phenotype) with at least 20 exposure

days to FIX products could enroll. Patients could be on either prophylaxis or on-demand therapy, but patients on on-demand therapy must have a history of frequent bleeding (4 or more bleeding episodes in the last 12 months) or chronic haemophilic arthropathy (pain, joint destruction, and loss of range of motion) in 1 or more joints. Patients with a history of FIX inhibitors, HIV-positive patients with CD4+ counts  $\geq 200/\mu\text{L}$ , subjects who had ALT, AST, or total bilirubin  $>2$  times the upper limit of normal, patients with active infection with hepatitis B or C virus and patients with a history of hepatitis B or C exposure, currently controlled by antiviral therapy, were excluded from participation in the clinical trial.

**Liite 3.** HOPE-B-tutkimuksen hoidetun populaation ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline) (8,12).

	AMT-061-hoidon saaneet potilaat (n = 54)
<b>Ikä (vuosi)<sup>a</sup></b>	
Keskiarvo (SD)	41.5 (15.8)
Mediaani (Q1- Q3)	37.0 (30.0-53.0)
<b>Sukupuoli, n (%)</b>	
Miehet	54 (100.0)
<b>Etnisyys, n (%)</b>	
Valkoinen	40 (74.1)
Muu	6 (11.1)
Puuttuu	5 (9.3)
Aasialainen	2 (3.7)
Musta tai afroamerikkalainen	1 (1.9)
<b>Pituus (cm)</b>	
Keskiarvo (SD)	176.5 (8.2)
Mediaani (Q1-Q3)	176.5 (172.0-182.0)
Minimi, Maksimi	153, 197
<b>Paino (kg)</b>	
Keskiarvo (SD)	85.1 (19.3)
Mediaani (Q1-Q3)	84.0 (74.0-93.0)
Minimi, Maksimi	58, 169
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
Keskiarvo (SD)	27.2 (5.1)
Mediaani (Q1-Q3)	26.2 (23.8-29.1)
Minimi, Maksimi	21, 51
<b>Verenvuodot vuosi ennen seulontaa (%) [vuotojen lukumäärä]</b>	
Mikä tahansa verenvuoto	44 (81.5) [215]
Nivelvuoto	30 (55.6) [132]
Spontaani vuoto	32 (59.3) [118]

	AMT-061-hoidon saaneet potilaat (n = 54)
Traumaan liittyvä vuoto	20 (37.0) [64]
Ei tiedossa	11 (20.4) [33]
<b>Verenvuodot vuosi ennen seulontaa, n (%)</b>	
0 vuotoa	10 (18.5)
1 vuoto	9 (16.7)
2 vuotoa	10 (18.5)
3 vuotoa	8 (14.8)
4 vuotoa	4 (7.4)
5 vuotoa	2 (3.7)
6 vuotoa	2 (3.7)
7 vuotoa	2 (3.7)
8 vuotoa	2 (3.7)
11–15 vuotoa	3 (5.6)
> 20 vuotoa	2 (3.7)
<b>FIX-korvaushoidon tyyppi, n (%)</b>	
Säännöllinen	54 (100.0)
Tarpeen mukaan (on-demand)	4 (7.4)
<b>Viimeisimmän seulontaa edeltävän FIX-korvaushoidon kategoria, n (%)</b>	
Pidennetty puoliintumisaika	31 (57.4)
Standardi puoliintumisaika	23 (42.6)
<b>HIV-tartunta, n (%)</b>	
Negatiivinen	51 (94.4)
Positiivinen	3 (5.6)
<b>B-hepatiittitartunta, n (%)</b>	
Aiemmin hoidettu	9 (16.7)
<b>C-hepatiittitartunta, n (%)</b>	
Aiempi tai jatkuva <sup>b</sup>	31 (57.4)
Aiemmin hoidettu	28 (51.9)
Jatkuva	3 (5.6)
Positiivinen seulonnassa <sup>c</sup>	1 (1.9)

**BMI:** painoindeksi (body mass index), **FIX:** hyytymistekijä IX, **Q:** kvartaali, **SD:** keskihajonta (standard deviation).

<sup>a</sup>Ikä kirjattiin samalla kun tietoon perustuva suostumus allekirjoitettiin potilaiden toimesta.

<sup>b</sup>Aiempi tai jatkuva hoitohistorian mukaan. Kaikki potilaat antoivat negatiivisen näytteen ennen hoitoa.

<sup>c</sup>Seulontavaiheessa positiivisen näytteen antanut potilas antoi ennen hoitoa negatiivisen näytteen.

**Liite 4.** CT-AMT-061-01-tutkimuksen ITT-populaation ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline) (13,14).

	Potilas		
	1	2	3
Ikä, vuosi	43	50	47
Paino, kg	89	81	82
HIV-tartunta	negatiivinen	positiivinen, kontrollissa	positiivinen, kontrollissa
C-hepatiittitartunta	positiivinen, hoidettu	positiivinen, hoidettu	positiivinen, hoidettu
B-hemofilia	FIX = 1 %	FIX < 1 %	FIX < 1 %
Seulonta-ajan FIX-hoitomuoto	Säännöllinen FIX-korvaushoito <sup>a</sup>	Säännöllinen FIX-korvaushoito <sup>a</sup>	Säännöllinen FIX-korvaushoito <sup>a</sup>
Verenvuotojen vuosittainen määrä <sup>b</sup>	3	1	5
AAV5:ttä neutraloivien vasta-aineiden esiintyminen (titteri) <sup>c</sup>	positiivinen (48)	positiivinen (44)	positiivinen (25)

**AAV5:** adenoassosioitu serotyypin 5 virus, **FIX:** hyytymistekijä IX

<sup>a</sup>Korvaushoitovalmiste, joilla on pidennetty puoliintumisaika.

<sup>b</sup>Mittausvälinä vuosi ennen seulontaa. Vuotoihin sisältyy sekä hoidetut että hoitamattomat vuodot.

<sup>c</sup>AAV5:ttä neutraloivat vasta-ainepitoisuudet määriteltiin positiiviseksi, mikäli titteri  $\geq 2$ .

**Liite 5.** Verenvuotojen vuosittaisten määrien alaryhmäanalyysin tulokset HOPE-B-tutkimuksesta (AMT-061-hoidon jälkeinen seuranta-aika 24 kuukauteen asti) (8).

	$\geq 6$ -month Lead-in Period <sup>1</sup>		Month 7-18 <sup>a</sup>			Month 7-24 <sup>a</sup>		
	Unadj. ABR	Adj. ABR (95% CI)	Unadj. ABR	Adj. ABR (95% CI)	Rate Ratio (Two-sided 95% CI) <i>p-value</i> <sup>b,c</sup>	Unadj. ABR	Adj. ABR (95% CI)	Rate Ratio (Two-sided 95% CI) <i>p-value</i> <sup>b,c</sup>
<b>Age Group</b>								
<40 (N = 31)	3.84	4.09 (2.89, 5.80)	1.31	2.33 (0.84, 6.45)	0.57 (0.21, 1.51) <i>0.1278</i>	1.24	1.83 (0.81, 4.13)	0.45 (0.21, 0.95) <i>0.0184</i>
40 to <60 (N = 15)	5.02	4.95 (3.24, 7.57)	0.75	0.78 (0.26, 2.31)	0.16 (0.06, 0.39) <i>&lt;0.0001</i>	0.50	0.52 (0.17, 1.52)	0.10 (0.04, 0.26) <i>&lt;0.0001</i>
$\geq 60$ (N = 8)	3.29	NC	0.82	NC	NC	1.00	NC	NC
<b>Race Group</b>								
White (N = 40)	3.58	3.57 (2.50, 5.11)	0.89	0.94 (0.47, 1.89)	0.26 (0.15, 0.47) <i>&lt;0.0001</i>	0.87	0.92 (0.50, 1.71)	0.26 (0.15, 0.43) <i>&lt;0.0001</i>
Non-White or Not Specified (N = 14)	5.70	5.88 (4.26, 8.13)	1.74	53.75 (8.56, 337.51)	9.14 (1.37, 60.91) <i>0.0111</i>	1.39	58.02 (9.90, 340.12)	9.90 (1.59, 61.73) <i>0.0070</i>
<b>Ethnic Group</b>								
Hispanic or Not Specified (N = 9)	5.50	NC	1.69	NC	NC	1.60	NC	NC
Not Hispanic or Latino	3.85	3.94 (2.84, 5.41)	0.96	1.66 (0.72, 3.75)	0.42 (0.19, 0.92)	0.87	1.78 (0.78, 4.13)	0.45 (0.21, 0.99)

(N = 45)		5.46)		3.80)	0.0154		4.04)	0.0241
<b>Lead-in Bleeding Episode Count Category</b>								
≥1 (N = 40)	NC	NC	1.19	NC	NC	1.06	NC	NC
0 (N = 14)	NC	NC	0.79	NC	NC	0.78	NC	NC
<b>Status of Target Joint at Screening Category</b>								
Absence (N = 44)	3.42	3.16 (2.36, 4.22)	0.68	0.77 (0.43, 1.36)	0.24 (0.13, 0.44) <0.0001	0.71	0.88 (0.52, 1.47)	0.29 (0.16, 0.52) <0.0001
Presence (N = 10)	7.24	7.89 (5.25, 11.84)	3.06	105.84 (15.97, 701.57)	13.42 (1.75, 102.96) 0.0062	2.32	109.31 (16.38, 729.52)	13.91 (1.79, 108.18) 0.0060
<b>Baseline anti-AAV5 NAb Titer Category</b>								
Negative (N = 33)	3.76	3.79 (2.55, 5.63)	0.90	0.93 (0.44, 1.98)	0.25 (0.14, 0.43) <0.0001	0.79	0.80 (0.39, 1.67)	0.21 (0.12, 0.37) <0.0001
Positive (N = 21)	4.64	4.97 (3.66, 6.75)	1.41	8.77 (1.97, 39.06)	1.77 (0.41, 7.62) 0.2232	1.37	12.59 (2.95, 53.66)	2.56 (0.61, 10.66) 0.0986
<b>Baseline anti-AAV5 NAb Titer</b>								
<3000 (N = 53)	4.17	3.89 (2.93, 5.16)	0.98	1.07 (0.63, 1.82)	0.28 (0.17, 0.43) <0.0001	0.93	1.09 (0.67, 1.79)	0.28 (0.17, 0.46) <0.0001
<b>Baseline HIV Category</b>								
Negative (N = 51)	3.95	4.06 (3.07, 5.36)	1.11	1.62 (0.84, 3.14)	0.40 (0.22, 0.73) 0.0015	1.01	1.66 (0.87, 3.19)	0.41 (0.22, 0.75) 0.0020
Positive (N = 3)	6.71	NC	0.67	NC	NC	0.67	NC	NC
<b>Hepatitis B or C Category</b>								
Yes (N = 33)	3.61	3.77 (2.69, 5.28)	0.81	1.55 (0.60, 4.04)	0.41 (0.17, 1.02) 0.0272	0.70	3.43 (1.02, 11.50)	0.92 (0.28, 2.98) 0.4426
No (N = 21)	4.90	4.88	1.48	1.56	0.32	1.41	1.47	0.30
<b>Baseline Fibrosis Test Score Category</b>								
<9 kPa (N = 54)	4.11	4.19 (3.22, 5.45)	1.08	1.51 (0.81, 2.82)	0.36 (0.20, 0.64) 0.0002	0.99	1.51 (0.83, 2.76)	0.36 (0.21, 0.63) 0.0002
<b>Baseline Steatosis Grade Category</b>								
<S2 (N = 28)	3.72	4.06 (2.83, 5.82)	0.99	2.01 (0.59, 6.84)	0.49 (0.15, 1.59) 0.1191	0.99	1.57 (0.59, 4.16)	0.39 (0.16, 0.95) 0.0192
≥S2 (N = 12)	4.55	3.42 (2.03, 5.76)	1.05	1.44 (0.52, 4.00)	0.42 (0.14, 1.24) 0.0588	0.89	2.77 (0.71, 10.90)	0.77 (0.19, 3.11) 0.3554
Missing (N = 14)	4.47	4.41 (2.54, 7.67)	1.30	1.36 (0.60, 3.08)	0.31 (0.16, 0.60) 0.0002	1.08	1.15 (0.58, 2.26)	0.26 (0.14, 0.49) <0.0001

**AAV5:** adeno-associated viral vector serotype 5, **ABR:** annualised bleeding rate, **CI:** confidence interval, **HIV:** human immunodeficiency virus, **Nab:** neutralizing antibody, **NC:** not calculated.

When n <10 and for subgroups based on “Lead-In Bleed Count Category”, model-based statistics were not calculated. No Lead-In- Period statistics were provided for subgroups based on “Lead-In Bleed Count Category”.

<sup>a</sup>Adjusted ABR and comparison of ABR between lead-in and post-treatment period was estimated from a repeated measures generalized estimating equations negative binomial regression model accounting for the paired design of the trial with an offset parameter to account for the differential collection periods. Treatment period was included as a categorical covariate. Lead-in period data for the Month 7 to 24 comparisons not shown in table; these data are available in the outputs listed below as Source for Month 7 to 24.

<sup>b</sup>The upper limit of the confidence interval of the rate ratio was compared to the non-inferiority margin of 1.8. If the upper limit was less than 1.8, then non-inferiority was declared.

<sup>c</sup>One-sided p-value ≤0.025 for post-treatment/lead-in <1 was regarded as statistically significant p- values not adjusted for multiplicity.



**Liite 6.** FIX-aktiivisuustasojen (%) alaryhmäanalyysin tulokset HOPE-B-tutkimuksesta (AMT-061-hoidon jälkeinen seuranta-aika 24 kuukauteen asti) (8).

	Baseline <sup>a</sup>	Change from Baseline to Month 18			Change from Baseline to Month 24		
	Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE) <sup>b</sup>	95% CI, <i>p-value</i> <sup>c</sup>	Mean (SD)	LS Mean (SE) <sup>b</sup>	95% CI, <i>p-value</i> <sup>c</sup>
<b>Age Group</b>							
<40 (N = 31)	1.16 (0.37)	29.06 (14.27)	27.66 (2.495)	22.76, 32.56, <0.0001	30.13 (15.74)	28.76 (2.478)	23.89, 33.63, <0.0001
40 to <60 (N = 15)	1.27 (0.46)	38.05 (15.82)	38.05 (4.527)	29.13, 46.96, <0.0001	41.10 (19.33)	41.10 (4.513)	32.21, 49.99, <0.0001
≥60 (N = 8)	1.13 (0.35)	62.12 (39.55)	NC	NC	47.27 (26.08)	NC	NC
<b>Race Group</b>							
White (N = 40)	1.20 (0.41)	37.89 (23.05)	37.08 (2.925)	31.34, 42.83, <0.0001	37.74 (20.06)	36.95 (2.782)	31.48, 42.41, <0.0001
Non-White or Not Specified (N = 14)	1.14 (0.36)	28.86 (14.08)	26.35 (4.117)	18.23, 34.48, <0.0001	28.31 (13.52)	26.09 (3.909)	18.38, 33.80, <0.0001
<b>Ethnic Group</b>							
Hispanic or Not Specified (N = 9)	1.22 (0.44)	25.81 (14.81)	NC	NC	25.31 (13.03)	NC	NC
Not Hispanic or Latino (N = 45)	1.18 (0.39)	37.61 (22.14)	36.52 (2.751)	31.12, 41.92, <0.0001	37.41 (19.47)	36.35 (2.643)	31.16, 41.54, <0.0001
<b>Lead-in Bleeding Episode Category</b>							
≥1 (N = 40)	1.18 (0.38)	33.89 (19.92)	32.67 (2.461)	27.84, 37.50, <0.0001	32.35 (13.80)	31.13 (2.360)	26.50, 35.76, <0.0001
0 (N = 14)	1.21 (0.43)	40.93 (25.52)	38.92 (6.860)	25.39, 52.45, <0.0001	44.37 (28.09)	42.32 (7.007)	28.51, 56.13, <0.0001
<b>Status of Target Joint at Screening Category</b>							
Absence (N = 44)	1.18 (0.39)	36.29 (23.03)	34.99 (2.795)	29.50, 40.48, <0.0001	35.98 (20.11)	34.84 (2.611)	29.71, 39.96, <0.0001
Presence (N = 10)	1.20 (0.42)	33.13 (12.72)	NC	NC	33.20 (13.58)	NC	NC
<b>Baseline anti-AAV5 NAb Titer Category</b>							
Negative (N = 33)	1.15 (0.36)	38.72 (24.16)	38.72 (3.172)	32.49, 44.95, <0.0001	37.40 (19.27)	37.40 (2.933)	31.64, 43.16, <0.0001
Positive (N = 21)	1.24 (0.44)	29.90 (13.74)	26.83 (3.854)	19.24, 34.41, <0.0001	31.75 (18.49)	28.35 (3.929)	20.62, 36.08, <0.0001
<b>Baseline anti-AAV5 NAb Titer</b>							
<3000 (N = 53)	1.19 (0.39)	35.72 (21.46)	34.66 (2.434)	29.88, 39.44, <0.0001	35.48 (19.01)	34.45 (2.311)	29.92, 38.99, <0.0001
<b>Baseline HIV Category</b>							
Negative (N = 51)	1.20 (0.40)	36.25 (21.68)	34.74 (2.520)	29.79, 39.68, <0.0001	35.96 (19.18)	34.49 (2.418)	29.75, 39.24, <0.0001
Positive (N = 3)	1.00 (0.00)	27.47 (19.17)	NC	NC	27.90 (17.39)	NC	NC
<b>Hepatitis B or C Category</b>							

Yes (N = 33)	1.15 (0.36)	40.25 (24.50)	38.71 (3.476)	31.88, 45.54, <0.0001	39.05 (20.86)	37.40 (3.377)	30.76, 44.03, <0.0001
No (N = 21)	1.24 (0.44)	28.94 (13.84)	27.71 (2.891)	22.03, 33.40, <0.0001	30.12 (14.75)	28.95 (2.728)	23.58, 34.31, <0.0001
<b>Baseline Fibrosis Test Score Category</b>							
<9 kPa (N = 54)	1.19 (0.39)	35.72 (21.46)	34.31 (2.444)	29.52, 39.11, <0.0001	35.48 (19.01)	34.13 (2.325)	29.57, 38.69, <0.0001
<b>Baseline Steatosis Grade Category</b>							
<S2 (N = 28)	1.11 (0.31)	40.46 (25.79)	39.72 (3.717)	32.42, 47.03, <0.0001	39.04 (19.84)	38.25 (3.607)	31.16, 45.34, <0.0001
≥S2 (N = 12)	1.25 (0.45)	28.02 (13.89)	23.42 (4.726)	14.08, 32.76, <0.0001	27.18 (13.30)	22.98 (4.580)	13.93, 32.03, <0.0001
Missing (N = 14)	1.29 (0.47)	31.81 (13.37)	32.22 (3.840)	24.65, 39.79, <0.0001	34.45 (20.09)	34.96 (4.302)	26.48, 43.43, <0.0001
<b>Any Post-Treatment use of Systemic Corticosteroid for Transaminitis Category</b>							
No (N = 45)	1.18 (0.39)	40.42 (20.65)	38.33 (2.638)	33.15, 43.51, <0.0001	40.12 (17.55)	38.09 (2.511)	33.16, 43.02, <0.0001
Yes (N = 9)	1.22 (0.44)	14.33 (7.89)	NC	NC	14.30 (7.65)	NC	NC

**AAV5:** adeno-associated viral vector serotype 5, **aPTT:** activated Partial Thromboplastin Time, **CI:** confidence interval, **HIV:** human immunodeficiency virus, **FIX:** Factor IX, **LS:** least squares, **Nab:** neutralizing antibody, **NC:** not calculated (because timepoints with n <10 were excluded from the modeling), **SD:** standard deviation, **SE:** standard error.

Measurement of FIX activity did not occur within 5 half-lives of exogenous FIX use. Subjects with central-laboratory post-AMT- 061 values in this timeframe had their change from baseline assigned to zero for this analysis.

<sup>a</sup>Baseline FIX was imputed based on subject's historical hemophilia B severity documented on the case report form. If the subject had documented severe FIX deficiency (FIX plasma level <1%), their baseline FIX activity level was imputed as 1%. If the subject had documented moderately severe FIX deficiency (FIX plasma level ≥1% and ≤2%), their baseline FIX activity level was imputed as 2%.

<sup>b</sup>LS mean from repeated measures linear mixed model with visit as a categorical covariate. Lead-in period data for the Month 7 to 24 comparisons not shown in table; these data are available in the output listed below as Source for Month 7 to 24.

<sup>c</sup>One-sided p-value ≤0.025 for post-treatment >baseline was regarded as statistically significant. p-values not adjusted for multiplicity.

**Liite 7.** HOPE-B- ja B-LONG-tutkimusten kriteerien ja lähtötason muuttujien vertailukooste. Perustuu myyntiluvan haltijan toimittamaan materiaaliin.

	HOPE-B	B-LONG
<b>Inklusiokriteerit</b>		
Ikä (vuosi)	≥ 18	≥ 12
Paino (kg)	Ei rajoitusta	≥ 40
FIX-aktiivisuustasot	≤ 2 IU/dl	≤ 2 IU/dl
Altistus FIX-korvaushoidolle (päivä)	> 150	> 100
FIX-korvaushoidon käyttö	Säännöllinen FIX-korvaushoito käytössä vähintään 2 kk ajan	Säännöllinen tai tarpeen mukainen FIX-korvaushoito käytössä

	HOPE-B	B-LONG	
<b>Eksklusiokriteerit</b>			
FIX-vasta-aineiden läsnäolo	Ei sallittu	Ei sallittu	
ALT-raja-arvo	> 2 ULN	> 5 ULN	
AST-raja-arvo	> 2 ULN	> 5 ULN	
Kokonaisbilirubiinin raja-arvo	> 2 ULN	Ei rajoitusta	
<b>Lähtötason muuttujat</b>			
Epäsuoran vertailun ryhmät	Kaikki HOPE-B-tutkimuksen potilaat	Säännöllistä FIX-korvaushoitoa ennen B-LONG-tutkimusta saaneet potilaat	Säännöllistä tai tarpeen mukaista FIX-korvaushoitoa ennen B-LONG-tutkimusta saaneet potilaat
N	51	33	63
Ikä (vuosi), keskiarvo (SD) <sup>a</sup>	40.41 (14.97)	-	32.3 (13.9)
< 1 IU/dl, n (%) <sup>b</sup>	41 (80,4)	-	50 (79,4)
1–2 IU/dl, n (%) <sup>b</sup>	10 (19,6)	-	13 (20,6)
Verenvuotojen vuosittainen määrä, keskiarvo (SD) <sup>c</sup>	4,10 (4,11)	5,5 (6,4)	15,7 (15,8)
Säännöllinen FIX-korvaushoito, n (%) <sup>c</sup>	51 (100)	33 (100)	33 (53,2)
FIX-korvaushoito tarpeen mukaan, n (%) <sup>c</sup>	0 (0)	0 (0)	29 (46,8)
Riskinivelten <sup>d</sup> määrä 0, n (%)	49 (96,1)	-	27 (42,9)
Riskinivelten <sup>d</sup> määrä ≥ 1, n (%)	2 (3,9)	-	36 (57,1)

<sup>a</sup>HOPE-B-tutkimuksen arvot otettu hoitoa edeltävän seuranta-ajan lopulta ja B-LONG-tutkimuksen arvot seulonnasta.

<sup>b</sup>HOPE-B- ja B-LONG-tutkimusten arvot otettu seulonnasta.

<sup>c</sup>HOPE-B-tutkimuksen arvot otettu/mitattu hoitoa edeltävällä seuranta-ajalla ja B-LONG-tutkimuksen arvot kerätty seulonnassa (edeltävän 12 kuukauden ajalta).

<sup>d</sup>HOPE-B-tutkimuksessa riskiniveleksi määritelty taso, jossa oli viimeisen puolen vuoden seuranta-aikana tapahtunut vähintään 3 vuotoa. B-LONG-tutkimuksessa riskiniveleksi määritelty suuri taso, jossa oli viimeisen 3 kuukauden aikana tapahtunut vähintään 3 vuotoa.

**Liite 8.** Epäsuoran vertailun toissijaisen analyysin tulokset kaikkien, spontaanien ja nivelvuotojen vuosittaisten määrien osalta. Toissijaisessa analyysissä mukana sekä säännöllistä että vain tarpeen vaatiessa FIX-korvaushoitoa B-LONG-tutkimusta ennen saaneet 1. ryhmän potilaat (n = 61).

	ESS (%)	RR (95 % LV)	P-arvo
<b>Verenvuotojen vuosittainen määrä</b>			
Naiivi	██████	██████████	██████
Monimuuttuja-analyysi <sup>a</sup>	██████	██████████	██████
<b>Spontaanien verenvuotojen vuosittainen määrä</b>			

	ESS (%)	RR (95 % LV)	P-arvo
Naiivi	██████	██████████	██████
Monimuuttuja-analyysi <sup>a</sup>	██████	██████████	██████
<b>Nivelvuotojen vuosittainen määrä</b>			
Naiivi	██████	██████████	██████
Monimuuttuja-analyysi <sup>a</sup>	██████	██████████	██████
<b>Potilaat, joilla ei yhtään verenvuotoja vuodessa</b>			
Naiivi	██████	██████████	██████
Monimuuttuja-analyysi <sup>a</sup>	██████	██████████	██████
<b>Potilaat, joilla ei yhtään spontaaneja vuotoja vuodessa</b>			
Naiivi	██████	██████████	██████
Monimuuttuja-analyysi <sup>a</sup>	██████	██████████	██████
<b>Potilaat, joilla ei yhtään nivelvuotoja vuodessa</b>			
Naiivi	██████	██████████	██████
Monimuuttuja-analyysi <sup>a</sup>	██████	██████████	██████

**ESS:** Efektiivinen otoskoko, **RR:** Suhteellinen riski, **LV:** luottamusväli

<sup>a</sup>Monimuuttuja-analyysissa faktorit (B-hemofilian vakavuus, ikä ja painoindeksi (BMI)) lisättiin yksi kerrallaan tärkeysjärjestyksessä.

### Liite 9. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

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

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 28.4.2023. Hakutermit: gene therapy | Hemophilia B | Phase 2, 3, 4.

Hakutuloksia löytyi 23 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin 6 tutkimusta, ja 17 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Tutkimus oli keskeytetty (suspended), lopetettu (terminated) tai vedetty pois (withdrawn) (n = 5)
- Tutkimuksessa ei ollut vielä aloitettu potilaiden rekrytointia (n = 2)
- Geeniterapiahoitoon liittyvät tutkimukset, joihin oli saatavilla jo tuloksia (n = 4)
- Ei koskenut kyseistä sairautta (n = 4)
- Tutkimuksessa ei tutkittu kyseisen hoidon vastetta (n = 2)

Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
<a href="#">NCT03861273</a>	Aikuispotilaat, joilla on vaikea tai kohtalaisen vaikea B-hemofilia	Yksihaarainen tutkimus: <ul style="list-style-type: none"> <li>PF-06838435/ fidanacogene elaparovec</li> </ul>	55	Verenvuotojen vuosittainen määrä	11/2022
<a href="#">NCT03307980</a>	Aikuispotilaat, joilla on vaikea tai kohtalaisen vaikea B-hemofilia	Yksihaarainen tutkimus: <ul style="list-style-type: none"> <li>PF-06838435/ fidanacogene elaparovec</li> </ul>	55	Hoitoannoksen nostotutkimus	4/2029
<a href="#">NCT01687608</a>	Aikuispotilaat, joilla on vaikea tai kohtalaisen vaikea B-hemofilia	Yksihaarainen tutkimus: <ul style="list-style-type: none"> <li>AskBio009</li> </ul>	30	Kliinisten arvojen muutos lähtötilanteesta ja hoidon turvallisuus	10/2030
<a href="#">NCT05164471</a>	Aikuispotilaat, joilla on vaikea tai kohtalaisen vaikea B-hemofilia	Yksihaarainen tutkimus: <ul style="list-style-type: none"> <li>FLT180a/ verbrinacogene setparovec</li> </ul>	9	FIX-aktiivisuustasot ja hoidon turvallisuus	11/2023
<a href="#">NCT03641703</a>	Aiemmin FLT180a-hoitoa saaneet potilaat	Yksihaarainen tutkimus: <ul style="list-style-type: none"> <li>FLT180a/ verbrinacogene setparovec</li> </ul>	10	FIX-aktiivisuustasot (vasteen kesto) ja hoidon turvallisuus	12/2035
<a href="#">NCT05203679</a>	Aikuispotilaat, joilla on vaikea tai kohtalaisen vaikea B-hemofilia	Yksihaarainen tutkimus: <ul style="list-style-type: none"> <li>BBM-H901</li> </ul>	12	Hoidon turvallisuus ja maksan toiminnan muutokset	6/2024

**Liite 10.** Kustannusvaikuttavuusmallissa huomioidut hoitoon liittyvät haittavaikutukset molemmille hoitovaihtoehdoille sekä niiden todennäköisyys että disutiliteetti. AMT-061-hoidon arvot perustuvat myyntiluvan haltijan toimittamaan materiaaliin ja Alprolixin arvot aiemmin julkaistuun EMA:n raporttiin BeneFIX-hoidosta (26).

Haittavaikutus	AMT-061		Alprolix		Disutiliteetti
	Kliininen tulos	Mallissa käytetty (viikoittainen riski)	Kliininen tulos	Mallissa käytetty (viikoittainen riski)	
ALAT-arvon kohoaminen	16,70 %	0,15 %	0,00 %	0,00 %	0,05
Päänsärky	14,80 %	0,13 %	9,05 %	0,33 %	0,03
Influenssan kaltainen sairaus	13,00 %	0,12 %	0,00 %	0,00 %	0,08
Väsytys	7,40 %	0,07 %	0,00 %	0,00 %	0,05

Haittavaikutus	AMT-061		Alprolix		Disutiliteetti
	Kliininen tulos	Mallissa käytetty (viikoittainen riski)	Kliininen tulos	Mallissa käytetty (viikoittainen riski)	
Kreatiiniinenaasiarvon kohoaminen (CK)	7,40 %	0,07 %	0,00 %	0,00 %	0,05
Pahoinvointi	7,40 %	0,07 %	0,00 %	0,00 %	0,06
Huimaus	7,40 %	0,07 %	0,00 %	0,00 %	0,02
Infuusioon liittyvät reaktiot	5,60 %	0,05 %	0,00 %	0,00 %	0,2
Nivelkipu	5,60 %	0,05 %	6,80 %	0,25 %	0,01
Infektio	16,70 %	0,00 %	4,55 %	0,17 %	0,22
Särky kehossa <sup>a</sup>	14,80 %	0,00 %	4,55 %	0,17 %	0,12

<sup>a</sup>Särky kehossa viittaa akuuttiin tai krooniseen nivelkipuun B-hemofilia potilailla.

**Liite 11.** Kustannusvaikuttavuusmallissa huomioidut hoitoon liittyvät haittavaikutukset molemmille hoitovaihtoehdoille, niiden kesto sekä yksikkökustannukset (29).

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen kesto (päivä)		Yksikkökustannus (€)	Lähde
	AMT-061	Alprolix		
ALAT-arvon kohoaminen	80	80	236,56	DRG 923O (Muu ongelma, lyh h)
Päänsärky	7	7	218,26	DRG 910O (Endokriininen sairaus, lyh h)
Influenssan kaltainen sairaus	7	7	208,97	DRG 903O (Suun, korvan, nenän tai kurkun sairaus, lyh h)
Väsymys	7	7	236,56	DRG 923O (Muu ongelma, lyh h)
Kreatiiniinenaasiarvon kohoaminen (CK)	7	7	383,81	Oletettu yksi spesialisti-/hematologikäynti.
Pahoinvointi	7	7	254,87	DRG 906O (Ruuansulatuskanavan sairaus, lyh h)
Huimaus	7	7	208,97	DRG 903O (Suun, korvan, nenän tai kurkun sairaus, lyh h)
Infuusioon liittyvät reaktiot	7	7	331,01	DRG 921O (Vamma tai myrkytys, lyh h)
Nivelkipu	7	7	212,17	DRG 908O (Tuki- ja liikuntaelinten sairaus, lyh h)
Infektio	7	7	291,90	DRG 918O (Infektio, lyhyt h)
Särky kehossa <sup>a</sup>	7	7	236,56	DRG 923O (Muu ongelma, lyh h),

**Liite 12.** Myyntiluvan haltijan herkkyys- ja skenaarioanalyysien tuloksia.

**Liitetaulukko 12a.** Myyntiluvan haltijan herkkyysanalyysin koostetuloksia.

	Analyysi	Inkrementaalinen kustannus (€)	Inkrementaalinen QALY	ICER (€/QALY)
AMT-061 vs. Alprolix	Deterministinen	██████████	1,90	Dominoiva
	Probabilistinen	██████████	1,90	Dominoiva

**QALY:** laatu-painotetut elinvuodet, **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental costeffectiveness ratio)



**Liitekuvio 12b.** Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.



**Liitekuvio 12c.** Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäilyllä.



**Liitetaulukko 12d.** Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset.

Skenaario	Kustannukset (€)		QALY		Inkrementaalinen kustannus (€)	Inkrementaalinen QALY	ICER
	AMT-061	Alprolix	AMT-061	Alprolix			
Lähtötaso	██████	██████	████	████	██████	1,90	Dominoiva
Verenvuotojen kesto: 1 pv	██████	██████	████	████	██████	1,89	Dominoiva
Verenvuotojen kesto: 5 pv	██████	██████	████	████	██████	1,92	Dominoiva
Nivelvuotojen kesto: 4 pv	██████	██████	████	████	██████	1,89	Dominoiva
Nivelvuotojen kesto: 7 pv	██████	██████	████	████	██████	1,93	Dominoiva
Annostelun disutiliteetti: 0	██████	██████	████	████	██████	1,61	Dominoiva
Ikä: 47	██████	██████	████	████	██████	1,75	Dominoiva
Ikä: 36	██████	██████	████	████	██████	2,01	Dominoiva
FIX-vasteen raja-arvo: 5%	██████	██████	████	████	██████	1,85	Dominoiva
Diskontto-korko: 0%	██████	██████	████	████	██████	3,25	Dominoiva
Diskontto-korko: 5%	██████	██████	████	████	██████	1,44	Dominoiva
Kuljetus- ja potilaskulut sisällytettyinä	██████	██████	████	████	██████	1,90	Dominoiva

**QALY:** laatupainotetut elinvuodet, **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental costeffectiveness ratio)

**Liite 13.** Fimean arvioimat budjettivaikutukset viiden ensimmäisen vuoden ajalle, mikäli hoidettavia potilaita olisi ensimmäisenä vuotena ██████████

Kustannukset (€)	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi	5. vuosi
<b>Nykytilanne</b>	██████	██████	██████	██████	██████
FIX	██████	██████	██████	██████	██████
<b>AMT-061 osana palveluvalikoimaa</b>	██████	██████	██████	██████	██████
FIX	██████	██████	██████	██████	██████
AMT-061	██████	██████	██████	██████	██████
<b>Budjettivaikutus</b>	██████	██████	██████	██████	██████
<b>Kumulatiivinen budjettivaikutus</b>	██████	██████	██████	██████	██████
<i>AMT-061 potilaiden kumulatiivinen määrä</i>	████	████	████	████	████

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 978-952-7299-54-8

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