

Versio 18.9.2024

Hyväksytty Palkon kokouksessa x.x.2024

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Tecartus (breksukabtageeniautoleuseeli) aikuisten uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman akuutin lymfoblastisen leukemian hoidossa

Tecartus -hoito (breksukabtageeniautoleuseeli) kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan hyväkuntoisten (ECOG-toimintakykyluokka 0-1) vähintään 26-vuotiaiden potilaiden uusiutuneen tai hoitoon reagoitumattoman prekursori-B-solujen akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) hoidossa. Hoitoa voidaan antaa potilaille, jotka eivät ole saaneet aiemmin CAR-T hoitoa.

Palkon näkemyksen mukaan merkittävä osa potilaista sai Tecartus -hoidolle pitkäkestoisen täydellisen remission. Hoidon teho on osoitettu vain hyväkuntoisilla potilailla ja tutkimusnäyttöön liittyy merkittävää epävarmuutta. Palko edellyttää, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästi julkista tukkuhintaa alemmasta hinnasta. Lisäksi Palko edellyttää, että osana hintaneuvotteluja sovitaan hoidon seurantatiedon keruusta ja raportoinnista.

Sisällys

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

Lyhenteet

ALL	Akuutti lymfoblastinen leukemia
CAR	Chimeric antigen receptor
CR	Täydellinen hoitovaste (Complete Remission)
CRi	Täydellinen hoitovaste epätäydellisellä hematologisella toipumisella (Complete Remission with Incomplete Count Recovery)
ECOG	Syöpäpotilaiden toimintakykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
HR	Riskitiheyssuhde (Hazard Ratio)
ITT	Hoitoaiepopulaatio (Intention-to-treat)
mITT	Muokattu hoitoaiepopulaatio (Modified Intention-to-treat)
MRD	Jäännöstauti (Minimal Residual Disease)
OCR	Täydellisten hoitovasteiden kokonaisosuus (Overall Complete Remission)
OS	Kokonaiselossaoloaika (Overall Survival)
Palko	Palveluvalikoimaneuvosto
RFS	Elossaoloaika ennen taudin uusiutumista (Relapse Free Survival)

Palkon suosituksista

Terveystenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveystenpalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveystenhuollon menetelmä terveystenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveystenongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

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

Suosituksot perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

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

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

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

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

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suosituksen kohteena on Tecartus-hoidon (breksukabtageeniautoleuseeli) vaikutus vähintään 26-vuotiaiden aikuisten potilaiden uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman prekursori-B-solujen akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) hoidossa.

Suositus perustuu pääosin Fimean 17.6.2024 julkaisemaan Tecartuksen käyttöaiheen laajennusta koskevaan arviointilausuntoon (Dnro: FIMEA/2024/003010).

2 Terveysongelma

Akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL) on pahanlaatuinen veritauti. Tautiin sairastuneen potilaan luuytimessä epäkypsät lymfosyytit alkavat lisääntymään hallitsemattomasti, mikä johtaa normaalien verisolujen muodostumisen ja toiminnan häiriöihin.

Taudin ilmaantuvuus on suurinta lapsilla ja nuorilla sekä iäkkäillä. Taudin ennuste heikkenee iän myötä ja suurin osa kuolemista tapahtuu aikuisilla ja iäkkäillä. Suomessa todettiin vuosina 2018–2022 uusia ALL tapauksia vuodessa keskimäärin 79 kappaletta ja tautiin kuoli keskimäärin 17 ihmistä vuodessa (Suomen syöpärekisteri). Viiden vuoden elossaolo-osuus aikuisilla on noin 20–40 % ja iäkkäillä on noin 20 % (Tecartus, EPAR).

3 Arvioitava menetelmä

Vaikutusmekanismiltaan Tecartus on CAR-T-soluhoido, jossa potilaalta kerätyt T-solut muokataan geeniteknologisesti ilmentämään kimeeristä antigeenireseptoria. Tecartuksen kimeerinen antigeenireseptori koostuu CD19-antigeeniin sitoutuvasta osasta sekä CD28-kostimulaattoridomeenista ja CD3-zeeta-signaalointidomeenista. Laskimoon kerta-annoksena annosteltava Tecartus sitoutuu elimistössä CD19-antigeeniä ilmentäviin B-soluihin johtaen näiden kuolemaan. (Tecartus, EPAR)

Suosituksessa käsitellään Tecartus-hoitoa vähintään 26-vuotiaiden aikuisten potilaiden uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman prekursori-B-solujen akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) hoidossa. Euroopan komissio on myöntänyt Tecartukselle ehdollisen

myyntiluvan tähän käyttöaiheeseen syyskuussa 2022. Tecartus on lisäksi tarkoitettu aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulyymfooman (MCL) hoitoon kahden tai useamman systeemistä hoitoa, mukaan lukien Brutonin tyrosiinikinaasin (BTK) estäjää, sisältäneen hoitolinjan jälkeen. Palko on hyväksynyt kyseistä käyttöaihetta koskevan suosituksen vuonna 2021.

Muista CAR-T soluhoidoista Palko on hyväksynyt vuonna 2019 tisagenlekleuseelia (Kymriah) lapsipotilaiden ja korkeintaan 25 vuoden ikäisten nuorten aikuispotilaiden B-solulinjan ALL hoidossa koskevan suosituksen. Lisäksi tisagenlekleuseeli (Kymriah) kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan aikuispotilaiden uusiutuneen tai hoitoresistentin diffuusin suurisoluisen B-solulyymfooman (DLBCL) hoidossa. Palko on myös hyväksynyt aksikabtageenisiloleuseelia (Yescarta) aikuispotilaiden uusiutuneen tai hoitoresistentin DLBCL:n tai primaarin mediastinaalisen B-solulyymfooman (PMBCL) hoitoa koskevan sekä siltakabtageeniautoleuseelia (Carvykti) uusiutunutta ja refraktorista multippleliä myeloomaa sairastavien hoidossa koskevan suosituksen. (Palveluvalikoima)

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Aikuisten potilaiden uusiutuneen tai aiempiin hoitoihin reagoimattoman ALL:n hoito ja sen tavoitteet riippuvat potilaan iästä, yleiskunnosta ja taudin ominaispiirteistä. Suomen hematologiyhdistyksen vuoden 2024 hoito-ohjeessa on esitetty useampia hoitovaihtoehtoja uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman ALL:n hoitoon (Suomen Hematologiyhdistys). ALL:n hoitovaihtoehtoina mainitaan osallistuminen tutkimukseen, klorafabiini-sytarabiini-etoposidi -yhdistelmä, NOPHO ALL-2008 -blokkihoito (The Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology) ja ALL2000 amendmentin mukainen konsolidaatiohoito (Suomen Hematologiyhdistys).

Euroopan onkologiyhdistys (European Society of Medical Oncology, ESMO) on vuonna 2023 julkaissut päivitetyn ALL:n hoitosuosituksen (Hoelzer ym. 2024). Uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman B-solulähtöisen ALL:n hoidossa Ph- potilaita suositellaan hoitamaan immunoterapialla ja Ph+ potilaita tyrosiinikinaasin estäjän ja immunoterapian yhdistelmällä, johon voidaan tarvittaessa lisätä solunsalpaajahoito. Hoitosuosituksessa mainitaan myös vaihtoehtoina CD19-vasta-aine blinatumomabi ja CD22-vasta-aine inotutsumabi-otsogamisiini, ja myöhemmissä hoitolinjoissa allogeeninen kantasolusiirto ja

CAR-T-soluhoido. CAR-T-soluhoidoista Tecartus on mainittu mahdollisena hoitovaihtoehtona aikuisille.

5 Vaikuttavuus ja turvallisuus

Tutkimusnäyttö Tecartus-hoidon vaikutuksista suosituksen käyttöaiheessa perustuu faasin 1/2 yksihaaraiseen avoimeen monikeskustutkimukseen (ZUMA-3, NCT02614066).

Tutkimukseen otettiin mukaan vähintään 18-vuotiaita potilaita, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0–1 ja joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton B-solulähtöinen ALL (luuytimessä lymfoblasteja yli 5 %). (Shah BD ym. 2021; Shah BD ym. 2022; Minnema MC ym. 2024)

Tutkimuksen faasin 2 ensisijainen lopputulosmuuttuja oli riippumattomasti arvioitu täydellisten remissioiden kokonaisuus (OCR), joka sisälsi täydellisten remissioiden (CR) osuuden ja täydellisten remissioiden osuuden epätäydellisellä hematologisella toipumisella (CRi). Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat mm. remission kesto, elossaoloaika ennen taudin uusiutumista (RFS), kokonaiselossaoloaika (OS), turvallisuus ja terveyteen liittyvä elämänlaatu.

Tutkimuksen tuloksia on raportoitu kaikilta vähintään 18-vuotiailta aikuispotilailta sekä vähintään 26-vuotiailta aikuispotilailta. Vähintään 18-vuotiaiden faasien 1 ja 2 ITT-populaatioon seulottiin yhteensä 99 potilasta ja vähintään 26-vuotaiden yhteensä 81 potilasta (Fimean arviointilausunnon kuvio 1). Vähintään 18-vuotaista 78 potilasta (78,8 %) sai Tecartus-hoidon (mITT-populaatio) ja vähintään 26-vuotaista 63 potilasta (77,8 %).

Vähintään 18-vuotaista faasien 1 ja 2 mITT-populaatiosta (n = 78) täydellisten remissioiden kokonaisuuden saavutti 57 potilasta (73,1 %; OCR). Näistä potilaista 47 (60,3 %) saavutti täydellisen remission (CR) ja 10 (12,8 %) täydellisen remission epätäydellisellä hematologisella palautumisella (CRi). Vähintään 26-vuotiaiden faasien 1 ja 2 mITT-populaation (n = 63) tulokset olivat samankaltaiset: OCR oli 73,0 %, CR 60,3 % ja CRi 12,7 %.

Vähintään 18-vuotiaiden faasien 1 ja 2 mITT-populaatiossa (n = 78) remission keston mediaani oli 18,6 kuukautta (95 %:n LV 9,6–NE kk) päivitetystä analyysistä (tiedonkeruun

katkaisu 23.7.2021) täydellisen remission saavuttaneilla potilailla (n = 57). Faasin 2 mITT-populaatiossa (n = 55) remission keston mediaani oli 14,6 kuukautta (95 %:n LV 9,4–NE kk). Vähintään 26-vuotiaiden faasien 1 ja 2 mITT-populaatiossa (n = 63) remission keston mediaani oli 20,0 kuukautta (95 %:n LV 9,4–NE kk) ja faasin 2 mITT-populaatiossa (n = 43) 12,8 kuukautta (95 %:n LV 5,2–NE kk).

Uusiutumisvapaan elossaoloajan (RFS) tuloksista sensuroitiin potilaat, jotka saivat jatkohoitoa (mukaan lukien allogeeninen kantasolusiirto). Vähintään 18-vuotiaiden faasien 1 ja 2 mITT-populaatiossa (n = 78) RFS mediaani oli 11,7 kuukautta (95 %:n LV 6,1–20,5 kk) päivitetystä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2021). Faasin 2 mITT-populaatiossa (n = 55) RFS mediaani oli 11,6 kuukautta (95 %:n LV 2,7–20,2 kk). Vähintään 26-vuotiaiden faasien 1 ja 2 mITT-populaatiossa (n = 63) RFS mediaani oli 11,6 kuukautta (95 %:n LV 5,6–22,1 kk) ja faasin 2 mITT-populaatiossa (n = 43) 10,3 kuukautta (95 %:n LV 2,3–22,1 kk).

Vähintään 18-vuotiaiden faasien 1 ja 2 mITT-populaatiossa (n = 78) kokonaiselossaoloajan (OS) mediaani oli 25,4 kuukautta (95 %:n LV 16,2–NE kk) päivitetystä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2021). Täydellisen remission (CR tai CRi) saavuttaneiden potilaiden (n = 57/78) OS mediaani oli 47,0 kuukautta (95 %:n LV 23,2–NE kk). OS mediaani niillä potilailla, jotka eivät Tecartuksen saamisen jälkeen saavuttaneet remissiota (n = 21/78), oli 2,4 kuukautta (95 %:n LV 1,7–8,1 kk). Tutkimuksen neljän vuoden seuranta-analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2023) vähintään 18-vuotiaiden faasien 1 ja 2 mITT-populaatiossa (n = 78) OS mediaani oli lähes muuttumaton: 25,6 kuukautta (95 %:n LV 16,2–60,4 kk) (Oluwale OO ym. 2024).

Vähintään 26-vuotiaiden faasien 1 ja 2 mITT-populaatiossa (n = 63) OS mediaani oli 26,0 kuukautta (95 %:n LV 15,9–NE kk) päivitetystä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2021). Neljän vuoden seuranta-analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2023) OS mediaani pysyi samana (Oluwale OO ym. 2024).

EQ-5D-5L- ja VAS-mittareita käytettiin tutkimuksessa kuvaamaan potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua (tiedonkeruun katkaisu 9.9.2020). EQ-5D-5L-mittarin mukaan kolmen kuukauden kohdalla niiden potilaiden osuus, jotka raportoivat, että heillä ei ole

ongelmia liikkumisen kanssa oli samankaltainen tai korkeampi kuin lähtötilanteessa. Keskimääräinen VAS-mittarin tulos parani lähtötilanteen 70,0 pisteestä 87,5 pisteeseen 12 kuukauden kohdalla.

Alaryhmäanalyysijä on raportoitu eri tiedonkeruun katkaisuaikakohdista ensisijaisen lopputulosmuuttujan (CR/CRi) ja elossaolo-osuuden osalta. Alaryhmien pienten kokojen ja tutkimuksen vertailuhoidon puutteen vuoksi analyyseistä ei voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

ZUMA-3-tutkimuksen turvallisuuspopulaatio koostuu vähintään 18-vuotiaiden faasin 2 mITT-populaatiosta (n = 55). Primäärianalyysin (tiedonkeruun katkaisu 9.9.2020) potentiaalisen seuranta-ajan mediaani oli 16,4 kuukautta (vaihteluväli 10,3–22,1 kk) (Tecartus, EPAR).

Yleisimmät Tecartus-hoidon aikana ilmaantuneet haittatapahtumat olivat kuume (95 % potilaista), matala verenpaine (67 %) ja anemia (53 %). Yleisimmät vakavat haittatapahtumat olivat matala verenpaine (29 %), kuume (27 %) ja hapenpuute (13 %). Tecartus-hoitoon liittyneet yleisimmät haittatapahtumat olivat kuume (84 %), matala verenpaine (62 %) ja sydämen tiheälyöntisyys (35 %). (Tecartus, EPAR)

Turvallisuuspopulaatiosta oli kuollut primaarianalyysissä (tiedonkeruun katkaisu 9.9.2020) 20 potilasta (36 %) ja päivitettyyn analyysiin (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2021) mennessä kokonaisuudessaan 25 potilasta (45 %) (Tecartus, EPAR). Primaarianalyysissä kuoleman syynä 13 potilaalla (24 %) oli etenevä sairaus ja 6 potilasta (11 %) kuoli haittatapahtuman seurauksena (Tecartus, EPAR; Shah BD ym. 2021). Tecartus-hoitoon liittyvinä kuolemaan johtaneina haittatapahtumina raportoitiin aivojen pullistuma ja septinen shokki. Neljän potilaan kohdalla kuolemaan johtaneet haittatapahtumat ilmaantuivat hoidon aikana, mutta niiden arvioitiin olleen Tecartus-hoitoon liittymättömiä.

Neljän vuoden seurannassa (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2023) vähintään 18-vuotiaiden faasin 1 ja 2 mITT-populaatiossa (n = 78) oli kuollut 43 potilasta (55 %). Kuoleman syynä oli 26 potilaalla taudin eteneminen ja 17 potilaalla muu syy (Oluwale OO ym. 2024).

Tecartuksen tehoa ei ole suoraan verrattu muihin hoitoihin, mutta tietoa on saatavilla epäsuorista vertailuista. SCHOLAR-3-tutkimuksessa Tecartuksen tehoa verrattiin historialliseen kontrolliin, jossa potilaat saivat blinatumomabia, inotutsumabi-otsogamisiinia tai solunsalpaajahoitoa (Shah BD ym. 2022; Shah BD ym. 2021²). Päivitetyssä SCHOLAR-3-analyysissä (ZUMA-3 tiedonkeruun katkaisu 23.7.2021) vähintään 18-vuotiaiden kaltaistettujen potilaiden, jotka eivät aiemmin olleet saaneet blinatumomabia tai inotutsumabi-otsogamisiinia (n = 20) CR/CRI-osuus oli 35 %, kun kaltaistettujen ZUMA-3-potilaiden (n = 20) osuus oli 85 %. Vastaavasti kaikkien potilaiden mediaani OS-aika oli ZUMA-3-tutkimuksen potilailla (n = 49) 25,4 kuukautta ja vertailuhoitoa saaneilla 5,5 kuukautta (n = 40) (HR: 0,32; 95 % LV: 0,2–0,6). Tecartusta (ZUMA-3-tutkimus, vähintään 18-vuotiaiden faasi 1 ja 2 mITT-populaatio, n = 78) on lisäksi verrattu blinatumomabia saaneisiin potilaisiin (TOWER-tutkimus, n = 271), inotutsumabi-otsogamisiinia saaneisiin potilaisiin (INO-VATE-tutkimus, n = 164) sekä solunsalpaajahoitoon (yhdistetty TOWER- ja INO-VATE-tutkimuksista, n = 296) kaltaistetun epäsuoran vertailun keinoin (MAIC) (Shah BD ym. 2023). Kaltaistetun ZUMA-3-populaation OS oli 22,44 kuukautta kaikissa vertailuissa ja riskitiheyssuhde (HR) oli 0,45 (95 %:n LV 0,24–0,85) verratessa inotutsumabi-otsogamisiiniin, HR: 0,46 (95 %:n LV 0,28–0,75) verratessa blinatumomabiin sekä HR: 0,32 (95 %:n LV 0,18–0,56) verratessa solunsalpaajahoitoon.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Tecartus-hoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat yhteensä 372 306 €. Kustannukset on laskettu esimerkkipotilaalle ja niissä on huomioitu hoidon lääke- ja annostelukustannukset, esihoidon lääke- ja annostelukustannukset sekä infuusion jälkeinen seuranta sairaalassa. Fimean arvion mukaan Tecartus-hoitoon soveltuisi Suomessa vuosittain 0–5 potilasta.

Suomessa Tecartus-hoidon todennäköisinä vaihtoehtoina ovat blinatumomabi ja inotutsumabi-otsogamisiini sekä mahdollisesti näihin yhdistetty allogeeninen kantasolusiirto. Fimean arvion mukaan Tecartus-hoidon kustannukset ovat 190 000–300 000 euroa kalliimmat kuin vertailuhoidoilla, riippuen vertailuhoidosta ja siitä, toteutetaanko potilaalle lisäksi kantasolusiirto.

Tecartuksesta ei ole tehty suosituksen käyttöaiheessa terveystaloudellista mallinnusta Suomen näkökulmasta. Muiden maiden HTA-arviointien tietoja on koostettu Fimean

arviointiläusunnon taulukkoon 4. Monessa maassa, joissa arviointi on valmistunut, suositellaan Tecartuksen käyttöä aikuisten ALL:n hoidossa tietyin ehdoin, esimerkiksi hinnan alennuksella. Kaikissa tarkastelluissa terveystaloudellisissa analyyseissä Tecartus-hoito on kalliimpaa, mutta se tuottaa enemmän terveyshyötyjä vertailuhoitoihin verrattuna. Epävarmuustekijöinä eri maiden raporteissa on mainittu muun muassa hoidon tehon kesto ja epäsuorat vertailut muihin vertailuhoitoihin.

Englannin ja Walesin arviointiviranomainen NICE ei suosittele Tecartusta kansallisen terveystalouden (NHS) kautta, sillä kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella hoitoon liittyy epävarmuuksia, eikä hoitoa pidetä kustannusvaikuttavana. Hoitoon liittyviä kliinisiä epävarmuuksia arvioitiin kuitenkin voitavan vähentää lisätiedon myötä ja käyttöä suositellaan Cancer Drug Fundin (CDS) kautta. Kanadan arviointiviranomaisen (CADTH) suosituksen mukaan Tecartusta voidaan antaa potilaille, jotka eivät ole saaneet CAR-T hoitoa aiemmin ja jotka eivät saavuttaneet remissiota aiempien hoitojen aikana, tai joiden tauti on palannut yhden vuoden sisään remissiosta, tai joiden tauti on palannut tai ei reagoinut hoitoon kahden tai useamman hoidon jälkeen, tai joiden tauti palasi tai ei reagoinut allogeeniseen kantasolusiirtoon. Kanadan arviossa myyntiluvan haltijan mallinnuksen mukaan Tecartuksen ICER on noin 40 000 €/QALY, kun sitä verrataan solunsalpaajahoitoihin, ja blinatumomabiin ja inotutsumabi-otsogamisiin verrattuna Tecartus dominoi mallinnuksessa.

Ruotsin arviointiviranomaisen (TLV) raportin mukaan Tecartuksen inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde myyntiluvan haltijan mallilla on noin 65 000 €/QALY, kun sitä verrataan solunsalpaajahoitoon. Ruotsissa tehdyn arvion mukaan mallinnukseen liittyy paljon epävarmuutta, joka johtuu suoran vertailun puuttumisesta ja hoidon tehon ekstrapoloimisesta pitkälle tulevaisuuteen. Myönteinen päätös käyttöönotosta Ruotsissa tehtiin alkusyksystä (TLV/ NT-rådet; 30.8.2024). Fimean arviointiläusunnon mukaan Norjassa Tecartuksen käyttöä yli 26-vuotiaille ALL-potilaille ei suositella korkean hinnan takia, mutta hintaneuvotteluja suositellaan jatkamaan. Arviointiraportin julkaisemisen jälkeen myös Norjassa on tehty myönteinen päätös hoidon käyttöönotosta (Nye Metoder; 26.8.2024).

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Suosituksen kohteena olevien potilaiden sairaus on edennyt aiemmista hoidoista huolimatta. Hoitoon on kuvattu liittyvän vakavia haittatapahtumia ja sen mahdollisista pitkäaikaishaitoista ei vielä tiedetä. Hoito on mahdollista toteuttaa vain hyväkuntoisille potilaille. On tärkeää, että potilaille ja heidän omaisille on kerrottu hoidon monivaiheisuudesta ja hoitoon liittyvistä riskeistä.

Tecartus -hoito on erittäin kallista. Hoidon klinisiin vaikutuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen liittyy merkittävää epävarmuutta. Hoito voidaan antaa vain siihen perehtyneissä hoitokeskuksissa.

8 Johtopäätökset

Tecartus on tarkoitettu vähintään 26-vuotiaiden uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman prekursori-B-solujen akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) hoitoon. Tecartuksen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu faasin 1/2 yksihaaraudessa tutkimuksessa ZUMA-3, johon otettiin mukaan hyväkuntoisia vähintään 18-vuotiaita potilaita. Tuloksia on saatavilla neljän vuoden ajalta.

ZUMA-3-tutkimuksessa ensisijaisen lopputulosmuuttujan osalta päivitetystä analyysistä (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2021) vähintään 26-vuotiaiden faasin 1 ja 2 mITT-populaatiossa (n = 63) täydellisen remission saavutti lähes kolme neljäsosaa potilaista (73 %). Näistä suurin osa (60,3 %) saavutti täydellisen remission (CR) ja lisäksi osa (12,7 %) täydellisen remission epätäydellisellä hematologisella palautumisella (CRi). Saavutetun remission mediaanikesto tällä potilasryhmällä oli yli 1,5 vuotta (20,0 kuukautta), uusiutumisvapaa elossaoloaika lähes vuoden (11,6 kuukautta) ja kokonaiselossaoloajan mediaani yli 2 vuotta (26,0 kuukautta). Vähintään 18-vuotiaiden faasien 1 ja 2 mITT-populaatiossa (n = 78) tulokset olivat samankaltaiset kaikkien edellä mainittujen tulosmuuttujien osalta.

Faasien 1 ja 2 ITT-populaatioon seulottiin ZUMA-3-tutkimuksessa vähintään 18-vuotiaita osallistujia yhteensä 99 potilasta. Noin viidesosalle potilaista (n = 21; 21,2 %) tehtiin leukaferesi, mutta he eivät saaneet Tecartusta. Tecartus-hoidolla täydellisen remission (CR tai CRi) saaneilla potilailla OS mediaani oli lähes 4 vuotta (47,0 kuukautta). Sen sijaan

niiden potilaiden, jotka eivät saavuttaneet remissiota, ennuste oli huono (OS mediaani 2,4 kuukautta). Palkon näkemyksen mukaan Tecartus -hoidolla saavutetut tulokset ovat tutkitussa potilasryhmässä kliinisesti merkityksellisiä.

ZUMA-3-tutkimuksen primäärianalyysissä (tiedonkeruun katkaisu 9.9.2020), jolloin potentiaalisen seuranta-ajan mediaani oli 16,4 kuukautta, vähintään 18-vuotiaiden faasin 2 mITT-populaatiossa (n = 55) lähes kaikilla potilailla havaittiin jokin haittatapahtuma. EMA:n arviointiraportin mukaan havaitut haittatapahtumat ovat samankaltaisia muiden CAR-T-hoitojen kanssa, eikä tutkimuksesta ilmennyt uusia merkittäviä haittoja. Neljän vuoden seurannassa (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2023) vähintään 18-vuotiaiden faasin 1 ja 2 mITT-populaatiossa (n = 78) oli kuollut 43 potilasta. Potilaista 26:lla syynä oli taudin eteneminen ja 17:llä muu syy. Palkon näkemyksen mukaan Tecartus -hoitoon on kuvattu liittyvän vakavia haittoja ja merkittäviä riskejä, jotka eivät kuitenkaan eroa merkittävästi muista CAR-T hoidoista.

ZUMA-3-tutkimus oli yksihaarainen, joten tietoa vertailuhoidoista on saatu epäsuorista vertailuista. Tecartus-hoitoa on verrattu epäsuorasti historiallisiin kohortteihin sekä blinatumomabin ja inotutsumabi-otsogamisiin pivotaalitutkimuksiin. Epäsuorissa vertailuissa Tecartus on pääsääntöisesti näyttäytynyt teholtaan parempana kuin blinatumomabi, inotutsumabi-otsogamisiin tai kemoterapiahoito. Epäsuoriin vertailuihin kuitenkin liittyy paljon epävarmuutta, johtuen esimerkiksi menetelmien rajoituksista ja saatavilla olevasta aineistosta.

Tecartuksen vertailuhoitoina Fimean laskelmissa Suomessa ovat immunoterapiahoidot blinatumomabi ja inotutsumabi-otsogamisiin. Vertailuhoidojen jälkeen potilaille voidaan tehdä lisäksi allogeeninen kantasolusiirto. Tecartuksen potilaskohtaiset kustannukset ovat 370 000 €, joista lääkekustannuksen osuus on listahinnalla 360 000 €. Tecartus-hoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat 190 000 – 300 000 euroa kalliimmat kuin vertailuhoidoilla, riippuen vertailuhoidosta ja mahdollisesta kantasolusiirrosta. Fimean arvion mukaan Suomessa hoitoon soveltuisi vuosittain 0 – 5 potilasta.

Muiden maiden tarkastelluissa terveystaloudellisissa analyyseissä Tecartus-hoito oli kalliimpaa, mutta tuotti enemmän terveyshyötyjä vertailuhoitoin verrattuna. Monessa

mallinnuksessa käytettiin vertailuhoitona solunsalpaajahoitoja, eivätkä niiden tulokset ole sovellettavissa Suomen tilanteeseen. Epävarmuustekijöinä eri maiden raporteissa mainittiin muun muassa hoidon tehon kesto ja epäsuorat vertailut muihin vertailuhoitoihin.

9 Yhteenveto suosituksesta

Tecartus-hoito (breksukabtageeniautoleuseeli) kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan hyväkuntoisten (ECOG-toimintakykyluokka 0-1) vähintään 26-vuotiaiden aikuisten potilaiden uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman prekursori-B-solujen akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) hoidossa. Hoitoa voidaan antaa vain potilaille, jotka eivät ole saaneet aiemmin CAR-T hoitoa.

Palkon näkemyksen mukaan merkittävä osa potilaista sai Tecartus -hoidolla pitkäaikaisen täydellisen remission. Hoidon teho on osoitettu vain hyväkuntoisilla potilailla ja tutkimusnäyttöön liittyy merkittävää epävarmuutta. Palko edellyttää, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästi julkista tukkuhintaa alemmasta hinnasta. Lisäksi Palko edellyttää, että osana hintaneuvotteluja sovitaan hoidon seurantatiedon keruusta ja raportoinnista.

10 Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

Euroopan komission Tecartus-hoidolle myöntämän ehdollisen myyntiluvan ehtona on toimittaa ZUMA-3-tutkimuksen seurannan tulokset lokakuuhun 2024 mennessä ja toteuttaa sekä toimittaa tulokset prospektiivisesta havainnoivasta rekisteritutkimuksesta joulukuuhun 2027 mennessä. (Tecartus, EPAR)

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 14.8.2020–30.6.2023) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Tulosryhmäjohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- Lääkintöneuvos Vesa Jormanainen, STM
- Ylilääkäri Vesa Kataja, Etelä-Savon hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Kati Kinnunen, Kuopion yliopistollinen sairaala
- Arvointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Minna Marttila-Vaara, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Sami Pakarinen, HUS-yhtymä
- Arvointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Viikinkoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Asiantuntijat:

- Arvointipäällikkö Vesa Kiviniemi, Fimea
- Vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup, Kela

Jaoston vastuusihteerinä toimii erityisasiantuntija Outi Salminen.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Täydentyy myöhemmin.

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Kesäkuu 2024 Fimean arvointilausunnon julkaisu
- 19.08. suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 16.09. suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa
- 16.9.2024 Palkon lääkejaosto hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun
- pv.kk.2024 Palko hyväksyi suosituksen

14 Lähteet

European medicines agency EMA. Julkaistu 2.12.2022. Tecartus (breksukabtageeniautoleuseeli). EPAR (European public assessment report). 2022.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecartus-h-c-005102-ii-0008-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Hoelzer D, Bassan R, Boissel N, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. *Annals of Oncology*. January 1, 2024;35(1):15–28. DOI:10.1016/j.annonc.2023.09.3112

Nye Metoder. Julkaistu 26.8.2024. [Brexucabtagene autoleucel \(Tecartus\) - Indikasjon II - Nye metoder](#)

Minnema MC, Yin X, Davi R, et al. Outcomes of patients aged ≥ 26 years with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia in ZUMA-3 and historical trials. *Leuk Lymphoma*. 2024;1–10. DOI:10.1080/10428194.2024.2353877

Oluwole OO, Ghobadi A, Cassaday RD, et al. Poster #6531 Long-term survival outcomes of patients (pts) with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R B-ALL) treated with brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) in ZUMA-3. In: *Journal of Clinical Oncology*. Wolters Kluwer; 2024. p. 6531. DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.6531

Palveluvalikoima. <https://palveluvalikoima.fi/valmiit-suositukset>

Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *The Lancet*. August 7, 2021;398(10299):491–502. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01222-8 (Shah BD ym. 2021¹)

Shah BD, Faghmous I, Whitmore J, et al. The Comparison of Kte-X19 to Current Standards of Care: A Pre-Specified Synthetic Control Study Utilizing Individual Patient Level Data from Historic Clinical Trials (SCHOLAR-3). *Blood*. November 23, 2021;138(Supplement 1):3844–3844. DOI:10.1182/BLOOD-2021-146598 (Shah BD ym. 2021²)

Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. Two-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia in ZUMA-3 and its contextualization with SCHOLAR-3, an external historical control study. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):170. DOI:10.1186/s13045-022-01379-0

Shah B, Chen JMH, Wu JJ, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Brexucabtagene Autoleucel with Alternative Standard Therapies for Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Adult Patients. *Adv Ther*. 2023;40(12):5383–98. DOI:10.1007/s12325-023-02662-3



Suomen Hematologiyhdistys. Suomen hematologiyhdistyksen hoito-ohjeet. [Cited 05/03/2024].

<https://hematology.fi/hoito-ohjeet/hoito-ohje-1/akuutit-leukemiat/all/>

Suomen syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus. 2024. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>

TLV/ NT-rådet. Julkaistu 30.8.2024. [Tecartus \(brexukabtagen-autoleucel\) vid akut lymfatisk leukemi \(ALL\) \(samverkanlakemedel.se\)](#)

LUONNOS