

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

Tässä käyttöaiheen laajennuksen arviointilausunnossa tarkastellaan Tecartus-hoidon (breksukabtageeniautoleuseeli) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia vähintään 26-vuotiaiden aikuisten potilaiden uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman prekursori-B-solujen akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) hoidossa. Arviointi on osa pilottia Indikaation laajennukset osaksi arviointi-suositus-toimintaa. Arviointilausunnossa esitetään keskeiset kliinisten tutkimusten tulokset, kustannukset ja budjettivaikutukset sekä katsaus muiden maiden arviointeihin.

1 Akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL)

Akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL) on pahanlaatuinen veritauti. Tautiin sairastuneen potilaan luuytimessä epäkypsät lymfosyytit alkavat lisääntymään hallitsemattomasti. Lymfosyyttien esiasteiden määrä kasvaa luuytimessä ja verenkierrossa jättäen vähemmän tilaa terveille soluille. Tämä puolestaan johtaa normaalien verisolujen muodostumisen ja toiminnan häiriöihin.

Taudin ilmaantuvuus on suurinta lapsilla ja nuorilla sekä iäkkäillä (1). Suomessa todettiin vuosina 2018–2022 uusia ALL tapauksia vuodessa keskimäärin 79 kappaletta (2). Näistä 60 % (47 tapausta) oli 0–24-vuotiailla, 24 % (19 tapausta) 25–64-vuotiailla ja 16 % (13 tapausta) vähintään 65-vuotiailla. Aikuispotilailla taudin ilmaantuvuus kasvaa iän myötä (3). Suomessa vuosina 2018–2022 tautiin kuoli keskimäärin 17 ihmistä vuodessa (2). Taudin ennuste heikkenee iän myötä ja suurin osa kuolemista tapahtuu aikuisilla ja iäkkäillä. Viiden vuoden elossaolo-osuus aikuisilla on noin 20–40 % ja iäkkäillä on noin 20 % (1).

ALL voidaan jakaa kolmeen alatyypin: prekursori-B-solu ALL, kypsä B-solu ALL ja T-solu ALL (1). Aikuisilla diagnosoiduista tapauksista 75–80 % ovat B-soluista lähtöisin olevia (4). Aikuispotilaista noin 25 %:lla todetaan Philadelphia-kromosomin suhteen positiivinen tautimuoto (Ph+) ja näiden potilaiden taudin ennuste on huono.

Hoidon tavoitteena on parantaa potilas. Aikuisista arviolta 90 % saavuttaa remission ensimmäisen hoitolinjan jälkeen ja noin puolet hoidetuista potilaista paranee pysyvästi (5,6). Tauti uusiutuu remissioon päässeillä aikuisilla noin 40–50 %:lla (7). Hoidon tulokset heikkenevät jokaisen uusiutumisen jälkeen: uuden remission saavuttaa vajaa 50 % aikuispotilaista ja alle 10 % potilaista paranee enää pysyvästi (6). Taudin ennuste heikkenee myös korkeamman iän myötä (8).

Aikuisten potilaiden uusiutuneen tai aiempiin hoitoihin reagoimattoman ALL:n hoidossa hoito ja sen tavoitteet riippuvat potilaan iästä, yleiskunnosta ja taudin ominaispiirteistä. Suomen hematologiyhdistyksen vuoden 2014 listauksessa on esitetty eri hoitovaihtoehtot uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman ALL:n hoitoon (9). Listauksessa mainitaan, että ALL-potilaat hoidetaan hoitoyksiköiden omien hoitolinjojen mukaisesti. ALL:n hoitovaihtoehtoina mainitaan hoidot tutkimuslääkkeillä, klorafabiini-sytarabiini-etoposidi -

hoidolla, NOPHO ALL-2008 -blokkihoidoilla (The Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology) tai ALL2000 amendmentin mukaisilla konsolidaatiohoidoilla (9,10).

Euroopan onkologiyhdistys (European Society of Medical Oncology, ESMO) on vuonna 2023 julkaissut päivitetyn ALL:n hoitosuosituksen (8). 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 kemoterapia. Hoito-ohjeessa mainitaan potilaiden hoitaminen blinatumomabilla tai inotutsumabi-otsogamisiinilla. Riippumatta siitä onko tauti Ph- tai Ph+, potilaita voidaan hoitaa seuraavissa hoitolinjoissa allogeenisella kantasolusiirrolla ja CAR-T-soluhoidolla. CAR-T-soluhoidoista aikuisille on mainittu Tecartus mahdollisena hoitovaihtoehtona.

Aikuisten uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman B-solulähtöisen ALL:n hoitoon on Euroopassa hyväksytty kaksi immunoterapiaa; CD19-vasta-aine blinatumomabi ja CD22-vasta-aine inotutsumabi-otsogamisiini (11,12). Euroopassa on aiemmin hyväksytty CAR-T-soluhoido Kymriah (tisagenlecleuseeli) korkeintaan 25-vuotiaiden potilaiden uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman ALL:n hoitoon (13).

2 Tecartus (breksukabtageeniautoleuseeli)

Tecartus on CAR-T-soluhoido (CAR, chimeric antigen receptor) ja sen vaikuttava aine on breksukabtageeniautoleuseeli. CAR-T-soluhoidossa potilaalta kerätyt T-solut muokataan geeniteknologisesti ilmentämään kimeeristä antigeenireseptoria, joka muokataan sitoutumaan kohdeantigeeniin. Tecartuksen kimeerinen antigeenireseptori koostuu CD19-antigeeniin sitoutuvasta osasta sekä CD28-kostimulaattoridomeenista ja CD3-zeeta-signalointidomeenista. CD19-antigeeniä ilmentävät B-solulähtöiset syöpäsolut ja terveet B-solut. Tecartuksen sitoutuminen CD19-antigeeniä ilmentäviin kohteisiin johtaa antigeeniä ilmentävien solujen kuolemaan. (1)

Tämä arviointilausunto käsittelee Tecartus-hoitoa vähintään 26-vuotiaiden aikuisten potilaiden uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman prekursori-B-solujen akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) hoidossa. Euroopan komissio on myöntänyt hoidolle ehdollisen myyntiluvan tähän käyttöaiheeseen syyskuussa 2022. Myyntiluvan ehtona on toimittaa ZUMA-3-tutkimuksen seurannan tulokset lokakuuhun 2024 mennessä ja toteuttaa sekä toimittaa tulokset prospektiivisesta havainnoivasta rekisteritutkimuksesta joulukuuhun 2027 mennessä. (1)

Akuutin lymfoblastisen leukemian hoidossa Tecartusta annetaan potilaalle laskimoon kerta-annoksena. Tavoiteannos on 1×10^6 CAR-positiivista elinkelpoista T-solua potilaan painokiloa kohden. (14)

3 Keskeinen tutkimusnäyttö

Tutkimusnäyttö Tecartus-hoidon vaikutuksista tässä käyttöaiheessa perustuu faasin 1/2 yksihaaraiseen avoimeen monikeskustutkimukseen (ZUMA-3, NCT02614066), jossa tarkasteltiin hoidon tehoa ja turvallisuutta (15). Tutkimus toteutettiin 25:ssä tutkimuskeskuksessa Yhdysvalloissa, Kanadassa ja Euroopassa.

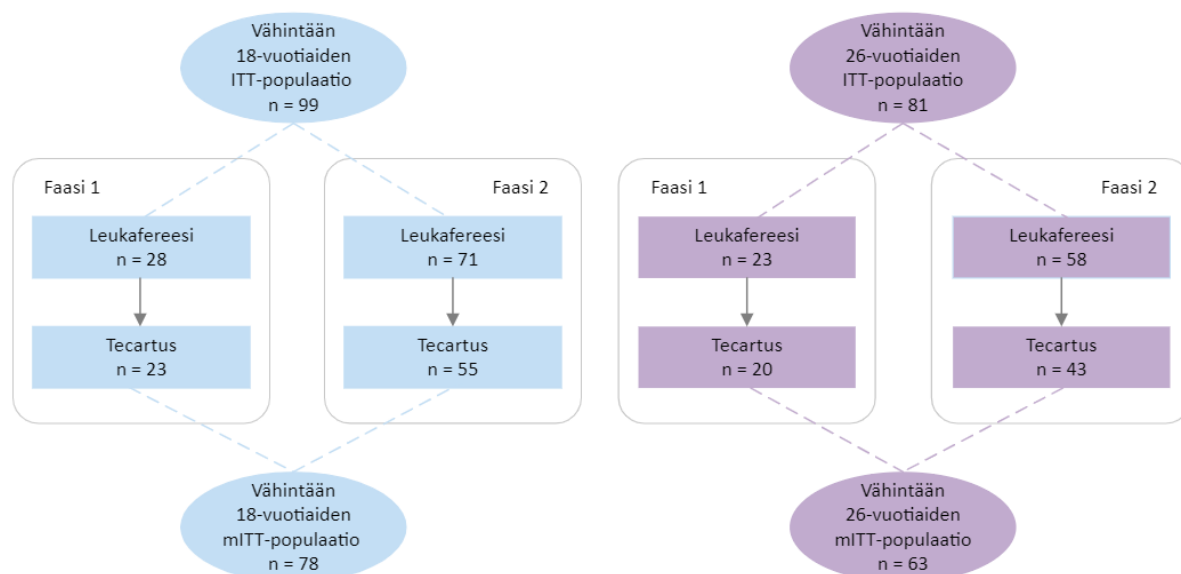
3.1 ZUMA-3-tutkimus

ZUMA-3-tutkimus koostui kahdesta osasta (faasit 1 ja 2). Tutkimukseen otettiin mukaan vähintään 18-vuotiaita potilaita, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0–1, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton B-solulähtöinen ALL ja heidän luuytimessään oli yli 5 % lymfoblasteja. (15)

Potilaiden T-soluja kerättiin leukafereesillä valmistettavaa kemoterapiaa edeltävästi (fludarabiinia 25 mg/m² laskimoon päivinä 4, 3 ja 2 ennen Tecartusta sekä syklofosfamidia 900 mg/m² laskimoon päivänä 2 ennen Tecartusta). Mediaaniaika leukafereesistä Tecartus-hoitoon oli 14,5 vuorokautta eurooppalaisilla potilailla. Tarvittaessa potilaat saivat kemoterapiaa siltahoitona leukafereesin ja valmistelevan kemoterapian väliaikana. Tecartus annettiin kerta-annoksena laskimoon päivänä 0. Faasissa 2 tavoiteannos oli 1 x 10⁶ CAR-T-soluja potilaan painokiloa kohden. Potilailla joiden paino oli enemmän kuin 100 kg annettiin kiinteä annos 1 x 10⁸ CAR-T-soluja. (15)

Faasissa 2 ensisijainen lopputulosmuuttuja oli täydellisten remissioiden kokonaisosuus (OCR), joka koostui täydellisten remissioiden (CR) osuudesta ja täydellisten remissioiden osuudesta epätäydellisellä hematologisella toipumisella (CRi). Molemmat lopputulosmuuttujat arvioi riippumaton arviointiryhmä. Toissijaiset lopputulosmuuttujat olivat jäännöstaudin (MRD) suhteen negatiivisten potilaiden osuus, täydellisten remissioiden osuus tutkijan arvioimana, remission kesto ja elossaoloaika ennen relapsia (RFS) huomioimatta sensuroituja potilaita, jotka saivat jatkohoitoa, kokonaiselossaoloaika, hoidon jälkeisten allogeenisten kantasolusiirtojen-osuus, turvallisuus, hoidon immunogeenisyys sekä terveyteen liittyvä elämänlaatu mitattuna EQ-5D-5L- ja VAS-mittareilla. Eksploratiivisia lopputulosmuuttujia olivat kuolleisuus, osittainen vaste, CAR-T-solujen määrä veressä ja sytokiinien määrä seerumissa ja niiden potilaiden osuus, joilla oli blasteista vapaa hypoplastinen tai aplastinen luuydin (BFBM). (1)

Tutkimuksen tuloksia on raportoitu kaikilta vähintään 18-vuotiailta aikuispotilailta sekä vähintään 26-vuotiailta aikuispotilailta (**kuvio 1**). Faasin 1 osalta on raportoitu tuloksia potilaista, jotka saivat Tecartus-hoitoa faasin 2 mukaisella annoksella (1 x 10⁶ CAR-T-solua per painokilo). Hoitoaiepopulaatio (ITT-populaatio) käsittää kaikki potilaat, jotka seulottiin aloittamaan hoito ja joille tehtiin leukafereesi. Muokattu hoitoaiepopulaatio (mITT-populaatio) käsittää ne potilaat, jotka lopulta saivat Tecartus-hoidon.



Kuvio 1. Vuokaavio ZUMA-3-tutkimuksen hoitoaiepopulaatiosta (ITT) ja Tecartus-hoitoa saaneista (mITT) vähintään 18-vuotiaiden ja vähintään 26-vuotiaiden osalta. Tulokset on raportoitu niistä potilaista, jotka saivat Tecartus-hoidon annoksella 1×10^6 CAR-T-solua per painokilo.

Vähintään 18-vuotiaiden faasien 1 ja 2 ITT-populaatioon seulottiin yhteensä 99 potilasta ja vähintään 26-vuotiaiden osalta yhteensä 81 potilasta (**kuvio 1**). Vähintään 18-vuotiaista 78 potilasta (78,8 %) sai Tecartusta (mITT-populaatio) ja vähintään 26-vuotiaista 63 potilasta (77,8 %).

Seuranta-aika oli raportoitu kahdella menetelmällä: todellinen seuranta-aika, joka on aika Tecartuksen saamisesta kuolemaan tai viimeisimpään tiedettyyn elossaolopäivään, ja potentiaalinen seuranta-aika, joka on aika Tecartuksen saamisesta tiedonkeruun katkaisujankohintaan. Primäärianalyysin ajankohtana (tiedonkeruun katkaisu 9.9.2020) faasin 2 mITT-populaation todellisen seuranta-ajan mediaani oli 12,4 kuukautta (vaihteluväli 0,3–22,1 kk) ja potentiaalisen seuranta-ajan mediaani oli 16,4 kuukautta (vaihteluväli 10,3–22,1 kk) (1). Päivitetyssä analyysiajankohdassa (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2021) todellisen seuranta-ajan mediaani oli 20,5 kuukautta (vaihteluväli 0,3–32,6 kk) ja potentiaalisen seuranta-ajan mediaani oli 26,8 kuukautta (vaihteluväli 20,7–32,6 kk) (1,16).

ZUMA-3-tutkimuksen neljän vuoden seuranta-analyysin tiedot julkaistiin Yhdysvaltain kliinisen onkologian yhdistyksen (ASCO) konferenssissa kesäkuussa 2024 (17).

Viimeisimmässä päivitetyssä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2023) seuranta-ajan mediaani faasien 1 ja 2 yhdistetyllä mITT-populaatiolla (n = 78) oli 53,6 kuukautta (vaihteluväli 44,7–82,3 kk).

Potilaiden ominaispiirteet

ZUMA-3-tutkimuksen tietoja on raportoitu vähintään 18-vuotiailta ja vähintään 26-vuotiailta aikuispotilailta faasin 2 osalta sekä faasien 1 ja 2 yhdistetystä potilaspopulaatiosta. Potilaiden ominaispiirteet on eritelty tarkemmin **liitteessä 1**. Potilaiden ominaispiirteet olivat samankaltaisia ryhmien välillä. Vähintään 18-vuotiaiden faasien 1 ja 2 yhdistetyn mITT-populaation (n = 78) mediaani-ikä oli 42,5 vuotta (vaihteluväli 18–84 vuotta) ja 54 % oli

miehiä. ECOG-toimintakykyluokaltaan 72 % oli luokkaa 1 ja muut 0. Tauti oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton vähintään kahden hoitolinjan jälkeen 77 %:lla potilaista ja aiemmin saatujen hoitojen määrän mediaani oli 2 (vaihteluväli 1–8). Allogeenisen kantasolusiirron oli saanut aiemmin 37 % potilaista.

3.2 ZUMA-3-tutkimuksen tulokset: kliininen vaikuttavuus

ZUMA-3-tutkimuksen kliinisen vaikuttavuuden tulokset päivitetystä eli noin kahden vuoden seurannan analyysiajankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2021) on esitetty kootusti eri ryhmien osalta **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Yhteenveto ZUMA-3-tutkimuksen kliinisen vaikuttavuuden tuloksista eri ryhmien osalta päivitetystä analyysistä (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2021). (1,16,18)

	Vähintään 18-vuotiaat			Vähintään 26-vuotiaat	
	Faasi 2 ITT (n = 71)	Faasi 2 mITT (n = 55)	Faasi 1 + 2 mITT (n = 78)	Faasi 2 mITT (n = 43)	Faasi 1 + 2 mITT (n = 63)
Remission saavuttaminen ja kesto					
Täydellisten remissioiden kokonaisosuus (OCR), n (%)	39 (55)	39 (70,9)	57 (73,1)	31 (72,1)	46 (73,0)
• Täydellinen remissio (CR), n (%)	31 (44)	31 (56,4)	47 (60,3)	24 (55,8)	38 (60,3)
• Täydellinen remissio mutta epätäydellinen hematologinen palautuminen (CRi), n (%)	8 (11)	8 (14,5)	10 (12,8)	7 (16,3)	8 (12,7)
Blasteista vapaa hypoplastinen tai aplastinen luuydin (BFBM), n (%)	4 (6)	4 (7,3)	6 (7,7)	-	-
Ei vastetta, n (%)	11 (15)	9 (16,4)	12 (15,4)	-	-
Vaste ei tiedossa tai ei arvioitavissa, n (%)	17 (24)	3 (5,5)	-	-	-
Remission kesto (DOR) ^a , mediaani, kk (95 %:n LV)	14,6 (9,4–NE)	14,6 (9,4–NE)	18,6 (9,6–NE)	12,8 (5,2–NE)	20,0 (9,4–NE)
Elossaoloaika					
Uusiutumismvapaa elossaoloaika (RFS) ^a , mediaani, kk (95 %:n LV)	3,7 (0,0–12,9)	11,6 (2,7–20,5)	11,7 (6,1–20,5)	10,3 (2,3–22,1)	11,6 (5,6–22,1)
Kokonaiselossaoloaika (OS), mediaani, kk (95 %:n LV)	23,1 (10,4–NE)	25,4 (16,2–NE)	25,4 (16,2–NE)	25,4 (15,9–NE)	26,0 (15,9–NE)
Muut tapahtumat					
Jäännöstaudin suhteen negatiivisten osuus vasteen saaneista, %	-	76	79	79	81
Allogeenisen kantasolusiirron jatkohoitona saaneiden osuus, n (%)	-	11 (20)	15 (19)	8 (19)	11 (17)

LV: Luottamusväli; **NE:** Ei arvioitavissa (not estimable)

^a Allogeenisen kantasolusiirron jatkohoitona saaneet potilaat sensuroitu.

3.2.1 Täydellinen remissio

Vähintään 18-vuotiaista faasien 1 ja 2 mITT-populaatiosta (n = 78) täydellisen remission saavutti 57 potilasta (73,1 %; täydellisten remissioiden kokonaisosuus; OCR). Näistä 47 potilasta (60,3 %) saavutti täydellisen remission (CR) ja 10 (12,8 %) täydellisen remission epätäydellisellä hematologisella palautumisella (CRi) (16). 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 % (18).

3.2.2 Remission kesto

Remission keston (DOR) tuloksista sensuroitiin potilaat, jotka saivat jatkohoitoa (mukaan lukien allogeeninen kantasolusiirto). 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) päivitettyssä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2021) remission saavuttaneilla potilailla (n = 57) (**taulukko 1**) (16). 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). (18)

3.2.3 Uusiutumismvapaa elossaoloaika

Uusiutumismvapaan elossaoloajan (RFS) tuloksista sensuroitiin potilaat, jotka saivat jatkohoitoa (mukaan lukien allogeeninen kantasolusiirto). Vähintään 18-vuotiaiden faasien 1 ja 2 mITT-populaatiossa (n = 78) uusiutumismvapaan elossaoloajan (RFS) mediaani oli 11,7 kuukautta (95 %:n LV 6,1–20,5 kk) päivitettyssä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2021) (**taulukko 1**) (16). Faasin 2 mITT-populaatiossa (n = 55) RFS:n mediaani oli 11,6 kuukautta (95 %:n LV 2,7–20,2 kk). Vähintään 26-vuotiaiden faasien 1 ja 2 mITT-populaatiossa (n = 63) uusiutumismvapaan elossaoloajan 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) (18).

3.2.4 Kokonaiselossaoloaika

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) päivitettyssä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2021) (**taulukko 1**) (16). Täydellisen remission (CR tai CRi) saavuttaneiden potilaiden (n = 57/78) kokonaiselossaoloajan mediaani oli 47,0 kuukautta (95 %:n LV 23,2–NE kk). Kokonaiselossaoloajan 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). Konferenssissa julkaistussa ZUMA-3-tutkimuksen neljän vuoden seuranta-analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2023) vähintään 18-vuotiaiden faasien 1 ja 2 mITT-populaatiossa (n = 78) kokonaiselossaoloajan mediaani ei juuri muuttunut: 25,6 kuukautta (95 %:n LV 16,2–60,4 kk) (17).

Vähintään 26-vuotiaiden faasien 1 ja 2 mITT-populaatiossa (n = 63) kokonaiselossaoloajan mediaani oli 26,0 kuukautta (95 %:n LV 15,9–NE kk) päivitettyssä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2021) (**taulukko 1**) (18). Konferenssissa julkaistussa ZUMA-3-tutkimuksen neljän vuoden seuranta-analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2023) tämän potilasryhmän kokonaiselossaoloajan mediaani pysyi samana kuin aiemmassa analyysissä (17).

Neljän vuoden seuranta-analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2023) vähintään 18-vuotiaiden faasien 1 ja 2 mITT-populaatiossa (n = 78) Kaplan-Meier-menetelmällä arvioitu elossaolo-osuus oli 40 % 48 kuukauden kohdalla (riskissä olevat potilaat, n = 12) (17). Potilaista 43 (55 %) oli kuollut tiedonkeruun katkaisupäivään mennessä. Kuoleman syynä oli etenevä sairaus 26 potilaan tapauksessa ja muu syy 17 potilaan tapauksessa.

3.2.5 Terveysteen liittyvä elämänlaatu

ZUMA-3-tutkimuksessa käytettiin EQ-5D-5L- ja VAS-mittareita kuvaamaan potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua (tiedonkeruun katkaisu 9.9.2020). Kolmen kuukauden kohdalla EQ-5D-5L-mittarin mukaan niiden potilaiden osuus, jotka raportoivat, että heillä ei ole ongelmia liikkumisen kanssa millään mittarin ulottuvuudella oli samankaltainen tai korkeampi kuin lähtötilanteessa. Keskimääräinen VAS-mittarin tulos parani lähtötilanteen 70,0 pisteestä 87,5 pisteeseen 12 kuukauden kohdalla. (15)

3.2.6 Alaryhmäanalyysit

Alaryhmäanalyysijä on raportoitu eri tiedonkeruun katkaisuaikakohdista ensisijaisen lopputulosmuuttujan (CR/CRi) ja elossaolo-osuuden osalta. Pienet alaryhmien koot ja tutkimuksen vertailuhoidon puutteen vuoksi alaryhmäanalyysistä ei voida kuitenkaan tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

Primäärianalyysiaikakohdassa (tiedonkeruun katkaisu 9.9.2020) vähintään 18-vuotiaiden mITT-populaatiossa (n = 55) alhaisin täydellisen remission kokonaisaste (42 %) havaittiin alaryhmässä, jossa potilailla oli korkein tautitaakka (> 75–100 % luuydinblasteja) lähtötilanteessa (n = 19) (1).

3.3 ZUMA-3-tutkimuksen tulokset: turvallisuus

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) (1). Yhteenveto tutkimuksessa havaituista haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 2**.

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 %) (1,16). Primaarianalyysissä kuoleman syynä 13 potilaalla (24 %) oli etenevä sairaus. Kuusi potilasta (11 %) kuoli haittatapahtuman seurauksena: aivojen pullistuma (yksi potilas) ja septinen shokki (yksi potilas) liittyen Tecartus-hoittoon sekä hoidon aikana ilmaantunut, mutta Tecartus-hoittoon liittymätön haittatapahtuma (neljä potilasta) (1,15). Yhden potilaan kuolinsyynä oli ALL. Päivitettyssä analyysissä viiden kuolleen potilaan kuolinsyynä olivat: käänteishyljintäreaktio (yksi potilas), etenevä sairaus (yksi potilas), COVID-19-infektio (yksi potilas) ja allogeenisen kantasolusiirron jälkeinen kuolema (kaksi potilasta) (16).

Yleisimmät 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-hoittoon liittyneet yleisimmät haittatapahtumat olivat kuume (84 %), matala verenpaine (62 %) ja sydämen tiheälyöntisyys (35 %). (1)

Taulukko 2. Yhteenvedo ZUMA-3-tutkimuksen aikana havaituista haittatapahtumista primaarianalyysissä (tiedonkeruun katkaisu 9.9.2020) (1).

	Faasi 2 turvallisuuspopulaatio (n = 55) n (% potilaista)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat	
Vähintään yksi haittatapahtuma	55 (100)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–5)	52 (95)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	41 (75)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	10 (18) ^a
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat	
Vähintään yksi haittatapahtuma	51 (93)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	49 (89)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	34 (62)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	2 (4)

^a Akuutti lymfoblastinen leukemia (neljä potilasta) sekä aivojen pullistuma, septinen shokki, keuhkokuume, sienien aiheuttama keuhkokuume, sepsis ja hengitysvajaus.

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

SAE: Vakava haittatapahtuma (serious adverse event), haittatapahtuma, joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, aiheuttaa tutkimushenkilöille hengenvaaran, vaatii sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan taikka synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman (Direktiivi 2001/20/EY).

Uusia merkittäviä turvallisuuteen liittyviä havaintoja ei tehty myöhemmissä seuranta-aikapisteissä. 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 (17).

EMA:n arviointiraportissa on listattu seuraavat Tecartus-hoidon turvallisuuteen liittyvät tunnistetut huolenaiheet: sytokiinioireyhtymä, neurotoksisuus, sytopeniat, infektiot ja hypogammaglobulinemia. Sytokiinioireyhtymä raportoitiin 49 potilaalla (89 %), neurologisia haittatapahtumia 33 potilaalla (60 %), trombosytopenia 27 potilaalla (49 %), neutropenia 27 potilaalla (49 %), anemia 29 potilaalla (53 %), infektio 22 potilaalla (40 %) ja hypogammaglobulinemia 4 potilaalla (7 %). (1)

4 Vertailu muihin valmisteisiin

Koska ZUMA-3-tutkimus oli yksihaarainen, 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 kemoterapiaa (16,19).

Analyysien tulokset olivat samankaltaisia riippumatta siitä, olivatko potilaat saaneet aiemmin blinatumomabia tai inotutsumabi-otsogamisiinia vai ei. 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). Epäsuoraan vertailuun liittyi kuitenkin useita rajoituksia, kuten esimerkiksi se, että SCHOLAR-3-tutkimus oli retrospektiivinen ja aineistoa oli rajoitetusti saatavilla pieneltä potilasmäärältä. (16,19)

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 kemoterapiaan (yhdistetty TOWER- ja INO-VATE-tutkimuksista, n = 296) kaltaistetun epäsuoran vertailun keinoin (MAIC) (20). Tecartus näyttäytyi pääsääntöisesti parempana muihin hoitoihin verrattuna. 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 kemoterapiaan. Tuloksiin liittyy kuitenkin epävarmuutta liittyen epäsuoran vertailun ankkuroimattomuuteen ja yleisesti epäsuorien vertailujen rajoituksista johtuen.

5 Kustannukset

5.1 Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset

Potilaskohtaisten kustannuksiin on laskettu Tecartuksen lääke- ja annostelukustannukset, esihoidon lääke- ja annostelukustannukset sekä seuranta sairaalassa Tecartus-infuusion jälkeen (**taulukko 3**). Kustannukset on laskettu esimerkkipotilaalle, jonka pituus on 170,1 cm, paino 80,2 kg ja ihon pinta-ala 1,95 m². Pituus- ja painotiedot on muodostettu FinTerveys 2017 -tutkimuksen tulosten perusteella siten, että vähintään 30-vuotiaiden miesten ja naisten keskimääräisiä mittoja painotettiin akuutin lymfoblastisen leukemian (ICD-10: C91.0) vuoden 2022 ilmaantuvuuden sukupuolijakaumalla (2,21). Ihon pinta-ala on laskettu Mostellerin kaavalla (22). Potilaan paino tai pinta-ala eivät vaikuta Tecartus-valmisteen kustannuksiin, mutta esihoitolääkityksen kustannuksiin kyllä. Tällaisen esimerkkipotilaan potilaskohtaiset kustannukset ovat yhteensä 372 306 €.

Tecartuksen annostelukustannuksena on käytetty keskimääräisen vuodeosastohoitopäivän hintaa 803 € (23), joka on indeksikorjattu vastaamaan vuoden 2023 hintatasoa. Samaa kustannusta käytettiin myös laskettaessa 10 päivän seurannan kustannusta. Lääkkeiden kustannukset on laskettu verottomilla tukkumyyntihinnoilla, sillä kaikki lääkkeet annetaan sairaalassa. Valmisteyhteenvedon mukaisesti potilaille annetaan lymfosyyttejä poistavaa kemoterapiaa (syklofosfamidia ja fludarabiinia) päivinä 4, 3 ja 2 ennen Tecartuksen annostelua. Näiden lääkkeiden annostelukustannuksena on käytetty yliopistosairaaloiden syöpätautien avohoitokäynnin keskimääräistä hintaa 413 €, joka on indeksikorjattu vastaamaan vuoden 2023 hintatasoa (23). Valmisteyhteenvedon mukaisesti potilaille annetaan myös parasetamolia ja difenhydramiinia noin tunti ennen Tecartus-infusiota.

Näiden lääkekustannukset on otettu huomioon, mutta annostelukustannuksia ei ole laskettu erikseen.

Taulukko 3. Tecartus-hoidon potilaskohtaiset kustannukset.

Kustannuslaji	Kustannus (€)	Lähde
Tecartus	360 000	(24)
Tecartuksen annostelukustannus	803	(23)
Leukafereesi	2 025	(25)
Syklofosfamidi	33	(24)
Fludarabiini	180	(24)
Lymfosyytteja poistavan kemoterapian annostelukustannukset	1 238	(23)
Esilääkitys: parasetamoli + difenhydramiini	0,50	(24)
Seuranta/sairaalahoito 10 vuorokauden ajan	8 027	(23)
Yhteensä	372 306	

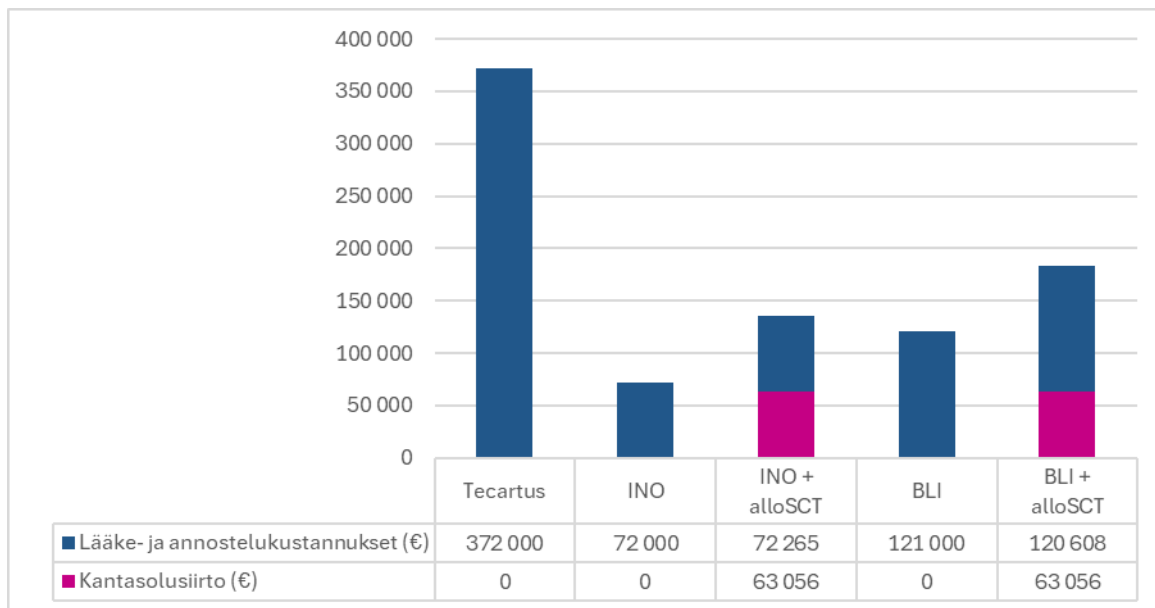
5.2 Potilasmääräarvio ja vertailuhoidot

Tecartus-hoitoon soveltuvien potilaiden määrä riippuu potilaan kunnosta ja siitä, kuinka monta hoitoa potilas on saanut aiemmin. Fimean arvion mukaan Tecartus-hoitoon soveltuisi Suomessa vuosittain 0–5 potilasta.

Uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman ALL:n hoitovaihtoehdot riippuvat muun muassa potilaan kunnosta, milloin relapsi on tapahtunut ja mitä hoitoja potilas on saanut aiemmin. Fimean arvion mukaan erityisesti blinatumomabi ja inotutsumabi-otsogamisiini ovat hoitovaihtoehtoja niille potilaille, jotka voisivat saada Tecartusta. Näiden hoitojen jälkeen potilas voi saada myös kantasolusiirron eli immunoterapiat voivat olla siltahoitona allogeeniseen kantasolusiirtoon. **Kuviossa 2** on esitetty Tecartus-hoidon ja vertailuhoidojen potilaskohtaiset kustannukset. Vaihtoehtoina ovat blinatumomabi, inotutsumabi-otsogamisiini ja allogeeninen kantasolusiirto yhdistetty kumpaankin näistä. Allogeenisen kantasolusiirron kustannusarvion perusteena on käytetty allogeenisen kantasolusiirron hintaa (kotimainen rekisteriluovuttaja) (25) ja kustannuksissa on otettu huomioon keskimääräinen sairaalassa vietetty aika (neljä viikkoa) sekä esihoito kemoterapialla. Immunoterapioiden kustannukset on laskettu kahdelle hoitosyklille. Yhden hoitosyklin kesto on 28 vuorokautta, mutta blinatumomabin kohdalla hoitosyklien välissä pidetään 14 vuorokauden tauko. Mikäli hoito jatkuu tätä pidempään, myös kustannukset kasvavat. Tecartus-hoidon kustannukset ovat 190 000–300 000 euroa kalliimmat kuin vertailuhoidoilla, riippuen vertailuhoidosta ja siitä, toteutetaanko potilaalle kantasolusiirto vai ei.

ZUMA-3-tutkimuksessa Tecartuksella faasissa 2 hoidetuista vähintään 18-vuotiaista potilaista (n = 55) 45 % oli saanut aiemmin blinatumomabia ja 22 % inotutsumabi-otsogamisiinia. Lisäksi allogeenisen kantasolusiirron oli saanut 42 % potilaista ennen Tecartus-hoitoa ja 20 % Tecartus-hoidon jälkeen. Fimean arvion mukaan näitä hoitoja ei kuitenkaan tulisi Suomessa käyttämään siltahoitoina Tecartus-hoitoon, vaan niitä ajatellaan vaihtoehtoina Tecartus-hoidolle. Mikäli Tecartuksen valmistus kestää kauemmin kuin mediaaniaika ZUMA-3-tutkimuksessa (eurooppalaisilla 14,5 vuorokautta), voidaan potilaille

joutua antamaan niin sanottua siltahoitoa ennen Tecartusta. Tällöin Tecartuksen kustannukset kasvavat hieman, mutta ei kokonaisuuden kannalta merkittävästi.



Kuvio 2. Potilaskohtaiset kustannukset eri hoitovaihtoehtoja. **BLI:** blinatumomabi; **INO:** inotutsumabi-otsogamisiini; **alloSCT:** allogeeninen kantasolusiirto.

6 Kustannusvaikuttavuus ja muiden maiden HTA-arvioinnit ja suositukset käyttöönnotosta

Tecartuksesta ei ole tehty tässä käyttöaiheessa terveystaloudellista mallinnusta Suomen näkökulmasta. Muiden maiden HTA-arviointien tietoja on koostettu **taulukkoon 4**. Monessa maassa, joissa arviointi on valmistunut, suositellaan Tecartuksen käyttöä aikuispotilaille ALL:n hoidossa tietyin ehdoin, esimerkiksi hinnan alennuksella. Norjassa Tecartuksen käyttöä yli 26-vuotiaille ALL-potilaille ei suositella korkean hinnan takia, mutta hintaneuvotteluja suositellaan jatkamaan. Kaikissa tarkastelluissa terveystaloudellisissa analyyseissä Tecartus-hoito on kalliimpaa, mutta se tuottaa enemmän terveyshyötyjä vertailuhoitoin verrattuna. Epävarmuustekijöinä eri maiden raporteissa on mainittu muun muassa hoidon tehon kesto ja epäsuorat vertailut muihin vertailuhoitoin. Suomen näkökulmasta epävarmuudet ovat samoja kuin muissa maissa. Monessa maassa kustannusvaikuttavuusmallin vertailuhoitoina ovat olleet kemoterapiat, joita Suomessa ei käytetä. Tästä syystä kustannusvaikuttavuusanalyysien tuloksia ei pystytty suoraan hyödyntämään Suomen tilanteeseen.

Ruotsin arviointiviranomaisen TLV:n raportin mukaan Tecartuksen inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde myyntiluvan haltijan mallilla on noin 65 000 €/QALY, kun sitä verrataan kemoterapiaan. TLV:n mukaan mallinnukseen liittyi paljon epävarmuutta, jotka johtuivat suoran vertailun puuttumisesta ja hoidon tehon ekstrapoloimisesta pitkälle tulevaisuuteen. TLV:n arviointiraportin kustannusvaikuttavuutta oli verrattu kemoterapioihin (FLAG-IDA, FLAG-ASP, MEA, ACBDV), joita seuraa siltahoitona blinatumomabi tai inotutsumabi-otsogamisiini. Lisäksi TLV:n raportissa mainitaan vertailuhoitona allogeeninen kantasolusiirto yhdistettynä tyrosiinikinaasin estäjään, mutta tällaista skenaariota ei kustannusvaikuttavuusmallissa ollut.

Englannin ja Walesin arviointiviranomainen NICE on todennut, että kliinisen tutkimuksen mukaan Tecartus-hoitoa saaneet potilaat voivat elää pidempään ja heillä voi olla enemmän aikaa ennen relapsia verrattuna potilaisiin, jotka saavat nykyhoitokäytännön mukaista hoitoa. NICE:n mukaan hoito on kliinisesti vaikuttavaa, mutta on epäselvää, onko Tecartus parantava hoito. Tecartuksen käyttöä tässä käyttöaiheessa ei suositella rutiininomaisesti, mutta sitä voidaan käyttää Cancer Drug Fundin kautta, jolloin hoidosta kerätään samalla lisätietoa. NICE:n arviointiraportissa relevanteiksi vertailuhoidoiksi on mainittu blinatumomabi, inotutsumabi-otsogamisiini ja ponatinibi, joka on tyrosiinikinaasin estäjä.

Kanadan arviointiviranomainen CADTH suosittelee Tecartuksen käyttöä tietyin ehdoin. Myyntiluvan haltijan mallinnuksen mukaan Tecartuksen ICER on noin 40 000 €/QALY, kun sitä verrataan kemoterapioihin. Blinatumomabiin ja inotutsumabi-otsogamisiiniin verrattuna Tecartus dominoi mallinnuksessa. Arviointiryhmän mukaan terveystaloudellisessa mallinnuksen epävarmuudet liittyivät vertailuhoitojen epäsuoraan vertailuun, elossaoloajan mallinnukseen ja vertailuhoitojen hoidon kestoon. Lisäksi he kiinnittivät huomiota siihen, että myyntiluvan haltijan mallissa Tecartusta saavilla potilailla QALY-arvot olivat korkeampia relapsin jälkeen, vaikka tälle ei ole mitään perusteita.

Yhdysvalloista on myös julkaistu Tecartus-hoidosta taloudellinen arviointi, jossa vertailuhoitoina oli blinatumomabi, inotutsumabi-otsogamisiini ja kemoterapia (26). Arviointi tehtiin potilaan hoidon korvaavien tahojen (esimerkiksi vakuutusyhtiö) näkökulmasta. Mallin lähteinä käytettiin tietoa ZUMA-3-, INO-VATE- ja TOWER-tutkimuksista. Tecartuksen kustannusvaikuttavuussuhde blinatumomabiin verrattuna oli 20 000 \$/QALY, inotutsumabi-otsogamisiiniin verrattuna 75 000 \$/QALY ja kemoterapioihin verrattuna 95 000 \$/QALY. Inkrementaalisia lisäelinvuosia Tecartus-hoidolla tuli mallin mukaan 3–5,5 verrattuna vertailuhoitoin. Mallinnuksen rajoituksena oli muun muassa naiivi vertailu vertailuhoitoin. Lisäksi tutkimuksista ei ollut saatavilla pitkän aikavälin tietoa hoitojen tehosta.

Taulukko 4. Yhteenveto eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät Tecartus-hoitoon aikuisten potilaiden uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman prekursori-B-solujen akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) hoidossa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 11.6.2024.
Englanti ja Wales (NICE)	Arviointi tehty. Rutiininomaista käyttöä ei suositella NHS:n kautta, sillä kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella hoitoon liittyy epävarmuuksia, eikä hoitoa pidetä kustannusvaikuttavana. Komitean mukaan hoitoon liittyviä kliinisiä epävarmuuksia voidaan vähentää, kun lisätietoa saadaan kerättyä. Hoidolla on siis mahdollisuus olla kustannusvaikuttava, joten käyttöä suositellaan Cancer Drug Fundin kautta.
Espanja (AEMPS)	Ei tehty arviointia.
Irlanti (NCPE)	Täysimääräinen HTA-arviointi aloitettu. Hakemus jätetty 18.1.2024. Julkaisuaikajankohdasta ei vielä tietoa.
Italia (AIFA)	Ei tietoa.
Kanada (CADTH)	Arviointi tehty. Käyttöä suositellaan seuraavin ehdoin: - Tecartusta voidaan antaa potilaille, jotka eivät saavuttaneet remissiota aiempien hoitojen aikana, tai joiden tauti on palannut yhden vuoden sisään remissiosta, tai joiden tauti on palannut tai ei reagoanut hoitoon kahden tai useamman hoidon jälkeen, tai joiden tauti palasi tai ei reagoanut allogeeniseen kantasolusiirtoon - Potilaat eivät ole aiemmin saaneet CAR-T-hoitoa, ovat suhteellisen hyvässä kunnossa, ei ole leukemiaa keskushermostossa - Tecartuksen hintaa alennetaan
Norja (Nye Metoder)	Arviointi tehty. Tällä hetkellä (päätös 22.4.2024 ja 5.6.2024) käyttöä ei suositella korkean hinnan vuoksi. Hintaneuvotteluja suositellaan kuitenkin jatkamaan.
Ranska (HAS)	Arviointi tehty. Käyttöä suositellaan.
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	Terveystaloudellinen arviointi tehty. Päätöstä käyttöönotosta ei ole tehty.
Saksa (IQWiG)	Arviointi tehty.
Skotlanti (SMC)	Arviointi tehty. Käyttöä suositellaan.
Tanska (Medicinnrådet)	Ei tietoa.

7 Yhteenveto ja pohdinta

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 yksihaaraisessa tutkimuksessa ZUMA-3, johon otettiin mukaan vähintään 18-vuotiaita potilaita. Tuloksia on saatavilla neljän vuoden ajalta.

ZUMA-3-tutkimuksessa ensisijaisen lopputulosmuuttujan osalta päivitetystä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 23.7.2021) vähintään 26-vuotiaiden faasin 1 ja 2 mITT-populaatiossa (n = 63) täydellisen remission saavutti 46 potilasta. Näistä 38 potilasta (60,3 %) saavutti täydellisen remission (CR) ja 8 (12,7 %) täydellisen remission epätäydellisellä hematologisella palautumisella (CRI). Vastaavasti remission mediaanikesto oli 20,0 kuukautta, uusiutumismvapaa elossaoloaika 11,6 kuukautta ja kokonaiselossaoloajan mediaani oli 26,0 kuukautta. Vähintään 18-vuotiaiden faasin 1 ja 2 mITT-populaatiossa (n = 78) tulokset olivat samankaltaiset kaikkien edellä mainittujen tuloksmuuttujien osalta. Myöhemmissä analyysiajankohdassa tulokset eivät merkittävästi muuttuneet.

Faasin 1 ja 2 ITT-populaatioon seulottiin ZUMA-3-tutkimuksessa vähintään 18-vuotiaita osallistujia yhteensä 99 potilasta. Potilaista 21:lle (21,2 %) tehtiin leukaferesi, mutta nämä potilaat eivät saaneet Tecartusta. Tecartusta saaneista 78 potilaasta puolestaan 57 potilasta (73,1 %) saavutti täydellisen remission ja 21 potilasta ei (26,9 %). Potilaiden, jotka eivät saavuttaneet remissiota, ennuste oli tutkimuksessa huono: kokonaiselossaoloajan mediaani oli 2,4 kuukautta. Puolestaan täydellisen remission (CR tai CRI) saavuttaneilla potilailla kokonaiselossaoloajan mediaani oli 47,0 kuukautta.

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. Vastaavasti lähes kaikilla potilailla havaittiin Tecartus-hoitoon liittyvä haittatapahtuma. EMA:n arviointiraportin mukaan haittatapahtumat ovat samankaltaisia muiden CAR-T-hoitojen kanssa, eikä tutkimuksesta ilmennyt uusia merkittäviä haittoja. Uusia merkittäviä turvallisuuteen liittyviä havaintoja ei tehty myöhemmissä seuranta-aikapisteissä. 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.

Pienet potilasmäärät eri alaryhmissä rajoittavat tulosten tulkintaa. Tulosten perusteella ei pystytä sanomaan luotettavasti, että jokin potilasryhmä hyötyisi hoidosta enemmän tai vähemmän kuin joku toinen.

ZUMA-3-tutkimus oli yksihaarainen, joten tietoa vertailuhoidoista on saatu epäsuorista vertailuista. Näiden tutkimusten tuloksia on raportoitu EPAR:ssa ja tieteellisissä julkaisuissa. 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-otsogamisiini. Vertailuhoitojen jälkeen potilaille voidaan tehdä allogeeninen kantasolusiirto, mikäli sopiva luovuttaja löytyy ja potilaan kuntoisuus sen sallii. 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 siitä, toteutetaanko potilaalle kantasolusiirto vai ei. Vertailuhoitoja annetaan laskelmissa kaksi sykliä, mutta jos vertailuhoitoja annetaan pidempään, kokonaiskustannusten erotus pienenee. Fimean arvion mukaan Suomessa hoitoon soveltuisi vuosittain 0–5 potilasta.

Muiden maiden tarkastelluissa terveystaloudellisissa analyyseissä Tecartus-hoito oli kalliimpaa, mutta se tuotti enemmän terveyshyötyjä vertailuhoitoihin verrattuna. Monessa mallinnuksessa käytettiin vertailuhoitona kemoterapioita, joten tuloksia ei pystytä suoraan hyödyntämään Suomen tilanteeseen. Epävarmuustekijöinä eri maiden raporteissa mainittiin muun muassa hoidon tehon kesto ja epäsuorat vertailut muihin vertailuhoitoihin.

Lähteet

1. 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
2. Suomen syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus. 2024. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>
3. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up … Annals of Oncology. September 1, 2016;27:v69–82. DOI:10.1093/annonc/mdw025
4. Porkka K, Koistinen P. Akuutit leukemiat. In: Porkka K, Lassila R, Remes K, Savolainen ER, editors. Veritaudit. 4. Kustannus Oy Duodecim; 2015. p. 270–83.
5. Elonen E. Aikuisten akuutit leukemiat. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. 2016;132(19):1817–9. <https://www.duodecimlehti.fi/duo13325>
6. Nylund R, Itälä-Remes M, Kauko T, et al. Aikuisten akuutti lymfaattinen leukemia - 20 vuoden hoitotulokset TYKS:ssa. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. 2014;130(7):714–20.
7. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Mayo Clin Proc. November 1, 2016;91(11):1645–66. DOI:10.1016/j.mayocp.2016.09.010
8. 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
9. Suomen Hematologiyhdistys. Suomen hematologiyhdistyksen hoito-ohjeet. [Cited 05/03/2024]. <https://hematology.fi/hoito-ohjeet/hoito-ohje-1/akuutit-leukemiat/all/>
10. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2018;32(2):606–15.
11. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 13.7.2017. Besponsa (inotutsumabi-otsogamisiini). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/004119. 2017. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/besponsa>
12. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 7.12.2015. Blincyto (blinatumomabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/003731. 2015. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto>
13. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 19.9.2018. Kymriah (tisagenlekleuseeli). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/004090. 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>

14. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 25.01.2021. Tecartus (breksukabtageeniautoleuseeli). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005102. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus>
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, et al. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa : FinTerveys 2017 -tutkimus. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos. 2018;1–227. <https://www.julkari.fi/handle/10024/136223>
22. Simplified Calculation of Body-Surface Area. *New England Journal of Medicine*. October 22, 1987;317(17):1098–1098. DOI:10.1056/NEJM198710223171717
23. Mäklin S, Kokko P. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (Institute of Health and Welfare). 2021; <https://www.julkari.fi/handle/10024/142882>
24. Duodecim. Terveysportti. Lääkkeet ja hinnat -tietokanta (haettu 15.5.2024).
25. HUS. Palveluhinnasto 2024. 2024. <https://www.hus.fi/sites/default/files/2024-03/husin-palveluhinnasto-2024.pdf>
26. Shah BD, Smith NJ, Feng C, et al. Cost-Effectiveness of KTE-X19 for Adults with Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States. *Adv*

Ther. August 1, 2022 [Cited 06/05/2024];39(8):3678–95. DOI:10.1007/S12325-022-02201-6

27. Shah BD, Cassaday RD, Park JH, et al. Impact of prior therapies and subsequent transplantation on outcomes in adult patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with brexucabtagene autoleucel in ZUMA-3. J Immunother Cancer. August 1, 2023;11(8):e007118. DOI:10.1136/jitc-2023-007118

Liitteet

Liite 1. Potilaiden ominaispiirteet ZUMA-3-tutkimuksessa hoitoaiepopulaatiossa (ITT) ja muokatussa hoitoaiepopulaatiossa (mITT) ikäryhmittäin. (1,16,18,27)

	Vähintään 18-vuotiaat			Vähintään 26-vuotiaat	
	Faasi 2 ITT (n = 71)	Faasi 2 mITT (n = 55)	Faasi 1 + 2 mITT (n = 78)	Faasi 2 mITT (n = 43)	Faasi 1 + 2 mITT (n = 63)
Ikä, vuosina					
Mediaani (vaihteluväli)	44,0 (19–84)	40,0 (19–84)	42,5 (18–84)	47,0 (-)	47,0 (-)
≥ 65-vuotiaat, n (%)	11 (15)	8 (15)	12 (15)	8 (19)	12 (19)
Sukupuoli, n (%)					
Nainen	30 (42)	22 (40)	36 (46)	21 (49)	33 (52)
Mies	41 (58)	33 (60)	42 (54)	22 (51)	30 (48)
ECOG-toimintakykyluokka, n (%)					
1 ^a	53 (75)	39 (71)	56 (72)	31 (72)	45 (71)
Taudin piirteet, n (%)					
Ph positiivinen	19 (27)	15 (27)	17 (22)	15 (35)	16 (25)
CNS 1 luokan tauti ^b	69 (97)	-	78 (100)	43 (100)	63 (100)
Luuytimen ulkopuolinen tauti ^b	8 (11)	6 (11)	9 (12)	4 (9)	7 (11)
Primäärästi refraktaari	21 (30)	18 (33)	24 (31)	11 (26)	17 (27)
r/r vähintään kahden hoidon jälkeen	54 (76)	43 (78)	60 (77)	35 (81)	49 (78)
Ensimmäinen relapsi ≤ 12 kuukautta remissiosta	20 (28)	16 (29)	22 (28)	14 (33)	20 (32)
r/r alloSCT jälkeen	29 (41)	24 (44)	30 (38)	20 (47)	25 (40)
Aiemmat hoidot, n (%)					
Mediaani (vaihteluväli)	2 (1–8)	2 (1–8)	2 (1–8)	-	-
≥ 2 aiempaa hoitolinjaa	-	-	-	37 (86)	52 (83)
≥ 3 aiempaa hoitolinjaa	35 (49)	26 (47)	37 (47)	-	-
alloSCT	28 (39)	23 (42)	29 (37)	19 (44)	24 (38)
Blinatumomabi	33 (46)	25 (45)	38 (49)	-	-
Inotutsumabi-otsogamisiini	16 (23)	12 (22)	17 (22)	-	-
Luuytimen blastien määrä seulontavaiheessa, %					
Mediaani (vaihteluväli)	70,0 (5–100)	65,0 (5–100)	62 (5–100)	50,0 (5–100)	61,0 (5–100)
≤ 5 %, n (%)	1 (1)	-	1 (1)	0	1 (2)
> 5-25 %, n (%)	17 (24)	-	19 (24)	13 (30)	16 (25)
≥ 25 %, n (%)	52 (73)	-	58 (74)	30 (70)	46 (73)