Sirpa Leppä ja Kim Vettenranta

CAR-T-soluhoito – mitä ja millä hinnalla?

Syövän immuunihoito, jossa potilaan puolustusjärjestelmän soluja aktivoidaan hyökkäämään tehokkaammin syöpäsoluja vastaan, mullistaa syövän hoitoa. Erityisesti lymfooma- ja leukemiapotilaiden CAR-T-soluhoidoista on saatu hyviä tuloksia tilanteissa, joissa tavanomaiset hoidot ovat menettäneet tehonsa. CAR-T-soluhoidossa potilaalta itseltään eristetyt T-solut muokataan geneettisesti ilmentämään kimeeristä vasta-ainemolekyyliä, jonka avulla T-solut pystyvät paremmin tunnistamaan ja tuhoamaan syöpäsoluja. CAR-T-hoidot aloitettiin Suomessa syksyllä 2018. Suurimmat haasteet ja hidasteet hoidon yleistymiselle ovat kallis hinta ja merkittävät haittavaikutukset.

Kun Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto FDA elokuussa 2017 hyväksyi ensimmäisen CAR-T-soluhoitovalmisteen uusiutuneen akuutin lymfaattisen leukemian ja B-solulymfooman hoitoon, oli 12-vuotias Emily Whitehead todistamassa tätä merkittävää tapahtumaa. Emilyn osalta leukemian tavanomaiset hoidot olivat kuusi vuotta aikaisemmin menettäneet tehonsa, ja hänen ennusteensa oli hyvin huono. Vanhemmat järjestivät Emilyn potilaaksi kliiniseen CAR-T-hoitotutkimukseen, ja nykyisin hän on terve.

Emily oli ensimmäinen CAR-T-hoitoa saanut lapsipotilas. Täydellisen hoitovasteen myötä uutiskynnys uuden hoidon tehosta ylittyi maailmanlaajuisesti, ja Emilystä tuli ”ikoni” monelle toivottomassa sairaustilanteessa olevalle syöpäpotilaalle. Emilyn jälkeen moni muukin lymfooma- ja leukemiapotilas on hyötynyt CAR-T-soluhoidosta, jonka teho on osoitettu kliinisissä monikeskustutkimuksissa niin lasten kuin aikuistenkin osalta (1–3). Odotukset siitä uutena mullistavana syövän hoitona ovat suuret.

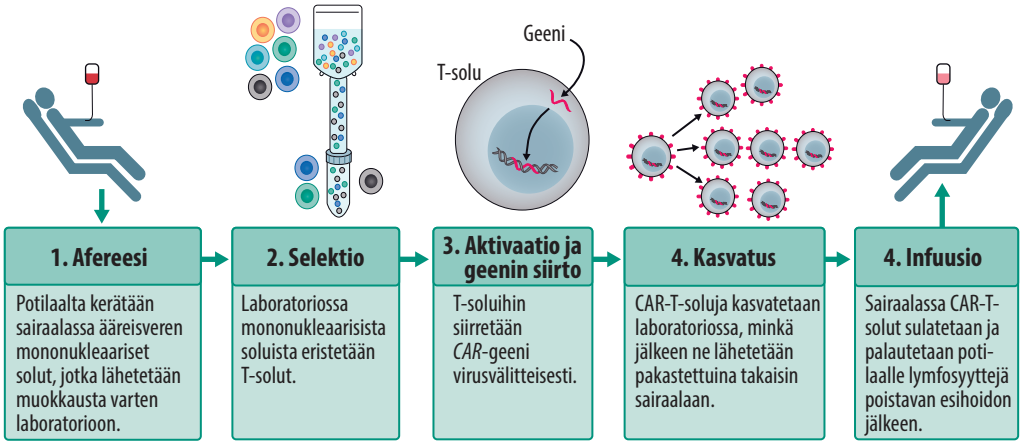
Vuonna 2018 American Society of Clinical Oncology (ASCO) nimesi CAR-T-soluhoidon vuoden saavutukseksi ja kommentoi lausunnossaan, että CAR-T-soluhoito on ainutlaatuinen uusi tapa hoitaa syöpää ja muuttaa lasten sekä aikuisten hoitonäkymät tiettyjen muutoin parantumattomien syöpien osalta (4). Elokuussa 2018 EU:n alueella myönnettiin kahdelle CAR-T-soluvalmisteelle myyntilupa. Kun CAR-T-soluhoito syksyllä 2018 jalkautui Suomeen ensin kliinisen lääketutkimuksen kautta ja helmikuussa 2019 myös myyntiluvan mukaisena hoitona, uutiskynnys ylittyi tälläkin. Kaikesta myönteisestä viestinnästä huolimatta CAR-T-soluhoidollakin on omat haasteensa.

Mikä CAR-T-soluhoito?

CAR tarkoittaa kimeeristä antigeenireseptoria. Kimeerinen on johdettu kreikan sanasta khimaira, joka tarkoittaa kimeeraa, kreikkalaisen mytologian Lyykiassa riehunutta tulta syökse-



KUVA 1. Kimeera (khimaira) eli tarunomainen vuohileijona-käärme.



KUVA 2. CAR-T-solujen valmistus.

vää taruhirviötä. Homeros kuvasi leijonan, vuohen ja käärmeen muodostaman sekaolennon (**KUVA 1**). Kreikan jumaltarustossa Khimaira oli käärmevaimo Ehkidnan ja manalan hirviö Tyfonin tytär. Sankari Bellerophon surmasi Khimairan siipihevosensa Pegasoksen avulla. Muistoksi hirviöstä jäi niin sanottu palava kivi, joka sijaitsee nykyisessä Turkissa Olympos-vuoren alarinteillä Cirali-nimisessä kylässä. Sana khimaira voi mytologiassa merkitä yhteensulautumaa, kuvittelua, huhua tai harhaa.

Molekyylilääketieteessä ja immunologiassa CAR-T:t ovat kimeerisiä T-solureseptoreita, joihin on yhdistetty haluttua kohdemolekyyliä spesifisesti tunnistava osa yhdessä T-solujen aktivaatiosignaalin välittävän rakenteen kanssa. Klinikassa CAR-T-soluhoito on uudentyyppistä, yksilöllistä syövän immunologista hoitoa, jossa aktivoidaan potilaan puolustusjärjestelmän soluja hyökkäämään tehokkaammin syöpäsoluja vastaan.

CAR-T-solut valmistetaan potilaan omista, verenkierrosta kerätyistä T-soluista (**KUVA 2**). Niitä muokataan laboratoriossa viemällä niihin *CAR*-geeni, joka tuottaa solun pinnalle halutun kasvainantigeenia tunnistavan ja T-soluja aktivoivan kimeeriproteiinin. Lopputuotteena on kasvainantigeenispesifinen, T-soluvälitteinen sytotoksisuus. Valmiit CAR-muokatut T-solut palautetaan potilaaseen. Ennen CAR-T-soluvalmisteen antamista potilaille annetaan lymfosyyttejä poistava esihoito. CAR-T-soluhoito on kertahoito, jonka tieteellistä taustaa on kuvattu yksityiskohtaisemmin viimevuotisessa katsausartikkelissa (5).

Kuka voi saada CAR-T-soluhoitoa?

Hoitoa pystytään antamaan vain pienelle, tarkasti rajatulle potilasjoukolle. Sen toteuttaminen vaatii hyvän logistiikan ja erityisosaamista eli CAR-T-hoitotiimin, sekä usean erikoisalan saumatonta yhteistyötä. Hoito voi aiheuttaa osalle potilaista vaikeita, henkeä uhkaavia haittavaikutuksia. Myös viranomaisnäkökulmasta CAR-T-solujen tuotantoon ja hoidon toteutukseen liittyy vaatimuksia (6).

Ensimmäiset CAR-T-soluvalmisteet on kohdennettu CD19-antigeeniin sekä sitä ilmentäviin verisyöpiin ja lymfoomiin. Myyntiluvan saaneita CD19-CAR-T-soluvalmisteita on Euroopassa nykyään kaksi, aksikabtageenisiloleuseeli ja tisageenilekleuseeli. Lisokabtageenimaraleuseelivalmisteen tehosta ja turvallisuudesta on raportoitu alustavia tuloksia, ja sitä tutkitaan Suomessa ja muualla Euroopassa sekä Japanissa (7). Molempien myyntiluvallisten valmisteiden käyttöaihe rajautuu toistaiseksi tilanteisiin, joissa potilaan ennuste on hyvin huono eikä muita parantavia hoitomuotoja ole käytettävissä. Aksikabtageenisiloleuseeli on hyväksytty aikuisten potilaiden uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) ja primaarisen välikarsinan B-

Ydinasiat

- CAR-T-soluhoito on yksilöllistä, puolustusjärjestelmää aktivoivaa syövän täsmähoitoa.
- CAR-T-solut valmistetaan potilaan omista T-soluista siirtämällä niihin geeni, joka tuottaa kasvainsoluja tunnistavaa ja T-soluja aktivoivaa solun pinnan proteiinia.
- CAR-T-soluhoidon toteuttaminen vaatii erityisosaamista ja usean erikoisalan saumatonta yhteistyötä.
- CAR-T-soluhoito soveltuu toistaiseksi vain pienelle joukolle leukemia- ja lymfoomapotilaita.

solulymfooman (PMBCL) hoitoon kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen. Tisageenilekleuseeli on hyväksytty lasten ja enintään 25-vuotiaiden aikuispotilaiden hoitoresistentin, tai usean aiemman hoidon tai allogeenisen luuydinsiirron jälkeen uusiutuneen B-solulinjan akuutin lymfoblastileukemian (B-ALL) hoitoon sekä kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen uusiutuneen tai hoitoresistentin aikuisten DLBCL:n hoitoon. Valmisteiden avulla täydellisen ja pitkäkestoisen hoitovasteen saa noin 40 % aikuisista lymfoomapotilaista ja jopa yli 60 % akuuttia lymfoblastileukemiaa sairastavista lapsipotilaista.

Hoidon haasteita

CAR-T-solujen valmistusprosessi on monimutkainen (**KUVA 2**). Toistaiseksi T-solut joudutaan lähettämään Euroopan keskuksista geenimuokkausta varten Yhdysvaltoihin. Solujen valmistus kestää 3–4 viikkoa. Osalle potilaista se on aggressiivisen taudin kanssa liian pitkä odotusaika. Valmistamisen monimutkaisuus onkin rajoittanut hoidon saatavuutta ja herättänyt kysymyksiä siitä, voidaanko CAR-T-soluja valmistaa suuremmassa, tarpeen vaatimassa mitassa.

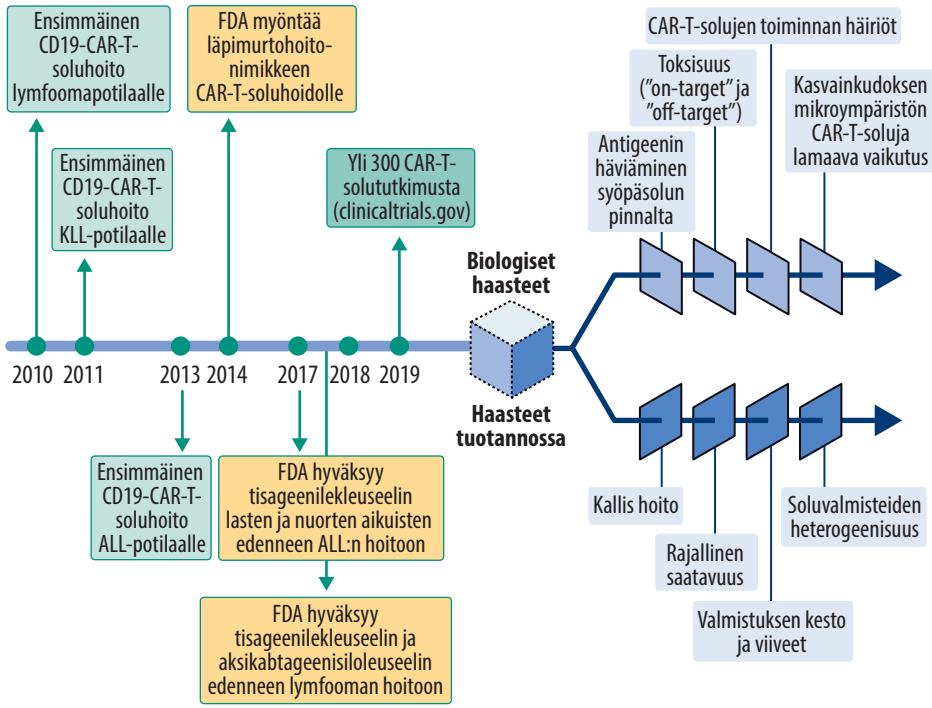
CAR-T-soluhoito tehoaa toistaiseksi paremmin hematologisiin kuin kiinteisiin kasvaimiin. Tulokset kliinisistä tutkimuksista, joissa on selvitetty hoidon tehoa kiinteisiin kasvaimiin, eivät ole toistaiseksi olleet kovin lupaavia. Maailmanlaajuisesti on kuitenkin meneillään satoja erilaisia CAR-T-soluja koskevia tutkimuksia, ja uusia kohdeantigeenejakin tutkitaan vilkkaasti. Vaikka monissa kiinteissä kasvaimissa on paljon genomitason muutoksia, joita voitaisiin yrittää käyttää immuunivasteen herättämiseen, niiden osalta vaikeutena on erityisesti ollut sopivan antigeenin löytyminen.

CAR-T-soluhoito voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, joista tavallisimpia ovat sytokiinien vapautumisoireyhtymä ja neurologiset haitat (8). Osa haitoista voi olla hengenvaarallisia ja vaatia tehohoitoa. Viranomaiset vaativat, että CAR-T-soluhoitoa antavissa sairaaloissa on sertifioitu ja koulutettu henkilökunta, joka pystyy tunnistamaan ja hallitsemaan mahdolliset haittavaikutukset. CAR-T-solut voivat myös tuhota terveitä B-soluja, mikä johtaa joillakin potilailla pysyvään infektioriskiin ja immunoglobuliinin korvaushoitoon.

Kustannukset

CAR-T-soluhoidon alkuperä voidaan jäljittää 1980-luvulla tehtyihin havaintoihin. Vuonna 1989 Zelig Eshhar Weizmann-instituutista esitteli ajatuksen muokatusta T-solusta, joka voisi tappaa soluja kohdennetusti (9). Seuraavien 20 vuoden aikana tutkijat, yhtenä heistä Carl June Pennsylvanian yliopistossa, kehittivät lähestymistavan, jolla hoidettiin ensimmäistä potilasta CAR-T-soluilla vuonna 2010 (10). Vuoteen 2012 mennessä lääketeollisuus oli hypännyt mukaan CAR-T-soluhoidon kehittämiseen (**KUVA 3**). Lääkeyhtiö Novartis teki yhteistyötä Pennsylvanian yliopiston kanssa tisageenilekleuseelin kehittämiseksi ja kaupallistamiseksi. Hoidon potentiaali vauhditti monen miljardin dollarin yritysostoja. Lääkeyhtiö Gilead osti pienen Kite Pharma -biotekniikkayrityksen, jossa kehitettiin aksikabtageenisiloleuseeli.

Big Pharman tultua mukaan CAR-T-solujen kehitykseen ilmaantuivat hinnoitteluongelmat. Suomessa tisageenilekleuseelin tukkumyyntihinta on 320 000 €. Lääkkeen hinnan lisäksi yhden potilaan hoitoon liittyy vähintään 12 000 €



KUVA 3. CAR-T-soluhoitojen kehitys.

muita hoidon toteutukseen, seurantaan ja haittavaikutusten hoitoon liittyviä kustannuksia. Aksikabtageenisiloleuseelin hintaa Suomessa ei ole toistaiseksi julkistettu. Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto PALKOn suositusluonnoksessa (3/2019) todetaan, että CAR-T-soluvalmisteiden tulisi kuulua kansalliseen palveluvalikoimaan myyntiluvan mukaisissa käyttöaiheissa. Suosituksen ehtona on, että hoidon kliinisiin vaikutuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen liittyvä epävarmuus huomioidaan hintaneuvotteluissa. Lisäksi hoidot pitää keskittää hoidon vaativuuden ja kohderyhmän pienen koon vuoksi vähempään kuin viiteen yliopistolliseen sairaalaan.

Lopuksi

CAR-T-soluhoidon eteneminen yhden vuosikymmenen aikana akateemisista tutkimuksista kaupalliseksi maailmanlaajuiseksi tuotannoksi on ollut menestystarina. Lienee selvää, että kliininen tutkimus ja kehitys mahdollistavat CAR-T-soluhoidon antamisen yhä suuremmalle potilasjoukolle. Hoitojen optimaalinen, yhä suurempaan paranemistodennäköisyyteen tähtäävä käyttö riippuu siitä, miten ymmärrämme verisyöpien ja kiinteiden kasvainten primaari- ja sekundaariresistenssin perustan, kehitämme CAR-tekniikkaa parantavia uuden sukupolven tuotteita sekä voitamme tuotantoon ja kustannuksiin liittyvät haasteet (KUVA 3). ■

SIRPA LEPPÄ, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto ja HUS Syöpäkeskus

KIM VETTENRANTA, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto ja HUS, lasten ja nuorten sairaala

SIDONNAISUUDET
Sirpa Leppä: Apuraha (Takeda, Roche, Bayer, Janssen Cilag, Gilead), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche, Takeda, Gilead, Janssen Cilag, Celgene, MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Takeda, Merck)
Kim Vettenranta: Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA
Maija Tarkkanen

KIRJALLISUUTTA

1. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, ym. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2018;378:439–48.
2. Neelapu SS, Locke FL, Go WY. CAR T-cell therapy in large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2018;378:1065.
3. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, ym. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. N Engl J Med 2017;377:2545–54.
4. Heymach J, Krilov L, Alberg A, ym. Clinical cancer advances 2018: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2018;36:1020–44.
5. Korhonen M, Keränen M, Vettenranta K, ym. Syövän immunologinen täsmähoito geneettisesti muokatuilla T-soluilla. Duodecim 2018;134:1592–9.
6. Salmikangas P, Kinsella N, Chamberlain P. Chimeric antigen receptor T-cells (CAR T-cells) for cancer immunotherapy - moving target for industry? Pharm Res 2018;35:152.
7. Abramson J, Palomba L, Gordon L, ym. Transcend NHL 001: Immunotherapy with the CD19-directed CAR T-cell product JCAR017 results in high complete response rates in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 2016;128:4192.
8. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. Mol Ther Oncolytics 2016;3:16011.
9. Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. Proc Natl Acad Sci U S A 1989;86:10024–8.
10. Porter DL, Levine BL, Kalos M, ym. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2011;365:725–33.

SUMMARY

CAR T-cell therapy – what's coming and at what cost?

Cancer immunotherapy, whereby cells of the patient's defense system are activated to attack more effectively against cancer cells, revolutionizes cancer treatment. Especially the use of CAR T-cells has resulted in good treatment outcome in lymphoma and leukemia patients in a situation where traditional therapies have lost their efficacy. In CAR T-cell therapy, T cells isolated from a patient are genetically engineered to express a chimeric antibody molecule that allows T cells to better recognize and destroy cancer cells. CAR T-cell therapies were started in Finland in the autumn of 2018. High cost and significant side effects are the major challenges and impediments for the large-scale adoption of the treatment.