

Sirpa Leppä ja Kim Vettenranta

## CAR-T-soluhoido – mitä ja millä hinnalla?

Syövän immuunihoido, 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.

**K**un Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto FDA elokuussa 2017 hyväksyi ensimmäisen CAR-T-soluhoidovalmisteen 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-soluhoido on ainutlaatuinen uusi tapa hoitaa syöpää ja muuttaa lasten sekä aikuisten hoitokäymät tiettyjen muutoin parantumattomien syöpien osalta (4). Elokuussa 2018 EU:n alueella myönnettiin kah-

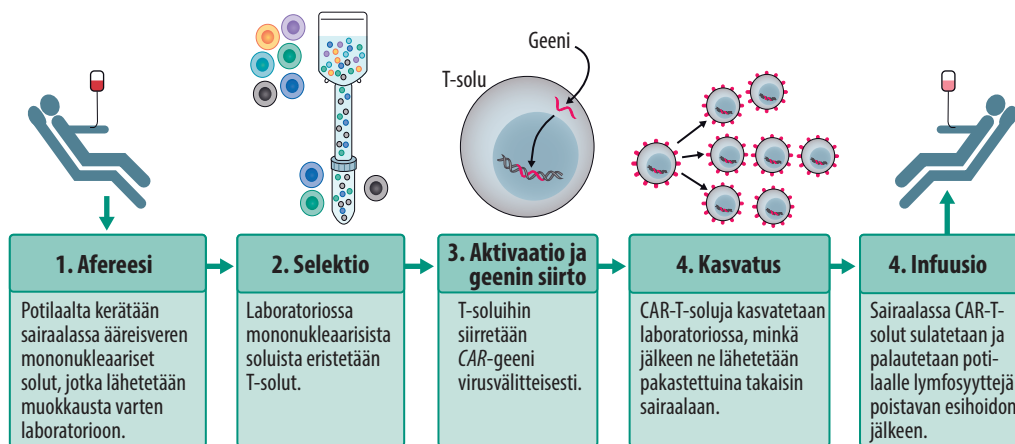
delle CAR-T-soluvalmisteelle myyntilupa. Kun CAR-T-soluhoido syksyllä 2018 jalkautui Suomeen ensin kliinisen lääketutkimuksen kautta ja helmikuussa 2019 myös myyntiluvan mukaisena hoitona, uutiskynnys ylittyi täälläkin. Kaikesta myönteisestä viestinnästä huolimatta CAR-T-soluhoidollakin on omat haasteensa.

### Mikä CAR-T-soluhoido?

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, vuo-  
hen ja käärmeen muodostaman sekaolennon  
(**KUVA 1**). Kreikan jumaltarustossa Khimaira oli  
käärmevaimo Ehkidnan ja manalan hirviö Ty-  
fonin tytär. Sankari Bellerophon surmasi Khi-  
mairan siipihevosensa Pegasoksen avulla. Muis-  
toksi hirviöstä jäi niin sanottu palava kivi, joka  
sijaitsee nykyisessä Turkissa Olympos-vuoren  
alarinteillä Cirali-nimisessä kylässä. Sana khi-  
maira voi mytologiassa merkitä yhteensulatu-  
maa, kuvittelua, huhua tai harhaa.

Molekyylilääketieteessä ja immunologiassa  
CAR-T:t ovat kimeerisiä T-solureseptoreita,  
joihin on yhdistetty haluttua kohdemolekyylä  
spesifisesti tunnistava osa yhdessä T-solujen  
aktivaatiosignaalin välittävän rakenteen kanssa.  
Klinikassa CAR-T-soluhoido on uudentyyp-  
pistä, yksilöllistä syövän immunologista hoitoa,  
jossa aktivoidaan potilaan puolustusjärjestel-  
män soluja hyökkäämään tehokkaammin syö-  
päsoluja 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 akti-  
voivan kimeeriproteiinin. Lopputuotteena on  
kasvainantigeenispesifinen, T-soluvälitteinen  
sytotoksisuus. Valmiit CAR-muokatut T-solut  
palautetaan potilaaseen. Ennen CAR-T-solu-  
valmisteen antamista potilaille annetaan lymfo-  
syyttejä poistava esihoido. CAR-T-soluhoido on

kertahoito, jonka tieteellistä taustaa on kuvattu  
yksityiskohtaisemmin viimevuotisessa kat-  
sausartikkelissa (5).

### Kuka voi saada CAR-T-soluhoidoa?

Hoitoa pystytään antamaan vain pienelle, tar-  
kasti rajatulle potilasjoukolle. Sen toteuttami-  
nen vaatii hyvän logistiikan ja erityisosaamista  
eli CAR-T-hoitotiimin, sekä usean erikoisalan  
saumatonta yhteistyötä. Hoito voi aiheuttaa  
osalle potilaista vaikeita, henkeä uhkaavia hait-  
tavaikutuksia. Myös viranomaisnäkökulmasta  
CAR-T-solujen tuotantoon ja hoidon toteutuk-  
seen liittyy vaatimuksia (6).

Ensimmäiset CAR-T-soluvalmisteet on koh-  
dennettu CD19-antigeeniin sekä sitä ilmentä-  
viin verisyöpiin ja lymfoomiin. Myyntiluvan  
saaneita CD19-CAR-T-soluvalmisteita on Euro-  
opassa nykyään kaksi, aksikabtageenisiloleu-  
seeli ja tisageenilekluseeli. Lisokabtageenima-  
raleuseelivalmisteen tehosta ja turvallisuudesta  
on raportoitu alustavia tuloksia, ja sitä tutkitaan  
Suomessa ja muualla Euroopassa sekä Japanissa  
(7). Molempien myyntiluvallisten valmisteiden  
käyttöaihe rajautuu toistaiseksi tilanteisiin, jois-  
sa potilaan ennuste on hyvin huono eikä muita  
parantavia hoitomuotoja ole käytettävissä. Ak-  
sikabtageenisiloleuseeli on hyväksytty aikuisten  
potilaiden uusiutuneen tai hoitoon reagoimat-  
toman diffuusin suurisoluisen B-solulymfoo-  
man (DLBCL) ja primaarisen välikarsinan B-

## Ydinasiat

- ▶ CAR-T-soluhoido 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 erikoisalalan saumatonta yhteistyötä.
- ▶ CAR-T-soluhoido 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. Valmistajien 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 geeni- muokkausta 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 suuremmissa, tarpeen vaatimassa mitassa.

CAR-T-soluhoido tehoaa toistaiseksi paremmin hematologiisiin kuin kiinteisiin kasvaimiin.

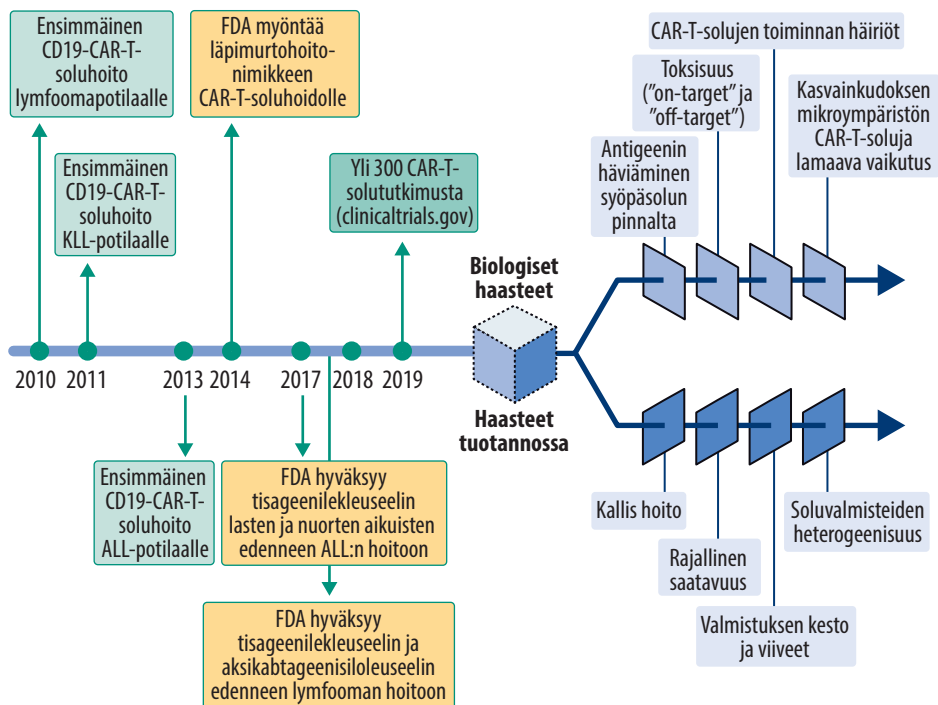
Tulokset kliinisistä tutkimuksista, joissa on selvitetty hoidon tehoa kiinteisiin kasvaimiin, eivät ole toistaiseksi olleet kovin lupaavia. Maailmanlaajuisesti on kuitenkin meneillään satoja erilaisia CAR-T-soluja koskevia tutkimuksia, ja uusia kohdeantigenejakin tutkitaan vilkkaasti. Vaikka monissa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

CAR-T-soluhoido voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, joista tavallisimpia ovat sytokiinin vapautumisoireyhtymä ja neurologiset haitat (8). Osa haitoista voi olla hengenvaarallisia ja vaatia tehohoitoa. Viranomaiset vaativat, että CAR-T-soluhoido 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 infektoriskiin ja immunoglobuliinin korvaushoitoon.

## Kustannukset

CAR-T-soluhoidon alkuperä voidaan jäljittää 1980-luvulla tehtyihin havaintoihin. Vuonna 1989 Zelig Eshhar Weizmann-instituutista esitelti 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 lääketieteellisyys 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 aksikabtageneenisiloleuseeli.

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-soluhoidojen kehitys.

muita hoidon toteutukseen, seurantaan ja haittavaikutusten hoitoon liittyviä kustannuksia. Aksikabtageenisiloleuseelin hintaa Suomessa ei ole toistaiseksi julkistettu. Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto PALKOn suositluonnoksessa (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 maailmanlaajuisesti 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.