

Tabelekleuseeli uusiutuneen tai hoitoresistentin transplantaation jälkeisen Epstein–Barrin virus -positiivisen lymfoproliferatiivisen sairauden (EBV+ PTLD) hoidossa

Tässä lyhyessä arviointilausunnossa tarkastellaan tabelekleuseelin (kauppanimeltä Ebvallo) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia uusiutuneen tai hoitoresistentin transplantaation jälkeisen Epstein–Barrin virus -positiivisen lymfoproliferatiivisen sairauden (EBV+ PTLD) hoidossa vähintään yhden aiemman hoitolinjan jälkeen.

1 Epstein–Barrin virus -positiivinen lymfoproliferatiivinen sairaus (EBV+ PTLD)

Epstein–Barrin virus -positiivinen (EBV+), siirteen jälkeinen lymfoproliferatiivinen sairaus (PTLD) voi ilmetä allogeenisen veren kantasolusiirron (HCT, hematopoietic cell transplant) tai kiinteän elimen siirron (SOT, solid organ transplant) jälkeen. Siirteen saatuaan potilaat tarvitsevat jatkuvaa immunosuppressiivista lääkettä, jolla pyritään estämään siirteen hylkiminen kehossa. Kyseinen hoito estää EBV+-B-soluja kontrolloivien T-solujen normaalin toiminnan, mikä voi joissakin harvinaisissa tapauksissa johtaa samalla EBV+-B-solujen hallitsemattomaan lisääntymiseen ja sitä kautta PTLD:n kehittymiseen. EBV+ PTLD onkin luokiteltu äärimmäisen harvinaiseksi sairaudeksi ja EU-alueella vuosittaisen ilmaantuvuuden arvioidaan olevan noin 125–150 HCT-PTLD-potilasta ja 90–140 SOT-PTLD-potilasta. (1)

Sairaus on usein henkeä uhkaava, mutta hoitokeinoja on vähän ja potilaiden ennuste erittäin huono. Suomessa ensilinjassa hoitokeinoina ovat immunosuppressiivisen lääkityksen kevennys sekä anti-CD20-vasta-ainehoito (rituksimabi) ja solunsalpaajahoito (2). SOT-PTLD-potilaille voi soveltua myös rituksimabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmähoito. Kuitenkin esimerkiksi puolella HCT-potilaista ensimmäinen hoitolinja epäonnistuu (1). Tällä hetkellä toisessa hoitolinjassa ei ole vakiintunutta hoitokäytäntöä.

2 Tabelekleuseeli

Tabelekleuseeli on ihmisen leukosyyttiantigeeni (HLA) -restriktioon perustuva allogeeninen, EBV-spesifinen T-soluimmunoterapia, joka kohdistuu EBV:llä infektointuneisiin soluihin ja eliminoi niitä. Se tuotetaan ihmislouovuttajilta kerätyistä T-soluista ja se on tarkoitettu monoterapiahoidoksi uusiutuneen tai hoitoresistentin EBV+ PTLD:n hoitoon aikuispotilailla ja vähintään 2-vuotiailla lapsipotilailla, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aikaisempaa hoitoa. SOT-potilailla aiempaan hoitoon tulee lisäksi olla kuulunut solunsalpaajahoito, mikäli se on ollut potilaalle soveltuva. (3)

Tabelekleuseeliä annostellaan injektiona 35 päivän hoitosykkeissä siten, että potilas saa annoksen valmistetta syklin päivinä 1, 8 ja 15, minkä jälkeen vointia seurataan päivään 35 saakka. Suositeltu tabelekleuseeli-annos sisältää 2×10^6 elinkykyistä T-solua potilaan painokiloa kohti. Hoitosyklien määrä perustuu potilaan saavuttamaan hoitovasteeseen (**taulukko 1**). Maksimaaliseksi vasteeksi määritellään joko kolme peräkkäistä osittaista vastetta tai kaksi peräkkäistä täydellistä vastetta (perustuen Lugano-kriteeristöön [LYRIC-

muokkauksella]). Mikäli täydellistä tai osittaista vastetta ei saavuteta, potilaalle voidaan vaihtaa saatavilla olevasta tuotevalikoimasta toisenlaisella HLA-restriktiolla saatu tabletkleuseeli-erä (enintään neljä erilaista restriktiota). Potilaiden elintoimintojen seuraamista suositellaan juuri ennen Ebvallo-injektion antoa, yhden tunnin kuluttua injektion aloituksesta ja 10 minuutin kuluessa injektion päättymisestä. (3)

Taulukko 1. Hoitoalgoritmi tabletkleuseelille.

Havaittu vaste	Toimintaohje
Täydellinen vaste	Potilaalle toteutetaan uusi Ebvallo-hoitojakso samalla HLA-restriktiolla. Jos potilas saavuttaa 2 peräkkäistä täydellistä vastetta (enimmäisvaste), Ebvallo-hoidon jatkamista ei enää suositella.
Osittainen vaste	Potilaalle toteutetaan uusi Ebvallo-hoitojakso samalla HLA-restriktiolla. Jos potilas saavuttaa 3 peräkkäistä osittaista vastetta (enimmäisvaste), Ebvallo-hoidon jatkamista ei enää suositella.
Stabiili tauti	Potilaalle toteutetaan uusi Ebvallo-hoitojakso samalla HLA-restriktiolla. Jos uudenkin hoitojakson jälkeen tauti on stabiili, Ebvallo-valmistetta annetaan toisenlaisella HLA-restriktiolla.
Etenevä tauti	Potilaalle toteutetaan uusi Ebvallo-hoitojakso toisenlaisella HLA-restriktiolla.
Määrittämätön vaste	Potilaalle toteutetaan uusi Ebvallo-hoitojakso samalla HLA-restriktiolla. Jos uudenkin hoitojakson jälkeen vaste on määrittelemätön, Ebvallo-valmistetta annetaan toisenlaisella HLA-restriktiolla.

3 Keskeinen tutkimusnäyttö

Tabletkleuseelin kliinisen tehon ja turvallisuuden tutkimusnäyttö perustuu pääosin ALLELE (ATA129-EBV-302) -pivotaalitutkimukseen (1,4). Lisänäyttöä on saatavilla kliinisistä faasin I/II 95-024- ja faasin II 11-130-tutkimuksista, joiden avulla määriteltiin hoidon suositeltu annostus, sekä EBV-CTL-201-tutkimuksesta, jonka avulla liitettiin pivotaalitutkimuksen osiot yhteen (1,5,6). Lisäksi ALLELE-tutkimukselle on pyritty luomaan ulkoinen kontrollihaara retrospektiivisellä (ATA129-RS002) tutkimuksella (1,7,8). Käyttökokemusta on kertynyt myös Expanded Access Programs (EAP) kautta (1,9).

3.1 Pää tutkimuksen kuvaus

ALLELE-tutkimus on faasin III avoin, yksihaarainen monikeskustutkimus, joka koostui alun perin kahdesta erillisestä tutkimuksesta (ATA129-EBV-301 ja ATA129-EBV-302), joista ensimmäisessä osallistujina oli HCT-PTLD- ja jälkimmäisessä SOT-PTLD-potilaita. Sairausten harvinaisuuden vuoksi tutkimukset kuitenkin yhdistettiin ja tutkimuksen kohderyhmänä on siten sekä HCT-PTLD- että SOT-PTLD-potilaat, joiden aiempi rituksimabi-hoito monoterapiana tai yhdessä kemoterapian kanssa on epäonnistunut. Tutkimus koostui siten kahdesta kohortista:

- SOT-kohortti (n = 29) koostui kiinteän elinsiirteen saaneista potilaista, joilla
 - rituksimabi-monoterapia oli epäonnistunut (SOT-R, 13 potilasta), tai
 - rituksimabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmä oli epäonnistunut (SOT-R+C, 16 potilasta).
- HCT-kohortti (n = 14) koostui veren kantasolusiirteen saaneista potilaista, joilla rituksimabi-hoito oli epäonnistunut.

Kaikki tutkimuksen potilaat saivat tabletkleuseelia **luvussa 2** kuvatulla annostelulla.

ALLELE-tutkimuksen ensisijaisena lopputulosmuuttujana oli objektiivinen kokonaisvaste (ORR, objective response rate) SOT- ja HCT-kohorteille erikseen määriteltynä ja enintään kahdella tabletkleuseeli-hoidon HLA-restriktiolla. ORR arvioitiin riippumattoman onkologista vastetta arvioivan toimikunnan (IORA) toimesta muokatuin Lugano-luokittelukriteerein (LYRIC-muokkauksella). Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat vasteen kesto (DoR, duration of response) kohorteille erikseen, ORR ja DoR kohorteille yhdessä, täydellisen ja osittaisen vasteen (CR, complete response ja PR, partial response) aste, vasteen ja parhaan vasteen saavuttamiseen kulunut aika (TTR, time to response ja TTBR, time to best response), kokonaiselossaoloaika (OS, overall survival) sekä turvallisuus. (3)

Potilaiden ominaispiirteet

Potilaiden ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa on esitetty **taulukossa 2** sekä HCT- että SOT-kohortille erikseen, että kaikille ALLELE-tutkimukseen osallistuneille potilaille yhdessä. Taulukossa on SOT-PTLD-potilaiden osalta eritelty myös SOT-R+C-kohortin potilaat, valmisteen lopullisen hoitoindikaation mukaan.

Taulukko 2. Ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa. (1)

	HCT (n = 14)	SOT		Yhteensä (n = 43)
		Kaikki (n = 29)	SOT-R+C (n = 16)	
Ikä, mediaani (vaihteluväli)	51,9 (3,2–73,2)	44,4 (6,1–81,5)	39,2 (16,7–81,5)	48,5 (3,2–81,5)
Miehiä, n (%)	8 (57,1)	16 (55,2)	7 (43,8)	24 (55,8)
ECOG (ikä ≥ 16) ^a				
<i>Ikäryhmä ≥ 16, potilaita ikäryhmässä</i>	13	27	16	40
ECOG < 2, n (%)	10 (76,9)	18 (66,7)	9 (56,3)	28 (70,0)
ECOG ≥ 2, n (%)	3 (23,1)	8 (29,6)	6 (37,5)	11 (27,5)
Puuttuu, n (%)	0	1 (3,7)	1 (6,3)	1 (2,5)
Lansky-pistemäärä (ikä < 16) ^{a,b}				
<i>Ikäryhmä < 16, potilaita ikäryhmässä</i>	1	2	0	3
Lansky < 60, n (%)	0	1 (50,0)	0	1 (33,3)
Lansky ≥ 60, n (%)	1 (100)	1 (50,0)	0	2 (67,7)
LDH-arvon suureneminen (ikä ≥ 16)				
Lukumäärä, n (%)	11 (84,6)	19 (70,4)	12 (75,0)	30 (75,0)
PTLD:n suhteen korjattu prognostinen indeksi (ikä ≥ 16) ^{a,c}				
Pieni riski, n (%)	1 (7,7)	2 (7,4)	1 (6,3)	3 (7,5)
Kohtalainen riski, n (%)	6 (46,2)	13 (48,1)	6 (37,5)	19 (47,5)
Suuri riski, n (%)	6 (46,2)	11 (40,7)	8 (50,0)	17 (42,5)
Ei tiedossa, n (%)	0	1 (3,7)	1 (6,3)	1 (2,5)
PTLD:n morfologia/histologia				
DLBCL, n (%)	10 (71,4)	19 (65,5)	10 (62,5)	29 (67,4)

	HTC (n = 14)	SOT		Yhteensä (n = 43)
		Kaikki (n = 29)	SOT-R+C (n = 16)	
Muu, n (%) ^d	3 (21,4)	8 (27,6)	4 (25,0)	11 (25,6)
Plasmablastinen lymfooma, n (%)	1 (7,1)	2 (6,9)	2 (12,5)	3 (7,0)
Ekstranodaalinen tauti				
Lukumäärä, n (%)	9 (64,3)	24 (82,8)	13 (81,3)	33 (76,7)
Aiemmat hoidot				
Aiempien systeemisten hoitojen mediaanimäärä (min–max)	1,0 (1–4)	1,0 (1–5)	2,0 (1–5)	1,0 (1–5)
Rituksimabi-monoterapia, n (%)	14 (100)	23 (79,3)	10 (62,2)	37 (86,0)
Ensilinjan rituksimabi-monoterapia, n (%)	14 (100)	22 (75,9)	9 (56,3)	36 (83,7)
Solunsalpaajaa sisältävä hoito ^e , n (%)	3 (21,4)	16 (55,2)	16 (100)	19 (44,2)

C: kemoterapia, **DLBCL:** diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group, **HCT:** veren kantasolusiirto (HCT, hematopoietic cell transplant), **LDH:** laktaattidehydrogenaasi, **PTLD:** transplantaation jälkeinen lymfoproliferatiivinen sairaus, **R:** rituksimabi, **SOT:** kiinteän elimen siirto (solid organ transplant)

^a Osuudet perustuivat potilaiden määrään kussakin ikäryhmässä.

^b Lansky-pistemäärän skaala on 0–100.

^c PTLD-potilaiden tautiriskiä arvioitiin lähtötilanteessa PTLD:n mukaan korjatulla prognostisella indeksillä (perusteina ikä, ECOG-pistemäärä ja seerumin LDH-arvo).

^d Morfologialtaan epäselvät DLBCL-tapaukset ja plasmablastiset lymfoomat luokiteltiin kategoriaan "muu" ja ne olivat yhdenmukaisia PTLD:n kanssa.

^e Solunsalpaajahoito-ohjelmaan voitiin yhdistää myös rituksimabi tai muu immunoterapia.

3.2 Kliininen vaikuttavuus

ALLELE-tutkimuksen tuloksia on esitetty alla **taulukossa 3** niiden potilaiden osalta, jotka ovat saaneet vähintään yhden annoksen tabletkleuseelia.

Taulukko 3. Yhteenvedo keskeisistä ALLELE-tutkimuksen tuloksista (tiedonkeruun katkaisu 5.11.2021) (1,3,4).

	HCT (n = 14)	SOT		Yhteensä (n = 43)
		Kaikki (n = 29)	SOT-R+C (n = 16)	
Hoitovasteen saavuttaminen ^a				
Objektiivinen kokonaisvaste (ORR) ^b , n (%) [95 %:n LV]	7 (50,0) [23,0–77,0]	15 (51,7) [32,5–70,6]	9 (56,3) [29,9–80,2]	22 (51,2) [35,5–66,7]
Paras saavutettu vaste, n (%)				
Täydellinen vaste	6 (42,9)	6 (20,7)	5 (31,3)	12 (27,9)
Osittainen vaste	1 (7,1)	9 (31,0)	4 (25,0)	10 (23,3)
Stabiili tauti	3 (21,4)	2 (6,9)	0	5 (11,6)
Progressiivinen tauti	2 (14,3)	7 (24,1)	4 (25,0)	9 (20,9)

	HCT (n = 14)	SOT		Yhteensä (n = 43)
		Kaikki (n = 29)	SOT-R+C (n = 16)	
Ei arvioitavissa	2 (14,3)	5 (17,2)	3 (18,8)	7 (16,3)
Vasteen saavuttamiseen kulunut aika ja sen kesto ^a				
Vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani (IQR), kk	1,0 (1,0–4,7)	1,1 (1,0–3,0)	1,1 (0,7–4,1)	1,0 (1,0–2,1)
Vasteen seurannan mediaani (IQR), kk	15,9 (1,3–23,0)	2,3 (1,2–14,9)	2,3 (0,8–15,2)	7,0 (1,6–15,9)
Vasteen keston mediaani ^c [95 %:n LV], kk	23,0 [15,9–NE]	15,2 [1,2–NE]	15,2 [0,8–15,2]	23,0 [6,8–NE]
Potilaat joilla pitkäkestoinen (> 6 kk) vaste, n (%)	6 (42,9)	6 (20,7)	4 (25,0)	12 (27,9)
Kokonaiselossaoloaika (OS)				
OS-mediaani ^c [95 %:n LV], kk	NE [5,7–NE]	16,4 [5,0–NE]	16,4 [3,5–NE]	18,4 [6,9–NE]
Seuranta-ajan mediaani (IQR), kk	14,1 (5,7–23,9)	6,0 (1,8–18,4)	5,5 (0,4–25,3)	11,0 (2,6–19,8)
12 kk elossaolo-osuus ^c [95 %:n LV], %	70,1 [38,5–87,6]	56,2 [34,6–73,2]	64,3 [33,8–83,5]	61,8 [43,7–74,5]

C: kemoterapia, **HCT:** veren kantasolusiirto (hematopoietic cell transplant), **IQR:** kvartiiliväli, **LV:** luottamusväli, **NE:** ei arvioitavissa (not estimable), **R:** rituksimabi, **SOT:** kiinteän elimen siirto (solid organ transplant)

^a Vasteen on arvioinut riippumaton onkologista vastetta arvioinut toimikunta (IORA).

^b Kuvaa potilaita jotka saavuttivat joko täydellisen tai osittaisen vasteen.

^c Kaplan-Meier-estimoitu

Vasteen saavuttaminen

Päätulosmuuttujan, eli ORR:n suhteen tulokset olivat HCT- ja SOT-kohorttien osalta hyvin samankaltaiset; noin puolet potilaista saavutti objektiivisen kokonaisvasteen (**taulukko 3**). Koska lopullinen indikaatio koskee SOT-kohortin osalta vain rituksimabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmähoitoa saaneita potilaita, on taulukossa esitetty lisäksi SOT-R+C-kohortti erikseen (3). Tämän potilasjoukon (SOT-R+C) osalta ORR [95 %:n LV] oli hieman korkeampi 56,3 % [29,9–80,2 %].

HCT-kohortissa noin 43 % potilaista saavutti täydellisen vasteen kun taas SOT-kohortin osalta täydellisen vasteen saavutti vain noin joka viides (21 %). Indikaation mukaisen SOT-R+C-potilasjoukon osalta täydellisen vasteen saavuttaneita oli 31 %. SOT-kohortissa lähes joka neljännellä (24 %) potilaalla tauti eteni tutkimuksen aikana ja HCT-kohortissa vastaava luku oli 14 %.

Pienten potilasmäärien takia alaryhmäanalyysien tulokset ovat epävarmoja. Vanhempien (65-vuotiaat tai vanhemmat) potilaiden osalta on kuitenkin viitteitä siitä, että vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus ei ole yhtä korkea kuin koko potilasjoukossa.

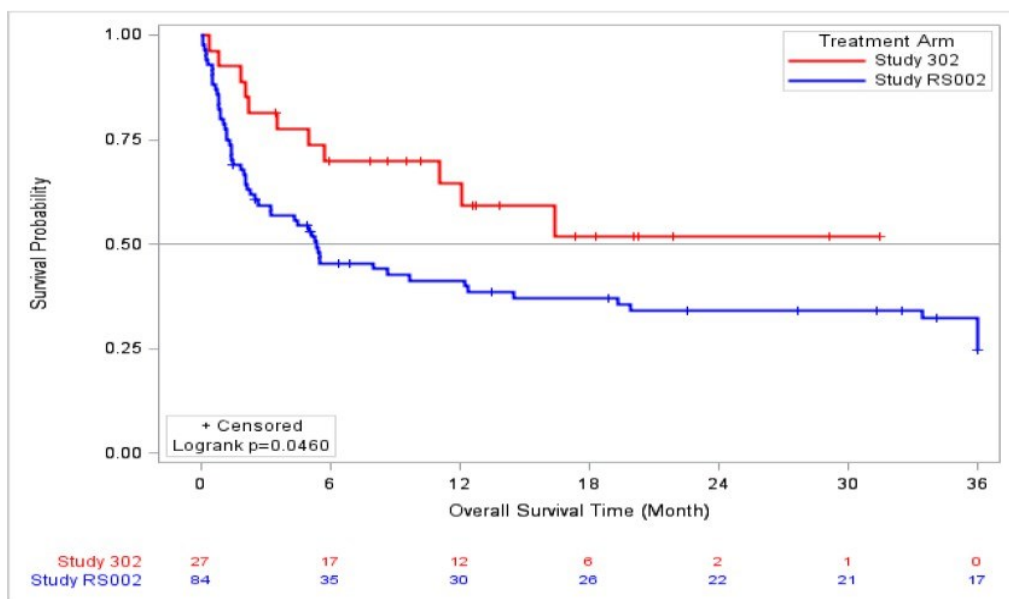
Vasteen kesto

Vasteen keston Kaplan-Meier-estimoitu mediaani HCT-kohortissa oli 23,0 kuukautta kun SOT-kohortissa vastaava luku oli 15,2 kuukautta. Koko tutkimuspopulaation osalta mediaani

oli 23,0 kuukautta. Pitkäkestoisen (yli kuusi kuukautta kestävä) vasteen saavutti 43 % HCT-kohortin potilaista ja 21 % SOT-kohortin potilaista (28 % koko tutkimuspopulaation potilaista). Vasteen saavuttamiseen kului potilasryhmästä riippumatta noin 1 kuukausi.

Kokonaiselossaoloaika (OS)

Kaplan-Meier-estimoitu OS-mediaani ei ollut HCT-kohortin osalta tiedonkeruun katkaisuun mennessä arvioitavissa. SOT-kohortin potilaiden osalta se kuitenkin oli 16,4 kuukautta ja koko tutkimuspopulaation osalta 18,4 kuukautta. Kahdentoista kuukauden Kaplan-Meier-estimoitu elossaolo-osuus oli HCT-kohortissa 70 % ja SOT-kohortissa 56 %. **Kuvion 1** Kaplan-Meier-kuvaajassa on esitetty tutkimuspopulaation (HCT- ja SOT-R+C-kohortit) OS-käyrät ulkoiseen kontrollihaaraan verrattuna.



Kuvio 1. Kaplan-Meier-estimoidut elossaolo-osuudet tablekleuseeli-hodolle ja ulkoiselle kontrollihaaralle (tiedonkeruun katkaisu 7.5.2021). (1, kuvio 10)

3.3 Turvallisuus

Turvallisuuden arvioinnissa on ALLELE-tutkimuksen potilaiden lisäksi mukana myös EBV-CTL-201-tutkimuksen potilaita, jotka saattoivat sairastaa muita Epstein–Barrin virukseen liittyviä sairauksia. Tulokset on siten esitetty sekä pelkästään EBV+ PTLD-potilaspopulaation että laajennetun potilaspopulaation osalta (**taulukko 4**).

Hoidon aikana ilmeni haittatapahtumia lähes kaikilla laajennetun potilaspopulaation potilailla (96,1 %) ja näistä yleisimpiä olivat sairauden eteneminen, kuume, ripuli väsymys, yskä, pahoinvointi ja oksentelu. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia ilmeni sen sijaan lähes 40 %:lla potilaista ja näistä yleisimpiä olivat kuume, väsymys, matala verenpaine, pahoinvointi, neutrofiilien määrän lasku sekä ripuli.

Taulukko 4. Yhteenveto ALLELE- ja EBV-CTL-201-tutkimuksen haittatapahtumista (tiedonkeruun katkaisu 5.11.2021). (1)

	EBV+ PTLD (n = 68)	Laajennettu potilas- populaatio ^a (n = 103)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat (TEAE), n (%)		
Vähintään yksi haittatapahtuma	65 (95,6)	99 (96,1)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	49 (72,1)	69 (67,0)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	40 (58,8)	56 (54,4)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	16 (23,5)	22 (21,4)
Tutkimuksesta poistumiseen johtanut haittatapahtuma	7 (10,3)	12 (11,7)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	10 (14,7)	15 (14,6)
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat (TRAE) , n (%)		
Vähintään yksi haittatapahtuma	25 (36,8)	41 (39,8)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	12 (17,6)	17 (16,5)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	7 (10,3)	11 (10,7)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	0	1 (1,0)
Tutkimuksesta poistumiseen johtanut haittatapahtuma	1 (1,5)	2 (1,9)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	0	0

EBV+: Epstein–Barrin virus-positiivinen, **PTLD:** siirteen jälkeinen lymfoproliferatiivinen sairaus

^a Tähän kuuluvat ALLELE- ja EBV-CTL-201-tutkimusten potilaat.

Kuolemaan johtavia haittatapahtumia ilmeni hoidon aikana laajennetussa potilaspopulaatiossa 15 kappaletta, mutta yhdenkään ei arvioitu liittyvän tabletkleuseelihoitoon. ALLELE-tutkimuksen osalta raportoitiin viisi kuolemaan johtanutta haittatapahtumaa, joita olivat sairauden eteneminen (3 potilasta), monielinähäiriö (1 potilas) ja hengitysvajaus (1 potilas).

Turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet

Tabletkleuseeni-hoitoon liittyvien huolenaiheiden osalta turvallisuutta on EPAR:ssa arvioitu suuremmilla potilasmäärillä siten, että ALLELE- ja EBV-CTL-201-tutkimusten lisäksi mukana olivat kahden muunkin kliinisen tutkimuksen (95-024 ja 11-130) potilaat sekä Expanded Access Programs (EAP) -tutkimusten (ATA129-EAP-901 ja ATA129-SPU) potilaat, jolloin tarkasteltavien potilaiden kokonaismäärä nousi 340 potilaaseen. EMAn arviointiraportissa listatut turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet on esitetty alla **taulukossa 5**. Taulukossa on myös listattu haittatapahtumien ilmenemismäärät hoidon aikana ja hoitoon liittyen, mikäli ne olivat saatavilla. (1)

Taulukko 5. Turvallisuuteen liittyvien huomioiden yhteenveto ja ilmenneiden haittatapahtumien määrä koko turvallisuuspopulaatiolle (n = 340), mikäli tiedossa. (1)

Turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet		Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat, n (%)	Hoitoon liittyvät haittatapahtumat, n (%)
Tärkeät tunnistetut riskit	Tumor flare -reaktio	4 (1,2)	4 (1,2)
	Käänteishyljintä	14 (4,1)	3 (0,9)
Tärkeät potentiaaliset riskit	Kiinteän elinsiirteen hyljintä	4 (4,3) ^a	1 (0,2)
	Luuydinsiirteen hyljintä	0	0
	Sytokiinioireyhtymä	2 (0,6)	0
	Immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä (ICANS)	0 ^b	0
	Infuusioon liittyvät reaktiot	4 (1,2)	0 ^c
	Yliherkkyysoireyhtymät	NA	NA
	Taudinaiheuttajien tarttuminen	0	0 ^d
	Solujen elinkelpoisuuden heikkeneminen tuotteen epäasianmukaisen käsittelyn vuoksi	NA	NA
Tärkeät puuttuvat tiedot	Käyttö lapsipotilailla	NA	NA
	Käyttö iäkkäillä potilailla	NA	NA

NA: tietoa ei ole saatavilla

^a SOT-PTLD-potilasmäärä oli koko turvallisuuspopulaatiossa 94.

^b Laajennetulla haulla löydetty yksi ICANS-tapaus.

^c Kahden potilaan infuusioon liittyvien reaktioiden arvioitiin mahdollisesti hoitoon liittyviksi.

^d Yksi potilas sai enterokokki-infektion ja kuoli bakteremian seurauksena, jonka arvioitiin mahdollisesti liittyvän tabelekleuseeli-hoitoon.

4 Kustannukset

4.1 Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset

Arviot potilaskohtaisista lääkekustannuksista perustuvat pääosin Saksan viranomaisen julkaisemaan arviointiraporttiin (10). Kyseisessä raportissa on ensin esitetty arvio potilaan saamista hoitoannoksista; tabelekleuseelia voidaan raportin mukaan antaa potilaalle arviolta 2–8 syklin ajan ja koska potilas saa jokaisessa syklissä kolme annosta tabelekleuseelia, annettujen annosten lopullinen määrä olisi tällöin 6–24 annosta.

Myyntiluvan haltija on esittänyt yhden annoksen verottomaksi tukkuhinnaksi 75 000 euroa, joka vastaa Saksan ja Ranskan arviointiraporteissa esitettyä hinnoittelua (10,11). On kuitenkin lisäksi huomioitavaa, että yksi annospakkaus voi sisältää 1–6 injektiopulloa potilaan painosta riippuen, sillä suositeltu annos (2×10^6 /kg) vaihtelee painon mukaan. Oletuksena

on, että valmistepakkauksen hinta säilyy injektioipullojen määrästä riippumatta samana. Siten potilaskohtaiseksi hinnaksi syklien määrästä riippuen tulisi 450 000–1 800 000 euroa (10).

Taulukko 6. Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset.

	Yksi annos	Yksi sykli	Hoito yhteensä
Annoksia, lukumäärä	1	3	6–24
Lääkekustannukset, €	75 000	225 000	450 000–1 800 000
Annostelukustannukset ^a , €	210	630	1 260–5 040

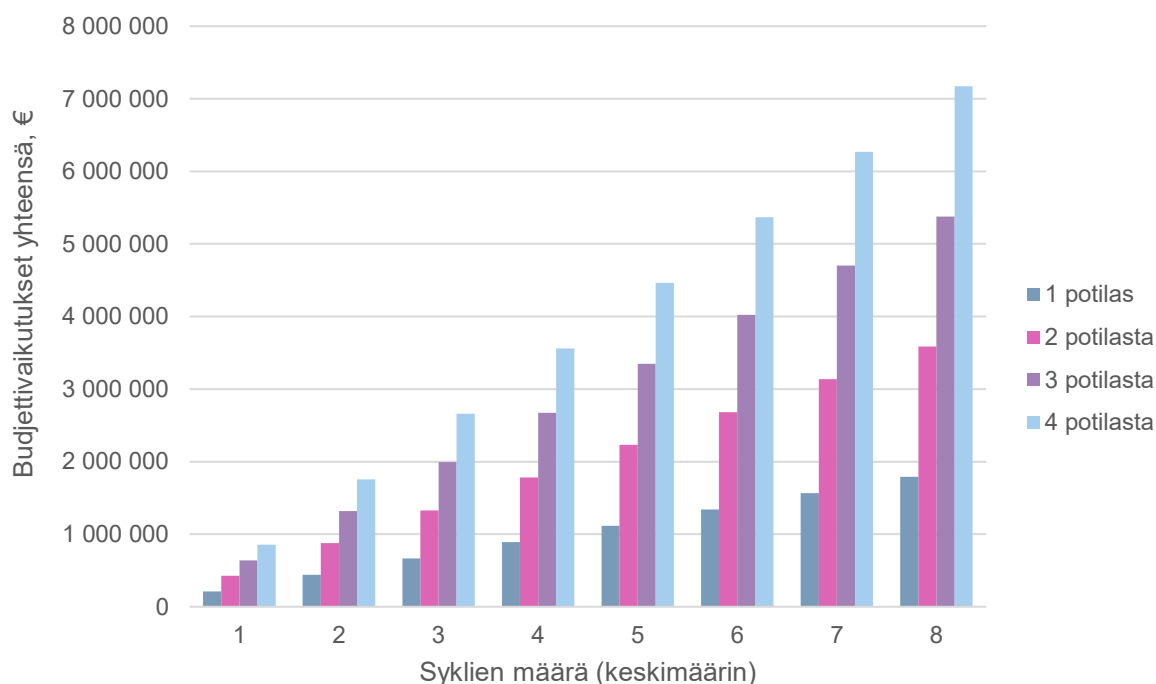
^a Perustuu HUS:n palveluhinnaston syöpätautien poliklinikan uusintakäynnin hintaan (12).

ALLELE-tutkimuksessa kaikkien tutkimuspotilaiden saamien syklien lukumäärän mediaani oli 2, joka vastaa arvion alarajaa eli 450 000 euron potilaskohtaisia lääkekustannuksia (4). Vaihteluväli oli tutkimuksessa kuitenkin 1–14 sykliä, jolloin korkeimmillaan potilaskohtaiseksi kustannukseksi voisi tulla lääke- ja annostelukustannuksineen noin 3,2 miljoonaa euroa. Ranskan arvioimassa kustannusvaikuttavuuden mallinnuksessa on käytetty keskimääräisenä hoidon kestona 7,56 annosta, joka vastaa 2,52 sykliä (11). Tällöin keskimääräinen potilaskohtainen kustannus olisi noin 569 000 euroa.

4.2 Budjettivaikutukset

Potilasmääräarvio perustuu osin Suomen raportoituihin potilasmääriin ja osin EPAR:ssa esitettyihin esiintyvyyssarvioihin. Vuosina 2021–2023 raportoitujen lukujen perusteella vuosittain Suomessa elinsiirteeseen saa keskimäärin 422 potilasta ja kantasolusiirteeseen 99 potilasta (13,14). EPAR:ssa esitetyn arvion mukaan vuosittainen esiintyvyys EU:ssa olisi indikaation mukaisten SOT-PTLD-potilaiden osalta noin 125–150 ja HCT-PTLD-potilaiden osalta noin 90–140 henkilöä (1). Suoraan väestöön suhteutettuna tämä tarkoittaisi Suomessa 2–4 potilasta vuosittain (1,15).

Muita julkaistuja HTA-arviointeja vastaavasti vertailuhoitona on käytetty R-CHOP-hoitoa budjettivaikutusta arvioitaessa. R-CHOP-hoidon potilaskohtaiset hoitokustannukset (mukaan lukien lääke- ja annostelukustannukset) ovat aiemman arvion mukaan kokonaisuudessaan 12 251 euroa (16). Tabelekleuseeli-hoidon osalta vuosittaiseen budjettivaikutukseen vaikuttaa hoidettavien potilaiden määrä sekä hoidon kesto (**kuvio 2**). Realisoituvaan budjettivaikutukseen voitaisiin kuitenkin vaikuttaa mahdollisella käyttöönoton sopimuksella, jossa sovittaisiin alennuksesta listahintaan, maksukatosta niiden potilaiden osalta jotka saisivat useita hoitosyklejä tai muusta vaikuttavuusperusteisesta maksumallista. Vertailuhoidon kustannus on marginaalinen tabelekleuseelin kustannuksiin verrattuna.



Kuvio 2. Tabelekleuseelin vuotuinen budjettivaikutus ja sen riippuvuus potilasmäärästä sekä hoidon keskimääräisestä kestoista (syklien määrästä).

5 Kustannusvaikuttavuus

Ranskan arviointiviranomainen Haute Autorité de santé (HAS) on pyrkinyt arvioimaan valmisteen kustannusvaikuttavuutta myyntiluvan haltijan esittämien tietojen pohjalta (11). Arviossaan HAS on todennut tietomäärän olevan rajallinen erityisesti terveyteen liittyvän elämänlaadun osalta. Tästä syystä HAS ei ole vahvistanut yrityksen esittämää inkrementaalista kustannusvaikuttavuussuhde (ICER)-arviota laatu-painotettujen elinvuosien suhteen (367 590 €/QALY) vaan ainoastaan lisäelinvuosien suhteen (287 822 €/LYG). Myyntiluvan haltijan HAS:lle toimittaman mallinnuksen probabilistisen herkkyyksianalyysin mukaan tabelekleuseeli olisi 80 % todennäköisyydellä kustannusvaikuttavaa, mikäli maksuhalukkuuden rajana pidettäisiin 390 000 € saavutettua elinvuotta kohden. HAS:n mukaan kustannusvaikuttavuusanalyysiin liittyy merkittävää epävarmuutta.

6 Muiden maiden HTA-arvioinnit ja suositukset käyttöönotosta

Yhteenvetoa valmistuneista ja kesken olevista HTA-arvioinneista on esitetty **taulukossa 7**. Sekä Saksassa että Ranskassa valmiste on otettu käyttöön suppealla tietopohjalla hoitovaihtoehdon puuttuessa. Muissa Pohjoismaissa arviointi on kesken tai arviointia varten ei ole vielä toimitettu riittävää hakemusta. Esimerkiksi Englannissa arviointiviranomainen ei ole antanut omaa lausuntoaan, koska myyntiluvan haltija ei ole toimittanut riittävää materiaalia arvion tueksi.

Taulukko 7. Yhteenveto muiden maiden HTA-arvioinneista ja suosituksista.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 23.5.2024
Espanja (AEMPS)	Arviointiraportti julkaistu
Norja (Nye Metoder)	Arviointi kesken
Ranska (HAS)	Otettu käyttöön ennakkomenettelyssä
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	Arviointi kesken
Saksa (IQWiG / G-BA)	Otettu käyttöön
Tanska (Medicinerådet)	Hakemuksen validointi kesken

7 Yhteenveto ja pohdinta

Tabelekleuseeli on tarkoitettu uusiutuneen tai hoitoresistentin transplantaation jälkeisen Epstein–Barrin virus -positiivisen lymfoproliferatiivisen sairauden (EBV+ PTLD) hoitoon vähintään yhden aiemman hoitolinjan jälkeen. EBV+ PTLD on luokiteltu äärimmäisen harvinaiseksi sairaudeksi ja se voi ilmetä allogeenisen veren kantasolusiirron (HCT, hematopoietic cell transplant) tai kiinteän elimen siirron (SOT, solid organ transplant) jälkeen.

Tabelekleuseelin tehon ja turvallisuuden tutkimusnäyttö perustuu pääosin faasin III yksihaaraiseen ALLELE-tutkimukseen. Tutkimukseen osallistui 14 HCT-PTLD- ja 29 SOT-PTLD-potilasta. SOT-kohortin potilaista 13:lla oli taustalla epäonnistunut rituksimabi-monoterapia ja 16:lla epäonnistunut rituksimabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmähoito. Pienten potilasmäärien takia alaryhmäanalyysien tulokset ovat lähinnä kuvailevia.

Huomioiden EBV+ PTLD:n harvinaisuus ja se, että sitä sairastavien ennuste on usein hyvin huono ja hoitovaihtoehtoja on vähän, tabelekleuseeli-hoidon tuloksia on pidetty niin lupaavina, että myyntilupa on myönnetty ns. poikkeusolosuhteisiin viitaten. ALLELE-tutkimuksen päätulosmuuttujan, eli objektiivisen kokonaisvasteen (ORR) suhteen tulokset olivat HCT- ja SOT-kohorttien osalta hyvin samankaltaiset; noin puolet potilaista saavutti objektiivisen kokonaisvasteen. Kahdentoista kuukauden elossaolo-osuus oli HCT-kohortissa 70 % ja SOT-kohortissa 56 %. Estimoitua OS-mediaania ei ollut HCT-kohortin osalta arvioitavissa, mutta SOT-kohortin osalta se oli 16,4 kuukautta ja koko tutkimuspopulaation osalta 18,4 kuukautta. Seuranta-aikojen mediaanit olivat vastaavasti 14,1, 6,0 ja 11,0 kuukautta. Tulosten perusteella tabelekleuseelia tutkimuksessa saaneilla potilailla olisi korkeampi elossaolon todennäköisyys verrattuna ulkoiseen kontrollihaaraan. Lyhyt seuranta-aika tuo epävarmuutta tulosten merkityksen arviointiin.

Turvallisuuden arvioinnissa oli ALLELE-tutkimuksen lisäksi mukana potilaita myös muista tutkimuksista, niin että osa saattoi sairastaa myös muita Epstein–Barrin virukseen liittyviä sairauksia. Hoidon aikana ilmeni haittatapahtumia lähes kaikilla laajennetun potilaspopulaation potilailla (96,1 %) ja hoitoon liittyviä haittatapahtumia ilmeni noin 40 %:lla potilaista. Tabelekleuseeli-hoidon tärkeimmät tunnistetut riskit liittyvät tumor flare -reaktioon ja käänteishyljintään. Lisäksi potentiaalisena riskinä on nostettu esimerkiksi kiinteän elinsiirteiden hyljintä.

HTA-arviointiraportit on julkaistu Espanjasta (AEMPS), Ranskasta (HAS) ja Saksasta (G-BA). Näistä Ranskan arviointiraportissa on käsitelty yrityksen esittämä

kustannusvaikuttavuusmallinnus. HAS:n arvion mukaan perinteistä kustannusvaikuttavuutta suhteessa saavutettuihin laatupainotettuihin elinvuosiin ei pystytä vielä arvioimaan nykytiedon varassa.

Potilaan yhden hoitosyklin lääkekustannus olisi eurooppalaisin listahinnoin 225 000 euroa. Mikäli hoito kestäisi 2–8 sykliä, kuten Saksan HTA-arviointiraportissa esitettiin, olisivat hoidon lääke- ja annostelukustannukset Suomessa noin 451 000–1 805 000 euroa. Ranskan viranomaisten julkaisemassa HTA-arviointiraportissa mallinnuksen keskimääräisenä hoidon kestonä käytettiin 2,52 sykliä, jonka pohjalta laskettuna potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset Suomessa olisivat noin 569 000 €. Syklien määrästä riippumatta vertailuhoidon (R-CHOP) kustannukset (noin 12 500 euroa) ovat marginaaliset tabeleleuseelin kustannuksiin verrattuna. Hoidon keston epävarmuuden takia potilaskohtaisiin kokonaiskustannuksiin ja näin ollen myös budjettivaikutuksen arviointiin liittyy merkittävää epävarmuutta. Osaltaan epävarmuutta olisi mahdollisuus kontrolloida hallitun käyttöänoton sopimuksella.

Lähteet

1. Ebvallo. Tabelekleuseeli. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 1.11.2023. [Viitattu 15.5.2024]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ebvallo-epar-public-assessment-report_en.pdf
2. Anttila VJ, Helanterä I. Elinsiirtopotilaan Epstein–Barrin virusinfektio. Terveysportti, Akuuttihoito-opas. Artikkelin tunnus: aho01770. Duodecim; 2023 [Viitattu 15.5.2024]. <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/aho/article/aho01770>
3. European medicines agency EMA. Ebvallo (tabelekleuseeli). Valmisteyhteenveto. European Commission. Decision number (2024) 1287 of 22 Feb 2024. [Viitattu 15.5.2024]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240222161992/anx_161992_fi.pdf
4. Mahadeo KM, Baiocchi R, Beitinjaneh A, ym. Tabelecleucel for allogeneic haematopoietic stem-cell or solid organ transplant recipients with Epstein–Barr virus-positive post-transplant lymphoproliferative disease after failure of rituximab or rituximab and chemotherapy (ALLELE): a phase 3, multicentre, open-label trial. *Lancet Oncol.* 3 2024 [Viitattu 15.5.2024];25(3):376–87. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00649-6
5. Prockop S, Doubrovina E, Suser S, ym. Off-the-shelf EBV-specific T cell immunotherapy for rituximab-refractory EBV-associated lymphoma following transplantation. *J Clin Invest.* 1 1 2020 [Viitattu 3.6.2024];130(2):733. DOI:10.1172/JCI121127
6. Prockop SE, Reshef R, Tsai DE, ym. Long-Term Outcomes of Patients with Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disease Following Solid Organ Transplant or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Treated with Tabelecleucel in a Multicenter Expanded Access Program Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 1 3 2020 [Viitattu 3.6.2024];26(3):S61–2. DOI:10.1016/j.bbmt.2019.12.228
7. Barlev A, Zimmermann H, Guzman-Becerra N, ym. Comparative analysis of tabelecleucel and current treatment in patients with Epstein-Barr virus-positive post-transplant lymphoproliferative disease following hematopoietic cell transplant or solid organ transplant. *J Med Econ.* 10 5 2024 [Viitattu 15.5.2024];1–10. DOI:10.1080/13696998.2024.2354150
8. Brookhart MA, Barlev A, Mohty M, ym. Comparative Analysis of Tabelecleucel Versus Standard of Care in Patients with EBV+ PTLD Following Hematopoietic Cell Transplant (HCT) or Solid Organ Transplant (SOT). ISPOR Europe 2023, November 12–15, 2023, Poster CO52. 2023 [Viitattu 3.6.2024]; https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2023/isporeurope23macabeoco52poster129328-pdf.pdf?sfvrsn=5a0053b3_0
9. Choquet S, Clark A, Renard C, ym. P1388: Effectiveness and safety outcomes in patients with EBV+ PTLD treated with allogeneic EBV-specific T-cell immunotherapy (tabelecleucel) under an expanded access program (EAP) in Europe. *Hemasphere.* 8

- 8 2023 [Viitattu 3.6.2024];7(S3):e8073255.
DOI:10.1097/01.HS9.0000972440.80732.55
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Tabelecleucel (Epstein-Barr-Virus-positives Posttransplantationslymphom) Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2023 [Viitattu 28.5.2024]; www.iqwig.de
 11. Haute Autorité de santé. EBVALLO (tabelecleucel) - Avis économique. 2023 [Viitattu 28.5.2024]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-12/ebvallo_26092023_avis_economique.pdf
 12. HUS. Palveluhinnasto. 2024 [Viitattu 3.6.2024]; <https://www.hus.fi/sites/default/files/2024-03/husin-palveluhinnasto-2024.pdf>
 13. Elinsiirrot ja kudossiirrot Suomessa - Elinluovutuskortti. [Viitattu 4.6.2024]. <https://elinluovutuskortti.fi/elinsiirrot/>
 14. Kantasolurekisteri - Veripalvelun vuosikertomus. [Viitattu 4.6.2024]. <https://vuosikertomus.veripalvelu.fi/vuosikertomus-2023/kantasolurekisteri/>
 15. Population change - Demographic balance and crude rates at national level - Eurostat. [Viitattu 4.6.2024]. https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/DEMO_GIND__custom_7127262/default/table
 16. Lamminsalo M, Oravilahti T, Ruotsalainen J. Polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoito diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi - julkaisusarja 13/2022. 2022 [Viitattu 4.6.2024]; <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-43-2>