

Bezpieczeństwo terapii CAR-T na przykładzie leku tisagenlecleucel u pacjentów dorosłych z DLBCL

Safety of CAR-T therapy by the example of tisagenlecleucel in adult patients with DLBCL

Alicja Gawęł, Sławomir Wileński

Apteka Szpitalna Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Streszczenie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych limfocytów B. Spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego są najczęściej występującą grupą chłoniaków. U pacjentów z chorobą oporną/nawrotową, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT nie mogą być zastosowane ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest złe. Dla tych pacjentów opcją terapeutyczną jest terapia CAR-T. Jest to rodzaj immunoterapii, która wykorzystuje własne, zmodyfikowane genetycznie limfocyty T pacjenta, aby mogły rozpoznawać i eliminować komórki nowotworowe. Celem artykułu jest prezentacja terapii CAR-T na przykładzie leku tisagenlecleucel ze szczególnym uwzględnieniem jej bezpieczeństwa na tle skuteczności i potencjalnych korzyści terapii dla pacjenta. (*Farm Współ 2023; 16: 19-27*) doi: 10.53139/FW.20231601

Słowa kluczowe: car-t, tisagenlecleucel, chłoniak

Summary

Diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL) are a group of lymphatic neoplasms derived from mature B lymphocytes. They are the most common lymphoma group of all lymphatic cancers. Patients with relapsed disease, in whom intensive salvage therapy and auto-HSCT cannot be used due to age, poor general condition, or comorbidities, have a poor prognosis. For these patients, the therapeutic option is CAR-T therapy. CAR-T treatment is a type of immunotherapy that uses the patient's own T cells, genetically modified so that they can recognize and eliminate cancer cells. The article aims to present the CAR-T therapy based on the drug tisagenlecleucel, particularly emphasizing its safety, effectiveness, and potential benefits for the patient. (*Farm Współ 2023; 16: 19-27*) doi: 10.53139/FW.20231601

Keywords: car-t, tisagenlecleucel, lymphoma

Wstęp

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) jest najczęstszym typem agresywnego chłoniaka nieziarniczego (ang. *Non-Hodgkin's lymphoma*, NHL). Większość chorych dobrze reaguje na leczenie immunochemioterapią pierwszej linii według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna), a 10-letnie przeżycie wolne od choroby wynosi 64% [1].

Około 10-15% chorych wykazuje pierwotną oporność na leczenie, a u kolejnych 20-30% dochodzi do nawrotu w późniejszym czasie. Odpowiedź na chemioterapię drugiej linii (obejmującą leki: karbo-

platyna, cisplatyna, cytarabina, etopozyd, ifosfamid, gemcytabina) wykazuje 40-60% pacjentów z nawrotowym DLBCL, z kolei około 50% z tych pacjentów kwalifikowanych jest do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*, auto-HSCT). 40% pacjentów po transplantacji pozostaje bez progresji przez okres 3 lat [2].

Rokowania u pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym DLBCL po przeszczepieniu komórek macierzystych są złe [3]. Większość nawrotów choroby pojawia się w pierwszych 3 latach od rozpoznania choroby, a u chorych, u których leczenie ratunkowe

i auto-HSCT nie mogą zostać przeprowadzone ze względu na wiek, choroby towarzyszące lub zły stan ogólny, mediana czasu przeżycia nie przekracza kilku miesięcy [4].

Dla pacjentów ze złym rokowaniem, u których wykorzystano dostępne linie leczenia, opcją terapeutyczną jest terapia CAR-T, która może zapewnić trwałe odpowiedzi u pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie DLBCL [5]. Jest to rodzaj terapii genowej, która wykorzystuje wcześniej zmienione genetycznie, własne limfocyty T pacjenta.

Celem niniejszej pracy jest prezentacja terapii CAR-T na przykładzie leku tisagenlecleucel ze szczególnym uwzględnieniem jej bezpieczeństwa na tle skuteczności i potencjalnych korzyści terapii dla pacjenta.

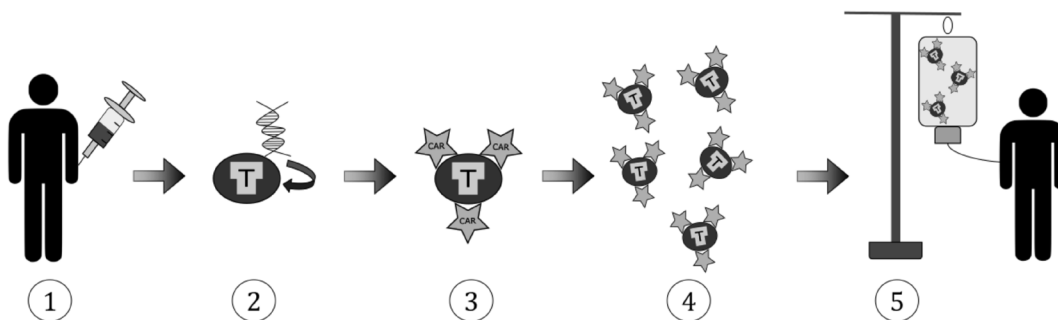
Terapia CAR-T

W terapii CAR-T limfocyty pacjenta są genetycznie modyfikowane w celu ekspresji chimerycznych receptorów antygenowych skierowanych na konkretne antygeny na powierzchni komórek nowotworowych, a następnie wstrzykiwane temu pacjentowi, celem wywołania odpowiedzi immunologicznej przeciwko komórkom nowotworowym [6]. Jedną z pierwszych terapii CAR-T zatwierdzonych przez Unię Europejską jest preparat Kymriah, zawierający substancję czynną

tisagenlecleucel. Lek ten stanowi modelowy przykład immunoterapii komórkowej, wykorzystywanej w leczeniu nowotworów, polegającej na przeprogramowaniu własnych limfocytów pacjenta w celu identyfikacji i eliminacji komórek, które mają na swojej powierzchni antygen CD19 [7]. Proces produkcji limfocytów CAR-T przedstawiono na Rycinie 1.

Własne limfocyty T pacjenta, wcześniej wyizolowane z jego krwi, są genetycznie modyfikowane w warunkach *ex vivo* przy użyciu wektora lentiwirusowego. Po modyfikacji na powierzchni limfocytu pojawia się białko – chimeryczny receptor antygenowy anti-CD19 (ang. *chimeric antigen receptor*, CAR) [3]. Zmodyfikowane limfocyty CAR-T anti-CD19 są namnażane w warunkach laboratoryjnych i w kolejnym etapie wprowadzane do krwi pacjenta. [8]. Tu rozpoznają i eliminują komórki nowotworowe, które na swojej powierzchni prezentują antygen CD19.

28.06.2018 r. Komitet ds. Terapii Zaawansowanych (ang. *Committee for Advanced Therapies*, CAT) oraz Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) Europejskiej Agencji Leków wydały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Kymriah. Lek zarejestrowano w drugiej i kolejnych liniach leczenia dzieci i dorosłych



1. Limfocyty T są izolowane z krwi pacjenta.
2. W warunkach laboratoryjnych do komórek T wprowadzany jest gen kodujący chimeryczny receptor antygenowy (CAR).
3. Na powierzchni zmodyfikowanego limfocytu T pojawia się CAR.
4. Zmodyfikowane limfocyty T są namnażane w warunkach laboratoryjnych.
5. Zmodyfikowane limfocyty T są ponownie podawane pacjentowi.

Rycina 1. Produkcja i infuzja genetycznie zmodyfikowanych limfocytów T posiadających chimeryczny receptor antygenowy (CAR)

Figure 1. Production and infusion of genetically modified T cells with a chimeric antigen receptor (CAR)

pacjentów w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) z komórek B. Lek zarejestrowano również w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotnym lub opornym na leczenie DLBCL oraz z chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), po dwóch lub większej liczbie linii terapii systemowej [3,7,9].

Produkt leczniczy Kymriah podaje się drogą dożylną w postaci jednorazowego wlewu. Infuzja komórek CAR-T poprzedzona jest chemioterapią limfodeplecyjną, która obejmuje zwykle cyklofosamid z fludarabiną i w ciągu 2 do 14 dni od jej ukończenia należy podać tisagenlecleucel. Aby zminimalizować potencjalne ostre reakcje na infuzję, zaleca się zastosowanie u pacjentów premedykacji paracetamolem i difenhydraminą, lub innym lekiem przeciwhistaminowym H₁ w czasie około 30 do 60 minut przed infuzją produktu leczniczego Kymriah [3,10,11].

Po wlewie leku pacjenci wymagają ścisłego monitorowania. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia ciężkiego przebiegu zespołu uwalniania cytokin oraz zespołu rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome*, TLS) [12].

Działania niepożądane

Charakterystycznymi działaniami niepożądanymi produktu tisagenlecleucel, które mogą bezpośrednio zagrażać życiu, są:

- o zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS);,
- o zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego

(ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) [13].

W celu opracowania kryteriów monitorowania, oceny i leczenia działań niepożądanych związanych z terapią CAR-T, powołano grupę roboczą CAR-T-Cell Therapy Associated Toxicity (CARTOX), w której skład wchodzi specjaliści z różnych dziedzin [14]. Do oceny stopnia nasilenia powikłań stosuje się najczęściej skalę zaproponowaną przez Amerykańskie Towarzystwo Transplantacji i Terapii Komórkowej (ang. *American Society for Transplantation and Cell Therapy*, ASTCT) [15]. W tabeli I przedstawiono działania niepożądane produktu leczniczego tisagenlecleucel.

Zespół uwalniania cytokin

CRS jest to stan, w którym aktywowane komórki układu immunologicznego uwalniana zwiększoną liczbę prozapalnych cytokin. Może on wystąpić do 3 tygodni po infuzji, jednak mediana czasu jego wystąpienia wynosi 3 dni, najczęściej jest obserwowany między 1 a 10 dniem po infuzji produktu tisagenlecleucel [12,7]. Gorączka powyżej 38°C jest zwykle pierwszym objawem CRS. Klinicznie może mieć różny stopień nasilenia i przebiegać zarówno pod postacią łagodnych objawów grypopodobnych, jak i zagrażających życiu objawów niewydolności wielonarządowej z gorączką sięgającą 40°C [12,14].

Nasilenie CRS można opisać za pomocą systemu stopniowania rekomendowanego przez ASTCT [16]. Model ten, wraz z objawami klinicznymi i sposobem postępowania, przedstawiono w tabeli II. CRS występuje u większości pacjentów poddanych terapii CAR-T. Niektórzy badacze uznają, że może być markerem

Tabela I. Działania niepożądane produktu leczniczego tisagenlecleucel [7,10-14,16]

Table I. Adverse effects of tisagenlecleucel [7,10-14,16]

Mechanizm	zespół uwalniania cytokin (CRS)	neurotoksyczność związana z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (ICANS)
Czas wystąpienia	1-10 dzień, mediana: 3 dzień	w ciągu 8 tygodni, mediana: 7 dzień
Objawy	wysoka gorączka - pierwszy objaw; hipotensja; hipoksja; toksyczność narządowa; dreszcze; ból mięśni i stawów; nudności, wymioty, biegunka; obfite pocenie się; wysypka; brak łaknienia; uczucie zmęczenia;	ból głowy - pierwszy objaw; utrata pamięci; encefalopatia; splątanie, majaczenie; napady drgawkowe; afazja, zaburzenia mowy

Tabela II. Ocena nasilenia, objawy i postępowanie w CRS według ASTCT [3,14,16]

Table II. Assessment of the severity, symptoms and management of CRS according to ASTCT [3,14,16]

Ocena nasilenia	CRS	
	objawy	postępowanie
stopień 1	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Hipotensja: brak Niedotlenienie: brak	Ścisłe monitorowanie Leczenie objawowe: leki przeciwbólowe, przeciwwymiotne, przeciwgorączkowe
stopień 2	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Hipotensja: niewymagająca leków wazopresyjnych Niedotlenienie: wymagające kaniuli nosowej o niskim przepływie (tlen ≤ 6 l/min)	Płynoterapia Tlenoterapia Tocilizumab 8 mg/kg <i>i.v.</i>
stopień 3	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Hipotensja: wymagająca podania leku obkurczającego naczynia krwionośne i/lub Niedotlenienie: wymagające wysokoprzepływowej tlenoterapii	Płynoterapia Tlenoterapia Tocilizumab 8 mg/kg <i>i.v.</i> Metylprednizolon 1 mg/kg <i>i.v.</i>
stopień 4	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Hipotensja: wymagająca wielu leków obkurczających naczynia krwionośne (z wyłączeniem wazopresyny) Niedotlenienie: wymagające wentylacji mechanicznej	Płynoterapia Tlenoterapia Tocilizumab 8 mg/kg <i>i.v.</i> Metylprednizolon 1 g <i>i.v.</i>

Tabela III. Czynniki ryzyka rozwoju CRS (ang. *cytokine release syndrome*) i ICANS (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*) [18]Table III. Risk factors for the development of CRS (*cytokine release syndrome*) and ICANS (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*) [18]

Toksyczność	Czynniki ryzyka
CRS	<ul style="list-style-type: none"> • znaczne obciążenie chorobą • czynniki związane z silną wczesną ekspansją komórek CAR-T (CD28 domeny kostymulujące) • wyższa dawka komórek CAR-T
ICANS	<ul style="list-style-type: none"> • znaczne obciążenie chorobą • CRS wysokiego stopnia • szczytowa ekspansja komórek CAR-T • choroba pozaszpikowa/zajęcie OUN • młodszy wiek pacjenta • wysoka dawka komórek CAR-T • istniejące wcześniej choroby neurologiczne • wczesny początek gorączki • wysokie stężenia cytokin zapalnych w ciągu 3 dni od infuzji komórek CAR-T

diagnostycznym wskazującym na potencjalnie wyższą skuteczność terapii [17]. W badaniu rejestracyjnym ZUMA-1, CRS wystąpił u 93% pacjentów, a w badaniu JULIET u 67%, w tym w stopniu 3-4 zaobserwowano u 11% badanych [16].

Wśród czynników predysponujących do rozwoju CRS można wymienić czynniki zależne od pacjenta (infekcja, stan zapalny), czynniki związane z nowotworem (rodzaj choroby, obciążenie nowotworem przed rozpoczęciem terapii) oraz czynniki związane

z konstrukcją komórki CAR-T [16]. Znaczne obciążenie chorobą w czasie infuzji CAR-T zwiększa ryzyko rozwoju ciężkiego CRS [3,18]. Czynniki ryzyka rozwoju CRS przedstawiono w tabeli III.

Cytokiny i markery zapalne, związane z cięższym przebiegiem CRS, których aktywność po infuzji wzrasta, to białko C-reaktywne (CRP), ferrytyna, interferon γ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10. Stwierdzono korelację między stężeniem CRP w surowicy a cięższym przebiegiem CRS [16,19].

Neurotoksyczność związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego

Obraz kliniczny ICANS obejmuje szerokie spektrum objawów, w tym: ból głowy, encefalopatię, utratę pamięci, zawroty głowy, senność, majaczenie, pobudzenie, śpiączkę, mioklonie, zaburzenia mowy, drgawki, rozlany obrzęk mózgu [12]. ICANS jest drugim najczęściej występującym zespołem ostrej toksyczności związanej z terapią CAR-T i był zaobserwowany u 38% pacjentów z ALL i 21% pacjentów z DLBCL [7,11]. Czynniki ryzyka wystąpienia ICANS przedstawiono szczegółowo w tabeli III. Są to m.in. znaczne obciążenie chorobą, rozwinięty CRS wysokiego stopnia i choroby neurologiczne w wywiadzie [18]. Ból głowy jest często pierwszym objawem neurotoksyczności, natomiast afazja przypisywana jest ciężkiej postaci ICANS [13].

Większość zdarzeń neurologicznych występuje w ciągu 30 dni od infuzji produktu Kymriah [7]. Mechanizm powstawania neurotoksyczności nie jest do końca poznany. ICANS może wystąpić w trakcie lub po ustąpieniu CRS. Aktywacja śródbłonna i przerwanie bariery krew-mózg odpowiadają prawdopodobnie za transport komórek CAR-T i toksyczność neurologiczną. W związku z tym u pacjentów z neurotoksycznością komórki CAR-T są znajdowane w płynie mózgowo-rdzeniowym [11]. Zaobserwowano związek między stopniem nasilenia neurotoksyczności i ciężkością objawów CRS. Ciężka postać ICANS jest związana z wysokim stężeniem CRP i IL-6 we krwi [16].

Czynniki predysponującymi do rozwoju ICANS są: stopień zaawansowania choroby oraz choroby neurologiczne w wywiadzie [12]. Zastosowanie niskich dawek lub schematy dawkowania podzielonego w niewielkim stopniu wpływają na zmniejszenie działań niepożądanych [20]. Wskazano również, że małopłytkowość przed limfodeplecją oraz intensywność schematu chemioterapii limfodeplecyjnej stanowią czynniki ryzyka rozwoju CRS i ICANS [2]. Spośród niehematologicznych działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów wymienić należy biegunkę, nudności, hipotensję i zmęczenie [10].

Powikłania infekcyjne

Czynniki predysponujące do rozwoju infekcji to obniżona odporność organizmu związana z procesem nowotworowym, wcześniejsze leczenie cytotoksyczne, cytopenia po chemioterapii limfodeplecyjnej, stosowanie GKS lub tocilizumabu, pobyt na oddziale intensywnej terapii, hipogammaglobulinemia [16].

Badania wykazały, że 80% infekcji występuje w ciągu 10 dni od infuzji komórek CAR-T. Są to głównie zakażenia łagodne lub umiarkowane. Wczesne infekcje, trwające do 30 dni, występują u około 23% pacjentów i są związane z neutropenią [16]. Obserwowane są jednak przypadki poważnych zakażeń o późnym początku, ciężkim przebiegu, w tym prowadzące do zgonu [3]. Po 3 miesiącach od podania komórek CAR-T zakażenia występują zdecydowanie rzadziej, przyjmują łagodny przebieg i zwykle nie wymagają hospitalizacji.

Toksyczności opóźnione w przebiegu terapii komórkami CAR-T: cytopenie i hipogammaglobulinemia

Cytopenie mogą występować przez kilka tygodni po infuzji [10]. Etiologia ich powstania nie jest jasna, ale prawdopodobnie jest związana z trwającą aktywnością komórek CAR-T i zakłóceniem hematopozy [11]. Zaburzenia hematologiczne mogą mieć również związek z chemioterapią limfodeplecyjną podawaną przed infuzją komórek CAR-T [8].

Hipogammalbuminemia jest działaniem niepożądanym typu opóźnionego, które zaobserwowano u 45% pacjentów z ALL i 15% pacjentów z DLBCL [7]. Badania wykazują, że manifestacja tego działania niepożądanego dodatnio koreluje z uzyskaniem pełnej odpowiedzi na zastosowane leczenie [12]. Ponadto wystąpienie powikłania może wiązać się z większą podatnością na infekcje między 30 a 90 dniem po infuzji komórek CAR-T [7,16]. Wśród innych czynników ryzyka późnych infekcji należy wymienić przedłużającą się neutropenię (22%) i obciążenie chorobą (48%) [16].

Leczenie działań niepożądanych

Leczenie toksyczności związanej z terapią CAR-T polega na postępowaniu objawowym i farmakologicznej immunosupresji za pomocą tocilizumabu i kortykosteroidów [8]. W stopniu 1 stosuje się leczenie objawowe, natomiast w stopniu 2 pacjentowi podaje się tlen i tocilizumab. Stopień 3 CRS wymaga hospitalizacji/pobytu na oddziale intensywnej terapii [16]. Szczegółowy sposób postępowania w zależności od stopnia CRS przedstawiono w tabeli II.

Tocilizumab (RoActemra), jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego lub zagrażającego życiu CRS u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku powyżej 2 lat [21]. Lek ten jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko rozpuszczalnemu i związanemu z błoną

receptorowi dla interleukiny 6 (IL-6), która uznawana jest za głównego mediatora CRS [13,20].

Tocilizumab nie łagodzi objawów neurotoksyczności, ale wykazuje skuteczność w leczeniu CRS związanego z terapią CAR-T [13]. Lek podaje się dożylnie w dawce 8 mg/kg, a dla pacjentów <30 kg – 12 mg/kg [20]. Nie należy przekraczać dawki 800 mg. Maksymalnie można zastosować 4 dawki leku, a odstęp między nimi powinien wynosić co najmniej 8 godzin [21]. Oczekuje się, że odpowiedź na leczenie powinna wystąpić w ciągu 14 dni od wystąpienia CRS i zazwyczaj wystarczające jest użycie dwóch dawek leku. Zwykle mijają 4 dni od rozpoczęcia CRS do zastosowania tocilizumabu [5].

Ostatnie doniesienia wskazują na skuteczność profilaktycznego zastosowania tocilizumabu w dawce 8 mg/kg, na godzinę przed infuzją CAR-T. Wykazano, że pozwala to uzyskać niższe wskaźniki występowania i ciężkości CRS, bez wpływu na częstotliwość i intensywność ICANS. Spośród 20 pacjentów leczonych profilaktycznie tocilizumabem, u 10 rozwinął się CRS stopnia 1 lub 2, nie zaobserwowano stopnia 3 i 4, a ICANS wystąpił u 5 pacjentów. W badaniu rejestracyjnym JULIET odnotowano występowanie wszystkich stopni CRS, w tym stopień 3 i 4 u 22% pacjentów. Te obiecujące dane sugerują możliwość złagodzenia poważnych działań niepożądanych terapii [22]. Wśród pacjentów w zaawansowanym stadium choroby odnotowano przypadki CRS odporne na leczenie tocilizumabem [20]. Stwierdzono ponadto, że stężenie IL-6 w surowicy koreluje z nasileniem CRS, a blokada IL-6 za pomocą tocilizumabu może zahamować jego przebieg [11]. Aktualnie bada się zastosowanie nowych metod leczenia CRS, takich jak: siltuksymab – przeciwciało monoklonalne anty-IL-6, anakinra – antagonist receptoru ludzkiej interleukiny-1, dazatynib – inhibitor kinazy tyrozynowej, lenzilumab – przeciwciało monoklonalne anty-GM-CSF, agoniści receptora adenyzynowego A₃, inhibitory JAK-STAT – namodenozon, piklidenosom [16].

W sytuacji, kiedy zablokowanie IL-6 jest nieskuteczne i stan chorego pogarsza się, zaleca się zastosowanie glikokortykosteroidów (GKS) ze względu na ich uogólnione, nieswoiste działanie immunosupresyjne i przez to zmniejszenie produkcji innych cytokin i chemokin [11]. Dzięki tym właściwościom GKS są skuteczne w leczeniu stanu zapalnego związanego z CRS i ICANS, ale mogą jednocześnie wpływać niekorzystnie na aktywność limfocytów T [14]. W związku

z powyższym nie są zalecane do stosowania profilaktycznego [12,13] i powinny być zarezerwowane jedynie do leczenia ciężkiego, zagrażającego życiu CRS oraz w przypadku wystąpienia obrzęku mózgu w przebiegu ICANS [13].

Badania kliniczne

Badanie JULIET (C2201) było głównym badaniem rejestracyjnym produktu tisagenlecleucel [23]. Było to otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne, przeprowadzone w 27 ośrodkach, w 10 krajach Ameryki Północnej, Europy, Australii i Azji [2,10]. W badaniu brali udział pacjenci w wieku co najmniej 18 lat, z nawracającym lub opornym na leczenie DLBCL, po dwóch lub więcej liniach leczenia (w tym z zastosowaniem rytuksymabu i antracykliny) [23]. Badani mieli nawrót choroby lub nie kwalifikowali się do autologicznego przeszczepienia [2]. Produkcja tisagenlecleucel odbywała się w Morris Plains w New Jersey i w Lipsku. W badaniu JULIET 111 pacjentów otrzymało terapię CAR-T [23]. W badaniu wykazano odsetek całkowitej remisji u pacjentów wynoszący 40%, natomiast prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji u chorych, którzy uzyskali odpowiedź, po 12 miesiącach wynosiło 83% [24,25]. Z powodu progresji choroby 3 pacjentów zmarło w ciągu 30 dni od infuzji. Badanie wykazało wysoki wskaźnik i czas trwania odpowiedzi na terapię tisagenlecleucel u intensywnie leczonych dorosłych pacjentów z opornym na leczenie DLBCL. U pacjentów z pełną odpowiedzią na leczenie, tisagenlecleucel był wykrywany do 2 lat we krwi obwodowej i do 9 miesięcy w szpiku kostnym [2,7]. Ograniczeniem badania jest jego retrospektywny charakter i niewielka grupa badanych [1]. Brak grupy kontrolnej uniemożliwia przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej leku Kymriah względem terapii alternatywnej [10].

Drugim badaniem klinicznym, poprzedzającym zarejestrowanie produktu tisagenlecleucel, było badanie ELIANA (B2202), które obejmowało dzieci i młodych dorosłych (do 25 r.ż.) z nawracającą lub oporną na leczenie ALL [20].

Dotychczasowe doświadczenia z zastosowania tisagenlecleucelu potwierdzają wysoki odsetek remisji całkowitych uzyskiwany u pacjentów z opornym na leczenie DLBCL, ale pokazują również, że unikalny profil toksyczności wymaga intensywnego monitorowania pacjentów [14].

Dyskusja i wnioski

Z uwagi na coraz szersze wykorzystanie nowych rodzajów immunoterapii w różnych dziedzinach medycyny, poznanie ich unikalnego profilu bezpieczeństwa oraz prawidłowe postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych stanowi duże wyzwanie dla lekarzy, którzy stosują te metody w codziennej praktyce. Modyfikacja genetyczna i komórkowy charakter terapii z wykorzystaniem leku tisagenlecleucel stwarzają dodatkowy obszar oceny bezpieczeństwa, który nie występuje przy stosowaniu konwencjonalnych metod leczenia [9]. Systematyczne monitorowanie oraz nadzór nad bezpieczeństwem terapii pozwalają na zdobywanie nowej wiedzy i wyciąganie wniosków, które stanowią podstawę do stworzenia wytycznych na temat prowadzenia immunoterapii. W dotychczasowej praktyce klinicznej nie pojawiły się doniesienia o nowych działaniach niepożądanych, a rodzaj i częstość dotychczas raportowanych są zgodne z tymi, które opisano w badaniach rejestracyjnych [8]. Choć krótkoterminowa skuteczność terapii CAR-T wydaje się być obiecująca, to jej odległe wyniki wymagają dłuższej obserwacji klinicznej prowadzonej na większych grupach pacjentów [7,15].

Przeprowadzono retrospektywne badanie obserwacyjne na podstawie zgłoszeń działań niepożądanych dotyczących leków aksykabtagen cyloleucel i tisagenlecleucel na podstawie baz danych w Unii Europejskiej (EudraVigilance) i w USA (FAERS). Celem była ocena wszystkich zdarzeń niepożądanych w rzeczywistych warunkach klinicznych [8]. Aksykabtagen cyloleucel (Yescarta), to kolejna terapia CAR-T wskazana w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL i pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego [26]. W badaniu nie ujawniono nowych działań niepożądanych, a CRS był najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądany dla obydwu leków. Pięć najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych dla leku tisagenlecleucel to CRS (8,6%), gorączka (5,6%), hipotensja (3,1%), neurotoksyczność (2,7%) i progresja nowotworu (2,3%). Z kolei pięć najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych dla terapii opartej na aksykabtagen cyloleucel, to CRS (18,8%), neurotoksyczność (9,3%), gorączka (7,1%), encefalopatia (3,6%) i hipotensja (2,8%). Dla tego leku stwierdzono wyższe występowanie CRS [8].

Jednym z kierunków przyszłych badań powinno być określenie, czy i w jaki sposób obecnie stosowane

leczenie tocilizumabem i GKS wpływa na skuteczność terapii CAR-T. Takie badania mogą również być pomocne w identyfikacji biomarkerów opóźnionej toksyczności i przyczynić się do poprawy bezpieczeństwa leczenia przy pomocy terapii komórkowej [14]. Potrzeba dalszych prac w celu znalezienia skuteczniejszych terapii niż GKS, które nie zagrażałyby trwałości limfocytów [13]. Kierunkami rozwoju są również:

- o poszukiwanie terapii genowych o bardziej korzystnym profilu bezpieczeństwa
- o możliwości podjęcia działań profilaktycznych pozwalających na zminimalizowanie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych [7].

Projektowanie innowacyjnych terapii komórkowych być może pozwoli na kontrolę ich aktywności oraz wpłynie na profil bezpieczeństwa [11]. Inhibicja IL-6 jest kluczowym czynnikiem w leczeniu CRS, jednakże ingerencja w szlaki uwalniające IL-6 może okazać się w przyszłości bardziej wartościową strategią [13].

Perspektywy

Jak wykazano powyżej, powszechne zastosowanie terapii CAR-T ograniczone jest przez jej potencjalnie zagrażającą życiu toksyczność. Trwają szeroko zakrojone badania nad zapewnieniem mechanizmów kontroli nadmiernej aktywacji układu immunologicznego spowodowanego przetaczaniem komórek CAR-T. Zaprojektowano trzy główne metody do kontrolowania komórek CAR-T do których należą: kontrola pasywna, kontrola indukowana i kontrola autonomiczna [27].

Terapia CAR-T wiąże się z wysokimi kosztami, które wynikają z zaawansowanego technologicznie, wieloetapowego procesu wytwarzania leku, odbywającego się w wyspecjalizowanych placówkach, spełniających standardy GMP oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu i ścisłego monitorowania pacjentów po infuzji w wykwalifikowanym ośrodku [24,25]. Jest to jednak terapia jednorazowa i nie wymaga długotrwałych pobytów w szpitalu.

Od terapii CAR-T z wykorzystaniem produktu tisagenlecleucel oczekuje się długotrwałej remisji. Badania kliniczne wykazują, że terapia wpływa na poprawę stanu pacjenta, a powikłania poddają się leczeniu. Coraz więcej badań sugeruje ponadto, że duże znaczenie dla wyników odległych ma stopień zaawansowania choroby oraz czas, jaki upływa od podjęcia decyzji o włączeniu leczenia do rozpoczęcia terapii [25].

Podsumowanie

Terapia CAR-T z wykorzystaniem leku tisagenlecleucel umożliwia wywołanie trwałych remisji i jest wysoce skuteczna w leczeniu wybranej grupy chorych z DLBCL. Leczenie to wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, które w większości przypadków są odwracalne i poddają się leczeniu przy pomocy dostępnych leków. Dalszych obserwacji wymaga unikalny profil toksyczności tej terapii (CRS/ICANS). Kryteria włączenia pacjentów do leczenia, organizacja procesu opieki nad pacjentem i technologia wytwarzania leku stanowią w dalszym ciągu wyzwania, których sprostanie pozwoli w przyszłości na lepsze wykorzystanie tej obiecującej terapii.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Alicja Gawel

Apteka Szpitalna Centrum Onkologii

im. prof. F. Łukaszczyka

ul. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz

☎ (+48 52) 374 34 87

✉ allicja.gawel@gmail.com

Piśmiennictwo/References

- Garcia-Recio M, Wudhikarn K, Pennisi M, et al. The International Prognostic Index Is Associated with Outcomes in Diffuse Large B Cell Lymphoma after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(3):233-40.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380(1):45-56.
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kamirah-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 11.02.2022).
- Warzocha K. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Gdańsk: Wydawnictwo Via Medica; 2013. ss. 411-38.
- Maziarz RT, Schuster SJ, Romanov VV, et al. Grading of neurological toxicity in patients treated with tisagenlecleucel in the JULIET trial. *Blood Adv.* 2020;4(7):1440-7.
- Almásbak H, Aarvak T, Vemuri MC. CAR T Cell Therapy: A Game Changer in Cancer Treatment. *J Immunol Res.* 2016;5474602.
- Ali S, Kjekén R, Niederlaender C, et al. The European medicines agency review of Kymriah (Tisagenlecleucel) for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia and diffuse large B-cell lymphoma. *Oncologist.* 2020;25(2):e321.
- Bonaldo G, Montanaro N, Motola D. Safety profile of chimeric antigen receptor T-cell immunotherapies (CAR-T) in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(8):1225-34.
- O’Leary MC, Lu X, Huang Y, et al. FDA approval summary: tisagenlecleucel for treatment of patients with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2019;25(4):1142-6.
- Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2545-54.
- Neelapu SS. Managing the toxicities of car T-cell therapy. *Hematol Oncol.* 2019;37:48-52.
- Yáñez L, Sánchez-Escamilla M, Perales MA. CAR T cell toxicity: current management and future directions. *Hemasphere.* 2019;3(2).
- Kotch C, Barrett D, Teachey DT. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(8):813-22.
- Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy—assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(1):47.
- Pennisi M, Jain T, Santomaso BD, et al. Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: application of the ASTCT grading system and implications for management. *Blood Adv.* 2020;4(4):676-86.
- Gil L, Łojko-Dankowska A, Matuszak M, et al. CAR-T cell therapy—toxicity and its management. *Acta Haematol Pol.* 2020;51(1):6-10.
- <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/breyanzi-lisocabtagene-maraleucel> (data dostępu: 10.10.2022).
- Baumeister SH, Mohan GS, Elhaddad A, et al. Cytokine Release Syndrome and Associated Acute Toxicities in Pediatric Patients Undergoing Immune Effector Cell Therapy or Hematopoietic Cell Transplantation. *Front Oncol.* 2022;12:841117.
- Karwicka K, Wawer J, Czabak O, et al. Innovative CAR T-cell therapy in the treatment of haematological malignancies: selected genetic and immunological aspects. *HCP.* 2022;11(3):166-82.
- Le RQ, Li L, Yuan W, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist.* 2018;23(8):943.

21. https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/roactemra_koncentrat.pdf (data dostępu: 12.10.2022).
22. Caimi PF, Pacheco Sanchez G, Sharma A, et al. Prophylactic tocilizumab prior to anti-CD19 CAR-T cell therapy for non-Hodgkin lymphoma. *Front Immunol.* 2021;12:745320.
23. Schuster SJ, Maziarz RT, Rusch S, et al. Grading and management of cytokine release syndrome in patients treated with tisagenlecleucel in the JULIET trial. *Blood Adv.* 2020;4(7):1432-9.
24. Sun LL. Anti-CD20/CD3 T cell-dependent bispecific antibody for the treatment of B cell malignancies. *Sci Transl Med.* 2015;7:287.
25. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(7):629-39.
26. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.12.2022).
27. Brandt LJ, Barnkob MB, Michaels YS, et al. Emerging approaches for regulation and control of CAR T cells: a mini review. *Front Immunol.* 2020;11:326.