



AKADÉMIAI KIADÓ

CAR-T-sejtes kezelések a hematológiai betegségekben

Gergely Lajos* 

Hematológiai Tanszék, Belgyógyászati Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, Magyarország

Beérkezett: 2022. november 20. – Elfogadva: 2023. január 9.

Hematológia-
Transzfuziológia

55 (2022) 4, 164–170

DOI:

[10.1556/2068.2023.00158](https://doi.org/10.1556/2068.2023.00158)

© 2023 Szerző(k)

A CAR-T-kezelések az utóbbi tíz évben berobbantak a malignus hematológiai betegek kezelésébe. Eddig nem kezelhető betegek ismét esélyt kapnak a túlélésre és akár gyógyulásra is. Jelenleg klinikai alkalmazásban a 2. generációs autológ CAR-T-kezelések vannak. A tisagenlecleucel első klinikai alkalmazása 2012-ben történt, azóta robbanásszerűen megnőtt az elérhető szerek palettája. Ma már a tisa-cel, liso-cel, axi-cel, KTE-X19, cilta-cel, ide-cel alkalmazható különböző betegségekben, mint az akut limfoblasztos leukémia, diffúz nagy B-sejtes limfóma, myeloma multiplex, köpenysejtes limfóma, follikuláris limfóma, krónikus limfocitás leukémia. Az összefoglalóban a szerző ismerteti a CAR-T-sejtes kezelés alapjait, és röviden bemutatja az egyes kezelések klinikai alkalmazhatóságát megalapozó vizsgálatokat.

ÖSSZEFOGLALÓ
KÖZLEMÉNY



KULCSSZAVAK

CAR-T, immunterápia, ALL, DLBCL, Myeloma, follicular lymphoma

CAR-T cell treatments in hematological diseases

CAR-T cell therapies have revolutionized the treatment of malignant hematological diseases during the past 10 years. Patients having refractory disease have gained a new hope for longer life or possible cure. Nowadays second generation autologous CAR-T therapies are widely used in routine clinical practice. Incept the first administration of tisagenlecleucel in 2012, the available therapies and patients treated have exponentially expanded. Several products are in clinical use: tisa-cel, liso-cel, axi-cel, KTE-X19, cilta-cel, ide-cel can be used in several diseases, like acute lymphoblastic leukemia, diffuse large B-cell lymphoma, myeloma, mantle cell lymphoma, follicular lymphoma, chronic lymphocytic leukemia. The author explains the basics of CAR-T cell therapy, and summarizes the results of clinical trials resulting in the clinical use of each available product.

KEYWORDS

CAR-T, immune-therapy, ALL, DLBCL, myeloma, follicular lymphoma

Az onkohematológiai betegségek kezelésében az immunterápia egy nagyon jelentős, új fejezetet jelent. A szerző ezen terápiák közül a kiméraasszociált receptor T-sejtes kezelések alapjait és jelenlegi eredményeit ismerteti.

Az immunterápiák az utóbbi 25 évben nagyon jelentős szerepet kaptak a malignus hematológiai betegségek kezelésében. A diffúz nagy B-sejtes limfóma és follikuláris limfóma kezelésében az R-CHOP-hoz adott anti-CD20 (rituximab) a túlélési eredményeket jelentősen javította. Ugyanebben az időben Levy és munkatársai nagyon ígéretes vakcinációs eredményekről számoltak be, melyek azonban – bár nagyon hatásosak voltak – nem tudtak a klinikumba betörni. Az immunellenőrzőpont-gátlók (PD1, PD-L1) hatásossága sok esetben rávilágított a T-sejtek szerepére és a betegben jelen levő funkcionális immunválasz meglétére. Mindezen eredmények számos fontos információval szolgáltak a klinikusoknak. Megtanultuk, hogy a betegeknél rendelkezésre áll a daganatsejteket legyőzni képes saját immunrendszer, csak azt megfelelő módon segíteni kell. Igazolódott, hogy a daganatsejtek elleni hatásban a T-sejteknek van nagyon fontos szerepük, melyet az antitestek képesek segíteni.

*Levelezési cím/Corr. address:
Dr. Gergely Lajos, 4032 Debrecen,
Nagyerdei krt. 98.
E-mail: lgergely@med.unideb.hu

 AKJournals

A SEJTES ORGANELLUMOK ELLENI ADOPTÍV IMMUNRENDSZER AKTIVÁCIÓJA

A szervezet megfelelő működéséhez az immunrendszer feltétlenül szükséges, de megfelelő egyensúly szükséges az autoimmunitás és a külső tényezők közötti immunválasz között. Ezen szempontok miatt az adoptív immunrendszer szabályozása, aktivációja rendkívül komplex, többlépcsős folyamatot igényel. Sejttes organellumok ellen elsősorban a T- és NK- sejtek képesek megfelelő hatással fellépni. Míg a T-sejtek elsősorban a saját sejtekre jellemző mintázat mellett megjelenő kóros felszíni molekulák (pl. vírusfertőzés) esetén hatásosak, az NK-sejtek szélesebb körben képesek támadni, és nem igényelnek saját antigénjelenlétet a sejten, ami több daganatsejt elleni immunválasz esetében nagyon fontos.

A T-sejtek aktivációja során első lépésben a szervezetbe jutott idegen anyagot a dendritikus sejteknek kell megtalálni és feldolgozni. A feldolgozás során a targetre jellemző peptid-szekvenciákat mutatnak be a T-sejteknek a nyirokrendszerben. Ez a bemutatás számos costimulatorikus szignál (OX40L-OX40, CD80 vagy CD86-CD28, MHC I-II-CD4 -8, 4-1BB-4-1BB-L, peptid-CD3) mellett megfelelő mikrokozonyezetet (IL12) is igényel. Pusztán a mikrokozonyezet megváltozása, IL10 és TGF-beta jelenléte már megváltoztatja az immunválaszt, és a dendritikus sejtek tolerogén (tanító) szignált közvetítenek a T-sejtek felé, ami elsősorban perifériás regulatorikus T-sejtek képződéséhez vezet. Nem megfelelő OX40-kostimuláció és IL12 hiánya esetén pedig a dendritikus sejtek gyulladásoos aktivációs jelt továbbítanak, ami elsősorban CD4 (Th2) sejtés válasz irányába fogja az immunválaszt aktiválni. Ezek nemkívánatos események, mivel a daganat elleni hatásos immunválaszt elsősorban a Th1 CD4-sejtek és a Tc1 CD8-sejtek képesek megfelelően közvetíteni.

A megfelelően aktivált T-sejtek „megtámadják” a targetsejtet, de ez a reakció is számos támogató szignált igényel. A megfelelő mikrokozonyezet mellett több gátló mechanizmus képes a folyamatot hátráltatni, ilyenek a Th17-sejtek, lokális Treg-sejtek, a mikrokozonyezeti adenzonin, mely paralizálja a T-sejteket, a targetsejtek apoptózis rezisztenciája (bcl-2-bax tengely). Látható, hogy a T-sejt-aktiváció egy nagyon bonyolult, igen finoman, több lépcsőben szabályozott mechanizmus, melyet a daganatsejtek sok esetben hatásosan ki tudnak kerülni. Fontos, hogy a targetsejtek megfelelő molekulák sejtfelszíni expressziójával (PD-L1, CD47) minden egyéb feltétel teljesülése esetén is képesek azt közvetíteni a T-sejt felé, hogy ne támadjon.

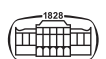
KIMÉRAASSZOCIÁLT T-SEJTEK (CAR-T)

A fent vázolt bonyolult T-sejt-aktivációs folyamatot részben kikerülve lehetőség van a T-sejtek „tanítására” és antigénspecifitásuk programozására. A CAR-T-sejtekkel már az 1980-as évek óta folynak kísérletek, de klinikai alkalmazásuk 2012 után terjedt el robbanásszerűen.

A CAR-T-sejtek előállításán során in vitro géneeditálás során megváltoztatják a T-sejt-receptor molekulát, megtanítva a sejtet a kívánt target elleni immunválasz kiváltására. Az első generációs CAR-T-sejtek esetén a T-sejt-receptor (TCR) antigénkötő helyét megváltoztatva megfelelő specifitású T-sejteket lehet előállítani. A 2. generációs CAR-T-sejtek esetén a receptor intracelluláris jelátvivő része is módosításra került, és a TCR zeta-lánc mellé egy másik costimulatorikus molekula intracelluláris jelátvivő részét is beillesztik (4-1BB vagy CD28), ezáltal a receptor kötődése a sejtben két szignált indukál. Ez a T-sejt már nem igényel további costimulatorikus jelet a hatás kifejtéséhez, de a fent említett gátló hatások még mindig képesek működését negatívan befolyásolni. Ma a klinikai alkalmazásban ezen 2. generációs CAR-T-sejtek vannak. A 3. generációs CAR-T-sejtek esetén már dupla intracelluláris costimulatorikus domén kerül beépítésre, jelentősen fokozva ezzel a sejték gazdaszervezeten belüli perzisztálását, expanzióját is. A 4. generációs CAR-T-sejtek esetén egy 4. gészszakasz is beillesztésre kerül, mely vagy a mikrokozonyezeti citokintermelést képes pozitívan befolyásolni, vagy olyan molekulát termel, mely képes megkötni a gátló hatású cytokineket, ezeket néha szokták „armored CAR-T” sejteknek is nevezni. Ezen géneeditálási folyamatokat ma elsősorban modifikált – önállóan fertőzésre nem alkalmas – retrovírusok segítségével végzik megfelelő gyártó laboratóriumokban, szigorúan kontrollált körülmények között.

A CAR-T-sejteket ma a legtöbb esetben a beteg saját T-sejtjeiből állítják elő (autológ CAR-T-sejtek). Ez a folyamat időigényes, minimum 14 napos folyamat, de sok esetben akár 18–25 napot is igénybe vehet. (A kezdeti tanulmányokban még 56 nap volt!) Az előállítás igényli, hogy megfelelő számú és funkciójú T-sejtet tudjunk a betegtől aferezissel gyűjteni. Ez a tény és a várakozási idő több betegség esetén megnehezíti az alkalmazást, agresszívebb betegségek esetén áthidaló kezelése (kemo-vagy sugárterápiára) is szükség lehet az alkalmazás előtt. Ezt lehetne áthidalni „off the shelf” allogén CAR-T-sejtekkel, melyeket egészséges donorból tudnak előállítani, csak itt szükséges a donor specifikus HLA-molekulák eltávolítása. Ez ma már kivitelezhető a CRISP/Cas9 géneeditálási rendszer segítségével. Az allo-CAR-T-kezelésekkel ma már több előrehaladott klinikai fázisú vizsgálat folyik, alkalmazásuk várhatóan terjedni fog. Ugyancsak fontos irányvonal az allo-CAR-NK-sejtek alkalmazása, kihasználva azt a tényt, hogy az NK-sejtek effektorhatása nem igényel HLA-restrikciót, és sok esetben sokkal jobban képesek a daganatos sejtek mikrokozonyezetébe bejutni, ott hatást kifejteni. A CAR-NK-kezelések száma várhatóan szintén nagyon jelentősen nőni fog a közeljövőben.

Jelen összefoglalóban a szerző elsősorban az autológ (2. generációs) CAR-T-sejtés kezeléseek eredményeit és alkalmazhatóságát igyekezett összefoglalni, csak említve az egyéb lehetőségeket. A szerző a teljesség igénye nélkül azon klinikai vizsgálatok eredményeit mutatja be, melyek a kezelés egyes betegcsoportokban a CAR-T-kezelés alkalmazását alapozták meg.



AUTOLÓG CAR-T-SEJTEK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS A KEZELÉS RÖVID ISMERTETÉSE

A CAR-T-sejtes kezelés első lépése, hogy azonosítsuk azt a beteget, akinél szükséges lehet CAR-T-kezelés. Ezt követően referálni kell CAR-T-kezelést végző centrumba. A centrum a beteget megvizsgálva jóváhagyja a CAR-T-kezelést. Ezt követően a megfelelő engedélyek megléte esetén a CAR-T-gyártó cég felé kell jelezni a kezelést, aki besorolja a gyártóhelyen a CAR-T-előállítás, és közli, hogy mikor tudja fogadni a sejteket. Ezt követően a betegről aferezissal limfocitákat gyűjt a centrum. Ezeket feldolgozva lefagyasztja $-180\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra, és így kerülnek kiküldésre. Vannak olyan CAR-T-kezelések, ahol a friss leukaferezátumot $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tárolva fogadják a gyártóhely. Itt fontos megjegyezni, hogy a maximumidő, amit jelentős minőségromlás nélkül képes $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on elviselni a termék, az 72 óra, de törekedni kell a 48 órán belüli feldolgozásra.

A gyártóhelyen a terméket előkészítik a manipulációra, és vírusvektorba (retrovírus) intergált CAR-génzakasszal transzfektálják a limfocitákat. A felhasznált vírus is génmódosított, nem képes önállóan szaporodásra, így annak a veszélye, hogy bármi problémát tudjon okozni, nagyon csekély. Ezt követően a terméket vírusmentesítik, és citokintól jelenlétében a sejteket expandálják. Ezt követően a termék ismét fagyasztásra és tárolásra kerül.

A CAR-T-sejtes kezelést végző hely közben a beteget igyekszik stabilizálni, sok esetben ún áthidaló („bridging”) kezelés is szükséges, hogy a daganat növekedését gátolják. Meghatározzák a CAR-T-sejtes kezelés időpontját, amit kommunikálnak a gyártóhellyel, aki ez alapján megszervezi a termék pontos időre való visszazállítását a kezelőhelyre.

A CAR-T-sejtes kezelés előtt fontos, hogy a betegek egy kemoterápiás kezeléssel előkészítsék a CAR-T-sejtek befogadására. Elsősorban Fludarabin +/- ciklofoszfamid kerül alkalmazásra mint egy kondicionáló kezelés.

A CAR-T-sejteket felolvasztás után azonnal beadják a betegnek steril körülmények között, hasonlóan az autológ őssejt-transzplantációnál használt körülményekhez. Ezt követően a beteg követése, megfigyelése nagyon fontos. A beadást követő 2–10 napok között jelentkezhetnek a potenciálisan súlyos mellékhatások, ami vagy citokin release szindróma (CRS) vagy esetleg a kissé később jelentkező immun effektor sejt mediált neurotoxicitás (ICANS). Ezen túlmenően szinte minden esetben kialakul súlyos neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, és természetesen infekciók megjelenésével is számolni kell. A CRS kezelésében a szteroidon túl nagyon fontos a korai IL-6-gátló tocilizumab alkalmazása, mely képes a folyamatot kontrollálni, és a beteg nem kerül súlyos állapotba, mely intenzív ellátást, lélegeztetést is igényelhet. Az ICANS legtöbbször a CRS-t követően jelentkezik, diverz neurológiai tünetek láthatóak. Kezelésére egyedül a kortikoszteroidok alkalmazásával van lehetőség, lassan javul.

A CAR-T-sejtek hatása általában három-négy héten belül kialakul, tehát azon betegek, ahol hatásos a kezelés, nagyon gyorsan láthatóan reagálnak a kezelésre. Egyénenként változó, hogy a CAR-T-sejtek meddig perzisztálnak, meddig

mutathatók ki a szervezetben. Igazolható, hogy a rövid ideig perzisztáló CAR-T-sejtes kezelés sok esetben csak átmeneti hatású, a betegség visszatér. A hosszú CAR-T-perzisztálás, jó betegségkontrollt – akár gyógyulást – képes elérni, de tartós hatása miatt mellékhatások is vannak. A ma használt B-sejt- (anti-CD19) ellenes CAR-T-kezelések esetén több esetben iatrogén CVID (közönséges kevert immunhiány) alakulhat ki, és a beteg tartósan profilaktikus intravénás immunoglobulin szubsztitúcióra szorulhat.

Fontos felhívni a figyelmet arra, ami az aktív immunterápiák esetében sok esetben megfigyelhető, hogy a kezelés hatása a minden vagy semmi elven alapul. Ez azt jelenti, hogy azon betegek, akik nagyon jó korai választ mutatnak, jó eséllyel tartósan jól fognak reagálni a kezelésre, viszonylag kevés relapszus fog kialakulni, aminek a hátterében targetvesztés áll legtöbbször. Ugyanakkor azon betegek, akikben kezdetben alig látható hatás, valószínűleg olyan lokális mikro környezeti hatások, gátló molekulák konstellációját viselik, mely a kezelést képes gátolni, bennük valószínűleg nem lesz olyan hatásos a CAR-T-kezelés, és kezdeti korai részleges reagálás után betegségük vissza fog térni.

Fontos megjegyezni, hogy mivel a CAR-T-sejteket a beteg saját limfocitáiból állítják elő, néha előfordul, hogy nem sikerül elegendő számú vagy elegendő megfelelő funkcióval bíró T-limfocitát szeparálni, így a CAR-T előállítás nem minden esetben lehetséges. Ezt megelőzendő, már egyes nagy CAR-T-centrumokban bizonyos betegségek jelentkezése esetén a betegről még a kezdeti kezelés előtt gyűjtenek és fagyasztanak T-sejteket, ezáltal ha szükséges CAR-T-kezelés, lesz jó funkcionális képességű, kemoterápiával még nem találkozott T-sejt.

CAR-T-KEZELÉS EGYES BETEGSÉGEKEN

Akut limfoblasztos leukémia (ALL)

A CAR-T-sejtes kezelés első sikeres alkalmazása refrakter B-ALL-ben szenvedő gyermekeken történt. A Pennsylvanai Egyetem Gyermekklinikáján 2012 áprilisban egy refrakter B-ALL-ben szenvedő gyermeket kezeltek CTL-019-cel (tisagenlecleucel, tisa-cel). Egy hónappal később végzett csontvelővizsgálat 2012 májusában MRD-negatív CR-t igazolt. Ez a gyermek, aki azóta felnőtt, máig remisszióban van. 2014-ben publikálták az első eredményeket, r/r B-ALL esetén 30 betegből 27-ben értek el CR-t, és 19 beteg tartósan remisszióban maradt. [1] A törzskönyvezést is eredményező másik klinikai vizsgálatban 75 beteget kezeltek, 81%-os volt a remissziós ráta 3 hónapnál, és minden reagáló beteg MRD-negatív CR-be került. Az eseménymentes túlélés 6 hónapnál 73% és 12 hónapnál 50% volt, ami rendkívül jó eredmény ebben a csoportban [2, 3]. Az ENSIGN és ELIANA Fázis I-II egykarú klinikai vizsgálatok vezettek a gyógyszer törzskönyvezéséhez a 25 év alatti fiatal r/r B-ALL kezelésében.

A felnőttkori r/r B-ALL kezelésében a KTE-X19 (brexucabtagene autoleucel) CAR-T-sejtet a ZUMA-3 vizsgálatban tesztelték. 71 beválasztott betegből 65 esetben tudtak autológ T-limfocitákat nyerni, és 55 beteg (77%)



kapta meg a kezelést. A 16,4 hónapos követés idő alatt a kezelt betegek 71% volt tartósan komplett remisszióban. Az összes beteget vizsgálva a medián relapszusmentes túlélés 11,6 hónap volt, de a reagáló betegeket külön vizsgálva az eredmények jóval kedvezőbbek. A vizsgálatban 10 beteg kapott konszolidáló allogén őssejtátültetést is [4]. A vizsgálati eredmények alapján a gyógyszer a felnőttkori r/r B-ALL kezelésében törzskönyvezésre kerül.

Mindezen eredmények nagyon biztatóak, kérdéses még, hogy kinél szükséges allogén őssejtátültetés végzése a sikeres beavatkozás után. Folyamatban vannak vizsgálatok, melyek a CAR-T-sejtes kezelés korai alkalmazását vizsgálják, és akár kemoterápia nélküli gyógyulást is hozhatnak B-ALL-ben. Ugyancsak folyamatban vannak a relapszus okaként sok esetben azonosított targetvesztést részben megkerülő kettős target elleni (CD19 és CD22) szekvenciálisan alkalmazott vagy kettős targetet felismerő CAR-T-kezelések. Ezek előzetes eredményei nagyon biztatóak.

Diffúz nagy-B sejtes limfóma (DLBCL)

Máig a világon a legtöbb CAR-T-kezelést ezen betegekben végezték el, melynek oka a betegek nagy száma mellett, hogy a betegség kezelésében továbbra is jelentős „unmet medical need” van, hiszen az első vonalra nem jól reagáló esetek salvage kezelési eredményei még mindig jelentősen javíthatóak lennének, a betegek jelentős része meghal. A myeloma multiplex után ez az indikáció jelenti a legtöbb potenciálisan CAR-T-kezelést kapható betegeket. A CAR-T-target legtöbb esetben a CD19 felszíni antigén, de vannak klinikai vizsgálatok a CD20 és CD22 ellenes kezelésekkel is.

A másodvonalis salvage kezelésre refrakter DLBCL esetek 3. vonali kezelésében három különböző CAR-T-kezelés van törzskönyveztve. Az első sikeres törzskönyvezés a tisa-cel (CD19xCD3zeta+CD28) kezelés eredményei alapján történt. A JULIET vizsgálatban 238 szűrt betegből 165 került beválasztásra, és 111 beteg kapta meg a CAR-T-kezelést medián 54 nappal a beválasztás után. A betegek 52%-a reagált a kezelésre, 40% CR alakult ki. A válaszoló betegeknél a relapszus mentes 1 éves túlélési valószínűség 65% volt. CRS 22%-ban és neurológiai esemény (ICANS) 12%-ban volt. Cytopeniák az esetek 38%-ban alakultak ki [5]. Ezek az eredmények lényegesen jobbak, mint az addig elérhető salvage immunkemoterápiás kezelésekkel kapott remissziókat.

Az axicabtagene ciloleucel -t (axi-cel) (CD19xCD3zeta+4-1BB) a ZUMA-1 klinikai vizsgálatban tesztelték. A beválasztott 111 betegből 101 beteg kapta meg a kezelést medián 17 nappal az aferezis után. A betegek 82%-a reagált a kezelésre, 54% került komplett remisszióba. 15 hónappal a kezelés után a betegek 42%-ban volt tartós válasz, ebből 40% CR. Grade 3 vagy súlyosabb neutropenia a betegek 78%-ban, anaemia 43%-ban és thrombocytopenia 38%-ban fordult elő. CRS 13%-ban és ICANS 28%-ban volt igazolható [6].

A lisocabtagene maraleucel (liso-cel) (CD19xCD3zeta+4-1BB) a TRANSCEND NHL 001 vizsgálatban alkalmazták DLBCL 3. vonalban. 344 leukaferezizált betegből 269 esetben alkalmazták a kezelést medián 24 nappal a leukaferezis után,

és a betegek 73%-a reagált, ebből 53% esetén alakult ki CR. A betegek 60%-ában alakult ki Grade 3 vagy annál súlyosabb neutropenia, 37%-ban anaemia és 27%-ban thrombocytopenia. CRS 2%-ban és ICANS 6%-ban fordult elő [7].

Ezen három vizsgálat megalapozta a CAR-T-kezelések helyét a r/r DLBCL kezelésében, ugyanakkor ha vizsgáljuk a kezelt betegek arányát az „intent to treat” populációhoz viszonyítva, látható, hogy kritikusan fontos az aferezistól a kezelésig eltelt idő. Túl sok idő nem elfogadható, mivel a betegség progressziója miatt a hosszú várakozási idő miatt sok beteg kiesett különösen a JULIET vizsgálatban [5].

A 3. vonalban alkalmazott sikeres CAR-T-kezelési eredmények alapján 2. vonalbeli alkalmazást is vizsgálták, és itt is elfogadásra került a liso-cel és axi-cel. A tisa-cel eredményei nem lettek jobbák a kontrollkarhoz képest, de itt fontos, hogy ebben a vizsgálatban a kezelés 50 nappal a beválasztás után történt, ami jelentős idő ezen betegpopulációban, és valószínűleg ez eredményezte azt, hogy nem lettek jobbák az eredmények az azonnal alkalmazható salvage immunkemoterápiához képest [8].

A ZUMA-7 vizsgálatban 180 axi-cellel kezelt beteg adatait hasonlították 179 salvage immunkemoterápiát kapó beteg adataival. Az axi-cel-csoportban a betegek 83%-a reagált kezelésre a kontrollkaron elért 50%-hoz képest. A medián eseménymentes túlélés 8,3 hónap volt axi-cel esetén, míg a kontrollkaron csak 2 hónap volt. A prognosztizált 2 éves túlélés axi-cel esetén 62%, míg standard kezelés esetén 51% volt. A grade 3 vagy súlyosabb mellékhatások aránya 91%-ban volt az axi-cel-kezelés esetén szemben 83%-al a kontrollkaron. CRS 6%-ban és ICANS 21%-ban fordult elő [9].

A TRANSFORM vizsgálatban primer refrakter DLBCL 2. vonali kezelésében vizsgálták a liso-cel alkalmazását. 232 beválasztott betegből 184 lett randomizálva 1:1 arányban liso-cel- vagy standard salvage kezelésre. A válaszarány a liso-cel-csoportban 86% volt, ebből 66% CR, míg a kontrollkaron 48%, ebből 39% CR. A medián progressziómentes túlélés a liso-cel-kezelés esetén 14,8 hónap, míg standard kezelés esetén 5,7 hónap volt. Grade 3 vagy súlyosabb AE a liso-cel-csoportban 92%-ban, míg standard salvage esetén 87%-ban fordult elő, de súlyos kezelést igénylő SAE már több volt a standard salvage kezelést kapó csoportban (43% vs. 34%). A betegek 49%-ban alakult ki enyhe CRS, de csak 3%-ban volt ez súlyos. Súlyos ICANS nem fordult elő [10].

A pilotvizsgálatban transzplantációra nem alkalmas refrakter DLBCL-betegek 2. vonali kezelésében vizsgálták a liso-cel alkalmazását. 74 beválasztott betegből 62 esetben volt sikeres leukapheresis, 61 beteg volt értékelhető. A betegek medián életkora 70 év volt, 78 éves volt a legidősebb beteg. A kezeléssel a betegek 80%-ában értek el választ, és 54%-ban CR alakult ki. A válaszadó betegek medián válaszüzértartama 12,09 hónap. A CR-t elérő beteg esetén a medián PFS 22,6 hónapra becsülhető, és a medián teljes túlélés nem számítható a kedvező túlélés miatt. 36%-ban volt enyhe CRS, de csak 2%-ban volt súlyos CRS igazolható. 11%-ban volt ICANS, ebből 3% volt csak súlyos [11].

A vizsgálatokban látható, hogy a komplett remisszió elérése esetén a betegek progressziómentes és teljes túlélési eredményei nagyon kedvezőek. Ugyanakkor a válasz



viszonylag hamar alakul ki, de vannak betegek, akiknél csak részleges válasz van. Ezen betegcsoport egy része még lassan képes komplett választ adni, de ez előre nem prognosztizálható. Itt vannak folyamatban vizsgálatok ismételt CAR-T-kezeléssel vagy más target elleni CAR-T-kezeléssel is. A ma rendelkezésre álló, törzskönyvezett CAR-T-kezelések alkalmazása kapcsán egyértelmű az az adat, hogy a CAR-T-kezelésre nem CR-t adó betegek esetén mindenképpen indokolt – minél hamarabb – a konszolidáló autológ őssejt-transzplantáció alkalmazása. Ugyanakkor a CR-t elérő betegek esetén a túlélési eredmények annyira jók, hogy most ezen betegek esetén érdemes várakozni, és csak CAR-T utáni relapszus sikeres kezelése után transzplantálni a betegeket.

Myeloma multiplex (MM)

A myeloma multiplex kezelésében a CAR-T-sejtes terápiák új lehetőséget nyitottak. Mivel rendkívül nagyszámú beteg van a világon, ez az indikáció jelenti a potenciálisan legnagyobb számú kezelésre alkalmas beteget a jelenleg elérhető CAR-T-kezelések esetén. A CAR-T-target legtöbb esetben a B-sejt-éresi antigén (BCMA), mely a myelomasejtek felszínén nagy számban, viszonylag stabilan expresszálódik.

A KarMMA vizsgálatban az idecabtagene vicleucel (idecel) kezelést alkalmazták relabáló/refrakter myeloma kezelésére 4. vonaltól. Vizsgálták azt is, hogy a különböző beadott CAR-T-sejt-dózisokat a betegek hogyan tolerálják ($150\text{--}300\text{--}450 \times 10^6$ CAR-T-sejt). Az eredményekből egyértelműen látható, hogy nagyobb beadott CAR-T-dózis nagyobb válaszarányt eredményezett a betegeknél. A vizsgálatban 140 betegnél végeztek leukapheresist, és 128 beteg kapta meg a CAR-T-kezelést. Ezen 128 beteg medián 6 megelőző kezelést kapott már, tehát elmondható, hogy nagyon erősen előkezelt betegek kerültek beválasztásra. A betegek 73%-a reagált a kezelésre, közülük 33%-ban alakult ki CR vagy sCR és 20%-ban VGPR. Ha a legnagyobb beadott dózis (450×10^6 CAR-T-sejt) eredményeit külön vizsgáljuk 54 betegen, itt 81%-ban reagáltak a kezelésre, 39%-ban volt CR vagy sCR, és 26%-ban VGPR. Megfigyelték, hogy a CR-t elérő betegek nagy arányban (79%) MRD negatív állapotban kerültek. A medián remissziós időtartam 10,7 hónap volt, és nagyobb beadott dózis esetén ez 11,3 hónap volt. Külön vizsgálva a CR-t elérő betegeket, a válasz medián időtartama már 19 hónap volt. A medián PFS a teljes csoportban 8,8 hónap volt, de a nagyobb dózis esetén ez 12,1 hónap. A CR-t elérő betegekben ugyanakkor a medián PFS már 20,2 hónap volt. Ezen a betegpopuláción ez minden eddigi elérhető kezeléssel lényegesen jobb adat. A betegek 89%-ában volt neutropenia, 60%-ában anaemia, 52%-ában thrombocytopenia. Infekció 69%-ban fordult elő, ebből 22% volt súlyos (grade 3–4). A beadott dózis emelésével nőtt a CRS előfordulása (50%–76%–96%). A betegek 52%-a kapott anti IL-6 (tocilizumab) kezelést CRS miatt. Glukokortikoidkezelést 19%-ban kellett alkalmazni. ICANS 18%-ban fordult elő, de itt is látható volt, hogy a beadott dózis emelésével az előfordulása nő (0%–17%–20%) [12].

A CARTITUDE-1 vizsgálatban a ciltacabtagene auto-leucel (cilta-cel) kezelés hatását vizsgálták relabáló/refrakter

myeloma kezelésében 4. vonaltól. 113 beválasztott és aferezizált betegből 101 esetben végezték el a kezelést, és 97 beteg adatait dolgozták fel a vizsgálatban. A betegek medián 6 megelőző kezelési modalitást kaptak. A betegek 75%-ánál volt szükséges áthidaló kezelés az aferezis után. A betegeknél a válaszarány 97%-os volt, 67%-ban volt sCR észlelhető medián 2,6 hónappal a kezelés elkezdése után már [13]. 27 hónapos követés esetén a betegek 52,7%-a volt progressziómentes, és külön vizsgálva a CR-t elérő betegeket, ez az arány 64,2% volt. Ezen időpontban a betegek 70,2%-a élt még [14]. Súlyos neutropenia a betegek 95%-ban, anaemia 68%-ban, thrombocytopenia 60%-ban fordult elő. CRS 97%-ban fordult elő, de ebből csak 4% volt súlyos (grade 3–4). ICANS 21%-ban fordult elő, melyből 9% volt súlyos [13].

A rendkívül kedvező eredmények láttán a myeloma multiplex CAR-T-kezelésében fontos irányvonal a kezelési lehetőség előbbre hozása 2–3. vonalra, és már folyamatban van az első vonali kezelés vizsgálata is (CARTITUDE-5) vizsgálat. Ezen vizsgálatok előzetes eredményei két-három év múlva várhatóak. Az alkalmazhatóság vizsgálata során fontos szempont lesz a kezelés ára is, összehasonlítva a jelenleg alkalmazott terápiák árával.

Nagyon sok klinikai vizsgálat van folyamatban myeloma CAR-T-kezeléssel, keresnek más targetet is (SLAMF7, CD44v6), és próbálkoznak új platformok használatával („sleeping beauty”, transzfekciós platform).

Köpenysejtes limfóma (MCL)

A KTE-X19 CAR-T-sejtes kezelést refrakter, előkezelt MCL-ben a ZUMA-2 vizsgálatban alkalmazták. A vizsgálat eredményei alapján a kezelés engedélyezve lett. A betegek medián három megelőző kezelést [1–5] kaptak. 74 beválasztott betegből 71 esetben végeztek apherezist, és 68 beteg kapta meg a CAR-T-kezelést. Ezen 68 beteg adatait jelentették a vizsgálatban. A betegek 93%-a reagált a kezelésre, és 67%-ban alakult ki CR [15]. Ebben a populációban ez rendkívül jó eredmény. A hosszú távú követési eredmények alapján megfigyelték, hogy a SD-t és PR-t elérő betegek közül 25 esetben CR alakult ki később. A válasz medián időtartama a válaszadó betegekben 28,2 hónap volt, de a CR-t elérő betegekben ez 46,7 hónap volt. A medián PFS 28,2 hónap volt, de külön vizsgálva a betegcsoportokat, ez CR esetén 46,7 hónap, PR esetén 13,6 hónap, és nem kellően válaszolók esetén 11 hónap [16]. Neutropenia a betegek 87%-ában, thrombocytopenia 74%-ban és anaemia 68%-ban alakult ki. Súlyos neutropenia és thrombocytopenia 16–16%-ban és súlyos anaemia 50%-ban volt észlelhető. CRS 91%-ban volt észlelhető, de ebből csak 15%-ban volt ez súlyos. ICANS 63%-ban volt, melyből 31% volt súlyos [15].

Folikuláris limfóma (FL)

A CD19 felszíni molekula ellenes CAR-T-kezelések a follikuláris limfóma kezelésében is előretöltek, ma már engedélyezett kezelés refrakter esetekben.

A ZUMA-5 vizsgálatban az axi-celt alkalmazták a follikuláris limfóma és marginális zóna limfóma kezelésében 3. vonaltól. A betegek medián 3 [2–4] megelőző kezelési vonalat



kaptak. A vizsgálatba 153 beteget választottak be. A betegek között volt 25 marginális zóna (MZL) és 1 DLBCL beteg. 148 beteg kapta meg az axi-cel infúziót (124 beteg FL és 24 beteg MZL). Az összes beteget vizsgálva 92%-os válaszarányt kaptak, és a betegek 76%-a ért el CR-t. Külön vizsgálva a 124 FL-beteget, a betegek 95%-a reagált és 79% ért el CR-t. Ez rendkívül biztató eredmény. Az FL-betegek 74%-a tartós választ mutatott az egyéves követés végén. Megfigyelték, hogy a 4. héten végzett állapotfelmérésen részleges választ mutató FL-betegek közül 50%-nál a válasz később konvertálódott CR-be. A 18 hónapos OS-arány 87,4% volt. A betegek 99%-nál volt valamilyen AE, és ebből 86%-nál előfordult valamilyen súlyosabb AE (grade 3-4). Grade 3-4 cytopenia az esetek 34%-ában volt igazolható. CRS a FL-esetek 78%-ában és az MZL-esetek 100%-ban fordult elő, de súlyos CRS 7% és 8%-ban fordult elő a betegcsoportokban. A betegek 50%-a kapott tocilizumabot az ajánlások szerint. ICANS az FL-esetek 56%-ban és az MZL-esetek 71%-ban fordult elő. Ebből súlyos eset 31%-ban és 38%-ban volt [17].

Az ELIARA fázis II. vizsgálatban a tisa-cel alkalmazását vizsgálták 3. vonaltól. A betegek medián 4 megelőző vonal kezelést kaptak. 119 szűrt betegből 98 került beválasztásra a vizsgálatba és 97 beteg megkapta a CAR-T-kezelést, az ő adataikat ismerteti a tanulmány. Érdekes, hogy a betegek 18%-a már járóbetegeként kapta meg a kezelést. Az első interim analízisnél (9,9 hónap átlagos követés) a vizsgálat elérte az elsődleges végpontot. A betegek 86,2%-a reagált a kezelésre, ebből 69,1% elérte a CR-t. Megfigyelték, hogy a 3 hónapnál PR-t elérő 31 betegből további 3 hónap alatt 15 beteg elérte a CR-t. A POD24 betegcsoport külön vizsgálata során a CR-arány alacsonyabb volt (59%), szemben a POD24 negatív betegekével (87,9%). A 12 hónapos becsült PFS 67% volt az összes betegen, és 85,5% a CR-t elérő betegeken. A betegek 99%-ában volt valamilyen AE, és 78,4%-ban fordult elő valamilyen grade 3-4 AE. CRS 49%-ban volt észlelhető, de egy esetben sem volt súlyos. Bulky betegség esetén kissé nagyobb arányban (57%) fordult elő nem súlyos CRS. ICANS 4,1%-ban fordult elő, 1 esetben súlyos formában, ahol igazolódott HHV6 infekció is [18].

Krónikus limfocytás leukémia (CLL)

Ma még viszonylag kevés klinikai eredmény van a CLL/SLL kezelésében CAR-T-sejtekkel, de a számos preklinikai vizsgálat és a kezelést igénylő betegek nagy száma azt prognosztizálja, hogy ez hamarosan változni fog.

A TRANSCEND CLL 004 Fázis I/II vizsgálatban a liso-celt alkalmazták előkezelt CLL-es betegeken. A beválasztott betegeknek bruton tirozin kináz gátló kezelésre (BTK) refrakternek kellett lenni, és standard genetikai rizikócsoport esetén minimum 3 megelőző terápiás vonalat kellett kapni. A 25 beválasztott betegből 24 kapta meg a CAR-T-kezelést, de mivel egy beteg nem megfelelő CAR-T-terméket kapott, így 23 beteg eredményeit elemezték. A betegek medián 4 kezelési sémát kaptak a vizsgálatba beválasztás előtt [2-11]. A kezelés hatására 81%-ban alakult ki válasz, ebből 45%-ban CR. A választ adókon nagy százalékában (75%) MRD-negativitás jelentkezett a perifériás vérben és 65%-ban

a csontvelőben. A medián progressziómentes túlélés 18 hónap volt. Az ICANS és CRS együtt fordult elő, izolált CRS-t nem észleltek. 9%-ban volt CRS és ICANS együtt, és 13%-ban csak ICANS-t észleltek. A betegek 9%-ánál volt szükség intenzív osztályos kezelésre az ICANS miatt [19].

A fent felsorolt klinikai vizsgálatok alapján a CAR-T-kezelés ma már standard része az onkohematológiai betegek kezelésének. A legtöbb vizsgálat bebizonyította, hogy olyan betegcsoportokon, ahol eddig már nem nagyon tudunk kellő terápiás választ és érdemi túlélést elérni, a CAR-T-kezelés lényegesen javíthatja a betegek túlélését. Megfigyelhető az a tény, hogy a kezelés eredményessége hamar eldől, és a kezelésre nagyon jól reagáló betegek rendkívül jól járnak a terápia alkalmazásával. Ez rávilágít arra, hogy azt kell vizsgálni, hogy milyen módon tudnánk a nem reagáló betegekben modulálni a CAR-T-hatást és bennük is választ kiváltani. Itt új terápiás irányvonalak vannak fejlődőben, a gátló mechanizmusok (PD1-PD-L1 tengely, CTLA-4) gátlása vagy monoklonális antitestekkel, vagy a CAR-sejtek további genetikai módosításával.

Az agresszív betegségek kezelése során nagy kihívás, hogy a limfocita aferezistól a kezelésig eltelt időt hogyan lehet áthidalni. A legtöbb betegnél szükséges valamilyen kezelés. Ma már előrehaladott klinikai vizsgálatok folynak allogén („off the shelf”) CAR-T-kezeléssel is. Ennek előnye, hogy szinte azonnal elérhető és a CAR-T-receptor mellett felszíni molekulái is editálva vannak, megszűnik a HLA-restrikció, és eltávolíthatóak a gátló szignált közvetítő felszíni molekulák is a sejtről.

Az összefoglalóban a szerző nem tér ki a rendkívül ígéretes, de még nem rutinszerűen alkalmazott CAR-NK-kezelésekre. Ugyancsak nem említi a most előretörő, de még preklinikai fázisban levő CAR-makrofág-kezeléseket sem.

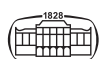
Nyilatkozat: A közlemény más folyóiratban nem jelent meg. A szerző elolvasta a szerzői útmutatót.

Anyagi támogatás: A szerző a cikk megírásához anyagi támogatásban nem részesült.

Érdekeltségek: A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

IRODALOM

- [1] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1507-17.
- [2] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 439-48.
- [3] Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1403-15.
- [4] Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2



- results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet* 2021; 398: 491–502.
- [5] 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: 45–56.
- [6] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 2531–44.
- [7] Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020; 396: 839–52.
- [8] 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: 629–39.
- [9] Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 640–54.
- [10] Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 399: 2294–308.
- [11] Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1066–77.
- [12] Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2021; 384: 705–16.
- [13] Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 2021; 398: 314–24.
- [14] Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *J Clin Oncol* 2022, jco2200842.
- [15] Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1331–42.
- [16] Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study. *J Clin Oncol*, 2022, JCO2102370.
- [17] Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 91–103.
- [18] Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022; 28: 325–32.
- [19] Siddiqi T, Soumerai JD, Dorritie KA, et al. Phase 1 TRANSCEND CLL 004 study of lisocabtagene maraleucel in patients with relapsed/refractory CLL or SLL. *Blood* 2022; 139: 1794–806.

