

# Súčasná indikácia CAR T-bunkovej liečby

MUDr. Andrej Vranovský, PhD.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Alexandra Kolenová, PhD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika onkohematológie, LF UK, Národný onkologický ústav, Bratislava

<sup>2</sup>Klinika detskej hematológie a onkológie, LF UK a Národný ústav detských chorôb, Bratislava

**Relabovaný alebo refraktérny agresívny B-bunkový lymfóm, ako aj relabovaná akútna lymfoblastová leukémia z B-buniek majú vo väčšine prípadov nepriaznivú prognózu. Liečba T-bunkami s chimérickým antigénovým receptorom (CAR T) predstavuje pre pacientov s týmito ochoreniami šancu na dlhodobú remisiu. S ohľadom na riziko možných závažných nežiaducich účinkov tejto liečby je nevyhnutná dôkladná selekcia pacientov. Jedným z kľúčových faktorov úspechu liečby je skoré zvažovanie indikácie liečby vzhľadom na agresivitu ochorenia a dĺžku procesu zabezpečenia liečby. V práci sú opisované indikácie liečby, vyšetrenia nevyhnutné pred schválením indikácie a podaním CAR T-buniek a prognostické faktory pomáhajúce výberu vhodných pacientov na tento spôsob liečby.**

**Kľúčové slová:** CAR T liečba, akútna lymfoblastová leukémia, difúzny veľkobunkový lymfóm

## Current indications of CAR T-cell therapy

**Relapsed or refractory aggressive B-cell lymphoma, and relapsed acute lymphoblastic B-cell leukemia, have a dismal prognosis in most cases. Treatment with chimeric antigen T-cell therapy represents hope for potential long-term remission. Careful patient selection is necessary due to the risk of severe adverse effects of this therapy. Early consideration of the indication is one of the key factors of the therapy's success, often concerning aggressive disease and the process of drug approval and manufacturing. We discuss indications of CAR T-cell therapy, essential examinations before approval of the indication and administration of CAR T-cell as well as prognostic factors supporting an optimal selection of patients suitable for this therapy.**

**Key words:** CAR T therapy, acute lymphoblastic leukemia, diffuse large B-cell lymphoma

Onkológia (Bratisl.), 2021;16(1):55-61

## Úvod

Liečba T-bunkami s chimérickým antigénovým receptorom (CAR T) zaznamenáva v súčasnosti veľký rozmach v oblasti imunoterapie nádorových ochorení nielen na poli experimentálnom, ale aj v klinickej liečbe pacientov. Mechanizmus účinku a základné princípy prípravy CAR T liečby boli v tomto časopise publikované nedávno (1).

V čase písania tejto práce sú v USA schválené na klinické používanie štyri CAR T lieky (tisagenlecleucel, axicabtagene ciloleucel, lisocabtagene maraleucel, brexucabtagene autoleucel), v EÚ zatiaľ dva (tisagenlecleucel, axicabtagene ciloleucel). Všetky uvedené produkty sú ciele proti antigénu CD19, sú indikované na liečbu agresívnych B-bunkových lymfómov, tisagenlecleucel aj na liečbu akútnej lymfoblastovej leukémie z B-buniek (B-ALL) pacientov vo veku do 25 rokov. V krátkom čase sa však očakáva schválenie ďalších CAR T liekov, cieleňých aj proti iným antigénom (Ag), ako je napríklad BCMA (B-cell maturation antigen) na povrchu buniek mnohopočetného myelómu. Prebieha však množstvo klinických štúdií skúmajúcich potenciál CAR

T liečby cielenej proti iným antigénom B-bunkových lymfoproliferácií (napr. CD22), ako aj ďalších hematologických malignít či solidných nádorov.

V súčasnosti dostupnými CAR T liekmi je možné dosiahnuť dlhodobú kompletnú remisiu u 30 – 40 % pacientov s relabovaným či refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom (R/R DLBCL), ktorých prognóza by inak bola vysoko nepriaznivá (2 – 4). Proces prípravy, podania CAR T lieku a následného sledovania pacientov, nároky na personálne zabezpečenie priebehu liečby, ako aj vysoké finančné náklady spojené s touto terapiou sú dôvodmi, aby na CAR T liečbu boli indikovaní len tí pacienti, ktorí majú vysoké šance z nej profitovať. Cieľom tejto práce je opísať v súčasnosti akceptované inklúzne a exklúzne kritériá na CAR T liečbu pacientov s pediatrikou/adolescentnou B-ALL a agresívneho B-bunkového lymfómu.

## Indikácie CAR T v liečbe pacientov s B prekurzorovou ALL

Každoročne je v USA a Európe diagnostikovaných približne 13 000 no-

vých prípadov akútnej lymfoblastovej leukémie. Akútna lymfoblastová leukémia (ALL) je ochorenie typické pre mladšie vekové skupiny. Približne dve tretiny prípadov sú diagnostikované u pacientov mladších ako 34 rokov a veľká väčšina z nich (85 %) je diagnostikovaná pred dosiahnutím veku 20 rokov. U dospelých s diagnostikovanou ALL je 5-ročná miera prežitia nízka, približne 40 %, a medzi tými, ktorí sú diagnostikovaní vo veku nad 60 rokov, je päťročná miera prežitia iba 10 % (5).

ALL je najčastejšie maligne ochorenie v detskom veku. Vrchol výskytu u detí je vo veku 2 – 5 rokov. V porovnaní s dospelými je v modernej ére šanca na celkové prežitie detí s ALL veľmi priaznivá a približuje sa až k 90 %. Tento úspech sa týka predovšetkým *de novo* ALL a bol dosiahnutý najmä vďaka intenzívnej kombinovanej chemoterapii, zlepšeniu chápania biológie ochorenia a vývoju čoraz citlivejších metód na meranie odpovede na liečbu. Napriek historickému úspechu v zlepšení výsledkov detí s *de novo* ALL, problémom a výzvou ostáva refraktérna a relabujúca choroba. Iba jedna tretina detí prežije recidivu

choroby a leukémia je stále hlavnou príčinou úmrtia v detstve na onkologické ochorenie (6).

Princípy a stratégie prvolíniovej liečby sú založené na úvodnom zhodnotení rizika relapsu podľa prognostických faktorov. Viaceré štúdie preukázali, že genotyp leukémie a minimálna zvyšková choroba sú najdôležitejšími nezávislými prognostickými indikátormi. Kombinovaná chemoterapia podávaná dva roky je primárnou modalitou liečby a jej intenzita je prispôsobená príslušnému riziku. Transplantácia kostnej drene od HLA identického súrodeneckého alebo nepríbuzenského darcu je v súčasnosti vďaka úspešnosti liečby samotnou chemoterapiou indikovaná len zriedkavo v priebehu prvej línie liečby. Výnimkou sú pacienti s najvyšším rizikom zlyhania liečby, ktorí majú nepriaznivý genotyp alebo vysokú hladinu minimálnej reziduálnej choroby, ktorá sa meria metódami molekulárnej genetiky na konci indukcie a konsolidácie (7).

Relapsy ALL vznikajú u 10 – 20 % pediatrických pacientov. Zdrojom relapsov sú zvyškové leukemické bunky, ktoré prežívajú po chemoterapii alebo po transplantácii príprave. Pre prognózu pacientov s relapsom je veľmi dôležitý čas od diagnózy, miesto vzniku relapsu a imunofenotyp. Relapsy, ktoré vznikajú veľmi skoro, v priebehu 18 mesiacov od stanovenia diagnózy, majú najhoršiu prognózu. Dlhodobé prežívanie po neskorom relapse je 40 – 60 %, po veľmi včasnom relapse 30 % a pri relapse T-ALL len 10 % (8). Doteraz jedinou konečnou liečebnou terapiou bola alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (HSCT). Úspešnosť tejto liečby závisí od toho, či pacient dosiahne po cytostatickej liečbe úplnú molekulárnu remisiu pred HSCT. Celotelové ožiarenie pred HSCT sa ukázalo podľa recentnej medzinárodnej štúdie FORUM ako nevyhnutná súčasť kondicioningu, cena za vyliečenie je riziko neskorých následkov liečby, ktoré zahŕňajú endokrinopatie, spomalenie rastu, orgánové dysfunkcie, sekundárne malignity a neplodnosť (9). Je nepravdepodobné, že by ďalšia intenzifikácia chemoterapie u detí s ALL zlepšila výsledky pri refraktérnej a relabujúcej ALL.

Novú revolučnú možnosť liečby pre túto populáciu pacientov predstavuje

tisagenlecleucel, imunoterapia schválená na liečbu pacientov mladších ako 25 rokov s B-bunkovou ALL, ktorá je refraktérna alebo má sekundárny alebo neskorší relaps. V klinických štúdiách PediCART, ELIANA a ENSIGNA bola po podaní CAR modifikovaných T buniek zameraných na CD19 dosiahnutá kompletná remisia u 80 % až 90 % pacientov (10, 11). V multicentrickej globálnej štúdii fázy II (ELIANA) bolo po 12 mesiacoch prežívanie bez relapsu 59 % a celkové prežitie 76 %, s mediánom sledovania 13 mesiacov. Remisie sa dosiahli u pacientov s refraktérnou chorobou na chemoterapiu a rádioterapiu, a ktorí mali vysokú leukemickú záťaž v kostnej dreni. Tieto štúdie preukázali aj trvalú perzistenciu tisagenlecleucelu (až 39 mesiacov), účinok na negativitu MRD a trvalé remisie bez konsolidácie HSCT (11 % podstúpilo HSCT v remisii po tisagenlecleucele) (11).

V súčasnosti prebieha v USA v rámci skupiny COG (Children Oncology Group) klinické skúšanie, Cassiopeia (Clinical Trials.gov identifier: NCT03876769), T-bunkami CAR pomocou tisagenlecleucelu u pacientov s ALL a nepriaznivou včasnou odpoveďou na indukčnú a konsolidačnú chemoterapiu, ktorá je definovaná perzistujúcou MRD. U týchto pacientov sa v súčasnosti často zvažuje a indikuje HSCT. Problémom však je zistiteľná MRD v čase pred a po HSCT, ktorá je spojená s výrazne zvýšeným rizikom relapsu. Ďalšia intenzifikácia chemoterapie na zníženie alebo elimináciu MRD pred a po HSCT nie je bez významného rizika morbidita a mortality. Jedným z cieľov prebiehajúcej štúdie je preto možnosť trvalej remisie s tisagenlecleucelom bez konsolidačnej HSCT (12).

V súčasnosti je dôležité indikačné rozhodovanie medzi bunkovou terapiou CAR T a ďalšími účinnými imunoterapeutickými prístupmi, pri ktorých sa takisto preukázala významná účinnosť pri relabujúcej alebo refraktérnej B-ALL. Blinatumomab a inotuzumab ozogamicín boli tiež schválené FDA a Európskou agentúrou pre lieky na liečbu relapsov a refraktérnych B ALL u dospelých a detských pacientov (13). Blinatumomab je schválený už aj na liečbu B-ALL v prvej alebo druhej úplnej remisii s MRD vyššou alebo rovnou ako 0,1 %. U detí bola

v štúdiách fázy I/II u pacientov s refraktérnou chorobou alebo pri druhom alebo neskoršom relapse pozorovaná celková miera odpovede 39 – 67 %. Až polovica pediatrických aj dospelých pacientov po dosiahnutí kompletnej remisie blinatumomabom ďalej pokračovala v liečbe HSCT (14 – 15).

V pivotnej štúdii fázy III u dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou CD22-pozitívnu ALL pomocou inotuzumab ozogamicínu, protilátky proti CD22 spojenej s cytotoxickým kalicheamicínom sa preukázala celková miera odpovede 80,7 %, ale remisia trvala iba 4,6 mesiaca a celkové prežitie bolo 7,7 mesiaca (16). Aj keď neexistujú pediatrické štúdie s inotuzumabom, v USA na základe používania „compassionate use“ remisiu dosiahlo 62 % pacientov a aktuálne prebieha klinické testovanie fázy III (ClinicalTrials.gov NCT02981628) (17).

Liečba recidivujúcej a refraktérnej ALL u pediatrických a mladých dospelých pacientov je často založená na miestnych inštitucionálnych preferenciách lekára a rodiny a na dostupnosti liečebných modalít. Pomocou špecifických protilátok alebo iných štandardných chemoterapií je snaha o dosiahnutie remisie s úmyslom pokračovať v ďalšej HSCT, ak je vhodný darca k dispozícii. Vzhľadom na možnosť definitívnej terapie prostredníctvom bunkovej CAR T tisagenlecleucelom sa táto liečebná modalita čoraz viac dostáva do centra pozornosti.

Na Slovensku je liečba pediatrickej populácie s ALL centralizovaná do troch špecializovaných centier pre detské onkologické ochorenia, je spoločne a jednotne koordinovaná Slovenskou pediatrickou leukemickou skupinou. Od roku 2017 je do klinickej praxe implementované monitorovanie minimálnej reziduálnej choroby molekulárnymi metódami pri *de novo* a aj pri relapse ALL na konci indukcie, konsolidácie, pred vstupom do transplantácie kostnej drene a po transplantácii kostnej drene. Prvá a druhá línia liečby sa jednotne podáva podľa aktuálnych medzinárodných štúdií a protokolov v rámci medzinárodnej BFM skupiny. Transplantácie kostnej drene sú centralizované do jedného národného centra. Indikácie na transplantácie kostnej drene a v súčasnosti už aj indikácie

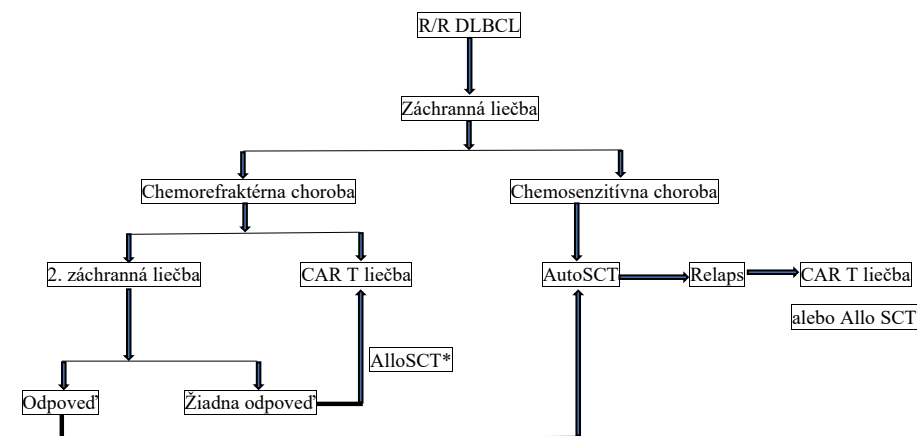
imunoterapie po zlyhaní dvoch línií liečby ALL vrátane bunkovej terapie CAR T sú spoločne diskutované a hodnotené podľa indikačných kritérií v rámci národnej transplantlačnej komisie. Týmto mechanizmom je zabezpečené, aby každý pediatrický pacient s ALL na Slovensku mal rovnaké šance na indikáciu na moderné liečebné postupy.

V súčasnosti za monitorovania MRD je indikačná stratégia imunoterapie nasledovná:

- Pacienti s *de novo* B-ALL (CD19 pozitív) vo vysokom riziku a perzistujúcou MRD, t. j. s refraktérnou chorobou na chemoterapiu sú indikovaní na liečbu blinatumomabom a po dosiahnutí molekulárnej remisie sú následne indikovaní na HSCT v 1. kompletnej remisii.
- Pacienti s relapsom B-ALL, ktorý vznikol po HSCT, za overenia expresie CD19 sú indikovaní na liečbu tisagenlecleucelom. Dôležitá je včasná indikácia, klinický stav pacienta, dostatočná aferéza T lymfocytov a tolerancia premošujúcej chemoterapie.
- Pacienti s relapsom B-ALL po liečbe tisagenlecleucelom sú indikovaní podľa expresie CD19, resp. CD22 na premošovacia liečbu blinatumomabom alebo inotuzumab ozogamicínom a následne sú indikovaní na ďalšiu HSCT.
- V indikáciách imunoterapie má svoje miesto aj súhlas pacienta a zákonných zástupcov, ktorým sa postupy liečby podrobne vysvetľujú.

Tisagenlecleucel predstavuje novú revolučnú liečebnú modalitu na liečbu detí a mladých dospelých s B-ALL. Výsledky doterajších klinických štúdií demonštrujú silné protinádorové účinky a určitej časti pacientov poskytuje aj trvalú remisiu. Ostávajú však ešte nezodpovedané otázky. Dôležitým krokom bude ďalšia optimalizácia podávania tisagenlecleucelu v kontexte iných dostupných terapií. Bude napr. dôležité vyhodnotiť, či pri súbežnom alebo postupnom používaní iných cieľových látok, ako je napr. inotuzumab, bude možné predchádzať CD19 negatívnym relapsom. Nezodpovedaná je aj otázka, či bude potrebná konsolidácia s alogénnou HSCT na udržanie remisie vyvolanej bunkami

**Schéma.** Liečba pacientov s relabovaným/refraktérnym DLBCL (upravené podľa 24)



AutoSCT – autológná transplantácia krvotvorných buniek; AlloSCT – alogénná transplantácia krvotvorných buniek  
 \* V tejto situácii môže byť zvažovaná alogénná transplantácia podľa stavu pacienta a ochorenia

CAR-T. Ukazuje sa, že skoré zotavenie B-buniek môže byť predzvesťou relapsu, čo naznačuje, že toto je jedno z kritérií, ktoré by mohlo odporúčať HSCT po tisagenlecleucele. Iní pacienti však zostávajú v trvalej molekulárnej remisii aj napriek nedetegovateľným cirkulujúcim CAR T-bunkám. Fakt je, že v súčasnosti žiadna iná liečebná alternatíva pre r/r B-ALL vrátane klofarabínu, blinatumomabu, inotuzumabu alebo lipozomálneho vinkristínu neposkytuje pacientom porovnateľnú šancu na dosiahnutie remisie a na celkové prežívanie (18).

### Indikácie CAR T na liečbu pacientov s agresívnymi B-bunkovými lymfómami

Difúzny veľkobunkový lymfóm tvorí takmer tretinu prípadov non-Hodgkinových lymfómov (NHL) približne so 150 000 novými prípadmi diagnostikovanými vo svete každý rok. Štandardnou prvoliniovou liečbou R-CHOP sa vylieči viac ako 60 % pacientov (19, 20). Prognóza pacientov s refraktérnym (10 – 15 %) alebo relabovaným (20 – 25 %) DLBCL však nie je priaznivá, s výnimkou pacientov s neskorým relapsom ochorenia po viac ako dvoch rokoch (21). Približne polovica pacientov s relabovaným/refraktérnym (RR) DLBCL sú kandidáti na intenzívnu terapiu s autológnou transplantáciou krvotvorných buniek (ASCT), avšak autológnou transplantáciou sa podarí vyliečiť len 25 – 35 % z tejto skupiny pacientov (22). Príčinami sú buď nedostatočná liečebná

**Tabuľka 1.** Indikácie CAR T liečby pacientov s R/R NHL

Liek	Histologický subtyp
Tisagenlecleucel	DLBCL
	tFL
	HGBL
Axicabtagene ciloleucel	DLBCL
	tFL
	HGBL
	PMBL

DLBCL – difúzny veľkobunkový lymfóm; tFL – transformovaný folikulový lymfóm; HGBL – vysokomalignný B-bunkový lymfóm; PMBL – primárny mediastinálny veľkobunkový lymfóm

odpoveď na záchrannú (salvage) liečbu pred transplantáciou, alebo relaps po ASCT. Ešte nepriaznivejšiu skupinu tvoria tí pacienti, ktorých z dôvodu veku alebo sprievodných ochorení nie je možné liečiť intenzívnou liečbou, dlhodobo prežíva menej ako 5 %. Medián prežívania pacientov s chemorefraktérnym ochorením alebo relapsom po druholiniovej liečbe je len 6 mesiacov (23). Práve CAR T-bunková liečba predstavuje pre časť pacientov s R/R DLBCL nádej na dlhodobú remisiu či vyliečenie. Schéma liečby pacientov s R/R DLBCL je znázornená v schéme (24).

Oba v EÚ schválené CAR T lieky sú indikované na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom po dvoch a viacerých líniách systémovej liečby. V tabuľke 1 sú uvedené histologické subtypy NHL, ktoré môžu byť v súčasnosti liečené CAR T-bunkami.

**Tabuľka 2.** Vstupné kritériá registračných štúdií a odporúčenie EBMT (28)

Charakteristika	JULIET	ZUMA-1	EBMT	Komentár
Vekový limit	≥ 18 rokov	≥ 18 rokov	bez hornej vekovej hranice	rozhodnutie by malo byť postavené na fyzickej výkonnosti, nie veku
ECOG PS	0-1	0-1	neodporúčané pre PS > 2	prognóza menej nepriaznivá, ak je pokles PS spôsobený aktívnym ochorením
Malignita v anamnéze	bez predchádzajúcej malignity*	bez predchádzajúcej malignity**	kontraindikácia, okrem <i>ca in situ</i> liečeného pred viac ako 3 rokmi	
Predchádzajúca alogénna SCT	vyklúčujúce kritérium	vyklúčujúce kritérium	nie je kontraindikáciou	aktívna GVHD je v SPC CAR T liekov uvedená ako dôvod odloženia liečby
Predchádzajúca antiCD19/antiCD3 liečba	vyklúčujúce kritérium	vyklúčujúce kritérium	nie je kontraindikáciou	
Predchádzajúca CAR T liečba	vyklúčujúce kritérium	vyklúčujúce kritérium	nie je kontraindikáciou	ďalšia CAR T liečba odporúčaná len v rámci klinických štúdií
Autoimunitné ochorenie v anamnéze	povolené	povolené	neodporúčané pri aktívnom autoimunitnom ochorení s následkom orgánového poškodenia alebo vyžadujúcom systémovú IS liečbu v priebehu posledných 2 rokov	individuálne posúdenie rizika
Súčasné podávanie systémovej IS liečby	akákoľvek IS liečba musela byť zastavená aspoň 4 týždne pred zaradením	akákoľvek IS liečba musela byť zastavená aspoň 4 týždne pred zaradením	kontraindikácia	intermitentné podávanie kožných, inhalačných alebo intranazálnych kortikosteroidov nie je kontraindikáciou
Existujúca bakteriálna, mykotická, vírusová alebo iná infekcia	vyklúčujúce kritérium: nekontrolovaná aktívna alebo latentná HBV alebo HCV infekcia. Nekontrolovaná akútna život ohrozujúca iná mikrobiálna infekcia	známa pozitivita HIV, HBsAg alebo HCV. Klinicky významná aktívna infekcia alebo i.v. ATB v posledných 7 dňoch pred zaradením	relatívna kontraindikácia; individuálne hodnotenie rizika	aktívna infekcia by mala byť pod kontrolou a liečená počas leukaferézy
Predchádzajúce postihnutie CNS lymfómom	aktívne CNS postihnutie bolo vyklúčujúce kritérium	vylúčení pacienti s aktívnym alebo predchádzajúcim postihnutím CNS	relatívna kontraindikácia; individuálne hodnotenie rizika	nevyhnutná je opatrnosť z dôvodu vyššieho rizika neurologickej toxicity

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; PS – stav výkonnosti; SCT – transplantácia krvotvorných buniek; IS – imunosupresia; CNS – centrálny nervový systém; SPC – súhrn charakteristických vlastností

\*Výnimkou bol adekvátne liečený bazocelulárny alebo skvamocelulárny *ca* kože, *in situ* *ca* prsníka alebo čapíka maternice, ktorý bol liečený a bez recidívy v posledných 3 rokoch, primárna malignita resekováná a v remisii dlhšie ako 5 rokov

\*\*Žiadna malignita v anamnéze s výnimkou nemelanómového *ca* kože alebo *ca in situ* (napr. čapík maternice, močový mechúr, prsník) alebo folikulový lymfóm, ktoré boli v kompletnej remisii aspoň 3 roky

Histologický subtyp lymfómu a aspoň dve predchádzajúce línie systémovej liečby však nie sú jedinými indikačnými kritériami CAR T liečby. Pretože tak tisagenlecleucel (*tisa-cel*), ako aj axicabtagene ciloleucel (*axi-cel*) sú ciele proti CD19 antigénu na povrchu B-lymfocytov, musia byť nádorové bunky CD19 pozitívne. Okrem uvedeného by však pacient indikovaný na CAR T liečbu mal mať vyhovujúci výkonnostný stav (ECOG 0-2), adekvátnu funkciu kľúčových orgánov bez ťažkého poškodenia funkcie srdca, pľúc, obličiek či pečene, nemal by mať nekontrolovanú aktívnu infekciu. Vo všeobecnosti možno konštatovať, že CAR T liečba je menej agresívny spôsob terapie lymfómov v porovnaní s autológou či alogénnou transplantáciou krvotvorných buniek. Publikované boli nádejné výsledky úspešnej CAR T liečby

pacientov aj vo veku vyššom ako 80 rokov (25, 26). Štúdie, na základe ktorých boli *tisa-cel* (štúdia JULIET) a *axi-cel* (štúdia ZUMA-1) registrované, nemali identické inklúzne a exklúzne kritériá, ale prvé publikované výsledky používania CAR T v „reálnom živote“ potvrdili porovnateľnú bezpečnosť a účinnosť aj pri menej reštriktívnych vstupných parametroch (27). Až 40% pacientov z analýzy používania CAR T v „reálnom živote“, by nespĺňalo kritériá zaradenia do štúdie JULIET či ZUMA-1. Napriek tomu dosiahnuté výsledky boli veľmi podobné výsledkom z uvedených štúdií.

V snahe pomôcť hematológom či onkológom indikujúcim pacientov na liečbu CAR T-bunkami vydali spoločnosti EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) a JACIE (the Joint Accreditation Committee of ISCT

and EBMT) odporúčenia na manažment detských a dospelých pacientov podstupujúcich CAR T liečbu (28). V tabuľke 2 je uvedené porovnanie základných vstupných kritérií z registračných štúdií s odporúčaniami EBMT. Okrem týchto základných parametrov sa v publikácii EBMT uvádzajú testy, ktoré by mali byť pred indikáciou CAR T liečby realizované na posúdenie funkčného stavu najdôležitejších orgánov. Tieto sú uvedené v tabuľke 3. Ide o minimum, ktoré by malo byť vykonané, je, samozrejme, na rozhodnutí indikujúceho pracoviska, či je nutné uskutočniť ďalšie laboratorné alebo zobrazovacie vyšetrenia na posúdenie spôsobilosti pacienta absolvovať CAR T liečbu. Vyhovujúci funkčný stav organizmu je dôležitý najmä z hľadiska zvládnutia možných komplikácií po podaní CAR T-buniek, tými najvýznamnejšími

Tabuľka 3. Minimum potrebných testov podľa EBMT (28)

Test	Štúdie a/alebo SPC	Odporečenie EBMT	Komentár
Potvrdenie diagnózy		Histológia	
<b>Hematológia</b>			
Neutrofily	ANC > 1 x 10 <sup>9</sup> /l	ANC > 1 x 10 <sup>9</sup> /l	adekvátna dreňová rezerva
Lymfocyty		> 0,2 x 10 <sup>9</sup> /l	minimálna hodnota pre úspech aferézy
Hemoglobín		Hb > 80 g/l	
Trombocyty	> 50 – 75 x 10 <sup>9</sup> /l	Tr > 30 x 10 <sup>9</sup> /l	transfúzia podľa potreby
Biochémia			
Bilirubín	< 26 – 34 µmol/l	< 34 µmol/l; vyšší limit akceptovateľný pri Gilbertovom sy. (< 43 µmol/l)	
AST/ALT	< 5x horný limit normy	< 5x horný limit normy	pokúsiť sa identifikovať príčinu
Klírens kreatinínu	> 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	> 30 ml/min	opatrnosť u pacientov s cr/cl > 60 ml/min
CRP			posúdenie aktívnej infekcie
<b>Viroológia</b>			
Hepatitída B	aktívna alebo latentná hepatitída B	test nie starší ako 30 dní pred leukaferézou	podľa národných odporúčení, sérológia/molekulové testovanie
Hepatitída C	aktívna hepatitída C	test nie starší ako 30 dní pred leukaferézou	podľa národných odporúčení, sérológia/molekulové testovanie
HIV	HIV + v predchádzajúcich 8 týždňoch - kontraindikácia	test nie starší ako 30 dní pred leukaferézou	
<b>Iné</b>			
Funkcia srdca	hemodynamicky stabilná a EF ĽK > 45 %	EF ĽK > 40 %, echo, EKG	v prípade perikardiálneho výpotku identifikácia príčiny
CNS	ZUMA-1: MR vylúčenie postihnutia CNS	MRI len u pacientov s predchádzajúcim CNS postihnutím alebo klinikou v súčasnosti	MR pred CAR T môže byť nápomocné v prípade závažnej CNS toxicity
Lumbálna punkcia (LP)	pacienti s aktívnym CNS postihnutím boli vylúčení zo štúdií	MRI len u pacientov s predchádzajúcim CNS postihnutím alebo klinikou v súčasnosti	
Fertilita	negatívny tehotenský test	negatívny tehotenský test	opakovať test v priebehu 8 dní pred podaním CAR T

ANC – absolútny počet neutrofilov; Hb – hemoglobín; Tr – trombocyty; CRP – C-reaktívny proteín; ALT/AST – alanínaminotransferáza/aspartátaminotransferáza; EF ĽK – ejekčná frakcia ľavej komory; CNS – centrálny nervový systém; MR – magnetická rezonancia

sú syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS) a CNS toxicita – ICANS (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome). Niektoré pracoviská využívajú na hodnotenie rizík pacienta podstupujúceho CAR T liečbu pomôcky, ako je napr. Index komorbidít HCT-CI (29), ktorý sa inak využíva pri indikovaní pacienta na alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek. Mentálny stav pacienta sa pred liečbou posudzuje podľa tzv. ICE-skóre (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy score), východisková hodnota je dôležitá na porovnanie počas monitoringu neurotoxicity po podaní CAR T-buniek (30).

Primárny lymfóm CNS je nateraz kontraindikáciou CAR T liečby, ale sekundárne postihnutie CNS lymfómom nie je absolútnou kontraindikáciou. Pribúdajú dôkazy, že CAR T liečba je efektívna a aj tolerovateľná v prípade pacientov so sekundárnym postihnutím CNS (31, 32). V publikovaných prácach, síce s nízkym počtom pacientov, nebola zaznamenaná závažná neurotoxicita a liečba bola účinná aj u ťažko

predliečených pacientov. Sedemnást pacientov so sekundárnym postihnutím CNS bolo liečených preparátom axi-cel, dosiahnuté výsledky neboli odlišné od pacientov bez postihu CNS (33). Predpokladom úspechu liečby aj u tejto skupiny pacientov je, aby v čase podania CAR T-buniek nebolo prítomné symptomatické, aktívne postihnutie CNS.

Pre úspech CAR T liečby je mimoriadne dôležité správne nastavenie procesov súvisiacich s indikáciou a zabezpečením liečby v akceptovateľnom časovom rámci. Sú to najmä:

- dobrá komunikácia centra s referujúcimi pracoviskami (včasná indikácia pacienta),
- komunikácia so zdravotnými poisťovňami,
- komunikácia s farmaceutickými spoločnosťami produkujúcimi CAR T lieky,
- spolupráca v rámci centra (klinické oddelenie - aferetické pracovisko - laboratórium bunkovej terapie).

Materské pracovisko indikuje pacienta na CAR T liečbu, následne osloví centrum akreditované na prípravu a podávanie CAR T buniek. V centre indikačná komisia opätovne prehodnotí indikáciu a ak ju schváli, osloví zdravotnú poisťovňu (ZP) pacienta a farmaceutickú spoločnosť. Výber jedného z dvoch registrovaných produktov závisí do istej miery od veku a komorbidít pacienta, ale aj od odhadu časovej dostupnosti lieku a v neposlednom rade od faktu, či je centrum oprávnené podávať oba schválené CAR T lieky. Po schválení ZP a farmaceutickou spoločnosťou sa stanoví termín aferézy, tomu predchádza ambulantné vyšetrenie pacienta v centre. Pre úspech aferézy, teda separáciu dostatočného počtu lymfocytov pacienta, je dôležité, aby pacient krátko pred zberom nedostával niektoré lieky, ako je uvedené v tabuľke 4. Po úspešnej aferéze môže pacient dostávať tzv. premostovaciu liečbu na potlačenie progresie ochorenia do infúzie CAR T-buniek, pretože proces od leukaferézy do podania CAR T trvá

**Tabuľka 4.** Odporúčenie na ukončenie protinádorovej a ďalšej liečby pred odberom mononukleárných buniek na výrobu tisagenlecleucelu. Použité so súhlasom MUDr. F. Folbera, PhD. IHOK FN Brno

Doba do aferézy	Ukončenie liečby	Komentár
6 mesiacov	alemtuzumab*, ATG*	
12 týždňov (84 dní)	bendamustín*, fludarabín* alogénna transplantácia	
8 týždňov (56 dní)	liečivé prípravky proti T-lymfocytom klofarabín	
4 týždne (28 dní)	podanie DLI pegylované cytostatiká	napr. asparagináza
2 týždne (14 dní)	systémová chemoterapia* imunomodulačné látky	napr. VCR, MTX, 6-MP napr. nivolumab, pembrolizumab, rituximab, TKI*, blinatumomab* s výnimkou lokálnej kortikoterapie
	prevencia alebo liečba aGVHD Gr2-4 liečba extenzívnej cGVHD dlhodobo pôsobiace rastové faktory	napr. pegfilgrastim
7 dní	kortikoidy* lenalidomid* intratekálny metotrexát	hlavne dexametazon* povolený je intratekálny cytarabín
5 dní	krátkodobo pôsobiace rastové faktory nilotinib*	napr. filgrastim, plerixafor
3 dni (72 hodín)	krátkodobo pôsobiace cytostatiká	napr. hydroxyurea

\*Uvedené odporúčené intervaly sú minimálne.

ATG – antitymocytový globulín; DLI – infúzia donorových lymfocytov; VCR – vinkristín; MTX – metotrexát; 6-MP – 6-merkaptopurín; TKI – tyrozínkinázové inhibítory

minimálne 4 – 6 týždňov. V priemere možno povedať, že proces schvaľovania trvá približne 4 týždne a proces výroby (od aferézy po podanie) ďalších 4 – 6 týždňov. Z tohto dôvodu časť pacientov s refraktérnym a rýchlo progredujúcim ochorením nie je vhodnou populáciou na CAR T liečbu.

Identifikácia prediktívnych faktorov skorej progresie ochorenia po CAR T liečbe je predmetom viacerých prebiehajúcich klinických štúdií. V nedávno publikovanej práci sa francúzski autori

pokusili nájsť faktory, ktoré by mohli byť asociované so skorým zlyhaním CAR T liečby už v priebehu prvého mesiaca po podaní CAR T-buniek (34). Autori analyzovali charakteristiky a celkový metabolický objem nádoru (TMTV) u 116 pacientov v čase rozhodnutia (TD) o indikácii komerčnej CAR T liečby a v čase podania liečby (TT). Pri mediáne sledovania 8,2 mesiaca u 55 pacientov liečba zlyhala, z toho u 27 pacientov z tejto skupiny (49 %) išlo o skoré zlyhanie. Odhad 12-mesačného prežívania bez progresie

(PFS) a celkového prežívania (OS) boli 47,2 % a 67 %. Multivariačná analýza identifikovala zvýšenú koncentráciu sérovej laktátdehydrogenázy (LDH) a extranodálne postihnutie  $\geq 2$  miest v čase indikácie liečby, ako aj rovnaké faktory + TMTV v čase podávania liečby ako faktory nepriaznivo ovplyvňujúce tak PFS, ako aj OS. Na obrázkoch 2 a 3 sú znázornené Kaplanove-Meierove krivky PFS a OS na základe prítomnosti rizikových faktorov (extranodálne postihnutie a TMTV). Tento model rizika sa perspektívne môže stať vítanou pomôckou pri identifikácii pacientov s vysokým rizikom skorej progresie po CAR T liečbe, vyžaduje však validáciu ďalšími klinickými skúšaniami.

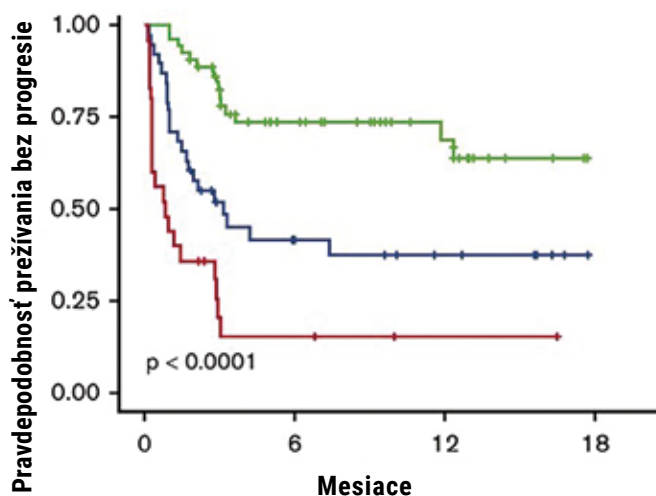
V iných publikovaných prácach boli identifikované aj ďalšie nepriaznivé prognostické faktory ako výkonnostný stav podľa ECOG 2-4, zvýšená koncentrácia LDH (33) alebo zvýšená koncentrácia C-reaktívneho proteínu (CRP) a feritínu (4).

## Záver

CAR T liečba predstavuje nádejnú alternatívu liečby R/R agresívnych B-bunkových malignít, možné nežiaduce účinky, ale aj vysoké náklady spojené s touto terapiou však zatiaľ obmedzujú jej širšie využitie.

Dnes nie sú k dispozícii validované prediktívne klinické faktory na spoľahlivé odhadnutie účinnosti a toxicity CAR T liečby. Veľmi dôležité je skoré zvažovanie

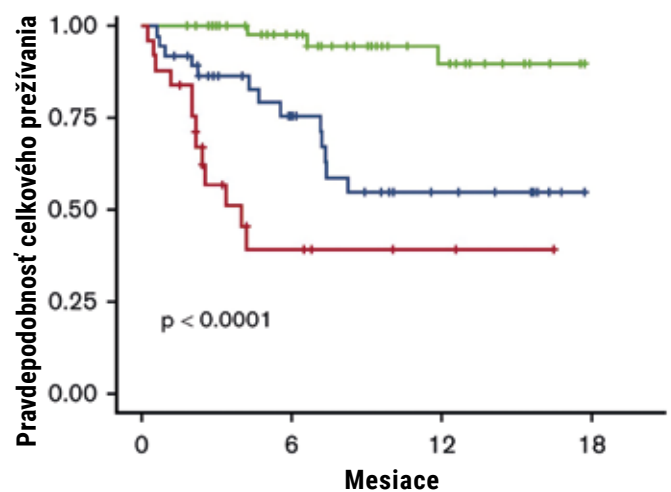
**Obrázok 2.** Prežívania bez progresie podľa prítomnosti rizikových faktorov (34)



Rizikové faktory: extranodálne postihnutie  $\geq 2$  miest; celkový metabolický objem nádoru  $> 80$  ml

Zelená čiara: 0 prítomných faktorov; Modrá čiara: 1 prítomný faktor;  
Červená čiara: 2 prítomné faktory

**Obrázok 3.** Celkové prežívania podľa prítomnosti rizikových faktorov (34)



Rizikové faktory: extranodálne postihnutie  $\geq 2$  miest; celkový metabolický objem nádoru  $> 80$  ml

Zelená čiara: 0 prítomných faktorov; Modrá čiara: 1 prítomný faktor;  
Červená čiara: 2 prítomné faktory

možnej indikácie CART z dôvodu časovej náročnosti spojenej s procesom schvaľovania a výroby produktu. Ďalej sa treba pri rozhodovaní o indikácii pacienta na CAR T terapiu sústrediť na správne posúdenie diagnózy pacienta (histologický subtyp), odhadnutie rýchlosti (tempa) progresie ochorenia a v neposlednom rade aj zhodnotenie schopnosti pacienta zvládnuť potenciálne komplikácie tohto spôsobu liečby. Týmto spôsobom je možné definovať pacientov, ktorí majú dobré šance profitovať z tejto liečby a, naopak, z tejto liečby vylúčiť tých pacientov, u ktorých je veľmi malá šanca úspechu CAR T-bunkovej terapie.

Celkovo možno konštatovať, že so zvyšujúcimi sa skúsenosťami centier aplikujúcich CAR T lieky sa výrazne zlepšuje podporná liečba a manažment nežiaducich účinkov tejto terapie. V súčasnosti sa udáva, že mortalita spojená s týmto druhom protinádorovej imunoterapie je nižšia ako 2 %. V blízkej budúcnosti sa očakáva lepšie využívanie prediktívnych faktorov, vytváranie prognostických indexov pomáhajúcich optimálnej identifikácii pacientov najviac profitujúcich z CAR T liečby. Dovtedy však bude selekcia pacientov na CAR T liečbu viac umením ako vedou.

## Literatúra

- Vranovský A. CAR T-bunky – revolúcia v imunoterapii nádorov? *Onkológia* (Bratisl.), 2020;15(3):190-194.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56.
- Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31-42.
- Jacobson CA, Hunter BD, Redd R, et al. Axicabtagene Ciloleucel in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3095-3106.
- Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 2012;119:34-43.
- Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *New Engl J Med*. 2015;373(16):1541-1552.
- Kolenová A. Akútna lymfoblastová leukémia = Acute lymphoblastic leukemia In: *Česko-slovenská pediatrie*. 2015;70(2):99-107.
- Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, et al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012;120(14):2807-16.
- Peters C, Dalle JH, Locatelli F, et al. I-BFM SCT Study Group. Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study *J Clin Oncol*. 2021;39(4):295-307.
- Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1507-17.
- 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(5):439-448.
- Diorio C, Maude SL. CAR T cells vs allogeneic HSCT for poor-risk ALL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):501-507.
- Foster JB, Maude SL. New developments in immunotherapy for pediatric leukemia. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(1):25-29.
- Topp MS, Gökbüget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):57-66.
- von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2016;34:4381-4389.
- Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl Med Mass Med Soc*. 2016;375(14):740-753.
- Pierro J, Hogan LE, Bhatla T, et al. New targeted therapies for relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(8):725-736.
- Leahy AB, Elgarten CW, Grupp SA, et al. Tisagenlecleucel for the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(10):959-971.
- Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4117-26.
- Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1013-22.
- Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol*. 2014;32(10):1066-73.
- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4184-90.
- Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-1808.
- Jain T, Bar M, Kansagra AJ, et al. Use of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Clinical Practice for Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphoma: An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(12):2305-2321.
- Fitzgerald L, Kittai A, Nastoupil LJ, et al. Real-world outcomes of elderly patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy. *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl 15):8039-8039.
- Neelapu SS, Jacobson CA, Oluwole OO, et al. Outcomes of older patients in ZUMA-1, a pivotal study of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2020;135(23):2106-2109.
- Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3119-3128.
- Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020;105(2):297-316.
- Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912-9.
- Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625-638.
- Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Pivotal Safety and Efficacy Results from Transcend NHL 001, a Multicenter Phase 1 Study of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in Relapsed/Refractory (R/R) Large B Cell Lymphomas. *Blood*. 2019;134(Supplement 1):241.
- Frigault MJ, Dietrich J, Martinez-Lage M, Leick M, et al. Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma. *Blood*. 2019;134(11):860-866.
- Bennani NN, Maurer MJ, Nastoupil LJ, et al. Experience with Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) in Patients with Secondary CNS Involvement: Results from the US Lymphoma CAR T Consortium. *Blood*. 2019;134(Supplement 1):763.
- Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S, et al. Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4(22):5607-5615.

## MUDr. Andrej Vranovský, PhD.

Klinika onkohematológie,  
LF UK, NOÚ  
Klenová 1, 833 01 Bratislava  
andrej.vranovsky@nou.sk

