

20. Buněčná terapie – T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T)

František Folber, Robert Pytlík, Kamila Polgárová, David Belada, Jana Mihályová, Tomáš Szotkowski, Jiří Šrámek, Marek Trněný, Jiří Mayer

20.1 Popis léčebné metody

Tato léčba je možná pouze v centrech, která jsou certifikována farmaceutickou společností k podání příslušného preparátu. CAR-T lymfocyty vznikají genetickou modifikací autologních T lymfocytů odebraných pomocí nemobilizované leukaferézy. Poté jsou odeslány do výrobního závodu příslušné farmaceutické firmy. Zde je provedena selekce T lymfocytů a je do nich vložen gen pro chimerický antigenní receptor (CAR), obsahující vazebnou, kostimulační a aktivační doménu. Po kultivaci a kontrole kvality jsou vyrobené CAR-T lymfocyty zamrazeny a odeslány zpět. Vlastnímu podání předchází lymfodepleční přípravná chemoterapie, obsahující obvykle fludarabin a cyklofosfamid. Přípravek CAR-T je rozmražen přímo u lůžka pacienta a podán formou intravenózní infuze.

20.2 Komerční preparáty a jejich indikace

Níže jsou v abecedním pořadí uvedeny dostupné komerční preparáty a jejich terapeutické indikace podle SPC (stav k lednu 2023):

Axikabtagen ciloleucel (axi-cel, Yescarta) je indikován k léčbě:

- dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a s high-grade B-buněčným lymfomem (HGBL), který relabuje do 12 měsíců po dokončení chemoimunoterapie první linie nebo je na ni refrakterní,
- dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a s primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL), po dvou či více liniích systémové léčby,
- dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem (FL) po třech či více liniích systémové léčby.

Brexukabtagen autoleucel (brexu-cel, Tecartus) je indikován k léčbě:

- dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštěových buněk (MCL) po dvou či více liniích systémové léčby, které zahrnovaly léčbu inhibítorem Brutonovy tyrosinkinázy (BTK),
- dospělých pacientů ve věku 26 let a starších s relabující nebo refrakterní akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) z prekursorů B-buněk.

Tisagenlecleucel (tisa-cel, Kymriah) je indikován k léčbě:

- pediatrických a mladých dospělých pacientů do 25 let včetně s B-lymfocytární akutní lymfoblastickou leukémií (ALL), která je refrakterní, v relapsu po transplantaci nebo ve druhém nebo pozdějším relapsu,
- dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po dvou nebo více liniích systémové terapie,
- dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem (FL) po dvou nebo více liniích systémové terapie.

Všechny tyto preparáty jsou zacíleny proti antigenu CD19.

Vzhledem k vývoji klasifikace lymfomů jsou za DLBCL aktuálně považovány i high-grade B lymfomy (HGBL) a DLBCL transformované z indolentních lymfomů.

Další registrované komerční preparáty, které však v současné době (leden 2023) nejsou v ČR dostupné (nebo pouze v klinických studiích):

- **Ciltakabtagen autoleucel** (cilta-cel, Carvykti) – anti-BCMA CAR-T k léčbě mnohočetného myelomu
- **Idekabtagen vikleucel** (ide-cel, Abecma) – anti-BCMA CAR-T k léčbě mnohočetného myelomu
- **Lisokabtagen maraleucel** (liso-cel, Breyanzi) – anti-CD19 CAR-T k léčbě B lymfomů a chronické lymfocytární leukemie

20.3 Výběr pacienta a posouzení způsobilosti k léčbě

Výběr vhodného pacienta a zhodnocení jeho klinického a laboratorního stavu je zásadní pro úspěch této finančně i organizačně náročné léčby. Posouzení způsobilosti konkrétního pacienta v jednotlivých časových bodech (indikace, aferéza, zahájení lymfodeplece, podání CAR-T) je vždy na zodpovědnosti daného certifikovaného odběrového nebo léčebného centra.

K dispozici je mezinárodní doporučení EBMT, JACIE a EHA (Hayden 2022), z něhož vycházejí následující tabulky.

Kritéria vhodnosti k léčbě CAR-T:

kritérium	doporučení	poznámka
věk	bez omezení	důležitý je biologický věk, dále je nutno respektovat podmínky v SPC
ECOG	0-2	ECOG 2 posuzovat obezřetně (je spojeno s horším přežitím)
očekávané přežití	> 6-8 týdnů	k zachování uspokojivého stavu v době infuze
nádorová nálož	posoudit rizika	velká nádorová nálož je spojena s horšími výsledky
jiná malignita	bez aktivní malignity	u malignit v anamnéze posoudit riziko relapsu
předchozí alogenní SCT	není kontraindikace	pokud není nutná imunosuprese nebo není aktivní GvHD
předchozí cílená léčba	není kontraindikace	vhodné vyšetřit expresi cílové struktury (například CD19)
systémová imunosuprese	relativní kontraindikace	snižuje účinnost CAR-T
aktivní infekce	kontraindikace	infekce by měla být přeléčena nebo alespoň pod dostatečnou kontrolou
CNS postižení	není kontraindikace	nutné individuální posouzení

Vyšetření pro posouzení indikace:

vyšetření	doporučení	poznámka
diagnóza	potvrzení	pokud jsou pochybnosti o správnosti nebo přesnosti diagnózy, je nutné její ověření
krevní obraz		posouzení adekvátní rezervy kostní dřeně
bilirubin	< 34 $\mu\text{mol/l}$	s výjimkou Gilbertova syndromu
AST/ALT	< 4x ULN	posoudit možné příčiny patologie
clearance kreatininu	≥ 30 ml/min	redukce dávek fludarabinu u clearance pod 70 ml/min
hepatitida B, C, HIV	serologie nebo PCR	respektovat národní doporučení a doporučení výrobce
COVID-19	negativní	asymptomatickou pozitivitu před leukaferézou nutno posoudit individuálně

kardiologie	echo EF LK > 40 % EKG	vyloučit perikardiální výpotek a závažné arytmie troponin a NT-proBNP odebrat před léčbou MR srdce při podezření na infiltraci
MR mozku	není nutná	
lumbální punkce	není nutná	

Kontrolní vyšetření před aferézou:

vyšetření	doporučení	poznámka
ECOG	0-2	ECOG 2 posuzovat obezřetně
SpO ₂	≥ 92 %	bez potřeby oxygenoterapie
serologie	HBV, HCV, HIV, syfilis	ze zákona povinné, ne starší než 30 dnů
COVID-19	negativní nebo asymptomatický	v případě positivity konzultovat aferetické centrum
ionty a ledvinné funkce	povinné	
krevní obraz	Hb > 80 g/l ALC ≥ 0,2 x 10 ⁹ /l plt > 30 x 10 ⁹ /l	před aferézou a zopakovat po aferéze (ztráta trombocytů během odběru)

Doporučené intervaly mezi poslední léčbou a aferézou:

léčba	interval	poznámka
alogenní SCT	bez imunosuprese a bez GvHD	minimálně 1 měsíc
bendamustin, fludarabin	6 týdnů	riziko lymfopenie a nekvalitního produktu (individuální posouzení s přihlédnutím k požadavkům výrobce)
DLI	4 týdny	lépe 6-8 týdnů k vyloučení GvHD po DLI
chemoterapie	3-4 týdny	pro odeznění cytopenie
intratékální léčba	1 týden	
krátkodobě působící cytostatika	3 dny	včetně BTKi
systémové kortikoidy	3-7 dní	

Kontrolní vyšetření před zahájením lymfodeplečního přípravného režimu:

vyšetření	doporučení	poznámka
produkt CAR-T	doručen do centra	výjimečně případy nutno posuzovat individuálně

klinický stav	uspokojivý	komplexní posouzení
aktivní infekce	nepřítomna	nebo pod dostatečnou kontrolou
SpO ₂	≥ 92 %	bez potřeby oxygenoterapie
krevní obraz	nehraje roli	podat lymfodepleci i při cytopenii
biochemie	základní profil	vstupní vyšetření pro sledování vývoje
bilirubin	< 34 μmol/l	s výjimkou Gilbertova syndromu
AST/ALT	< 4x ULN	posoudit možné příčiny patologie
clearance kreatininu	≥ 30 ml/min	redukce dávek fludarabinu u clearance pod 70 ml/min
kardiologie	dle potřeby	
stav onemocnění	dle postižení	např. PET/CT, kostní dřev, lumbální punkce

Doporučené intervaly mezi poslední léčbou a zahájením lymfodeplece:

léčba	interval	poznámka
chemoterapie	3-4 týdny	pro odeznění cytopenie a prevenci další toxicity
intratékální léčba	1 týden	pro prevenci další toxicity
radioterapie	1 týden	2 týdny v případě radioterapie plic
krátkodobě působící cytostatika	3 dny	pro prevenci další toxicity
TKI včetně BTKi	3 dny	pro prevenci další toxicity

Kontrolní vyšetření před podáním CAR-T:

stav	doporučení	poznámka
aktivní infekce	kontraindikace	odložit podání, dokud není infekce pod kontrolou
tekutinové přetížení nebo městnání	kontraindikace	individuální posouzení
arytmie	kontraindikace	individuální posouzení
hypotenze	kontraindikace	odložit podání, dokud není pod kontrolou
nově vzniklá toxicita stupně 3 a více	došetření příčiny	a individuální posouzení
zásadní zhoršení klinického stavu	došetření příčiny	a individuální posouzení
neurologické vyšetření včetně skóre ICE	provést vždy	vstupní vyšetření

Doporučení pro hospitalizaci a režimová opatření:

období	doporučení	poznámka
den 0 až +14	hospitalizace ideálně 14 dní	lze zvážit propuštění již den +10, pokud nebyly žádné komplikace
od propuštění do dne +28	edukace pacienta a rodiny	dostupnost do 1-2 hodin od centra poučení o projevech toxicity

20.4 Nežádoucí účinky

Po podání CAR-T lymfocytů dochází jejich k aktivaci, přihojení a expanzi. Výsledná žádoucí aktivace imunitního systému může být ale i přehnaná, projevující se jako **syndrom z uvolnění cytokinů** (cytokine release syndrome, CRS). Při této velmi časté komplikaci se objevují vždy febrilie, může ale docházet také k hypotenzi nebo hypoxii. Léčba spočívá v podávání antipyretik, podpoře oběhu katecholaminy, podávání kyslíku a v nejtěžších případech i umělé plicní ventilaci. Efektivní řešení CRS představuje podávání tocilizumabu a kortikoidů. Nejzávažnější, ale naštěstí vzácnou formou CRS je **syndrom aktivovaných makrofágů** (macrophage activation syndrome, MAS), projevující se navíc koagulopatií, vzestupem ferritinu a jaterních testů a hemofagocytózou. V léčbě jsou doporučeny vysoké dávky kortikoidů v kombinaci s preparátem anakinra a případně i cytostatiky.

Druhým nejčastějším specifickým nežádoucím účinkem je **syndrom neurotoxicity** (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS). Projevuje se mírnými poruchami koordinace jemných pohybů, expresivní afázií, poruchami paměti, orientace nebo počítání. Může ale vyústit i v závažnější formy s epileptickými křečemi, poruchou hrubé motoriky, otokem mozku nebo bezvědomím. Léčba je symptomatická a zahrnuje kortikoidy a antiepileptika.

Mezi dlouhodobé nežádoucí účinky patří **hypogamaglobulinemie**, která je způsobená potlačením normálních B lymfocytů. Substituci si však vyžaduje pouze v případě závažných nebo recidivujících infekcí.

Zanedbatelné nejsou ani **infekční komplikace**. V prvních týdnech po podání jde zejména o bakteriální, virové a kvasinkové infekce, v prvních měsících i invazivní mykózy. Během prvního roku jsou nebezpečím herpetické a respirační viry a pneumocystová pneumonie.

Nejčastějším vedlejším účinkem po podání jsou **cytopenie** (neutropenie, trombocytopenie nebo anemie), nejen v důsledku přípravné lymfodepleční chemoterapie, ale i systémové imunitní odpovědi. Dlouhodobou a závažnou neutropenií lze řešit podáním autologních

periferních krvetvorných buněk, pokud jsou k dispozici. Dlouhodobou a závažnou trombocytopenii lze zkusit řešit mimetiky trombopoetinového (TPO) receptoru.

Zatím nebyly pozorovány žádné **sekundární malignity** spojené s touto buněčnou genovou terapií, ale bedlivé sledování stále probíhá.

Ambulantně je rovněž prováděno pravidelné hodnocení stavu základního onemocnění a léčebné odpovědi. U více než poloviny nemocných bohužel dojde k **relapsu** základního onemocnění, jehož léčba je velmi svízelná. Selhání terapie CAR-T je spojeno s velmi nepříznivou prognózou.

20.5 Režim úhrady

Přípravek je poskytován při ústavní péči (za hospitalizace) a je ve schválených indikacích plně hrazen ze zdravotního pojištění. I přesto je třeba pro každého pacienta žádat revizního lékaře příslušné zdravotní pojišťovny. Z pohledu plátců zdravotního pojištění se jedná o ENNV (ekonomicky nejméně nákladnou variantu) za hospitalizace. Povolená výše úhrady je dle platného číselníku. Léčivo je vykázáno vlastním kódem v režimu zvláštní smlouvy v diagnostické skupině HON (hematoonkologie).

20.6 Literatura

Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World health organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1720-1748.

Folber F, Pytlík R, Polgárová K, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in the Czech republic. *EBMT* 2022; 48: P110.

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(2): 325-332.

Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol* 2022; 33: 259-275.

- 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(1): 91-103.
- 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(7): 640-654.
- 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: 439-448.
- 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: 2531-2544.
- 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.
- 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(10299): 491-502.
- 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: 1331-1342.