# 利用CAR T-细胞疗法为B-细胞恶性肿瘤患者优化目前与未来的护理

touch ONCOLOGY®

# 免责声明

- 团队可能会就未经批准的产品或未经核准使用已批准产品的情况进行商讨；这些情况可反映一个或多个司法管辖区的批准状况。
- *touchIME* 建议当前团队确保公开任何未贴标签或未经核准使用的参考信息。
- 在 *touchIME* 的活动中提及或使用这些产品并不意味着或暗示touchIME认可这些未经批准的产品或未经核准的使用。
- *touchIME* 不承担因错误或遗漏而产生的任何责任。

touch ONCOLOGY®

# CAR T-细胞疗法的最新临床试验及现实数据有哪些？

Catherine Thieblemont教授

血液肿瘤科负责人，
Hôpital Saint-Louis,
Paris, France

touch ONCOLOGY®

# 当前都有哪些CAR T-细胞疗法可用于治疗B-细胞恶性肿瘤？

touch ONCOLOGY®

# 扩展CD19-靶向CAR T-细胞疗法的选项

## Axicabtagene ciloleucel

成年患者*患有R/R:

- DLBCL和PMBCL，接受2线系统治疗之后[1]
- DLBCL，PMBCL，严重等级BCL和tFL，接受≥2线系统治疗之后[2]

## Brexucabtagene autoleucel

- 成年患者的R/R MCL[3]
- 治疗MCL的监管审核进行中[4]

## 替萨根微核

成年患者的R/R:

- DLBCL，接受≥2线系统治疗之后[5]
- DLBCL，PMBCL，严重等级BCL和tFL，接受≥2线系统治疗之后[6]
- 儿童与年龄≤25岁的青少年患有R/R B-cell ALL[5,6]

## Lisocabtagene maraleucel

- 研究性CAR T-细胞疗法治疗成年患者的R/R LBCL
- 监管审核进行中[7]

*对儿童和18岁以下青少年的安全性和疗效目前还未证实。

ALL，急性淋巴细胞白血病；BCL，B-细胞淋巴瘤；CAR，嵌合抗原受体；CD，分化簇；DLBCL，弥散性LBCL；LBCL，大B-细胞淋巴瘤；MCL，套细胞淋巴瘤；PMBCL，原发性纵隔LBCL；R/R，复发性或难治性的；tFL，转换型滤泡性淋巴瘤。

1. EMA SmPC: axicabtagene ciloleucel; 2. FDA PI: axicabtagene ciloleucel; 3. FDA PI: brexucabtagene autoleucel; 4. 有关2020年10月12-15日举行的CHMP会议的EMA会议议程，请参见网址：www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-12-15-october-2020（访问日期：2021年1月13日）；
5. EMA SmPC: 替萨根微核；6. FDA PI: 替萨根微核；7. Kersten MJ, et al. *Curr Opin Oncol.* 2020;32:408-17.
有关EMA SmPC和FDA PI，请参见网址：EMA www.ema.europa.eu/和www.fda.gov/（访问日期：2021年1月13日）。

touch ONCOLOGY®

# 抗-CD19 CAR T-细胞疗法用于治疗B-细胞恶性肿瘤的关键临床试验疗效数据有哪些？

touch ONCOLOGY®

# 抗-CD19 CAR T-细胞疗法：治疗B-细胞恶性肿瘤的疗效

## JULIET[1,2]
tisa-cel治疗成人的R/R DLBCL

## ZUMA-1[3]
axi-cel治疗成人的R/R LBCL

## TRANSCEND-001[4]
liso-cel治疗成人的R/R LBCL

### 客观缓解率

**JULIET**
中位随访数
14个月（范围0.1–26.0）

ORR 52%
95% CI 41–62%
n/N=48/93

| | |
|---|---|
| CR | 40% |
| PR | 12% |

**ZUMA-1**
中位随访数
27.1个月(IQR 25.7–28.8)

ORR 83%
n/N=84/101

| | |
|---|---|
| CR | 58% |
| PR | 25% |

**TRANSCEND-001**
中位随访数
18.8个月(95% CI 15.0–19.3)

ORR 73%
95% CI 66.8–78.0%
n/N=186/256

| | |
|---|---|
| CR | 53% (95% CI 46.8–59.4%) |
| PR | 20% (95% CI 14.9–24.9%) |

### 持续缓解时间

24个月PFS 33%
N=115

24个月时持续缓解 36%
n/N=36/101

预计的24个月PFS 42%

Axi-cel, axicabtagene ciloleucel; CAR嵌合抗原受体；CD，分化簇；CI，置信区间；CR，完全缓解；DLBCL，弥散性大B-细胞淋巴瘤；IQR，四分位范围；LBCL，大B-细胞淋巴瘤；liso-cel，lisocabtagene maraleucel；ORR，客观缓解率；PFS，无进展生存率；PR，部分缓解；R/R，复发性或难治性；tisa-cel，替萨根微核。

1. Schuster SJ, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:45–56; 2. Jaeger U, et al. *Blood.* 2020;136 (Suppl. 1):48–9; 3. Locke FL, et al. *Lancet Oncol.* 2019;20:31-42; 4. Abramson JS, et al. *Lancet.* 2020;396:839–52.

touch ONCOLOGY®

# 临床试验环境中抗-CD19 CAR T-细胞疗法的关键安全性数据有哪些？

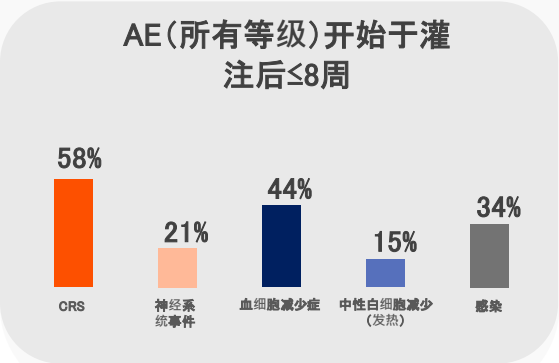
touch ONCOLOGY®

# 抗-CD19 CAR T-细胞疗法：治疗B-细胞恶性肿瘤的安全性

## JULIET[1]

应用tisa-cel治疗
成人R/R DLBCL

AE疑似与试验药物有关（所有等级） 89%

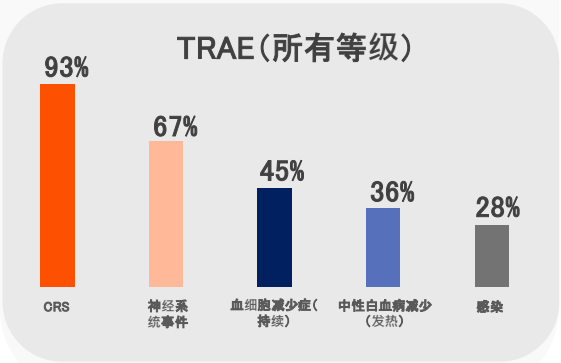



n=111

## ZUMA-1[2]

应用axi-cel治疗
成人R/R LBCL

AE（所有等级） 100%

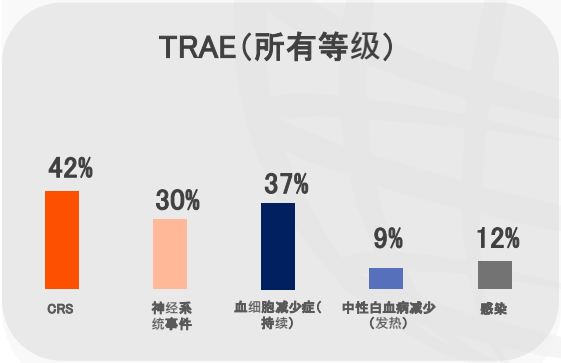



n=108

## TRANSCEND-001[3]

应用liso-cel治疗
成人R/R LBCL

治疗诱发的AE（所有等级） 99%




n=269

*血细胞减少症在第28天未得到解决。**持续的血细胞减少症定义如下：血细胞减少症持续≥30天，并在经过ZUMA-1治疗3个月之内发生；[2]血细胞减少症在TRANSCEND-001的第29天研究访时未得到解决。[3]

AE，不良事件；axi-cel，axicabtagene ciloleucel；CAR，嵌合抗原受体；CD，分化簇；CRS，细胞因子释放综合征；DLBCL，弥散性大B-细胞淋巴瘤；LBCL，大B-细胞淋巴瘤；liso-cel，lisocabtagene maraleucel；R/R，复发性或难治性；tisa-cel，替萨根微核；TRAE，治疗相关的AE。

1. Schuster SJ, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:45-56; 2. Locke FL, et al. *Lancet Oncol.* 2019;20:31-42; 3. Abramson JS, et al. *Lancet.* 2020;396:839-52.

touch ONCOLOGY®

# 现实中应用CD19-靶向CAR T-细胞疗法治疗B-细胞恶性肿瘤的安全性和疗效如何？

touch ONCOLOGY®

# CAR T-细胞疗法:UK NCCP实际体验

**广泛证实了关键的试验数据，提示35-40%接受CAR T-细胞疗法的患者可能长期受益**

UK NCCP

2018年12月
至
2020年1月

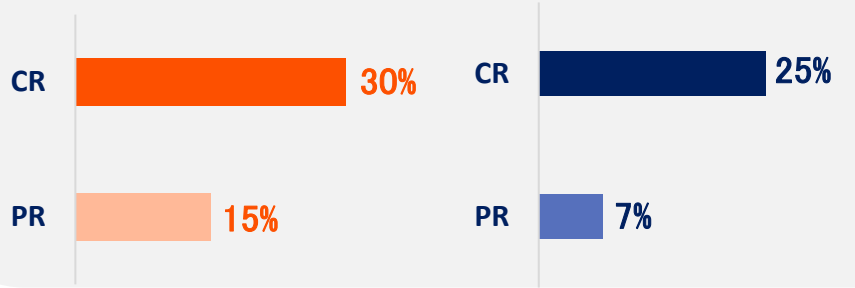
CAR T-细胞
已灌注
N=183

- axi-cel n=133
- tisa-cel n=50

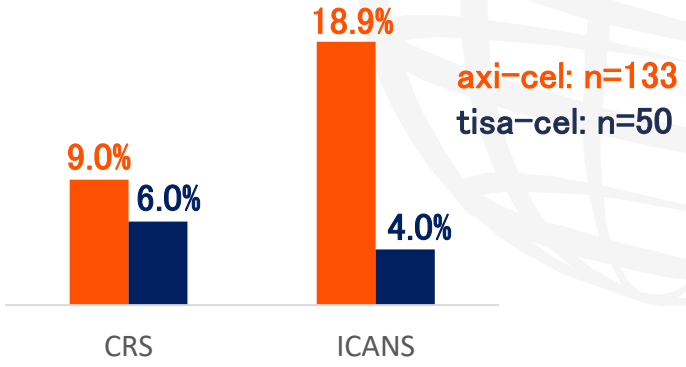
## 3个月时的治疗缓解

axi-cel n=112 ▶ORR 45%

tisa-cel n=44 ▶ORR 32%




## 安全性(≥3级事件)




Axi-cel, axicabtagene ciloleucel;CAR, 嵌合抗原受体;CR, 完全缓解;CRS, 细胞因子释放综合征;ICANS, 免疫效应细胞相关的神经毒性综合征;ORR, 客观缓解率;PR, 部分缓解;tisa-cel, 替萨根微核;UK NCCP, 英国国家CAR-T临床专家组。
Kuhnl A, et al. EHA25 Virtual 2020 [Oral presentation p42804; abstract S243].

touch ONCOLOGY®

# CAR T-细胞疗法:LYSA现实体验

## 早期复发与治疗时的高TMTV相关

LYSA

2018年6月
至
2020年1月

CAR T-细胞
已灌注
N=116

- axi-cel n=49
- tisa-cel n=67

### 治疗缓解

中位
随访数
8.2
个月

预计中位数为12个月:

PFS 47.2%
95% CI 38.0-58.6%

OS 67.0%
95% CI 57.0-79.0%

### 早期复发危险因素(1个月之内)

第0天(治疗时间):*

- TMTV >80 mL
- ≥2个淋巴结外部位
- 升高的CRP

*第0天(治疗时间)进行淋巴细胞删除和CAR T-细胞灌注。
Axi-cel, axicabtagene ciloleucel;CAR, 嵌合抗原受体;CI, 置信区间;CRP, C-反应蛋白;LYSA, 法国淋巴瘤研究协会;OS, 总体生存率;PFS, 无进展生存期;
tisa-cel, 替萨根微核;TMTV, 总代谢肿瘤体积。

Vercellino L, et al. *Blood Adv.* 2020;4:5607-15.

touch ONCOLOGY®

# 哪些患者符合CAR T-细胞疗法治疗条件？并且为什么早期转诊非常重要？

**Marion Subklewe教授医师**

血液学/肿瘤学主治医师，
CAR T-细胞疗法计划负责人，
University Hospital of Munich (LMU),
Munich, Germany

touch ONCOLOGY®

# 当前哪些患者符合抗-CD19 CAR T-细胞疗法治疗条件？

touch ONCOLOGY®

# 关键试验合规标准

| | JULIET：应用替萨根微核治疗DLBCL[1,3] | ZUMA-1：应用axicabtagene-ciloleucel治疗LBCL[2,3] |
|---|---|---|
| 病情状况 | 复发性或难治性疾病；之前接受了≥2线的治疗 | |
| 年龄 | ≥18岁 | |
| 体力状态 | ECOG 体力状态：0 或 1 | |
| CNS病史 | 排除由于恶性肿瘤引起的活动性CNS受累 | 如果脑脊液或脑转移中可检测到恶性肿瘤细胞，或有其中任一病史，则排除在外 |
| 之前接受allo-SCT | 排除 | |
| 系统性免疫抑制剂 | 招募前>4周应停用免疫效抑制药物 | |
| 自身免疫病史 | 不是排除标准 | |
| 恶性肿瘤病史 | 除基底或鳞状细胞癌之外，之前无恶性肿瘤或并发恶性肿瘤，*原位*乳腺癌或子宫癌得到充分治疗且无复发期≥3年，原发性恶性肿瘤被切除且缓解期≥5年 | 除了非黑瘤皮肤癌、*原位*癌（如：子宫、膀胱和乳房）或滤泡性淋巴瘤之外，之前无恶性肿瘤，除非无病≥3年 |
| 之前接受CAR T-细胞疗法 | 试验中不适用 | 排除 |
| 之前接受抗-CD19/CD-3 BiTE抗体或任何CD19疗法 | 排除 | 如果之前接受了CD19-靶向疗法则排除 |
| 存在或疑似感染 | 排除条件：不受控活动性、潜在性HBV或活动性HCV；不受控急性活动性危及生命的细菌、病毒或真菌感染 | 排除条件：已知的HIV、HBV或HCV病史；临床显著性活动性感染、目前或在招募前7天之内接受静脉注射抗生素治疗 |

Allo-SCT，异基因干细胞移植；BiTE，双特异性T-细胞衔接子；CAR，嵌合抗原受体；CD，分化簇；CNS，中枢神经系统；
DLBCL，弥散性LBCL；ECOG，东部肿瘤协作组；HBV，B型肝炎病毒；HCV，C型肝炎病毒；HIV，人体免疫缺损病毒；LBCL，大B-细胞淋巴瘤。

1. Schuster SJ, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:45-56; 2. Neelapu SS, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:2531-44; 3. Yakoub-Agha I, et al. *Haematologica.* 2018;105:297-316.

touch ONCOLOGY®

# 符合应用CAR T-细胞疗法的考虑因素

**患者病史、身体条件、当前和之前治疗都是重要的指导因素**

| | |
|---|---|
| 患者年龄 | • 相比较年龄而言，身体状况的信息更加有价值 |
| 体力状态 | • 如果由于活动性疾病导致PS下降，预后可能不会太差 |
| 病史 | • 由于神经系统毒性具有更高风险，谨慎对待具有CNS病史的患者非常必要<br>• 如有自身免疫性疾病，要求进行个性化风险受益评估 |
| 活动性GvHD或感染 | • 活动性GvHD可说明延缓治疗的原因<br>• 白细胞分离之前需要对活动性感染进行控制并治疗 |

CAR，嵌合抗原受体；CNS，中枢神经系统；GvHD，移植物抗宿主疾病；PS，体力状态。

Yakoub-Agha I, et al. *Haematologica*. 2018;105:297-316.

touch ONCOLOGY®

# 什么因素可能影响对患者实施CAR T-细胞疗法的决策？

touch ONCOLOGY®

# 治疗决策需要全方位手段

## 决定应用CAR T-细胞疗法进行治疗的指导因素[1-4]

### 患者状况

- 年龄
- 适应性
- 体力状态
- 合并症
- 器官功能
- 炎症标志物

### 病情状况

- NHL病史
- 非-FL转换
- CNS受累
- 肿瘤体积

### 其他

- CAR T-细胞适应性
- 需要紧急治疗
- 治疗物流
- 心理社会因素
- 财务/报销状况

**建议在指定的中心对CAR T-细胞疗法进行MDT集体决策**

Allo-SCT，异基因干细胞移植；CAR，嵌合抗原受体；CNS，中枢神经系统；DLBCL，弥散性大B-细胞淋巴瘤；FL，滤泡性淋巴瘤；MDT，多学科专家组；NHL，非霍奇金淋巴瘤；PMBCL，原发性纵隔大B-细胞淋巴瘤；tFL，转换的FL。

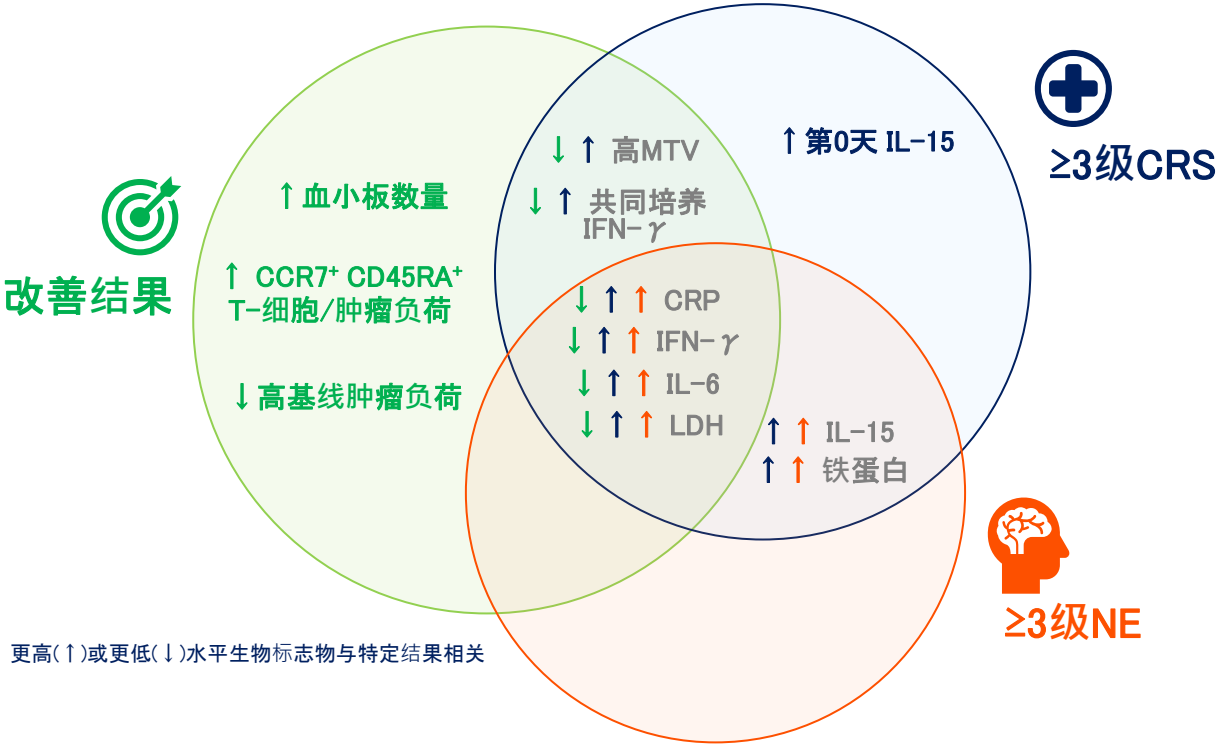
1. Smith S, et al. *Am J Hematol.* 2019;94:E117-20; 2. Yakoub-Agha I, et al. *Haematologica.* 2018;105:297-316; 3. Locke FL, et al. *Blood Adv.* 2020;4:4898-911; 4. Kansagara A, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020;40:e27-34.

touch ONCOLOGY®

# 将来可以应用什么可能的生物标志物以更好地确定哪些患者可能会受益于CAR T-细胞疗法？

touch ONCOLOGY®

# 新兴生物标志物需要进一步验证[1-5]




更高(↑)或更低(↓)水平生物标志物与特定结果相关

CC，趋化因子；CD，分化簇；CRP，C-反应蛋白；CRS，细胞因子释放综合征；IFN，干扰素；IL-白介素；LD，淋巴细胞删除；LDH，乳酸脱氢酶；MTV，代谢肿瘤体积；NE，神经系统事件。

1. Dean EA, et al. *Blood Adv.* 2020;4:3268-76; 2. Vercellino L, et al. *Blood Adv.* 2020;4:5607-15; 3. Locke FL, et al. *Blood Adv.* 2020;4:4898-911; 4. Turtle CJ, et al. *Sci Transl Med.* 2016;8:355ra116; 5. Du M, et al. *Biomark Res.* 2020;8:13.

touch ONCOLOGY®

# 什么时候应该转诊患者进行CAR T-细胞疗法治疗评估？

touch ONCOLOGY®

# 建议尽早且广泛地转诊以及时治疗

## 需要尽早考虑优化符合条件的患者获得CAR T-细胞疗法治疗的渠道

### 我们应该什么时候转诊？

- 如果怀疑是原发性难治疾病
- 在一线复发之后，当患者开始进行挽救性化疗并计划auto-SCT，但如果缓解不充分或疾病进展≤2个周期之后则考虑CAR T-细胞疗法治疗

### 为什么需要尽早并广泛地转诊？

- 患者病情和PS更加适合此疗法
- 避免无效化疗引发的毒性
- 促进治疗物流之间的协调以避免不必要的延缓，例如：
  - 转诊至专家中心
  - MDT评估
  - 采集、检查与制备

Auto-SCT，自体干细胞移植；CAR，嵌合抗原受体；MDT，多学科专家组；PS，体力状态。

Kansagara A, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:e27-34.

touch ONCOLOGY®

# 如何对CAR T-细胞疗法相关的毒性进行最佳管理？

Maeve O'Reilly医师

血液学顾问
University College Hospital
London, UK

touch ONCOLOGY®

# CAR T-细胞疗法相关的短期安全性考虑有哪些？如何对其进行最佳管理？

touch ONCOLOGY®

# 细胞因子释放综合征

**发病率**[1]

**30–100%**
10–30%为3/4级

**1–14天**
**开始灌注后**

**症状可持续**
**1–10天**

## 临床特征[2]

- 发热
- 缺氧
- 血管扩张性休克
- 毛细血管渗漏
- 终末器官功能障碍

## 危险因素[1]

- 肿瘤负荷
- CAR T-细胞剂量和构造
- 灌注活动性感染
- 淋巴清除方案

CAR, 嵌合抗原受体。

1. Yakoub-Agha I, et al. *Haematologica*. 2018;105:297–316; 2. Frey N, Porter D. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:e123–7.

touch ONCOLOGY®

# CRS: 评估、分级与安全性管理

## 采用ASTCT公认分级系统对CRS进行分级[1]

| 1级 | 2级 | 3级 | 4级 |
|---|---|---|---|
| 体温≥38° C 并伴有以下情况： | | | |
| **无低血压** | **低血压**<br>无需血管加压剂 | **低血压**<br>血管加压剂 ± 血管升压素 | **低血压**<br>多重血管加压剂<br>(不含血管升压素) |
| | *和/或* | *和/或* | *和/或* |
| **无缺氧** | **缺氧**<br>低流量鼻插管/窄气 | **缺氧**<br>高流量鼻插管、面罩、非再吸入式面罩或文氏管面罩 | **缺氧**<br>需要正压 |

**2级CRS：如对托珠单抗无反应则通知ICU**

*除了对症治疗之外，也可施用托珠单抗或皮质类固醇*

ASTCT，美国移植和细胞治疗学会；CRS，细胞因子释放综合征；ICU，重症监护室。

1. Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:625-38; 2. Yakoub-Agha I, et al. *Haematologica.* 2018;105:297-316.

touch ONCOLOGY®

# 神经系统毒性（ICANS）

## 发病率[1-3]

**21–64%**
12–33%为3/4级

**可能持续**
**数小时到数天[4]**

**症状可持续**
**2–9天[5]**

## 临床特征[5,6]

- 非特异性，严重程度从轻微错乱到昏迷
- 早期表现包含：
  - 震颤
  - 书写困难
  - 言语表达困难

## 危险因素包含：[5]

- 肿瘤负荷
- 之前CNS-定向疗法
- 先前的脑膜受累
- ALL

ALL，急性淋巴细胞白血病；CNS，中枢神经系统；ICANS，免疫效应细胞相关神经毒性综合征。

1. Schuster SJ, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:45–56; 2. Neelapu SS, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:2531–44; 3. Locke FL, et al. *Lancet Oncol.* 2019;20:31–42;
4. Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:625–38; 5. Yakoub-Agha I, et al. *Haematologica.* 2018;105:297–316;
6. Siegler EL, Kenderian SS. *Front Immunol.* 2020;11:1973.

touch ONCOLOGY®

# ICANS：分级与安全性管理

## 采用ASTCT公认分级系统对ICANS进行分级[1]

| 1级<br>ICE 7–9 | 2级<br>ICE 3–6 | 3级<br>ICE 0–2 | 4级<br>ICE 0 |
|---|---|---|---|
| • 嗜睡但患者会自发唤醒 | • 嗜睡但对声音有意识 | • 仅对触觉刺激有意识<br>• 临床或电图显示癫痫<br>• 神经影像图显示局灶性或局部水肿 | • 无法唤醒患者<br>• 无法进行ICE评估<br>• 长时间或重复性癫痫发作<br>• 深部局灶性运动无力<br>• 神经成像显示弥漫性脑水肿 |

**⚠ 通知ICU并迅速联系神经学专家[1,2]（3–4级，转移至ICU）[3*]**

*管理可能需要横断面成像、脑电图和CSF检查[2]*

*关于对CAR T-细胞疗法经历严重并发症患者的护理升级，各医院的能力和规定依据地区可能有所不同。[1]

ASTCT，美国移植和细胞治疗学会；ATMP，前沿治疗药物；CSF，脑脊液；ICANS，免疫效应细胞相关神经毒性综合征；ICE，免疫效应细胞相关脑病；ICU，重症监护室；NHS SPS，英国国民医疗服务专业药房服务。

1. Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:625–38; 2. Yakoub-Agha I, et al. *Haematologica.* 2018;105:297–316; 3. NHS SPS泛英国ATMP工作组。Diagnosis and Management of Acute CAR-T Cell Toxicities in Adults Version 1.0, December 2020. 参见网址：www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/12/Diagnosis-and-medical-management-of-acute-CAR-T-cell-toxicities-in-Adults-V1.pdf（访问日期：2021年1月8日）。

touch ONCOLOGY®

# CAR T-细胞疗法相关的感染风险

**细菌**

**感染**
**最常见[1]**

**出现**
**于30天以内[1]**

**超过30天**
**呼吸道病毒**
**感染居多[1]**

## 危险因素[1-4]

- CRS
- 之前疗法综合疗效
- ALL诊断
- 长时间血细胞减少
- CAR T-细胞剂量
- 类固醇使用

ALL，急性淋巴细胞白血病；CAR，嵌合抗原受体；CRS，细胞因子释放综合征。

1. Yakoub-Agha I, et al. *Haematologica.* 2018;105:297-316; 2. Vora SB, et al. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7:ofaa121;
3. Wudhikarn K, et al. *Blood Cancer J.* 2020;10:79; 4. Hill JA, et al. *Blood.* 2018;131:121-30.

touch ONCOLOGY®

# HCP需要注意哪些中期安全性考虑？如何对其进行最优管理？

touch ONCOLOGY®

# CAR T-细胞疗法:中期并发症

## 通过监测患者的中期随访保持警惕

- B-细胞再生障碍
- 低丙球蛋白血症
- 感染
- 延迟性血细胞减少
- 延迟性ICANS
- 延迟性肿瘤溶解综合征
- 延迟性CRS
  巨噬细胞活化综合征
- GvHD

并发症或发生于
灌注后+28天到+100天

CAR，嵌合抗原受体;CRS，细胞因子释放综合征;GvHD，移植物抗宿主病;ICANS，免疫效应细胞相关神经毒性综合征。

Yakoub-Agha I, et al. *Haematologica.* 2018;105:297-316.

touch ONCOLOGY®

# CAR T-细胞疗法相关的长期安全性关键考虑有哪些？如何对其进行最佳管理？

touch ONCOLOGY®

# CAR T-细胞疗法：长期安全性考虑

## 主要并发症包含长时间血细胞减少和低丙球蛋白血症

**‘后期疗效’监测**
**病情稳定持续缓解的患者**

- 对每个患者制定有针对性的定期随访*
- 监测可由CAR T-细胞疗法专家中心或推荐的临床医生进行

*随访计划安排依据当地制度和实践指南可能有所不同。
CAR，嵌合抗原受体；CV，心血管；GI，胃肠道；QoL，生活质量。
Yakoub-Agha I, et al. *Haematologica.* 2018;105:297–316.

touch ONCOLOGY®

# 我们如何对社区里的患者进行安全而有效地管理？

touch ONCOLOGY®

# 高效沟通与MDT方式非常关键

**CAR T-细胞专家中心**

完整的文档
- 出院记录和临床记录
- 随访方案和制度

**推荐医疗保健中心**

**门诊管理**
- 患者/看护人员对CRS/ICANS的认知
- 快速得到专家治疗/重新入院

**MDT长期随访**

复审病情状况、CAR T-细胞疗法和之前治疗的后期疗效

- CAR T-细胞疗法治疗医师
- 护理专家
- 其他专家
- 临床试验人员
- 数据管理人员

CAR，嵌合抗原受体；CRS，细胞因子释放综合征；ICANS，免疫效应细胞相关神经毒性综合征；MDT，多学科协作诊疗团队。

Yakoub-Agha I, et al. *Haematologica*. 2018;105:297-316.

touch ONCOLOGY®

# 应用CAR T-细胞疗法治疗B-细胞ALL：我们现阶段进展如何？

**Adriana Balduzzi教授**

儿科副教授，
儿科，
University of Milano Bicocca,
Monza, Italy

touch ONCOLOGY®

# CAR T-细胞疗法在B-细胞ALL临床管理中目前状况如何？

touch ONCOLOGY®

# CAR T-细胞疗法治疗B-细胞ALL的扩展选择

## Brexucabtagene autoleucel

**正在进行的试验**

ZUMA-4：儿童患者与年龄≤21岁的青少年患者[1]

## Lisocabtagene maraleucel

**正在进行的试验**

NCT03743246：儿童患者与年龄≤25岁的青少年患者[7]

## 替萨根微核

**批准用于治疗儿童患者与年龄≤25岁的青少年患者，其B-细胞ALL表现为：**

- 难治性，移植后复发，第二次或后续复发[2]
- 难治性，第二次或后续复发[3]

**正在进行的试验**

CASSIOPEIA：高危儿童与青少年患者；在EOC之后一线治疗MRD+[4]

NCT04225676：儿童与青少年患者；对出现B-细胞再生障碍性丧失的患者进行再灌注[5]

NCT04156659：中国患者群年龄段≤25岁[6]

**多项正在进行的学术试验：CARPALL：**儿童患者与年龄≤24岁的成年患者；[8] **CART19-BE-01：**儿童与成人；[9] **CARCIK：**儿童与成人HSCT后[10]

ALL，急性淋巴细胞白血病；CAR，嵌合抗原受体；EOC，巩固治疗结束；HSCT，造血干细胞移植；MRD+，微小残留病阳性；R/R，复发性或难治性。


1. NCT02625480; 2. EMA SmPC: 替萨根微核；3. FDA PI: 替萨根微核；4. NCT03876769; 5. NCT04225676; 6. NCT04156659; 7. NCT03743246;
8. Ghorashian S, et al. *Nat Med.* 2019;25:1408-14; 9. Ortíz-Maldonado V, et al. *Mol Ther.* 2020;S1525-0016(20)30484-6 [提前在线发表];
10. Magnani CF, et al. *J Clin Invest.* 2020;130:6021-33.


有关EMA SmPC和FDA PI，请参见网址：www.ema.europa.eu/和www.fda.gov/（访问日期：2021年1月11日）。
有关NCT信息，请参见网址：https://clinicaltrials.gov/（访问日期：2021年1月11日）。

touch ONCOLOGY®

# CAR T-细胞疗法对于B-细胞ALL的疗效如何？

touch ONCOLOGY®

# CAR T-细胞疗法：治疗B-细胞ALL的疗效

## ELIANA（分析已更新）[1,2]

tisa-cel

- 年龄介于≥3和≤21岁之间
- 之前未接受抗-CD19疗法
- 113名患者已筛查，97名已招募，79名已灌注

- 中位年龄：11岁（范围3-24）
- 之前接受多线疗法的中位数：3（范围1-8）
- 之前接受SCT：61%
- 随访中位数：24.2个月（范围4.5-35.1）

**ORR 82%**
95% CI 72-90%

64/65响应患者实现MRD-阴性骨髓

概率为24个月的：

**RFS 62%**
95% CI 47-75%响应患者(N=65)

**OS 66%**
95% CI 54-76%所有患者(N=79)

复发：73.7% CD19-阴性

## B2001X[3,4]

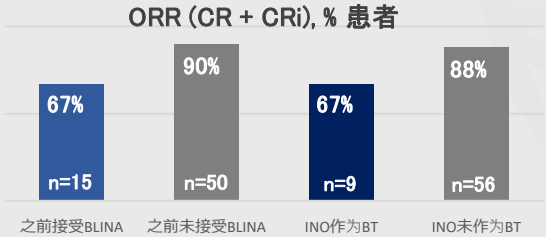
tisa-cel

- 年龄不超过25岁
- ≥2次复发，难治性或接受alloSCT后复发
- 允许之前接受抗-CD19/CD22疗法：BLINA接触(n=15) 或INO作为BT (n=9)
- 80名已筛查，73名已招募，67名已灌注

- 中位年龄：10岁（范围2-33）
- 随访中位数：9.6个月（范围0.2-16.5）

**ORR 85%**
95% CI 74-92%

**12个月OS 83%**
95% CI 69-92%




| | 之前接受BLINA | 之前未接受BLINA | INO作为BT | INO未作为BT |
|---|---|---|---|---|
| 12个月OS, % (95% CI) | 53 (19-78) | 91 (74-97) | 71 (23-92) | 85 (69-93) |

ALL，急性淋巴细胞白血病；allo-SCT，异基因干细胞移植；BLINA，博纳吐单抗；BT，桥接疗法；CAR，嵌合抗原受体；CD，分化簇；CI，置信区间；CR，完全缓解；CRi，CR伴血液学未完全恢复；EFS，无事件生存；INO，伊珠单抗；MRD，微小残留疾病；ORR，总缓解率；OS，总生存率；RFS，无复发生存；SCT，干细胞移植；tisa-cel，替萨根微核。


1. Grupp SA, et al. *Blood.* 2018;132(Suppl. 1):895; 2. Grupp SA, et al. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(Suppl):S126-7;
3. Krueger J, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(Suppl. 15):10518; 4. NCT03123939. 请参见网址：https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03123939（访问日期：2021年1月11日）。


touch ONCOLOGY®

# 迄今为止在现实环境中我们从CAR T-细胞疗法治疗B-细胞ALL中了解了什么？

touch ONCOLOGY®

# 应用CAR T-细胞疗法治疗B-细胞ALL：UK NCCP体验

**与ELIANA试验相比较，观察到更大比例的CD19⁺ vs CD19⁻复发**

tisa-cel

UK NCCP

2018年11月 至 2020年7月 ▶ ITT N=60 ▶ tisa-cel 已灌注 n=49

前90天

CR/CRi 95%

MRD⁻ 78.9%

ITT群体数量 CR/CRi 84.8%

复发: 40% CD19-阴性

复合性EFS，包括：

- 分子复发或直接复发
- 死亡
- 进一步治疗
- B-细胞恢复
- 治疗失败

全部灌注

6个月EFS 47.6%

12个月EFS 33.6%

ALL，急性淋巴细胞白血病，CAR，嵌合抗原受体；CD，分化簇；CR，完全缓解；CRi，CR伴血液学未完全恢复；EFS，无事件生存；ITT，意向性治疗；MRD，微小残余疾病；OS，总体生存率；tisa-cel，替萨根微核；UK NCCP，英国国家CAR T-细胞临床小组。

Ghorashian S, et al. *Blood*. 2020;136(Suppl. 1):1016.

touch ONCOLOGY®

# 应用CAR T-细胞疗法治疗B-细胞ALL：PRWCC体验

## tisa-cel现实疗效可媲美ELIANA试验结果

tisa-cel

PRWCC N=200 ▶ 患者已灌注 n=185

### 治疗缓解

中位随访数 11.2个月 (0.2-28.8)

CRR ITT: 79% 已灌注：85%

35% 复发响应患者

41% CD19⁻

| | 6个月 | 12个月 |
|---|---|---|
| DoR | 75% | 63% |
| OS | 85% | 72% |
| EFS | 64% | 51% |

### 疾病负荷缓解

| | 12个月OS (p<0.0001) | 12个月EFS (p<0.0001) |
|---|---|---|
| 疾病负荷高 | 58% | 34% |
| 疾病负荷低 | 85% | 69% |
| 无可检测的疾病 | 95% | 72% |

ALL，急性淋巴细胞白血病；CAR，嵌合抗原受体；CD，分化簇；CD19⁻，CD19阴性；CRR，完全缓解率；DoR，缓解持续时间；EFS，无事件生存；ITT，意向性治疗；OS，总体生存率；PRWCC，儿童现实CAR治疗联合体；tisa-cel，替萨根微核。

Schultz LM, et al. *Blood.* 2020;136(Suppl. 1):14-15.

touch ONCOLOGY®

# 我们如何才能确定可从CAR T-细胞疗法受益的B-细胞ALL患者？

touch ONCOLOGY®

# 基线MDT评估可指导患者选择[1,2]

**需要及时转诊适合CAR T-细胞疗法的患者以优化治疗结果**

### 适应症
批准的适应症和重要试验合格标准告知了患者选择

### 患者相关因素
依据治疗方案和/或医疗机构指南定义的阈值可接受的PS

### 疾病特异性因素
在可能危及重要器官功能的免疫激活之后，需要在肿瘤可能发作的情况下考虑活动性疾病的部位

### 禁忌症
排除治疗可包括近期的：
- DLI疗法
- 不受控的感染
- 活动性II-IV级急性或广泛的慢性GvHD

**CAR T-细胞疗法必须获得患者和/或其监护人的知情同意**
**并且如适合，应征得儿童同意**

CAR，嵌合抗原受体；DLI，供体淋巴细胞灌注；GvHD，移植物对抗宿主疾病；MDT，多学科专家组；PS，体力状态。

1. Yakoub-Agha I, et al. *Haematologica.* 2018;105:297-316; 2. Mahadeo KM, et al. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16:45-63.

touch ONCOLOGY®

# 应用CAR T-细胞疗法对25岁以下患者进行治疗可能发生什么不良事件？以及如何对其进行最佳处理？

touch ONCOLOGY®

# CAR T-细胞疗法：治疗B-细胞ALL的安全性

## ELIANA（分析已更新）[1]

tisa-cel

N=79

**CRS 77%（49%的3/4级）**

中位发病时间：3天（范围1-22）
中位持续时间：8天（范围1-36）

**NE 39%（13%的3/4级）**

中位发病时间：7天

### CRS管理

ICU收治48%
插管15%

托珠单抗39%
皮质类固醇20%
大剂量升压药24%

## B2001X[2]

tisa-cel

N=67

**CRS 64%（28%的3/4级）**

中位发病时间：5天（范围1-13）
中位持续时间：7天（范围1-27）

**NE 24%（11%的3/4级）**

### CRS管理

ICU收治28%
插管7%

托珠单抗27%
皮质类固醇6%
斯妥昔单抗3%
大剂量升压药22%

ALL，急性淋巴细胞白血病；CAR，嵌合抗原受体；CRS，细胞因子释放综合征；ICU，重症监护室；NE，神经系统事件；tisa-cel，替萨根微核。

1. Grupp SA, et al. *Blood.* 2018;132(Suppl. 1):Abstract 895; 2. Krueger J, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:10518.

touch ONCOLOGY®

# 现实安全性：UK NCCP与PRWCC体验

## UK NCCP[1]

- ≥3级CRS 20.4%
- ≥3级NE 10.2%
- 托珠单抗施药44.9%
- ICU管理22.0%

## PRWCC[2]

- ≥3级CRS 19.0%
- ≥3级NE 7.0%
- 托珠单抗施药26.0%
- 类固醇施药14.0%

CRS，细胞因子释放综合征；ICU，重症监护室；NE，神经系统事件；PRWCC，儿童现实CAR治疗联合体；UK NCCP，英国国家CAR T-细胞临床专家组。

1. Ghorashian S, et al. *Blood.* 2020;136(Suppl. 1):1016; 2. Schultz LM, et al. *Blood.* 2020;136(Suppl. 1):14-15.

touch ONCOLOGY®

# CAR T-细胞疗法的新兴适应症都有哪些？

**Michael Dickinson**医师

侵袭性淋巴瘤疾病小组血液病学顾问及负责人
Peter MacCallum Cancer Centre and Royal Melbourne Hospital,
Melbourne, Australia

touch ONCOLOGY®

# 正在探索中的
# CD19-靶向CAR T-细胞疗法
# 有哪些新的适应症？为什么这些患者需要其他治疗方案？

touch ONCOLOGY®

# CAR T-细胞疗法：治疗MCL、FL和MZL的临床潜力

## CAR T-细胞疗法解决现有挑战和未满足需求的潜力

**MCL**

**ZUMA-2:** brexu-cel[1]
*FDA已批准[2]*
*EMA审核中[3]*

**FL**

**ELARA:** tisa-cel[4]

**MZL**

**ZUMA-5:** 用axi-cel治疗iNHL[5]

目前的治疗均无法治愈MCL、FL和MZL，且患者都会不可避免地复发[6,7]

CAR T-细胞疗法或许能够使MCL、FL和MZL患者获得持久的完全缓解[1,5,8]

Axi-cel, 轴突阿霉素；brexu-cel, brexucabtagene autoleucel；CAR, 嵌合抗原受体；EMA, 欧洲药品管理局；FDA, 美国食品药品管理局；FL, 滤泡性淋巴瘤；iNHL, 惰性非霍奇金淋巴瘤；MCL, 套细胞淋巴瘤；MZL, 边缘区淋巴瘤；PI, 处方信息；tisa-cel, 替萨根微核。

1. Wang M, et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1331–42; 2. FDA PI: brexucabtagene autoleucel, 2020年7月；3. EMA（欧洲药品管理局）的CHMP（欧洲人用药品委员会）会议程序，2020年10月12–15日。参阅网址：www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-12-15-october-2020;
4. Dickinson M, et al. *J Clin Oncol.* 2019;37:TPS7573; 5. Jacobson C, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:8008; 6. Abramson JS, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020;40:302–13;
7. Denlinger NM, et al. *Cancer Manag Res.* 2018;10:615–24; 8. Fowler NH, et al. *Blood.* 2020;136:DOI:10.1182/blood-2020-138983.

touch ONCOLOGY®

# 在临床试验中，利用CAR T-细胞疗法治疗惰性NHL的安全性和疗效如何？

touch ONCOLOGY®

# ZUMA-5: 对使用axi-cel治疗iNHL的II期评估

R/R iNHL
FL或MZL
经≥2次各线
治疗后

N=140

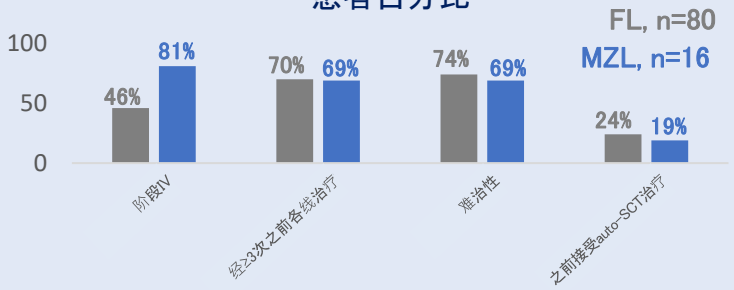
FL
1-3a级
n=124

MZL
[结]外型
n=16

axi-cel
2 x $10^6$
CAR T-细胞/kg

ORR

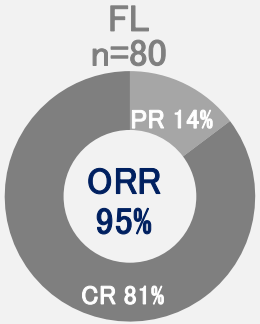
**基线疾病特征，**
患者百分比

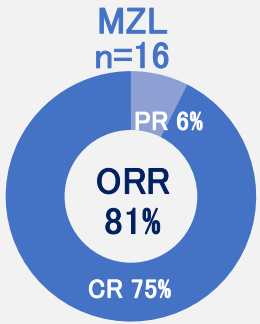



**疗效**
中位随访数：
15.3个月

总 计
**ORR 93%**
95% CI 86-97%

总 计
**CR 80%**
95% CI 71-88%




68%的FL患者获得持续缓解（80% CR）

**安全性***
中位随访数：
12.8个月

| | 所有等级 | | ≥3级 | |
|---|---|---|---|---|
| CRS | 77% | 100% | 7% | 13% |
| NE | 55% | 81% | 15% | 38% |

FL, n=124
MZL, n=16

auto-SCT, 自体干细胞移植；axi-cel, 轴突阿霉素；CAR, 嵌合抗原受体；CI, 置信区间；CR, 完全缓解；CRS, 细胞因子释放综合症；FL, 滤泡性淋巴瘤；iNHL, 惰性非霍奇金淋巴瘤；IRRC, 独立放射学审查委员会；MZL, 边缘区淋巴瘤；NE, 神经系统事件；PR, 部分缓解；ORR, 客观缓解率；R/R, 复发或难治的。

Jacobson C, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(Suppl 15):8008 （发表于ASCO20 Virtual Scientific Program；2020年5月29–31日）。

touch ONCOLOGY®

# ELARA: 对使用tisa-cel治疗FL的II期评估

R/R FL
1-3A级
经≥2
次各线治疗后

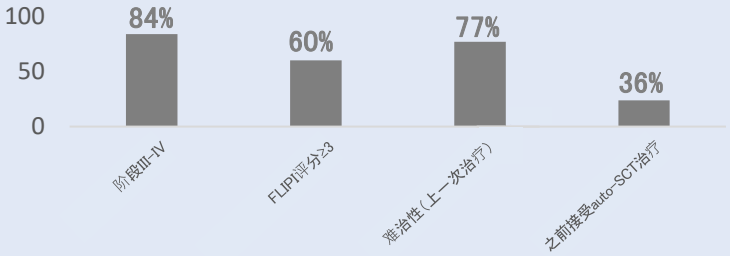
N=98

tisa-cel
0.6-6 x $10^8$
CAR T-细胞

CRR

n=97 接受过 tisa-cel

**基线疾病特征，**
患者百分比




中位
随访数
9.9
个月
（疗效）

## ITT n=52

**ORR 82.7%**
95% CI 69.7-91.8%

**CR 65.4%**
95% CI 45.1-82.4%

安全性
n=97

| | CRS（LEE量表） | NE (CTCAE v4.03) |
|---|---|---|
| 所有等级 | 48% | 10% |
| 1级 | 29% | NS |
| 2级 | 20% | NS |
| ≥3级 | 0% | 2% |

auto-SCT, 自体干细胞移植；CAR, 嵌合抗原受体；CI, 置信区间；CR, 完全缓解；CRR, 完全缓解率；CRS, 细胞因子释放综合症；CTCAE, 不良事件通用术语；FL, 滤泡性淋巴瘤；FLIPI, 滤泡性淋巴瘤国际预后指数；ITT, 意向治疗（患者群）NE, 神经系统事件；ORR, 客观缓解率；NS, 未规定的；R/R, 复发或难治的；tisa-cel, 替萨根微核。

Fowler NH, et al. *Blood.* 2020;136:DOI:10.1182/blood-2020-138983.

touch ONCOLOGY®

# 在临床试验中，利用CAR T-细胞疗法治疗MCL的安全性和疗效如何？

touch ONCOLOGY®

# ZUMA-2: 用Brexu-cel (KTE-X19)治疗MCL

R/R MCL
≤5次之前各线治疗
包括之前的BTKi

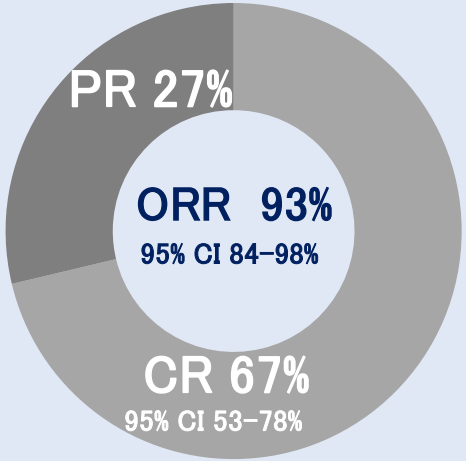
N=68

KTE-X19
2 x $10^6$
$CAR^+$ T细胞/kg

ORR
IRRC-评估

中位
随访数
12.3
个月
7.0–32.3*

## 随访≥7个月的患者



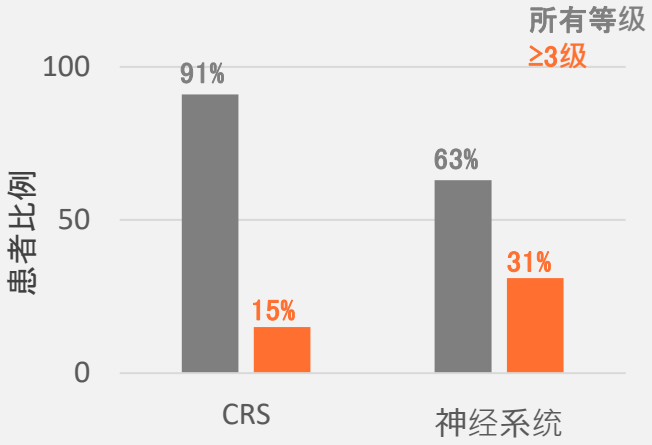

12个月(估计)

OS 83%

PFS 61%

n=60

## 特别关注的AE




n=68

*范围。AE, 不良事件；brexu-cel, brexucabtagene autoleucel；BTKi, 布鲁顿络氨酸激酶抑制剂；CAR, 嵌合抗原受体；CI, 置信区间；CR, 完全缓解；CRS, 细胞因子释放综合症；IRRC, 独立放射学审查委员会；MCL, 套细胞淋巴瘤；ORR, 客观缓解率；OS, 总体生存期；PFS, 无进展生存期；PR, 部分缓解；R/R, 复发或难治的。

Wang M, et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1331–42.

touch ONCOLOGY®

# CD19-靶向
# CAR T-细胞疗法对B-细胞恶性肿瘤的临床管理将会带来什么影响？

touch ONCOLOGY®

# CAR T-细胞疗法：新兴适应症拓展新视野

近期批准用于治疗MCL的CAR T-细胞疗法 (FDA)[1]

用CAR T-细胞疗法治疗FL和MZL患者的早期数据充满希望[2,3]

CAR, 嵌合抗原受体；FDA, 美国食品药品管理局；FL, 滤泡性淋巴瘤；MCL, 套细胞淋巴瘤；MZL, 边缘区淋巴瘤。

1. FDA. FDA批准将首个细胞基因疗法用于治疗复发性或难治性MCL患者。参见网址：www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cell-based-gene-therapy-adult-patients-relapsed-or-refractory-mcl。访问日期：2020年11月；2. Jacobson C, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:8008;
3. Fowler NH, et al. *Blood.* 2020;136:DOI:10.1182/blood-2020-138983.

touch ONCOLOGY®