

# CAR T-细胞治疗B-细胞恶性肿瘤的现状如何？ 重点关注患者筛选、安全性和新适应症

# 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标注或未经批准使用的相关参考文献
- 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

# 专家小组



**Christian Chabannon教授**

法国马赛  
Paoli-Calmettes Institute Comprehensive  
Cancer Center 血液学家  
Aix-Marseille University School of Medicine  
细胞生物学教授



**Chiara Bonini教授**

意大利米兰  
Vita Salute San Raffaele University,  
School of Medicine  
医学教授



**Peter Borchmann博士, 教授**

德国科隆  
University of Cologne  
血液学和肿瘤学系  
助理医学主任



# 议程

筛选CAR T-细胞治疗的患者 – 我们现在处于什么阶段？

管理CAR T-细胞疗法相关的不良事件 – 现行标准是什么？

将来CAR T-细胞疗法的适应症 – 它们如何改变治疗模式？

# 患者符合CAR T-细胞疗法治疗DLBCL的考虑因素

## JULIET和ZUMA-1的关键合格标准<sup>1-5</sup>



### 患者因素

- 年龄≥18岁
- ≥2线既往治疗
- ECOG PS: 0或1
- 不存在或疑似感染



### 病史

- 无既往CAR-T/抗-CD19治疗
- 无既往allo-HSCT
- 无既往或并发恶性肿瘤（某些例外）
- DLBCL无活动性CNS受累(JULIET)
- 无既往/活动性CNS疾病(ZUMA-1)



### 病情状况

- R/R疾病
- 组织学确诊



### 其他

- 招募前停用免疫抑制药物>4周

## 超越试验场景？<sup>5-8</sup>



### 患者因素

- 身体状况
- 体力状态
- 既往多线治疗
- 活动性感染



### 病史

- CNS病史
- 癌症病史
- 合并症



### 病情状况

- NHL病史
- 肿瘤体积
- CNS受累



### 其他

- CAR T-细胞产品属性
- 治疗物流
- 需要紧急治疗

allo-HSCT, 异基因造血干细胞移植; CAR, 嵌合抗原受体; CD, 分化抗原簇; CNS, 中枢神经系统; DLBCL, 弥漫性大B-细胞淋巴瘤; ECOG PS, 美国东部肿瘤协作组; NHL, 非霍奇金淋巴瘤; PS, 体力状态; R/R, 复发性/难治性。

1. ClinicalTrials.gov. NCT02445248. 请参见网址: [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445248](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445248) (访问日期: 2021年2月17日); 2. ClinicalTrials.gov. NCT02348216. 请参见网址: [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216) (访问日期: 2021年2月17日); 3. Schuster SJ, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:45-56; 4. Neelapu SS, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:2531-44; 5. Yakoub-Agha I, et al. *Haematologica.* 2018;105:297-316; 6. Smith S, et al. *Am J Hematol.* 2019;94:E117-20; 7. Locke FL, et al. *Blood Adv.* 2020;4:4898-911; 8. Kansagara A, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020;40:e27-34.

# 指导患者筛选的潜在生物标志物



AE, 不良事件; CCR, 趋化因子受体; CD, 分化抗原簇; CRP, C-反应蛋白; IFN, 干扰素; IL-白介素; LDH, 乳酸脱氢酶; MTV, 代谢肿瘤体积。

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.

# 识别与CAR T-细胞疗法相关的AE

与CAR T-细胞疗法相关的AE的严重程度和发展速度正在得到更好地理解，可引导警觉的方向并优化临床管理<sup>1-6</sup>



**短期**  
(灌注+28天)

快速体内CAR T-细胞增殖与潜在危及生命的毒性有关



**中期**  
(+28天至+100天)

常见中性白细胞减少、血小板减少和贫血，说明几个月后消退缓慢



CRS

- 最频发并发症 (58-93%) \*
- 典型发病时间：灌注后1-14天



延迟性CRS

- 可能发生巨噬细胞活化综合征和CRS



ICANS

- 第二最频发并发症 (21-67%) \*
- 典型发病时间：灌注后1-34天
- 可持续数小时或数日。



B-细胞再生障碍

- 在缓解的患者中出现频繁的靶向非肿瘤毒性
- 导致低丙球蛋白血症，并且可持续数年



感染

- 细菌感染最常见
- 通常出现在30天内



感染

- ≥30天，病毒感染占据主导地位
- 后期感染可能反应免疫球蛋白缺乏和/或淋巴细胞减少

\*范围基于EMA批准的axicabtagene ciloleucel (DLBCL和PMBCL) 和替萨根微核 (DLBCL和B-细胞ALL) 适应症以及EMA有条件批准的brexucabtagene autoleucel (MCL) 适应症的临床试验的所有等级CRS或ICANS数据。

AE, 不良事件; 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; DLBCL, 弥漫性大B-细胞淋巴瘤; EMA, 欧洲药品管理局;

ICANS, 免疫效应细胞相关神经毒性综合征; MCL, 套细胞淋巴瘤; PMBCL, 原发性纵隔大B-细胞淋巴瘤。

1. Yakoub-Agha I, et al. *Haematologica*. 2018;105:297-316; 2. Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:625-38; 3. Riedell PA, Bishop MR. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:2040620720902899; 4. Schuster SJ, et al. *N Engl J Med*. 2019;380:45-56; 5. Maude SL, et al. *N Engl J Med*. 2018;378:439-48; 6. Wang M, et al. *N Engl J Med*. 2020;382:1331-42.

# 识别与CAR T-细胞疗法相关的AE

与CAR T-细胞疗法相关的AE的严重程度和发展速度正在得到更好地理解，可引导  
警学的方向并优化临床管理<sup>1-6</sup>



快速体内CAR T-细



CRS

- 最频发并发症
- 典型发病时



ICANS

- 第二最频发
- 典型发病时
- 可持续数小



感染

- 细菌感染最常
- 通常出现在3

长期：‘晚期效应’  
(>+100天)

鉴于仅有小队列的患者获得≥2年的随访，因此目前知之甚少，  
但是主要并发症包括：<sup>1-3</sup>

- 长时间血细胞减少
- 低丙球蛋白血症
- 理论担忧问题：
  - 继发性恶性肿瘤风险
  - 自身免疫疾病
  - 神经系统疾病
  - 传播至生殖系

CAR T-细胞治疗中心有责任适当协调晚期效应的当  
地随访，进行长期监测

中期

(+30天至+100天)

、血小板减少和贫血，说明几  
月后消退缓慢

包括活化综合征和CRS

出现频繁的靶向非肿瘤毒性

血症，并且可持续数年

染占据主导地位

应免疫球蛋白缺乏和/或淋巴细胞

AE，不良事件；CAR，嵌合抗原受体。

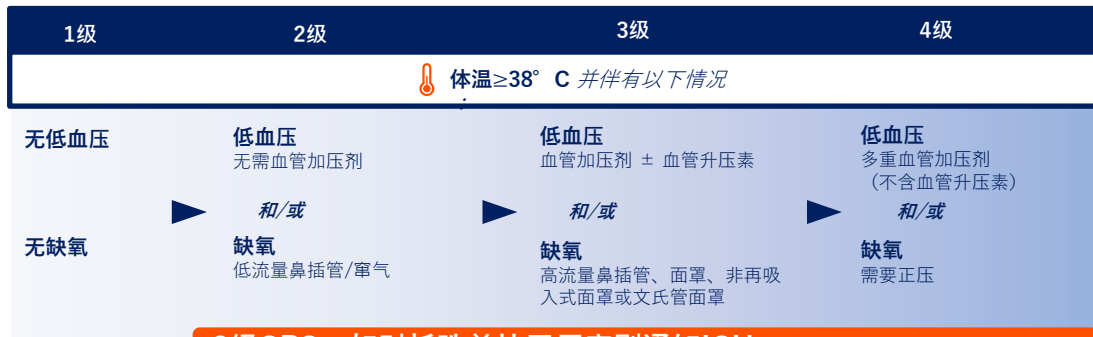
1. Yakoub-Agha I, et al. *Haematologica*. 2018;105:297-316; 2. Jin C, et al. *EMBO Mol Med*. 2016;8:702-11; 3. European Medicines Agency. 2006. 请参见网址：  
[www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-7.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-7.pdf)  
(访问日期：2021年2月17日)。



# 协调分级与安全管理方案

ASTCT公认 分级系统<sup>1</sup>

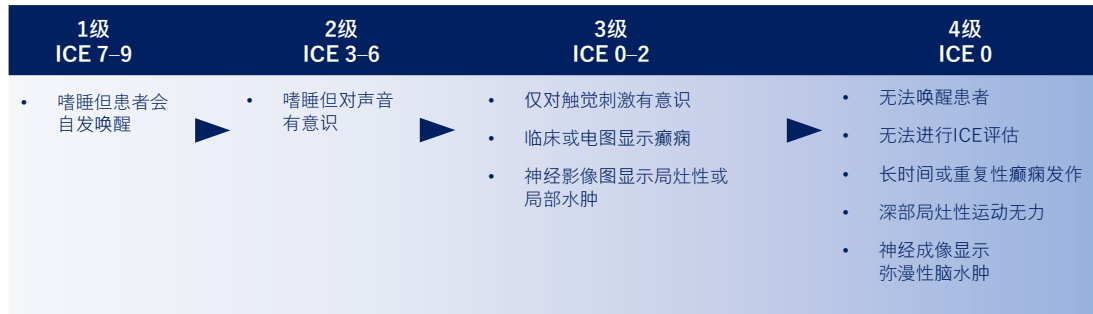
## CRS



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<sup>2</sup>

## ICANS



通知ICU并迅速联系神经学专家（2-4级，转诊至ICU）<sup>1,2</sup>

管理可能需要横断面成像、脑电图和CSF检查<sup>2</sup>

# 探索新兴适应症临床潜力

持续的试验正在对CAR  
T-细胞治疗的适应症以  
及未满足的高治疗需求  
进行研究

MCL

ZUMA-2: brexucabtagene autoleucl<sup>1,2</sup>

FDA批准的和EMA有条件批准的<sup>3-5</sup>

FL

ELARA : 替萨根微核<sup>6-8</sup>

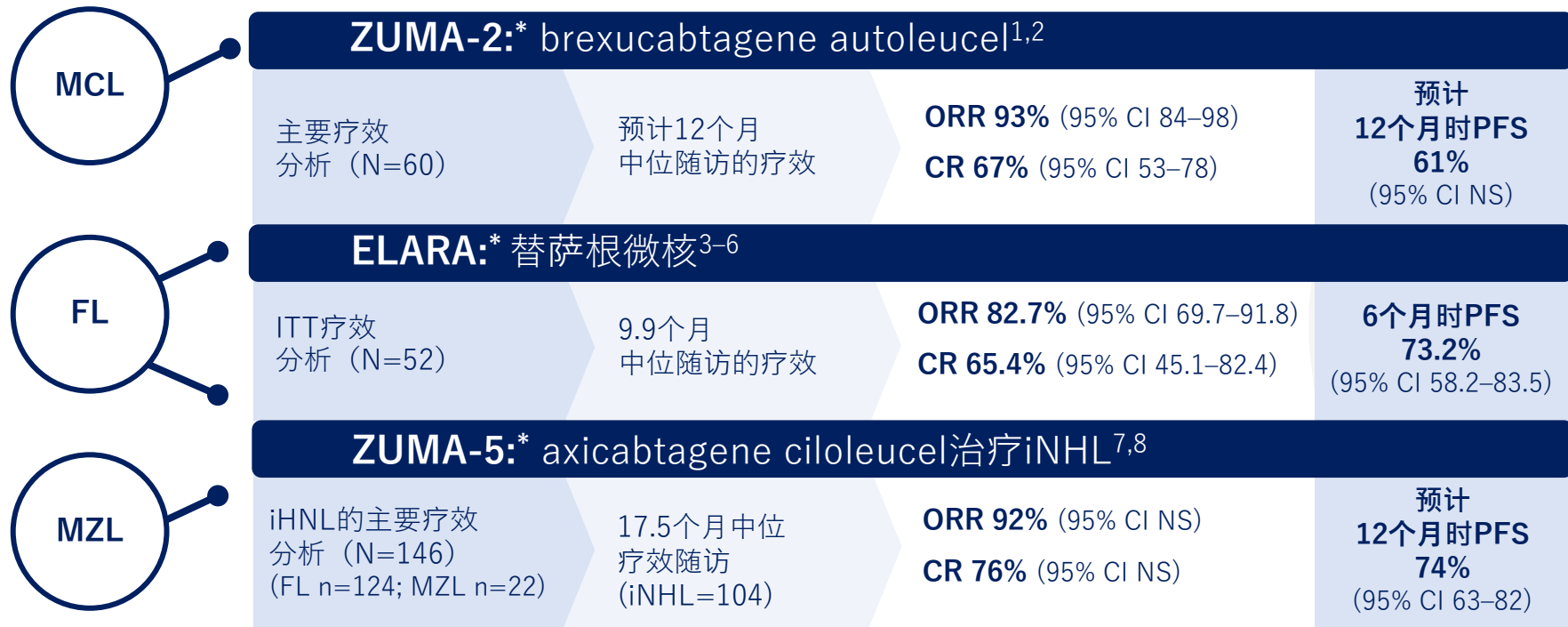
MZL

ZUMA-5 : axicabtagene ciloleucl治疗iNHL<sup>9,10</sup>

CAR, 嵌合抗原受体; EMA, 欧洲药品管理局; FDA, 美国食品药品监督管理局; 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。

1. Wang M, et al. *N Engl J Med*. 2020;382:1331-42; 2. ClinicalTrials.gov. NCT02601313. 请参见网址: [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02601313](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02601313) (访问日期: 2021年2月17日); 3. EMA. 2021. 请参见网址: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus#product-information-section](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus#product-information-section) (访问日期: 2021年2月17日); 4. EMA. 2020. 请参见网址: [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-12-15-october-2020](https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-12-15-october-2020) (访问日期: 2021年2月17日); 5. FDA. 2020. 请参见网址: [www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/tecartus-brexucabtagene-autoleucl](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/tecartus-brexucabtagene-autoleucl) (访问日期: 2021年2月17日); 6. Dickinson M, et al. *J Clin Oncol*. 2019;37:TPS7573; 7. Fowler NH, et al. *Blood*. 2020;136:1-3; 8. ClinicalTrials.gov. NCT03568461. 请参见网址: [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568461](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568461) (访问日期: 2021年2月17日); 9. Jacobson C, et al. 发表于: 2020 ASCO Virtual Scientific Program, location, 29-31 May 2020. Abstr 8008; 10. ClinicalTrials.gov. NCT03105336. 请参见网址: [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03105336](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03105336) (访问日期: 2021年2月17日)。

# 新兴适应症的关键疗效结果



\*灌注后首次PET扫描的时机在试验方案之间有所不同。

CAR, 嵌合抗原受体; CI, 置信区间; CR, 完全缓解; FL, 滤泡性淋巴瘤; iNHL, 惰性非霍奇金淋巴瘤; ITT, 有意向治疗; MCL, 套细胞淋巴瘤; MZL, 边缘区淋巴瘤; NS, 未指定的; ORR, 客观缓解率; PET, 正电子发射断层扫描; PFS, 无进展生存。

1. Wang M, et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1331–42; 2. ClinicalTrials.gov. NCT02601313. 请参见网址: [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02601313](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02601313) (访问日期: 2021年2月17日);

3. Dickinson M, et al. *J Clin Oncol.* 2019;37:TPS7573; 4. Fowler NH, et al. *Blood.* 2020;136:1–3; 5. Salles G. *Clin Adv Haematol Oncol.* 2021;19:1–20; 6. ClinicalTrials.gov.

NCT03568461. 请参见网址: [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568461](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568461) (访问日期: 2021年2月17日); 7. Jacobson C, et al. *Blood.* 2020;136:40–1; 8. ClinicalTrials.gov. NCT03105336.

请参见网址: [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03105336](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03105336) (访问日期: 2021年2月17日)。