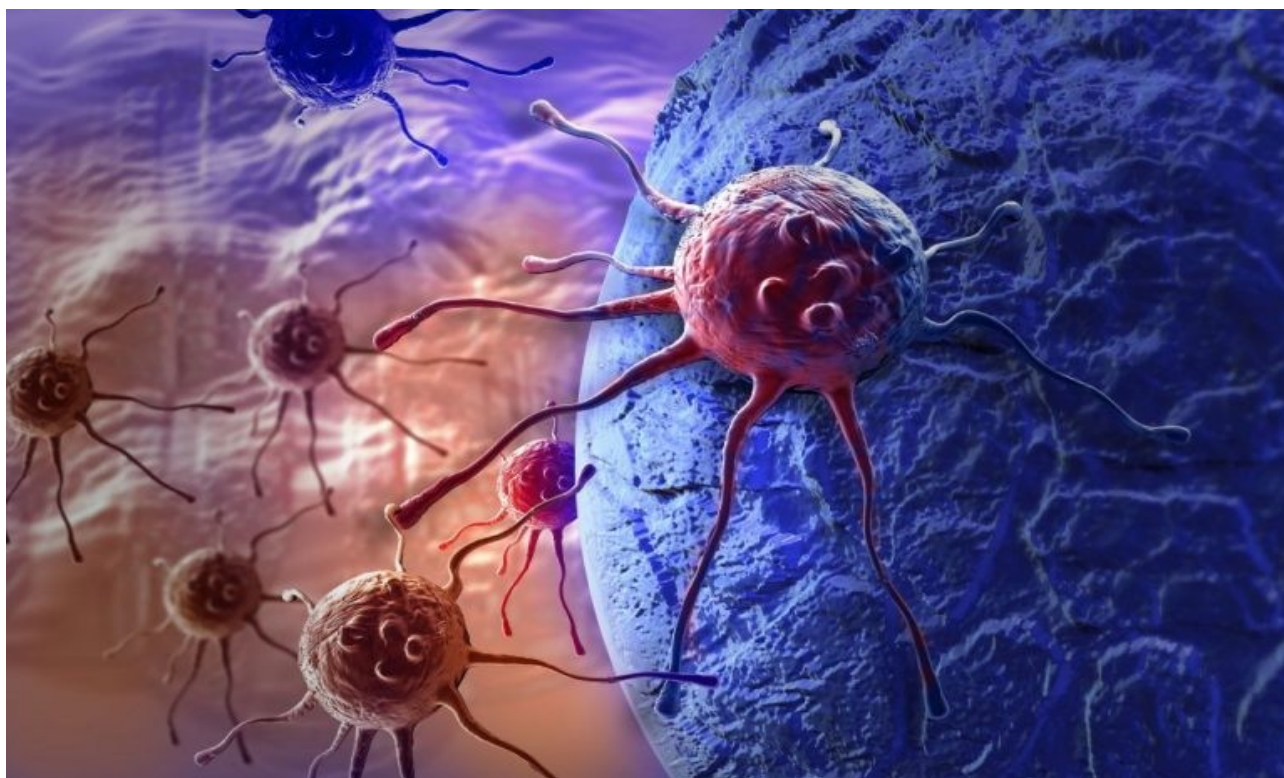


**Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej**

mgr farm. Lidia Grabowska

***Czy terapia modyfikowanymi genetycznie
limfocytami T z chimerycznym receptorem
antygenowym CAR-T (agn. chimaeric antigen
receptor T- cell therapy) zmieniła perspektywę
leczenia nowotworów hematologicznych?***

**Praca pogładowa w ramach specjalizacji: farmacja kliniczna
Opiekun specjalizacji: mgr farm. Damian Piekielny
specjalista farmacji klinicznej**



ryc. 1

Wrocław 2025

Terapia adoptywna komórkami CAR-T, niezwykle zdobycz ostatnich lat, określana przez ekspertów przełomem w leczeniu, to terapia ratująca życie pacjentom, którzy zmagają się z nawrotami choroby nowotworowej, opornością na leczenie lub niepowodzeniem transplantacji [24]. CAR-T jest najbardziej spersonalizowaną i zaawansowaną metodą leczenia nowotworów hematologicznych. Jej celem jest „przeprogramowanie” układu odpornościowego pacjenta tak, by sam zwalczał chorobę. Polega ona na wykorzystaniu do walki z nowotworem układu immunologicznego pacjenta, a konkretnie jego komórek odpornościowych – limfocytów T. Lek wytwarzany jest dla każdego chorego na bazie jego limfocytów, które po pobraniu są modyfikowane genetycznie w warunkach laboratoryjnych. Tak zmodyfikowane limfocyty T, nazywane komórkami CAR-T (*agn. chimaeric antigen receptor T-cell therapy*), wytwarzają na swojej powierzchni receptory rozpoznające specyficzne antygeny lub markery komórek nowotworowych.

Wykorzystanie terapii CAR-T rekomenduje się, gdy rutynowe sposoby leczenia są nieskuteczne. Terapia CAR-T ma szczególne znaczenie w przypadku leczenia dorosłych pacjentów i dzieci z ostrymi białaczkami oraz niektórymi chłoniakami, u których wyczerpano już wszystkie dostępne metody leczenia z przeszczepami i użyciem nowoczesnych leków włącznie. Terapię CAR-T rekomenduje się również w sytuacji, gdy ze względu na duże zaawansowanie nowotworu nie można przeprowadzić transplantacji komórek krwiotwórczych.

Trochę historii. Pierwszy opis konstrukcji funkcjonalnego receptora CAR został opublikowany przez Zelingą Eshhara w 1989r. [28].

Terapia CAR-T została opracowana w Stanach Zjednoczonych, głównie na Uniwersytecie Pensylwanii. Pierwsze doniesienia o przypadkach leczenia zmodyfikowanymi limfocytami T pochodzą z 2010r. [2].

W 2012r. Emily Whitehead z USA w wieku 5 lat zachorowała na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL). Chociaż większość dzieci dobrze odpowiadała na leczenie, dziewczynka znalazła się w 15% grupie chorych opornych na standardową terapię. Choroba postępowała bardzo szybko, a dziewczynka nie kwalifikowała się do przeszczepu szpiku kostnego [50]. Szukając ratunku rodzice Emily dotarli do naukowców zajmujących się terapią CAR-T w Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) [50]. Dr Grupp w tym czasie wraz z badaczami dr Carlem June, Bruce'em

Levine'em i Davidem Porterem z Abramson Cancer Center w Penn Medicine pracowali nad zastosowaniem w leczeniu białaczki u dzieci eksperymentalnej terapii komórkami CAR-T [50]. Emily stała się ich pierwszą pacjentką, w marcu 2012 pobrano od niej limfocyty i wysłano do Cell and Vaccine Production Facility w Penn, gdzie zostały poddane modyfikacji genetycznej [50]. Miesiąc później dziewczynka otrzymała infuzję CAR-T. Wkrótce po infuzji stan zdrowia Emily krytycznie się pogorszył, doszło do spadku ciśnienia, wysokiej gorączki oraz trudności z oddychaniem [50]. Zespół opiekujących się dziewczynką lekarzy zauważył bardzo wysoki poziom interleukiny 6. W tym czasie w USA dostępny był jedyny inhibitor IL-6 - humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 skierowane przeciwko receptorowi dla ludzkiej interleukiny-6 stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, tocilizumab [50][51]. Dr Grupp podał pacjentce tocilizumab, stan dziewczynki w przeciągu kilku godzin się poprawił [50]. Po kilku tygodniach osiągnęła całkowitą remisję choroby [2][50]. Rodzina Whitehead założyła w 2015r. Emily Whitehead Foundation, finansującą najbardziej obiecujące, nowatorskie badania nad lekami przeciwnowotworowymi i immunoterapią, w tym terapią komórkami CAR-T [50].

30 sierpnia 2017r., pięć lat po wyleczeniu Emily, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zarejestrowała w USA pierwszą terapię genową typu CAR T-cells w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) - genetycznie zmodyfikowaną autologiczną immunoterapię Tisagenlecleucel (Kymriah®) zastosowaną w leczeniu Emily Whitehead [4][50]. Była to pierwsza zarejestrowana terapia komórkami CAR-T na świecie, a także pierwsza terapia genowa w USA [2][50].

W październiku 2017r. na podstawie badania klinicznego ZUMA-1 FDA zarejestrowała Axicabtagene ciloleucel Yescarta® [15].

W 2018r. terapia CAR-T została zarejestrowana w Europie – EMA dopuściła do obrotu dwa pierwsze produkty CAR-T, Tisagenlecleucel (Kymriah®) i Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) [15][31].

Pierwsze w Polsce podanie zmodyfikowanych limfocytów miało miejsce w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w 2019r. [3].

W 2020r. firma Novartis ogłosiła pozytywne wyniki badania klinicznego ELARA - otwartego, jednoramiennego, wieloośrodkowego klinicznego badania II fazy oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo

tisagenlecleucelu u dorosłych pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem grudkowym (FL) [15]. FDA przyznała produktowi tisegenlecleucel status zaawansowanej terapii medycyny regeneracyjnej (RMAT) na podstawie wyników tego badania [3].

W marcu 2020r. terapię CAR-T otrzymał pierwszy pediatryczny pacjent w Polsce. Podanie odbyło się w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Dzięki terapii, po 7 latach od rozpoczęcia leczenia bardzo odpornej białaczki, udało się uzyskać ujemną chorobę resztkową. Po 15 miesiącach od podania terapii w organizmie dziecka nadal były obecne i działały komórki CAR-T [8].

W lutym 2021r. FDA zarejestrowała terapię CAR-T Breyanzi® (Lisocabtagene maraleucel) firmy Bristol Myers Squibb w leczeniu dorosłych pacjentów z opornymi lub nawrotowymi chłoniakami z dużych komórek B (LBCL), którzy przeszli dwie lub więcej linii leczenia systemowego na podstawie danych pochodzących z badania klinicznego TRANSCEND (NCT026331044) [3][11][12].

W marcu 2021r. FDA zarejestrowała terapię anti-BCMA (Abecma®, Idecabtagene vicleucel) z wykorzystaniem technologii CAR-T dla pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej przynajmniej cztery różne linie leczenia [11][12].

W Polsce od 1 września 2021r. terapia CAR-T preparatem Kymriah® jest refundowana w ramach programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną” dla dzieci i młodych dorosłych do ukończenia 25 r.ż. Do terapii kwalifikuje Zespół Koordynacyjny do spraw CAR-T powołany przez prezesa NFZ [8].

W październiku 2021r. FDA zatwierdziła brexucabtagene autoleucel Tecartus® w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorów limfocytów B (ALL) po opublikowaniu pozytywnych wyników jednoramiennego, wielośrodkowego badania klinicznego ZUMA-3. Wniosek rejestracyjny został oceniony w trybie priorytetowym i otrzymał status terapii przełomowej (FDA Breakthrough Therapy Designation) oraz leku sierociego (Orphan Drug Designation) [15].

Wg danych z kwietnia 2023r. w Europie terapię CAR-T podano ponad 5 tysiącom pacjentów [15].

W styczniu 2024r. w Katedrze i Klinice Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pierwszy dorosły pacjent z

ostrą białaczką limfoblastyczną został włączony do innowacyjnego badania klinicznego MERMAID1 „Zastosowanie limfocytów CAR-T antyCD19 w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową i oporną ostrą białaczkę limfoblastyczną” [10].

Nowotwory hematologiczne. Nowotwory hematologiczne to bardzo zróżnicowana grupa schorzeń wywodzących się z różnych komórek szpiku kostnego lub z komórek układu limfatycznego. Nowotwory wywodzące się z komórek szpiku kostnego, a więc białych krwinek, to nowotwory układu krwiotwórczego – białaczki [34]. Nowotwory krwi są wyjątkowym wyzwaniem jeśli chodzi o ich leczenie ze względu na ich rozprzestrzenienie w całym organizmie. Krew podlega stałej odnowie. Produkcja nieprawidłowych krwinek negatywnie wpływa na funkcję krwi. Zmienione nowotworowo komórki krwi są produkowane z dużo większą częstotliwością niż komórki zdrowe, co prowadzi do „wypychania” prawidłowych komórek [5]. Limfocyty T u chorych na nowotwór nie są w stanie odróżnić i zwalczyć zmutowanych komórek nowotworowych, co prowadzi do dalszego rozwoju choroby [15]. Terapia CAR-T znajduje zastosowanie w leczeniu nowotworów krwi, ponieważ przeszczepione komórki CAR-T nie działają miejscowo a krążą w krwiobiegu, rozpoznając i niszcząc komórki nowotworowe [5]. Poza tym terapia CAR-T nadaje nowopowstającym w organizmie pacjenta limfocytom T również umiejętność rozróżniania i zwalczania komórek nowotworowych [15].

Białaczka (leukemia; ang. leucemia), nazywana w języku potocznym „rakiem krwi”, to nowotwór układu krwiotwórczego, w którym dochodzi do nieprawidłowego i nadmiernego rozrostu układu białokrwinkowego. We krwi obwodowej, szpiku, śledzionie oraz w węzłach chłonnych pojawia duża ilość niedojrzałych białych krwinek. Objawy białaczki opisano po raz pierwszy w 1811r. u pacjenta z zapaleniem śledziony, u którego zaobserwowano mleczną barwę krwi [37]. Objawami białaczki są gorączka, osłabienie, zmiany hormonalne, zmiany w jamie ustnej i gardle (owrzodzenia błon śluzowych), objawy skazy krwotocznej (krwawienia, siniaki, wybroczyny, przedłużające się krwawienia miesięczne u kobiet) powiększenie nadobojczykowych, podobojczykowych i szyjnych węzłów chłonnych, powiększenie śledziony oraz niedokrwistość o charakterze normocytowym, leukopenia (najczęściej neutropenia), małopłytkowość oraz leukocytoza [34][37]. U dzieci najczęstszym objawem klinicznym jest powiększenie wątroby lub śledziony [38]. Białaczki stanowią ok. 2,5%

wszystkich nowotworów złośliwych oraz 3% ogółu zachorowań na nowotwory w całej populacji. Występują częściej u mężczyzn niż u kobiet [34]. 80% wszystkich przypadków zachorowań na białaczkę w Europie stanowią nowotwory wywodzące się z limfocytów T i ich prekursorów [1].

Białaczki dzielimy na ostre i przewlekłe oraz na cztery typy: ostra białaczka szpikowa AML (ang. acute myeloid leukemia), przewlekła białaczka szpikowa CML (ang. chronic myelogenous leukemia), ostra białaczka limfoblastyczna ALL (ang. acute lymphoblastic leukemia) oraz przewlekła białaczka limfocytowa CLL (ang. chronic lymphocytic leukemia) [34][37].

Ostra białaczka limfoblastyczna ALL jest najczęściej występującym nowotworem u osób poniżej 20 roku życia, stanowi 30% wszystkich nowotworów diagnozowanych u dzieci [38]. Choroba ta jest uznawana za białaczkę wieku dziecięcego, co roku w Polsce zostaje rozpoznana u ponad 1000 dzieci [24][37]. Jej najczęstszym podtypem jest ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa (B-ALL) [13][34]. Transformacji nowotworowej w ALL ulegają komórki prekursorowe limfocytów, limfoblasty [37]. Chemioterapia jest leczeniem z wyboru, leczenie ma charakter radykalny i jest prowadzone z intencją wyleczenia chorego [13] [24][37][40]. Zwykle najmłodszy pacjenci bardzo dobrze reagują na standardowe schematy leczenia, ale aż 15-20% pacjentów na nie nie reaguje lub ma nawroty choroby [13][24].

Ostra białaczka szpikowa AML postępuje bardzo szybko i bez leczenia może prowadzić do śmierci pacjenta w wyniku infekcji lub skazy krwotocznej nawet w ciągu kilku dni od rozpoznania [34]. Choroba często rozpoznawana jest w trybie ratunkowym i ma dramatyczny przebieg [33] [34]. Ostra białaczka szpikowa stanowi ok. 80 % ostrych białaczek u dorosłych [37]. Przyczyną ostrej białaczki szpikowej są mutacje powstające w mieloidalnych komórkach znajdujących się w szpiku. Zmutowane niedojrzałe komórki (blasty) nie zamieniają się w dojrzałe krwinki czerwone, białe, płytki krwi, ale w niekontrolowany sposób mnożą się, by po pewnym czasie całkowicie wypełnić szpik i przedostać się do krwi obwodowej. Ważnym objawem choroby jest wrzodziejące zapalenie jamy ustnej i gardła, występuje też niedokrwistość, narastające osłabienie, małopłytkowość prowadząca do wybroczyn skórnych, krwawienia dziąseł, neutropenia powodująca obniżenie odporności. Liczba białych krwinek we krwi wynosi średnio 15 000 – 30 000/mm sześcienny [34]. Średni wiek pacjenta przy rozpoznaniu to 65-70 lat, a zapadalność rośnie wraz z wiekiem. Występuje również u dzieci i stanowi 15%

wszystkich dziecięcych białaczek oraz 10% ostrych białaczek u dzieci poniżej 10 roku życia [33][37]. W 50-80% przypadków udaje się uzyskać całkowitą remisję po zastosowaniu standardowego leczenia, odsetek ten jest jednak mniejszy u chorych w podeszłym wieku. Niestety u 60-85% pacjentów w ciągu 2-3 lat od uzyskania remisji następuje nawrót choroby [37][39].

W obu ostrych białaczkach objawy kliniczne pojawiają się przeważnie 1-2 miesiące przed rozpoznaniem choroby, a nieleczone prowadzą do śmierci chorego w bardzo krótkim czasie [34][37].

W przypadku białaczek przewlekłych objawem jest zwiększona liczba białych krwinek (leukocytoza), ale też gorączka o nieznanym pochodzeniu, osłabienie, potliwość, męczliwość, spadek wydolności fizycznej, powiększone węzły chłonne, bóle kości i stawów oraz powiększenie śledziony i uczucie pełności w jamie brzusznej [34].

Przewlekła białaczka limfocytowa CLL jest najczęściej rozpoznawanym u dorosłych rodzajem białaczki, stanowiąc 25-30% wszystkich zachorowań tego typu. Jest ona nowotworem wieku dorosłego, podobnie jak białaczki szpikowe, częściej chorują mężczyźni [34][37]. W tym rodzaju białaczki transformacji nowotworowej ulegają dojrzałe limfocyty B, dochodzi do niekontrolowanego ich namnażania i gromadzenia we krwi, szpiku kostnym, węzłach chłonnych, wątrobie i śledzionie, nie dochodzi natomiast do ich fizjologicznego obumierania [35][37]. Limfocyty B nie spełniają jednak swojej funkcji w budowaniu odporności, co prowadzi do jej spadku oraz nawracających infekcji, które są zazwyczaj pierwszym objawem choroby. Pozostałe objawy to powiększenie węzłów chłonnych, osłabienie, spadek masy ciała oraz zlewne nocne poty [35]. CLL cechuje się bardzo różnorodnym przebiegiem klinicznym, a czas przeżycia chorych to od roku, dwóch do ponad 15 lat [37]. Śmiertelność związana jest zarówno z samą chorobą, ale też z jej powikłaniami, do których należą wtórne nowotwory i zakażenia [41]. Przyczyny występowania przewlekłej białaczki limfocytowej nie są do końca poznane. Częściej dotyka mężczyzn, chorują na nią głównie osoby starsze (70% chorych to osoby po 65 r.ż.), ryzyko zachorowania rośnie wraz z wiekiem [35]. W leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej stosuje się chemioterapię skojarzoną z przeciwciałami monoklonalnymi (alemtuzumab, rituximab) oraz przeszczepy autologiczne i allogeniczne [34]. Terapia nie prowadzi do wyleczenia [41].

W przewlekłej białaczce szpikowej CML transformacji nowotworowej podlegają komórki macierzyste szpiku kostnego [37]. Stanowi ona 15%

wszystkich białaczek [37]. Rokowanie w CLM znacząco poprawiło się po wprowadzeniu terapii celowanej z użyciem inhibitorów kinazy tyrozynowej, przełomem w leczeniu było wprowadzenie imatinibu – jest on stosowany w pierwszej linii leczenia, a pacjenci odpowiadający na leczenie uzyskują bardzo dobre wyniki terapii, dziesięcioletnie całkowite przeżycie uzyskuje 80-90% chorych [34][42].

Nowotwory wywodzące się z komórek układu limfatycznego, takich jak limfocyty T, limfocyty B albo komórek naturalnej cytotoxyczności (ang. natural killers: NK) to chłoniaki, najczęściej występujące nowotwory układu odpornościowego [25][26][34][36][48]. Zachorowania na chłoniaki stanowią 2% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe [25][26][36]. Zapadają na nie głównie osoby młode, pomiędzy 20 a 30 rokiem życia lub osoby starsze, po 50 roku życia, leczone w przeszłości chemioterapią lub radioterapią, otyłe, cierpiące na schorzenia autoimmunologiczne lub infekcje wirusowe, np. zakażenie wirusem Epstein – Baar [37]. Pod nazwą chłoniak kryje się ponad 90 różnych postaci nowotworów układu chłonnego – rozrostów limfocytów T, limfocytów B, limfocytów NK, histiocytów oraz komórek dendrytycznych [15]. Historycznie chłoniaki dzieli się na chłoniaki nieziarnicze (niehodgkinowskie) oraz na chłoniak Hodgkina (ziarnica złośliwa) [37]. Wg klasyfikacji WHO z 2008r. nowotwory układu chłonnego dzieli się na nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych B i T, nowotwory z dojrzałych komórek B, nowotwory z dojrzałych komórek T/NK, potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne, nowotwory z komórek histiocytarnych i dendrytycznych oraz chłoniak Hodgkina [48]. Nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych B i T, nowotwory z dojrzałych komórek B, nowotwory z dojrzałych komórek T/NK zalicza się do chłoniaków nie – Hodgkina (ang. non – Hodgkin lymphoma; NHL), zwanych dawniej chłoniakami nieziarniczymi. Obecnie chłoniaki dzieli się również ze względu na przebieg kliniczny choroby na chłoniaki agresywne, indolentne i o niepewnym rokowaniu. Chłoniaki agresywne mają dynamiczny przebieg, bez podjętego leczenia prowadzą do śmierci pacjenta. Chłoniaki indolentne przebiegają powoli i rozwijają się nawet kilka lat [37]. Nowotwory układu chłonnego różnią się między sobą lokalizacją powstawania i stopniem dojrzałości komórek nowotworowych. Miejscem rozwoju chłoniaka z komórek prekursorowych jest szpik kostny i grasica, pierwotne narządy chłonne [48]. Miejscem rozwoju nowotworu z komórek dojrzałych jest śledziona, węzły chłonne, migdałki, tkanka

limfoidalna związana z błoną śluzową (ang. mucosa-associated lymphoid tissue; MALT) lub skupienia tkanki limfatycznej w błonie śluzowej jelit (kępki Peyera) [27][36][48]. Poszczególne podtypy chłoniaków mają inną epidemiologię, patogenezę, obraz histopatologiczny, przebieg kliniczny oraz rokowanie [48]. Objawy choroby nie są specyficzne, mogą przypominać symptomy przeziębienia – gorączka lub stan podgorączkowy o charakterze nawracającym, utrata masy ciała, zlewne nocne poty, uporczywy kaszel, duszności, bóle kości i okolic brzucha, osłabienie oraz swędząca wysypka, szczególnie w fałdach skórnych [36][37]. Najważniejszym objawem wymagającym konsultacji lekarskiej jest niebolesne powiększenie węzłów chłonnych utrzymujące się powyżej kilkunastu dni [37]. Większość chłoniaków to choroby wyleczalne, a powodzenie leczenia zależy od stopnia zaawansowania w momencie rozpoznania oraz od rodzaju chłoniaka [37]. Standardem leczenia jest tradycyjna chemioterapia doxorubicyną, bleomycyną, dakarbazyną, etopozydem, winkrystyną i prokarbazyną często skojarzona z immunoterapią przeciwciałami monoklonalnymi lub bispecyficznymi, radioterapia oraz przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy [36][37]. Tradycyjna chemioterapia jest coraz częściej zastępowana blokerami wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych – inhibitorami kinazy Brutona iBTK (ibrutynib, zanubrutynib, akalabrutynib), inhibitorami bcl-2 (wenetoklaks) lub inhibitorami kinazy fosfotydyloinozytolu iPI3K (idelalisib, copanlisib, duvelisib, umbralizyby) [37][45][46][47]. Od niedawna w leczeniu chłoniaków stosuje się również przełomową metodę CAR-T [36]. Zastosowanie współczesnych metod leczenia pozwala na wyleczenie 80-90% chorych [43].

Chłoniaki agresywne z dużych komórek B to różnorodna grupa nowotworów wywodzących się z dojrzałych, znajdujących się we krwi obwodowej limfocytów B [27].

Chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodgkin lymphoma; NHL) stanowią ósmą przyczynę zachorowań na nowotwory na świecie u mężczyzn i jedenastą u kobiet, w Polsce stanowią ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych [44]. Chłoniaki te rozwija się z limfocytów, które są częścią układu odpornościowego organizmu. Nieprawidłowe limfocyty rozrastają się w niekontrolowany sposób i gromadzą, tworząc guzy, a poprzez wypieranie pozostałych rodzajów krwinek białych osłabiają odporność organizmu [15]. Najczęstszym chłoniakiem nieziarniczym jest chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL), stanowiący około 35%

wszystkich zachorowań na chłoniaki, bardzo agresywny, złożony, w początkowym stadium nie dający objawów, trudny do leczenia [3][15][37]. Rozpoznawany jest przeważnie u osób w wieku podeszłym [37]. Leczeniem z wyboru jest chemioterapia i immunoterapia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych, 1/3 pacjentów niestety ma nawrót choroby po pierwszej linii leczenia [15]. Pacjenci z progresją otrzymują tzw. ratunkową chemioterapię, następnie wysokodawkową chemioterapię (ang. high dose chemotherapy; HDT) i kolejno autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. autologous stemm cell transplant; ASCT) [15][25]. Część pacjentów niestety nie kwalifikuje się do przeszczepu, a u co drugiego pacjenta poddanego przeszczepowi odnotowuje się nawrót choroby. Wskaźniki przeżywalności są niskie [15][25].

Rzadkim, ale agresywnym podtypem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) jest pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL). Występuje zazwyczaj u osób w wieku 20-40 lat, częściej u kobiet niż u mężczyzn [27]. Nieprawidłowe limfocyty B rosną w sposób niekontrolowany i gromadzą się w śródpiersiu, między płucami, ale mogą też rozprzestrzenić się i zająć płuca, osierdzie, wątrobę, przewód pokarmowy, jajniki, nadnercza oraz ośrodkowy układ nerwowy. PMBCL to agresywny nowotwór, ale wielu pacjentów udaje się wyleczyć nawet w 3 lub 4 stopniu zaawansowania [27]. Chłoniak grudkowy jest drugą najczęściej występującą odmianą chłoniaka nieziarniczego. Stanowi 22% wszystkich przypadków chłoniaka nieziarniczego [15]. Do dziś jest chorobą nieuleczalną i charakteryzuje się rzutowo – remisyjnym przebiegiem [15]. Dostępne terapie tylko wydłużają przeżycie całkowite [15].

Chłoniak Hodgkina HL (ang. Hodgkin lymphoma; dawna nazwa ziarnica złośliwa) występuje z częstotliwością ok. 2 przypadki na 100 tys. mieszkańców rocznie i dotyczy głównie chorych w dwóch grupach wiekowych – młodzi, pomiędzy 20 a 30 rokiem życia i starsi, po 50 roku życia [37]. HL jest jednym z zespołów limfoproliferacyjnych, w którym dochodzi do klonalnego rozrostu limfocytów T wywodzących się z centrów rozrodczych grudek limfatycznych. Etiopatogeneza jest niejasna choć podkreśla się predyspozycje genetyczne. Stanowi on 10% wszystkich chłoniaków, częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. W krajach rozwijających się coraz częściej występuje u dzieci. Cechą charakterystyczną tej choroby jest obecność jednojądrzastych, dużych komórek Hodgkina (H) oraz unikalnych, olbrzymich komórek Reed-Sternberga (RS) o wielopłatomym jądrze. Dochodzi do odczynowej

prolifracji limfocytów, histiocyty, makrofagów, monocytów, fibroblastów oraz plazmocyty tworzących nacieki ziarniczy. Zahamowane jest natomiast wytwarzanie komórkowej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Pierwszym, najczęstszym objawem chłoniaka Hodgkina jest bezbolesne powiększenie węzłów chłonnych (limfadenopatia), które w miarę postępu choroby tworzą twarde i zbite pakiety. Występują również objawy systemowe: temperatura powyżej 38°C niezwiązana z infekcją, spadek masy ciała i nocne poty. W leczeniu chłoniaka Hodgkina stosuje się chemioterapię (ang. chemotherapy; CTH) w schemacie ABVD oraz BEACOPP/BEACOPP eskalowany, również w skojarzeniu z brentuksymabem vedotyny, lub radioterapię (ang. radiotherapy; RTH) zajętych węzłów oraz ich okolic albo połączenie obu tych metod. Rokowanie jest dobre a odsetek wyleczeń sięga 80%. U 20-30% chorych dochodzi do nawrotu choroby [32].

Szpiczak plazmocytowy (ang. plasma cell myeloma; PCM), syn. szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma; MM) to nowotworowa choroba przebiegająca wieloetapowo, charakteryzująca się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją monoklonalnych plazmocyty w szpiku kostnym wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty, które powodują uszkodzenia narządów [49]. Stanowi on ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów hematologicznych. Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet. Szczyt zachorowania występuje najczęściej u osób w wieku ok. 70 lat [49]. Etiologia choroby nie jest do końca znana. Komórki szpiczaka plazmocytoowego wywodzą się z limfocytów B, wytwarzają immunoglobuliny i cytokiny, same podlegają ich działaniu, co stymuluje ich proliferację [49]. Szpiczak plazmocytowy charakteryzuje się triadą objawów – zaburzenia białkowe, zwiększona liczba plazmocyty w szpiku kostnym oraz osteolityczne zmiany kosne. U chorych mogą pojawiać się guzy kości utworzone z plazmocyty. W zaawansowanej chorobie plazmocyty mogą wtórnie zająć narządy pozaszpikowe [49]. Typowym objawem szpiczaka plazmocytoowego są zmiany osteolityczne powstające w wyniku nadmiernego pobudzenia osteoklastów i zahamowania aktywności osteoblastów oraz wtórnej hiperkalcemii [49]. Dochodzi również do uszkodzeń narządowych – niewydolności nerek i niedokrwistości. Do objawów zaliczają się też osłabienie, utrata masy ciała, ból kostny, polineuropatia obwodowa czuciowa lub czuciowo – ruchowa, symetryczna i dystalna, nawracające zakażenia, objawy zespoły nadmiernej lepkości spowodowane dużym stężeniem białka M [49]. Czas

przeżycia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym nie poddanych leczeniu jest krótszy niż rok. Rozróżnia się trzy warianty szpiczaka plazmocytowego – szpiczak bezobjawowy, syn. tłący się (ang. smouldering, asymptomatic multiple myeloma; SMM, AMM) o bezobjawowym lub skąpoobjawowym przebiegu, szpiczak niewydzielający (ang. non – secretory myeloma; NSMM) oraz białaczka plazmocytowa (ang. plasma cell leukemia; PCL), najbardziej zaawansowane, przebiegające agresywnie stadium szpiczaka mnogiego [49]. Leczenie umożliwia uzyskanie remisji, wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego, jednak u wielu pacjentów dochodzi do nawrotu choroby lub rozwija się lekooporność. Stosuje się leki immunomodulujące, inhibitory proteasomów, przeciwciała monoklonalne anty-CD38 [53]. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu choroby są jednak coraz gorsze, a chorzy umierają głównie z powodu zakażeń [49].

Wskazania do terapii CAR-T. Wskazaniami do terapii CAR-T są ostre białaczki limfoblastyczne u dzieci i młodych dorosłych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby po dwóch liniach leczenia [1][4]. Terapia CAR-T umożliwia uzyskanie całkowitej remisji u ok. 90% chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), z czego aż u ok. 50% pacjentów ma ona charakter trwały [1]. W agresywnych nowotworach przyjmuje się, że stan remisji trwający 2 lata i dłużej wiąże się z całkowitym wyleczeniem [23]. Dotyczy to również chorych opornych na chemioterapię lub z nawrotem nowotworu. Spośród tej grupy tylko 30-35% pacjentów odpowiada na standardową chemioterapię [2]. U chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną B-komórkową leczonych za pomocą anty-CD19 CAR-T uzyskano całkowitą remisję choroby na poziomie 70-90% [3].

Terapia CAR-T jest wskazana w leczeniu najpowszechniej występującego chłoniaka - chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL) [3]. W przypadku zastosowania preparatu Yescarta® odnotowuje się odpowiedź na to leczenie na poziomie ponad 80%, podczas gdy skuteczność transplantacji to tylko ok. 10-15% a efektywność chemioterapii to jedynie kilka procent [19].

Leczenie zmodyfikowanymi genetycznie limfocytami T stosuje się też w pierwotnym chłoniaku śródpiersia z komórek B (PMBCL, ang. primary mediastinal B-cell lymphoma) [3][19]. Dane uzyskane przez włoskich

naukowców z 2023r. pokazywały 90% odpowiedź na leczenie preparatem Yescarta® w przypadku PMBCL. Dane przedstawione na konferencji Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) pokazały 81% odpowiedź na leczenie ww. preparatem [19].

Europejska Agencja Leków dopuściła terapię CAR-T jako metodę leczenia także w przypadku chłoniaka rozlanego z dużych komórek B [5]. Terapia ta daje dobre rezultaty – około 50% chorych odpowiada na leczenie [2].

EMA dopuszcza również zastosowanie terapii CAR-T w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u osób dorosłych [5] [15]. Terapia CAR-T jest również wysoce skuteczna w leczeniu chłoniaka Hodgkina [3].

Ukierunkowana przeciwko antygenom CD19, CD20 czy CD30 obecnym na nowotworowo zmienionych limfocytach B-ALL (ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa) i B-NHL (złośliwe chłoniaki nieziarnicze, non-Hodgkin's lymphoma) strategia leczenia CAR-T daje także dobre rezultaty [3][6].

W Polsce terapię CAR-T wykonuje się w trzech wskazaniach, które są obecnie jedynymi wskazaniami rejestrowymi – chłoniak z dużych komórek B (DLBCL), ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) oraz szpiczak plazmocytozy [15]. Leczenie szpiczaka plazmocytozy jest dostępne dla pacjentów jedynie w ramach badań klinicznych [15]. Terapia CAR-T jest objęta refundacją w ramach programów lekowych dla dzieci i młodych dorosłych w ostrej białaczce limfoblastycznej (tisagenlecleucel; Kymriah®; Novartis), oraz dla pacjentów dorosłych z agresywnymi chłoniakami opornymi na dwie linie leczenia (tisagenlecleucel; Kymriah®; Novartis oraz aksykabtagen cytoleucel; Yescarta®; Gilead), a także dla pacjentów z chłoniakami z komórek płaszczka (breksukabtagen autoleucel; Tecartus®; Gilead) [15].

Leczenie zmodyfikowanymi genetycznie komórkami CAR-T przeznaczone jest również do leczenia dzieci, u których wyczerpano już wszystkie dostępne metody leczenia łącznie z przeszczepami i wykorzystaniem nowoczesnych leków (blinatumomab, inotuzumab) [8].

Terapia CAR-T jest skuteczniejsza i lepiej tolerowana niż transplantacja komórek krwiotwórczych a ewentualne działania niepożądane o wiele łatwiejsze do opanowania [15].

Terapia ta może być podawana wyłącznie w certyfikowanych ośrodkach opieki zdrowotnej, które spełniają wymagania wytycznych europejskich, wytycznych Poltransplantu i Krajowego Centrum Bankowania Komórek i Tkanek oraz przejdą kilkietapowy proces

akredytacji upoważniająca do zastosowania tej przełomowej metody [3] [31]. Do leczenia kwalifikuje konsylium lekarskie złożone z lekarzy doświadczonych w prowadzeniu terapii komórkowej i transplantacji [31].

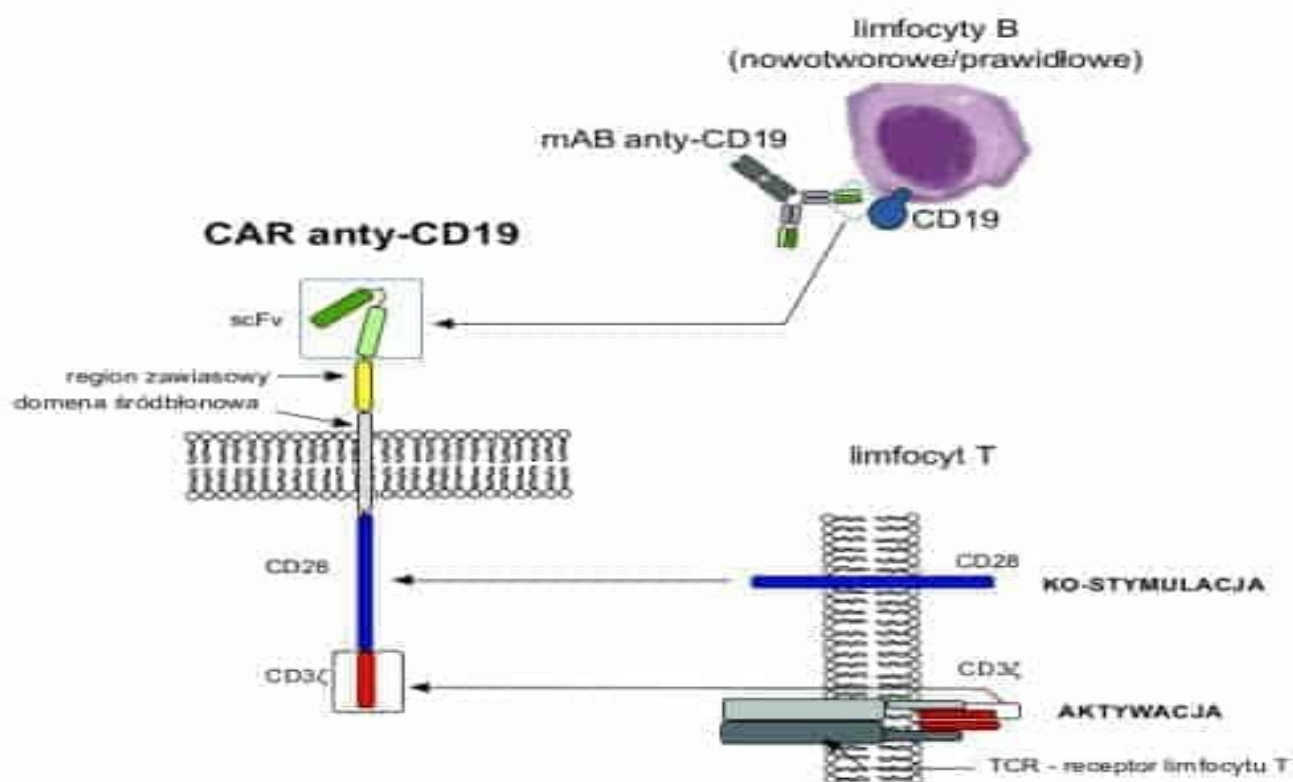
Immunoterapia z zastosowaniem komórek CAR-T jest bardzo skutecznym, niestety złożonym i bardzo kosztownym procesem. W 2019r. szacowany koszt terapii jednego pacjenta w Polsce wynosił milion złotych [3]. W lipcu 2020r. leczenie jednego pacjenta kosztowało nawet ok. 1,95 mln złotych [1]. W 2023r. koszt jednego podania to ok. 1,5 mln złotych [15].

Chimeryczny receptor antygenowy CAR. Chimeryczny receptor antygenowy CAR (ang. chimeric antigen receptor) wprowadza się do limfocytów T (swoista odpowiedź immunologiczna) lub do komórek NK (odpowiedź nieswoista) [28]. CAR jest genetycznie modyfikowanym białkiem receptorowym, składa się z dwóch części: zewnątrzkomórkowej i wewnątrzkomórkowej. Fragment zewnątrzkomórkowy to domena wiążąca pochodząca z przeciwciała oraz domena dystansowa, zwana również rozdzielającą lub regionem zawiasowym [21]. Fragment wewnątrzkomórkowy jest zaś domeną sygnałową (sygnalizacyjną) [3]. Częścią łączącą wewnątrzkomórkowe i zewnątrzkomórkowe fragmenty receptora CAR jest domena transbłonowa [21]. Każda z tych domen ma znaczący wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo terapii CAR-T [21]. Pierwsza z nich – wiążąca - rozpoznaje i wiąże docelowy antygen komórkowy obecny na powierzchni komórki nowotworowej, przekazuje sygnał do limfocyta aktywując go [21]. Domena ta pochodzi z jednołańcuchowych zmiennych fragmentów przeciwciał (ang. single chain variable fragment; scFV) i jest zbudowana ze zmiennych łańcuchów ciężkich (VH) i lekkich (VL) [21]. Domena sygnalizacyjna jest funkcjonalną częścią CAR, po aktywacji odpowiada za uwalnianie cytokin, cytotoksyczność komórkową oraz proliferację limfocytów CAR-T [21]. Domena dystansowa jest natomiast łącznikiem pomiędzy domeną wiążącą a domeną przezbłonową, jej długość wpływa na zdolność wiązania CAR z antygenem, zapobiega również nadmiernej elastyczności egzogennej części CAR w celu utrzymania odpowiedniego poziomu jego stymulacji podczas rozpoznawania antygeny [21].

Wyróżniamy cztery generacje chimerycznych receptorów antygenowych. Podział oparty jest o budowę domen sygnalizacyjnych oraz właściwości cytotoksyczne wobec komórek nowotworowych. Włączenie

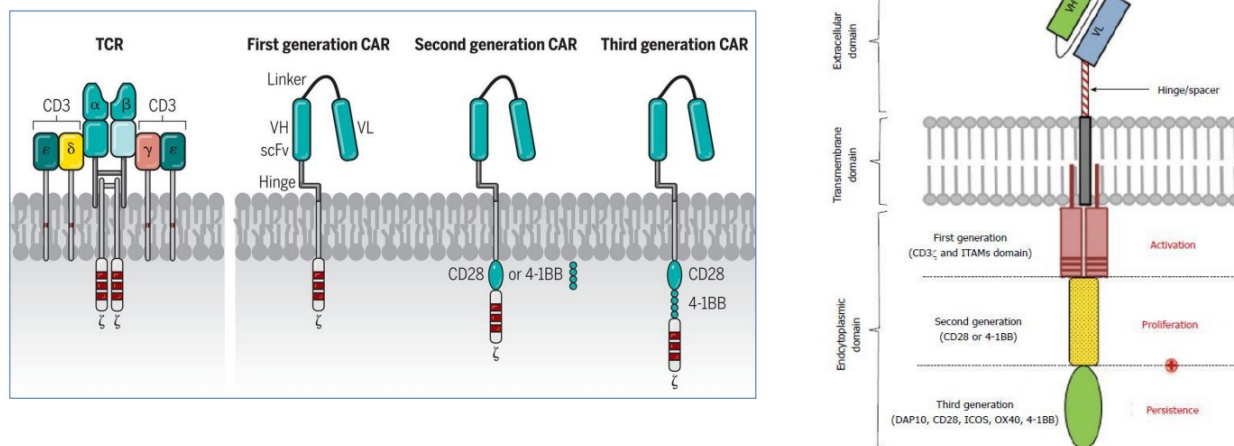
różnych domen kostymulujących do struktury CAR-T zmienia ich funkcjonalność, stabilność i okres życia in vivo [21].

Chimeryczne receptory antygenowe I generacji składają się z jednej domeny sygnalizacyjnej. Brak dodatkowych domen sygnalizacyjnych powoduje, że komórki CAR-T nie mogą wytworzyć wystarczającej ilości interleukiny-2 (IL-2) i muszą bazować na egzogennej IL-2 [21]. Większość badań klinicznych z wykorzystaniem limfocytów T I generacji nie osiągnęła pożądanych wyników z powodu niewystarczającej ilości wydzielanych cytokin, nieodpowiedniej proliferacji i krótkiego okresu życia in vivo [21].



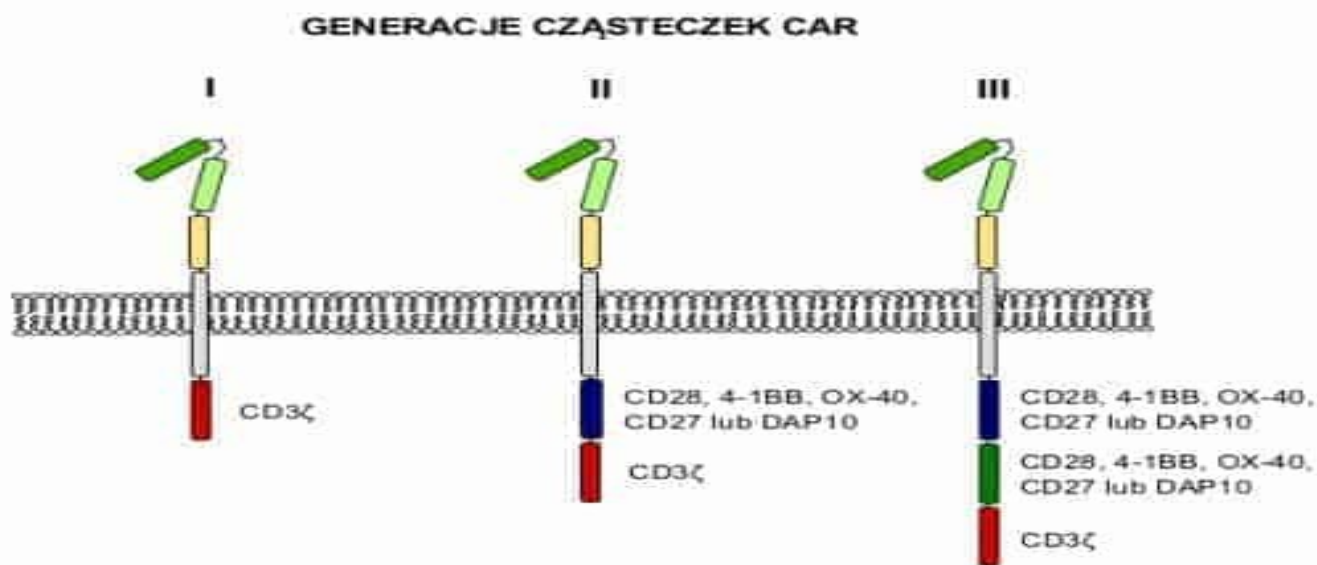
ryc. 2 Chimeryczne receptory antygenowe

Chimeryczne receptory antygenowe II generacji obecnie znajdują najczęściej zastosowanie kliniczne. Mają one dodaną drugą domenę kostymulującą, najczęściej CD28 lub 41BB(CD137), a także OX40 (CD134), CD2, CD27 lub indukowany ko-stymulator komórek T (ang. inducible T-cell Co-Stimulator; ICOS) [21]. Dzięki tej domenie możliwa jest aktywacja wtórnego szlaku sygnałowego np. CD28/B7 stymuluje syntezę IL-2 w celu aktywacji komórek T i uniknięcia apoptozy, co skutkuje zwiększeniem skuteczności terapii [21]. CAR-T II generacji indukują większą ilość cytokin, zwłaszcza interferonu γ (INF- γ) [21].



ryc. 8 Generacje chimerycznych receptorów antygenowych

III generacja chimerycznych receptorów antygenowych ma dwie dodatkowe domeny sygnalizacyjne. Zwiększa to ich siłę działania przez zwiększenie stymulacji do produkcji cytokin i bezpośredniej cytotoksyczności. Pomimo obiecujących danych przedklinicznych CAR III generacji nie okazały się skuteczniejsze od CAR II generacji, gdyż z ich stosowaniem wiąże się ryzyko niewłaściwej transmisji sygnału i nadmiernej aktywności cytokin, co może być przyczyną zwiększenia toksyczności i zmniejszenia skuteczności terapii. CAR III generacji wymagają dalszych ulepszeń [21].



ryc. 3 Generacje chimerycznych receptorów antygenowych

Chimeryczne receptory antygenowe IV generacji, najbardziej zaawansowana generacja CAR, nazywane są komórkami T przekierowanymi do bezpośredniego zabijania za pośrednictwem cytokin (ang. T cell redirected for universal cytokine – mediated killing; TRUCK). Powstały przez dodanie interleukiny 12 (IL-12) do konstruktów II generacji. CAR IV generacji zawierają w swojej budowie dwa indywidualne geny - geny cytokin stymulujących układ odpornościowy i gen odpowiedzialny za ekspresję CAR. Wytwarzanie ich wymaga podwójnej modyfikacji komórek T. Dostarczają one materiał transgeniczny bezpośrednio do mikrośrodowiska guza, unikając w ten sposób toksyczności ogólnoustrojowej. Mają również zdolność indukowania wtórnej odpowiedzi immunologicznej przeciwko komórkom, które nie stanowiły pierwotnego celu terapii poprzez sekrecję cytokin takich jak IL-12, IL-15 i IL-18 [21].

Receptor anty-CD19 obecny na zmodyfikowanych genetycznie limfocytach T w preparacie aksykabtagen cyloleucel Yescarta® składa się z mysiego, jednołańcuchowego fragmentu zmiennego (ang. single chain variable fragment; SCFv) anty-CD19 połączonego z domeną kostymulującą CD-28 i domeną sygnalizacyjną CD3-zeta [20].

Receptor anty-CD19 obecny na zmodyfikowanych genetycznie limfocytach T w preparacie tisagenlecleucel Kymriach® składa się z mysiego, jednołańcuchowego fragmentu zmiennego anty-CD19 oraz wewnątrzkomórkowych domen 4-1BB (CD137) i CD3-zeta. Domena sygnalizacyjna CD3-zeta warunkuje rozpoczęcie aktywacji limfocytów T oraz ich aktywność przeciwnowotworową. Domena 4-1BB nasila rozprzestrzenianie i utrzymywanie się tisaneglecleucelu [16].

Chimeryczny receptor antygenowy na limfocytach T w preparacie breksukabtagen autoleucel Tecartus® zawiera mysi jednołańcuchowy fragment zmienny scFv anty-CD19 powiązany z domeną kostymulującą CD28 i domeną sygnalizacyjną CD3-zeta [22].

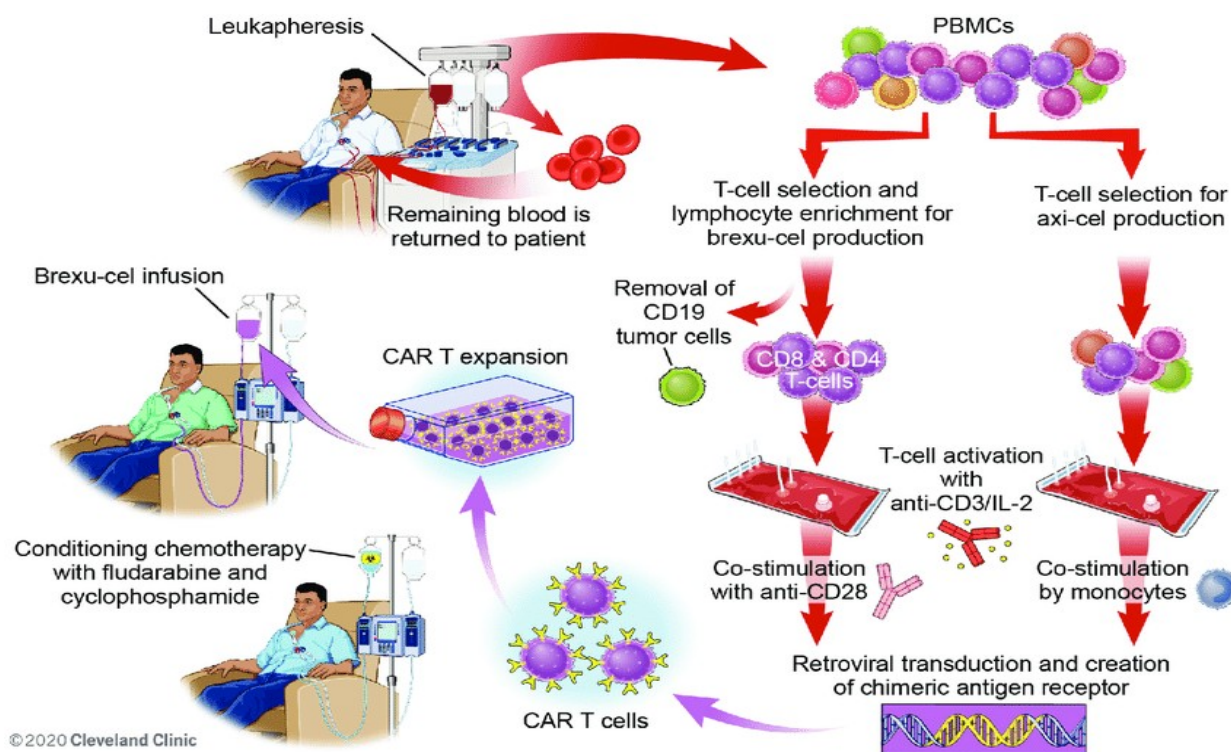
Na czym polega terapia CAR-T? Główną rolę w rozpoznaniu i zniszczeniu komórki nowotworowej przez układ immunologiczny odgrywa limfocyt T. Nie zawsze jednak system nadzoru immunologicznego w przypadku zachorowania na nowotwór jest skuteczny – komórki nowotworowe uciekają spod jego nadzoru, tracą antygeny będące celem limfocytów T. Wytwarzają mechanizmy wydzielania cytokin o działaniu immunosupresyjnym. Wykorzystują receptory programowanej śmierci limfocytów T, nie dopuszczając do

zniszczenia własnych komórek [2]. Genetycznie zmodyfikowany limfocyt z chimerycznym receptorem może zniszczyć komórkę nowotworową niezależnie od w/w mechanizmów ucieczki spod nadzoru immunologicznego [2].

Obecnie najlepiej przebadanym celem terapii CAR-T jest cząsteczka CD19, obecna na limfocytach B i nowotworach wywodzących się z tych komórek (chłoniaki, białaczki). Cząsteczka CD19 nie występuje na powierzchni żadnej innej tkanki. W badaniach klinicznych testowane są również receptory CAR rozpoznające inne białka powierzchniowe limfocytów B, np. CD20 [28]. Autologiczne limfocyty T zawierające CAR (CAR-T) rozpoznają docelowy antygen co prowadzi do ich aktywacji [3]. Podczas gdy podstawowymi cząsteczkami rozpoznawanymi przez receptory limfocytów T (ang. T-cell receptor; TCR) są przeważnie białka to wprowadzenie chimerycznego receptora genowego umożliwiło również rozpoznawanie antygenów węglowodanowych i glikolipidowych [21].

Największą zaletą receptorów CAR jest ich unikatowy mechanizm rozpoznawania antygenów na komórkach nowotworowych. W przeciwieństwie do TCR (fizjologiczny receptor limfocytów T), CAR mogą rozpoznawać i wiązać antygen niezależnie od białek wchodzących w skład układu zgodności tkankowej – bez konieczności wcześniejszego rozpoznania antygenów prezentowanych przez cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej (ang. major histocompatibility complex; MHC), co jest niezwykle istotne, gdyż komórki nowotworowe często mają obniżony poziom ekspresji MHC [3][21][28].

Wadą receptorów CAR jest rozpoznawanie tylko cząsteczek znajdujących się na powierzchni komórek nowotworowych, co zmniejsza liczbę potencjalnych cząsteczek docelowych. Fizjologiczne receptory limfocytów T mogą rozpoznawać peptydy zarówno wewnątrzkomórkowe jak i zewnątrzkomórkowe [28]. W przypadku preparatu aksykabtagen cytoleucel genetycznie zmodyfikowane limfocyty T z receptorem anti-CD19 wiążą się z komórkami nowotworowymi prezentującymi antygen CD19 oraz zdrowymi limfocytami B. Połączenie to za pomocą domen kostymulujących CD28 i CD3-zeta prowadzi do aktywacji kaskad sygnałowych. Następuje aktywacja i proliferacja limfocytów T. Nabywają one również właściwości efektorowych i zaczynają wydzielać zapalnecytokiny i chemokiny, co prowadzi do apoptozy i nekrozy docelowych komórek nowotworowych prezentujących antygen CD19 [20].



ryc. 4 Schemat terapii CAR-T z użyciem preparatu Tecartus®

W autologicznej terapii CAR-T wykorzystuje się komórki własne pacjenta otrzymane z jego krwi [5]. W przypadku terapii allogenicznej chory otrzymuje zmodyfikowane limfocyty pochodzące od dawcy [5]. Pobranie limfocytów T od chorego odbywa się z wykorzystaniem cytaferazy lub leukaferazy [2][28][29]. Pracownia Aferezy powinna mieć akredytację Poltransplantu do pobierania autologicznych limfocytów oraz akredytację podmiotu odpowiedzialnego [31]. Do chwili obecnej wytwórcy CAR-T nie zaproponowali żadnych konkretnych protokołów aferezy [29]. Planowanie leukaferazy powinno być skoordynowane z farmaceutycznym zakładem produkcyjnym, gdyż obecnie brak zdolności produkcyjnych jest wąskim gardłem w dostępności terapii [29]. Przed aferezą pacjent powinien mieć wykonaną morfologię i badania wirusologiczne w kierunku HIV, HBV, HCV oraz VDRL (ang. Veneral Diseases Research Laboratory; test przesiewowy w kierunku kiły) w ciągu ostatnich 30 dni [31]. Jakość pozyskanego materiału, a tym samym również skuteczność planowanego leczenia, determinuje stan kliniczny pacjenta [29]. Próg bezwzględnej minimalnej liczby limfocytów (ang. absolute lymphocyte count; ALC) wymaganej do pobrania wynosi od 100 do 500 komórek/ μL ($> 0,1 \text{ G/l}$) krwi obwodowej, a minimalna ilość

limfocytów CD3+ powinna wynosić przed pobraniem 150 komórek/ μ L krwi [29][31]. Prawdopodobieństwo skutecznego wytworzenia produktu jest wyższe u osób z ALC \geq 500 komórek/ μ L [29]. Zaleca się również zakończenie chemioterapii co najmniej dwa tygodnie przed aferezą, a terapię sterydami lub lekami immunosupresyjnymi najpóźniej tydzień przed aferezą [31]. Na początku należy uzyskać odpowiedni dostęp dożylny, u młodzieży i dorosłych może to być obwodowa linia dożylna, u dzieci dostęp do żyły centralnej [29]. Większość pacjentów dobrze toleruje leukaferезę, niewiele jest zdarzeń niepożądanych [29]. W pierwszej fazie izoluje się leukocyty, w tym limfocyty T, a pozostałe składniki krwi zostają ponownie wprowadzone do organizmu pacjenta [3][5]. Jako antykoagulant stosuje się cytrynian lub mieszanę cytrynianu i heparyny u pacjentów z niską masą ciała. Kluczowa jest również suplementacja wapnia [29]. Ośrodek prowadzący terapię CAR-T musi mieć Bank Komórek, który ma pozwolenie Krajowego Centrum Bankowania Komórek i Tkanek na gromadzenie, przetwarzanie, przechowywanie i dopuszczenie do obiegu limfocytów autologicznych oraz akredytację podmiotu odpowiedzialnego [31]. Wyizolowane limfocyty T Bank Komórek zamraża lub jako świeży produkt przekazuje do laboratorium, które dokonuje ich modyfikacji genetycznej [2][29][31]. Gen chimerycznego receptora antygenowego CAR (ang. chimeric antigen receptor) zostaje metodami genetycznymi za pomocą nieaktywnego wektora retrowirusowego lub lentiwirusowego (ang. lentiviral vector, LVV) wprowadzony do limfocytu T [2][3][5][28]. Proces ten odbywa się poprzez zainfekowanie limfocytów T cząsteczkami wirusa zawierającego gen kodujący receptor CAR, który następnie wbudowywany jest do genomu komórki docelowej [28]. Metoda ta umożliwia stabilną ekspresję receptorów CAR - limfocyty T będą produkować chimeryczny receptor antygenowy [2][3][5][28]. Część zewnątrzkomórkowa tego receptora wiąże się z docelowym antygenem na powierzchni komórki nowotworowej, natomiast część wewnątrzkomórkowa zawiera cząsteczkę kostymulującą. Cząsteczka kostymulująca warunkuje pełną aktywację, proliferację oraz przeprogramowanie limfocytów T tak, by niszczyły komórki nowotworowe natychmiast po ich rozpoznaniu [2][5]. Tak zmodyfikowane komórki CAR-T ulegają namnożeniu, a następnie oczyszczeniu w celu pozbycia się niezmodyfikowanych limfocytów T oraz przetestowane pod kątem funkcjonalności [5]. Liczba limfocytów CAR-T wytwarzanych dla każdego pacjenta różni się znacznie w zależności od liczby początkowo uzyskanych limfocytów T i tempa ich wzrostu w

laboratorium [13]. Oprócz limfocytów T w preparacie mogą być również obecne komórki NK [16]. Czas oczekiwania na gotowy preparat to ok. 3-5 tygodni.



ryc. 5 Gotowy produkt Yescarta

Zmodyfikowane limfocyty T są następnie zamrażane i wysyłane do kliniki, odbierane przez farmaceutów i przekazywane do Banku Komórek [31]. Preparat przechowuje się w parach ciekłego azotu w temperaturze $\leq -150^{\circ}\text{C}$ w certyfikowanych pojemnikach z kontrolowaną w sposób ciągły temperaturą i zwalidowanym systemem alarmowym [20][31]. Pacjent przed podaniem CAR-T zostaje poddany tradycyjnej chemioterapii, prowadzącej do limfodeplecji (chemioterapia limfodeplecyjna, kondycjonowanie limfodepletyczne), czyli tymczasowego zmniejszenie liczby limfocytów T w jego krążeniu. Limfodeplecję zwykle podaje się 3-5 dni przed planowaną infuzją CAR-T [30]. Kondycjonowanie limfodepletyczne zwiększa szansę na przyjęcie się jak największej liczby przeszczepionych komórek CAR-T, może również eliminować regulacyjne komórki T i inne konkurujące elementy układu odpornościowego [2][3] [30]. Cały powyższy opisany proces trwa ok. 3-5 dni [5]. W chemioterapii limfodeplecyjnej stosuje się fludarabinę z cyklofosfamidem lub bendamustynę w przypadku przeciwwskazań do podania cyklofosfamidu u pacjentów zarówno z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) jak i z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) [16]. Stosuje się również pentostatynę, a także napromieniowanie całego ciała (ang. total

body irradiation; TBI) [30]. Infuzję CAR-T wykonuje się między 2 a 14 dniem od ukończenia chemioterapii limfodeplecyjnej [16]. U chorych z niską liczbą limfocytów infuzja CAR-T możliwa jest bez wcześniejszej chemioterapii limfodeplecyjnej [30]. Dla przykładu kondycjonowanie przed leczeniem preparatem tisagenlecleucel Kymriah® wykonuje się, gdy liczba białych krwinek (white blood cells; WBC) wynosi ≥ 1000 komórek/ μ l w czasie 1 tygodnia poprzedzającego infuzję.

Przed podaniem preparat należy rozmrozić i doprowadzić do temp. 20-25°C [16][20]. W tym czasie stosuje się premedykację z użyciem paracetamolu i difenhydraminy lub innego leku przeciwhistaminowego w czasie 30-60 minut przed infuzją CAR-T [16]. Nie należy stosować kortykosteroidów do premedykacji ani po infuzji, z wyjątkiem nagłych stanów zagrożenia życia [14]. Rozmrożony preparat należy zacząć podawać w ciągu 30 minut, aby zachować maksymalną żywotność produktu [16][20]. Terapia CAR-T to produkty wyłącznie do podawania autologicznego, przed podaniem infuzji należy potwierdzić tożsamość pacjenta z unikatowymi danymi pacjenta widniejącymi na worku infuzyjnym [16]. W celu zapewnienia identyfikowalności nazwę produktu, numer serii oraz imię i nazwisko pacjenta należy przechowywać przez 30 lat od upływu terminu ważności produktu [20]. Procedura podawania pacjentowi wlewu trwa około 30 minut [5]. Zaleca się centralny dostęp żylny [20]. Preparat podaje się przez dreny bez dołączonego filtra metodą grawitacyjną z szybkością 10-20 ml/min [16]. Dopuszcza się także podanie przez pompę objętościową [20]. Po zakończeniu infuzji, worek i zestaw do infuzji należy przepłukać 10-30ml 0,9% chlorku sodu poprzez tzw. back priming, aby upewnić się, że cały produkt został podany [20]. Jeśli objętość preparatu wynosi mniej niż 20ml można zastosować wstrzyknięcie dożylnie zamiast infuzji [16].

Tak podane zmodyfikowane limfocyty T (komórki CAR-T) są w stanie odnaleźć i rozpoznać komórki nowotworowe w organizmie, przyłączyć się do nich i je zniszczyć [3]. Dla przykładu genetycznie zmodyfikowane, autologiczne limfocyty T w preparacie Tecartus® wiążą się z komórkami nowotworowymi prezentującymi antygen CD19 oraz ze zdrowymi limfocytami B. W wyniku tego połączenia domena kostymulująca CD28 i domena sygnalizacyjna CD3-zeta aktywują zstępujące kaskady sygnałowe. Prowadzi to do aktywacji i proliferacji limfocytów T oraz nabycia przez nie właściwości efektorowych i wydzielania zapalnych cytokin i chemokin. Skutkiem tego jest zabijanie

docelowych komórek nowotworowych prezentujących antygen CD19 [22].

Komórki wyposażone w receptor CAR-T ulegają podziałom w organizmie pacjenta – im więcej komórek nowotworowych tym więcej działających na nie rekombinowanych limfocytów T. Cały proces zachodzi aż do skutku, czyli do całkowitego zniszczenia nowotworu [3]. Istnieją dowody na to, że komórki CAR-T mogą przeżyć w organizmie pacjenta co najmniej kilka miesięcy. Ich czas przeżycia koreluje z czasem wolnym od progresji [23].

Niektórzy pacjenci zakwalifikowani do terapii CAR-T wymagają w okresie od aferezy do infuzji preparatu CAR-T leczenia pomostowego podawanego w celu utrzymania kontroli choroby i zapobiegania jej postępowi. Terapie pomostową można pominąć, gdy choroba jest stabilna i ma niską dynamikę oraz gdy czas oczekiwania na gotowy preparat jest krótki. Podawanie chemioterapii zwiększa niestety ryzyko wystąpienia po podaniu CAR-T zespołu uwalniania cytokin, zespołu rozpadu guza i encefalopatii oraz zaburza funkcję CAR-T. Należy zatem zachować wystarczająco długi czas wypłukiwania leków przed planowaną infuzją CAR-T – czas ten jest specyficzny dla danego protokołu leczenia lub konkretnego konstruktu CAR-T i wynosi od 72 godzin do nawet 4 tygodni [30]. W leczeniu pomostowym u pacjentów z chłoniakami stosuje się rituksymab, oxaliplatynę, piksantron, gemcytabinę, etopozyd, cyklofosfamid, prokarbazynę, wysokie dawki metylprednizolonu, ale również nowoczesne terapie celowane – ibrutynib, lenalidomid oraz radioterapię [30]. Należy unikać leków o długim okresie półtrwania, takich jak alemtuzumab, daratumumab, brentuksymab vedotyny, inhibitory punktu kontrolnego, ponieważ mogą zmniejszać trwałość oraz zakłócać ekspansję limfocytów CAR-T [30]. W leczeniu pomostowym pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną stosuje się kortykosteroidy, winkrystynę, metotreksat, merkaptourynę, arabinozyd cytozyny, cyklofosfamid, etopozyd i asparaginazę [30].

Powikłania CAR-T. Do najczęściej odnotowywanych objawów ubocznych infuzji CAR-T należą spadek ciśnienia tętniczego, zaburzenia świadomości, gorączka, bóle mięśni, oraz niewydolność oddechowa. Jednak głównymi i najgroźniejszymi powikłaniami terapii CAR-T są powikłania neurologiczne i tzw. zespół uwalniania cytokin. Stopień nasilenia objawów ubocznych koreluje ze skutecznością przeciwnowotworową terapii CAR-T [3].

Zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome; CRS) jest objawem występującym u większości (70-90%) pacjentów poddanych terapii CAR-T [19]. Opiera się na nadmiernej stymulacji odpowiedzi immunologicznej, nazywanej burzą cytokin. Burza cytokin jest patologiczną reakcją immunologiczną i wiąże się z nadmiernym stanem zapalnym [5]. Powstaje zamknięte koło reakcji: zwiększona ilość limfocytów T uwalniających cytokiny – stan zapalny – zwiększona produkcja limfocytów T w odpowiedzi na stan zapalny – wytwarzanie większej ilości cytokin [5]. Objawami burzy cytokin są gorączka, dreszcze, bóle mięśni i stawów, nudności, wymioty, biegunka, jadłowstręt, wysypka, uczucie zmęczenia, obfite poty, tachykardia, ból głowy, hipotensja, duszność, przyspieszony oddech, niedotlenienie narządów i tkanek [14]. Reakcja ta może prowadzić do niewydolności wielonarządowej, zapalenia ogólnoustrojowego, wstrząsu hipotensyjnego a nawet śmierci pacjenta [5]. Czynne zakażenia zwiększają ryzyko wystąpienia CRS lub komplikują przebieg jego leczenia dlatego bardzo ważne jest zapewnienie pacjentom odpowiedniej profilaktyki i leczenia zakażeń [14][16].

W przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin zawsze konieczne jest leczenie chorego na oddziale intensywnej opieki medycznej [2]. Wcześniej wykryte objawy toksyczności terapii CAR-T są w większości odwracalne [2][5]. Przez pierwsze 10 dni po infuzji CAR-T należy codziennie monitorować pacjentów pod kątem objawów CRS [14]. Po 10 dniach pacjent powinien być monitorowany wg wskazań lekarza [14]. Przez okres co najmniej 4 tygodni po infuzji CAR-T pacjenci powinni pozostać w bliskiej odległości (max 2 godziny drogi) od wykwalifikowanego ośrodka klinicznego [14]. W przypadku wystąpienia u pacjenta objawów łagodnych CRS należy wykluczyć inne przyczyny i zastosować leczenie objawowe [14]. W przypadku wystąpienia u pacjenta objawów umiarkowanych lub ciężkich CRS stosuje się oprócz leczenia objawowego (tlenoterapia i leki wazopresyjne) terapię opartą na inhibitorach receptora interleukiny 6 (anty-IL-6), głównie przy użyciu tocilizumabu [14]. Dlatego lek ten musi być dostępny w ośrodku przed infuzją CAR-T [14]. Tocilizumab podaje się w godzinowym wlewie w dawce 8 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała \geq 30kg (max 800mg) i w dawce 12 mg/kg m.c. u pacjentów z masą ciała $<$ 30kg. Jeśli nie nastąpi poprawa, postępowanie należy powtarzać co 8 godzin. Maksymalna łączna liczba dawek wynosi 4 [14]. W przypadku nieustąpienia objawów w ciągu

12-18 godzin leczenia tocilizumabem podaje się metyloprednizolon w dawce dobowej 2 mg/kg mc. aż do czasu, gdy leczenie objawowe nie będzie już konieczne. Następnie dawkę metyloprednizolonu stopniowo się zmniejsza [14]. Po podaniu tocilizumabu i kortykosteroidów preparaty CAR-T nadal rozprzestrzeniają i utrzymują się w organizmie pacjenta [20]. U pacjentów z ciężkim lub nieodpowiadającym na leczenie CRS należy rozważyć możliwość wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów (ang. macrophage activation syndrome; MAS) lub limfohistiocytozy hemofagocytarnej (haemophagocytic lymphohistiocytosis; HLH) [22]. Nie zaleca się stosowania antagonistów czynnika martwicy nowotworu (ang. tumour necrosis factor; TNF) w leczeniu zespołu uwalniania cytokin związanego z podaniem terapii CAR-T [20].

Około 10 dnia po podaniu terapii CAR-t mogą wystąpić powikłania neurologiczne zwane neurotoksycznością lub zespołem neurotoksyczności związanym z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ICANS) [5][8]. ICANS dotyczy około 50% pacjentów otrzymujących terapią CAR-T [19]. Do głównych objawów należą drżenia, majaczenie, ból głowy, splątanie, obniżenie poziomu świadomości, niepokój, drgawki oraz problemy z poruszaniem się, mową i ze snem [5][14][16]. Niektóre z nich mijają szybko, inne utrzymują się dość długo i wymagają wdrożenia stałego leczenia [5]. W ciężkich przypadkach może dojść do śpiączki lub drgawek i zagrożenia życia [8]. Ryzyko groźnych powikłań to niespełna 1% [8]. Przez pierwsze 10 dni po infuzji CAR-T, tak jak w przypadku CRS, należy codziennie monitorować pacjentów pod kątem zdarzeń neurologicznych. Po tym czasie pacjent powinien być monitorowany wg wskazań lekarza [14]. Przez okres co najmniej 4 tygodni po infuzji CAR-T pacjenci powinni pozostać w bliskiej odległości (max 2 godziny drogi) od wykwalifikowanego ośrodka klinicznego [14]. Zdarzenia neurologiczne mogą zarówno współwystępować z CRS, jak i występować po ustąpieniu CRS lub przy braku CRS [14][16]. W przypadku wystąpienia zdarzeń neurologicznych należy zastosować leczenie zgodne z lokalnymi standardami postępowania lub z zamieszczonymi w charakterystykach produktów leczniczych algorytmami postępowania, zazwyczaj jest to podanie kortykosteroidów oraz w cięższych przypadkach leków przeciwdrgawkowych bez działania uspakajającego, np. lewetiracetamu [14][16][20]. Ze względu na potencjalną neurotoksyczność, pacjenci

poddani terapii CAR-T przez okres 8 tygodni nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn [14][16].

Kolejnym działaniem niepożądanym związanym z infuzją CAR-T jest *gorączka neutropeniczna* [16]. Może ona współistnieć z zespołem uwalniania cytokin. Leczenie polega na podaniu antybiotyków o szerokim spektrum działania [16]. Chorzy, którzy w wyniku terapii CAR-T uzyskali całkowitą remisję mają niestety niskie stężenie immunoglobulin, co zwiększa ryzyko zakażeń. Pacjenci powinni być pouczeni o konieczności reagowania na objawy zakażenia [16]. Przez kilka tygodni po infuzji może utrzymywać się cytopenia, której podłożem może być też wcześniej stosowana chemioterapia [16]. Dochodzi czasem także do aplazji limfocytów B prowadzącej do hipogammaglobulinemii oraz agammaglobulinemii [16][20]. Należy monitorować stężenie immunoglobulin po leczeniu CAR-T, a także stosować leczenie obejmujące profilaktykę zakażeń, profilaktykę antybiotykową oraz immunoglobulinową terapią zastępczą w przypadku nawracających infekcji [22]. Neutropenie i hipogammaglobulinemie wiążą się z ryzykiem powikłań infekcyjnych. W takich przypadkach pacjenci wymagają aktywnego leczenia przeciwniektoryjnego [19].

Rzadkim działaniem niepożądanym ale o ciężkim nasileniu jest *zespół rozpadu guza (tumour lysis syndrome; TLS)* [16]. Ryzyko jego wystąpienia można zminimalizować podaniem allopurinolu u pacjentów z dużą masą nowotworową lub z wysokim stężeniem kwasu moczowego [16]. Odnotowano również przypadki reaktywacji zakażenia wirusem HBV prowadzącego do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu, reaktywacji zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC) prowadzącego do wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) oraz reaktywacji zakażenia ludzkim wirusem opryszczki typu 6 (HHV-6) [20].

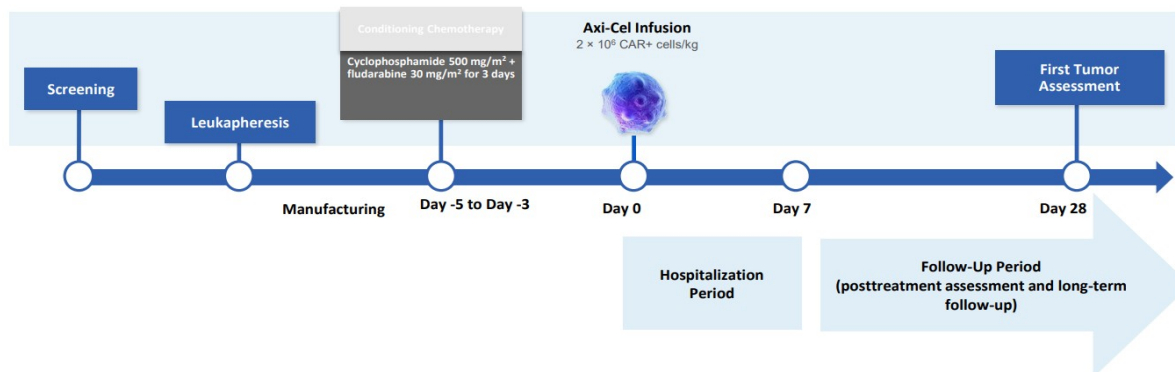
Pacjenci poddani terapii CAR-T nie mogą być dawcami krwi, narządów, tkanek i komórek [14].

U pacjentów leczonych terapią CAR-T występuje ryzyko rozwinięcia się złośliwych nowotworów wtórnych, dlatego chorzy do końca życia powinni być monitorowani pod tym kątem. Może również wystąpić nawrót choroby nowotworowej [16]. Po terapii z użyciem leków CAR-T ukierunkowanych na antygen BCMA lub CD19 zgłaszano występowanie nowotworów złośliwych z limfocytów T, które notowano w ciągu kilku tygodni do kilku lat po podaniu terapii. Występowały również przypadki śmiertelne [22]. Terapia CAR-T wymaga immunosupersji, co w niektórych

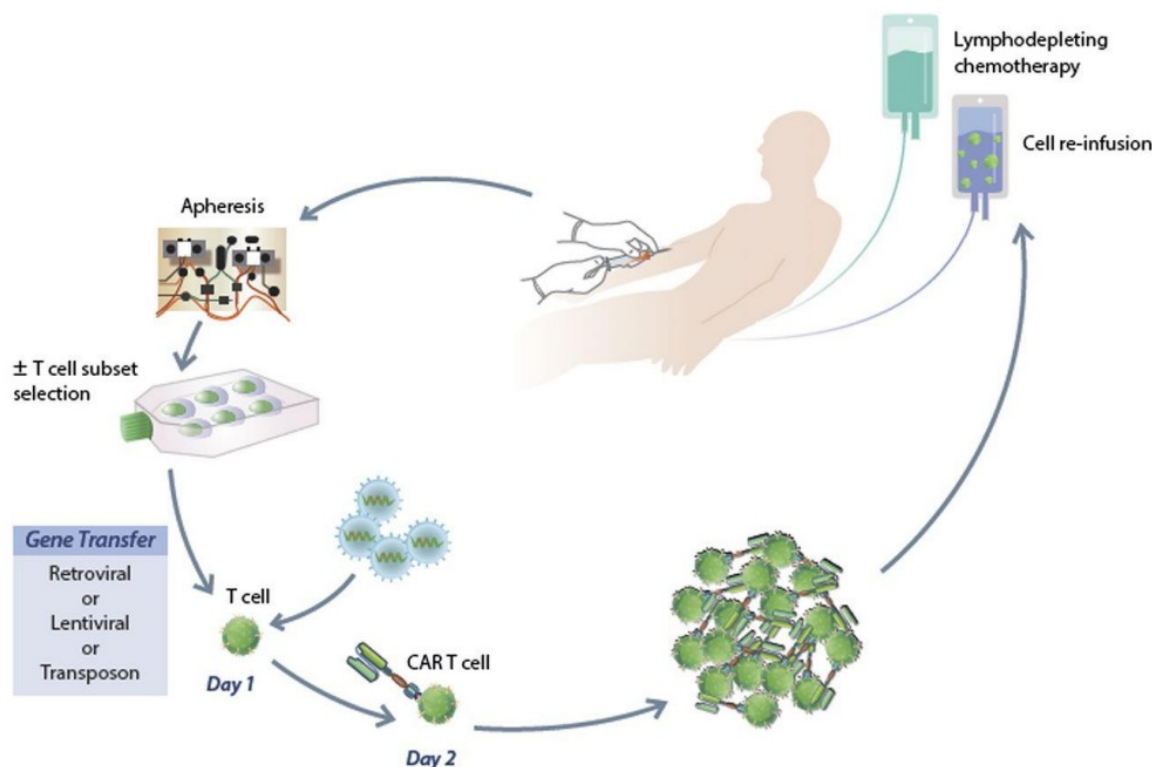
przypadkach niesie ze sobą groźne ryzyko powikłań [5]. Głównym przeciwwskazaniem do terapii CAR-T jest obecność czynnych infekcji, które przy spadku odporności mogłyby się zaostrzyć i stanowić dodatkowe zagrożenia dla pacjenta [23]. Niekiedy stan zdrowia pacjenta nie pozwala na przeprowadzenie tej terapii [5].

Obecnie niewiele jest danych dotyczących interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych preparatów CAR-T z innymi lekami. Sterydy podawane wg algorytmu postępowania w CRS w małych dawkach nie mają wpływu na rozprzestrzenianie i utrzymywanie się zmodyfikowanych limfocytów T [16]. Opublikowana w 2023r. wielośrodkowa praca wykazała, że pacjenci, którzy w okresie do 9 miesięcy przed aferezą byli leczeni schematami z bendamustyną mieli gorszą odpowiedź na leczenie i gorszy wskaźnik przeżycia, dlatego też powinno unikać się stosowania bendamustyny u chorych, u których rozważane jest zastosowanie terapii CAR-T w przyszłości [19]. Brak obecnie również danych dotyczących stosowania terapii CAR-T u kobiet w ciąży. Nie wiadomo, czy modyfikowane limfocyty T mogą przenikać przez łożysko - jeśli jednak by się przedostały, mogą mieć toksyczny wpływ na płód oraz powodować niedobór limfocytów B u dziecka. Należy koniecznie ocenić stężenie immunoglobulin oraz liczbę limfocytów T u noworodków matek leczonych terapią CAR-T w przeszłości [22]. Brak informacji na temat przenikania zmodyfikowanych limfocytów T do mleka matek karmiących piersią [20].

Nie zaleca się stosowania terapii CAR-T u pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby bez ekspresji CD19 po wcześniejszej terapii anty-CD19 [22].



ryc. 7 Terapia CAR-T przebieg leczenia



ryc. 9 Proces wytwarzania CAR-T

Kymriah® - Tisagenlecleucel, dyspersja do infuzji, $1,2 \times 10^6$ – 6×10^8 komórek, Novartis Europharm Limited, GTIN 05909991384388. Cena hurtowa brutto na dzień 1 stycznia 2025r. To 1 375 920,00 zł [55]. w Polsce preparat ten jest refundowany od 1 września 2023r. w ramach programu lekowego B.65. (Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną; ICD-10 C91.0) oraz od 1 lipca 2024r. w ramach programu lekowego B.12.FM. (Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe; ICD-10: C82, C83, C85) [55][56][57]. Program lekowy B.12.FM. obejmuje leczenie preparatem Kymriah® chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), transformowanego w DLBCL chłoniaka grudkowego (TFL) w drugiej lub kolejnych liniach leczenia [17] [55][56]. Program lekowy B.65. obejmuje leczenie preparatem Kymriah® pacjentów w wieku do 25 lat włącznie chorych na oporną lub nawrotową ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) [57]. Tisagenlecleucel wskazany jest w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych do 25 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego lub

kolejnego nawrotu [14]. Kolejnym wskazaniem jest leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego [14]. Preparat ten stosuje się również w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego [14].

Tisagenlecleucel jest lekiem opartym na genetycznie modyfikowanych w warunkach ex vivo autologicznych limfocytach T ukierunkowanych na CD19 [13]. Zatwierdzony zakres dawkowania to 0,2–5 mln komórek CAR-T/kg m.c. dla pacjentów o masie ciała <50kg oraz 10–250 mln komórek CAR-T/kg m.c. dla pacjentów o masie ciała >50kg [13]. Wyniki badań opublikowanych w sierpniu 2022r. w „Blood Advances” wskazują, że znacznie lepsze wyniki dotyczące przeżycia mają pacjenci, którzy otrzymywali dawkę z górnej granicy zatwierdzonego zakresu - 86% z nich żyło po roku od zastosowania terapii [13]. Z pacjentów otrzymujących najniższą dawkę po roku żyło 59% [13]. Dane z wielu badań II fazy dowodzą, że podawanie wyższych dawek Tisagenlecleucelu z zatwierdzonego zakresu dawkowania jest pomocne w osiągnięciu skutecznej i dłuższej odpowiedzi na leczenie bez jednoczesnego zwiększania toksyczności terapii [13].

Badanie II fazy ELIANA oceniało aktywność i bezpieczeństwo Tisagenlecleucelu u dzieci i młodych dorosłych w wieku od 3 do 25 lat z nawracającą lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B (B-ALL) i było podstawą do zatwierdzenia przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków FDA oraz Europejską Agencję Leków [7]. Niektóre kraje dopuszczają stosowanie Tisagenlecleucelu u dzieci poniżej 3 roku życia z B-ALL. Leczenie to jest skuteczne i bezpieczne zarówno u młodszych, jak i starszych dzieci, o czym świadczą wyniki retrospektywnego, wielośrodkowego, międzynarodowego badania kohortowego, którego wyniki ukazały się we wrześniu 2022r. na łamach czasopisma „The Lancet Hematology” [7].

Yescarta® - Axicaptagene ciloleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 x 10⁸ – 2 x 10⁸ komórek, Kite Pharma EU B.V., GTIN 05909991438487. Cena hurtowa brutto na dzień 1 stycznia 2025r. To 1 298 160,00 zł [55]. W Polsce preparat ten jest refundowany od 1 października 2024r. w ramach programu lekowego B.12.FM (Leczenie

chorych na chłoniaki B-komórkowe; ICD-10: C82, C83, C85) [17][55] [56]. Program lekowy B.12.FM. obejmuje leczenie preparatem Yescarta® chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), stransformowanego w DLBCL chłoniaka grudkowego (TFL) w drugiej lub kolejnych liniach leczenia oraz chorych na pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) w trzeciej lub kolejnych liniach leczenia [17][55]. Yescarta® zarejestrowana jest w Europie w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), który nawrócił w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu chemioterapii lub jest na nią oporny oraz w pierwotnym chłoniaku śródpiersia z komórek B (PMBCL) po niepowodzeniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego [17][20]. Kolejnymi wskazaniami są leczenie chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (HGBL) oraz leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego (ang. follicular lymphoma; FL) [20]. Przeciwwskazaniem do terapii Yescartą jest zajęcie ośrodkowego układu nerwowego [17].

Yescarta® jest lekiem opartym na zmodyfikowanych genetycznie za pomocą wektora retrowirusowego ex vivo autologicznych limfocytach T wykazujących ekspresję chimerycznych receptorów antygenowych anty-CD19 [20]. Główne, wieloośrodkowe badania kliniczne, z których pochodzi większość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Yescarta® to ZUMA-1, ZUMA-5 i ZUMA-7 [20].

Tecartus® - Brexucabtagene autoleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 x 10⁸ – 2 x 10⁸ komórek, Kite Pharma EU B.V. GTIN 05909991460662. Cena hurtowa brutto na dzień 1 stycznia 2025r. to 1 401 308,64 zł [55]. W Polsce preparat ten jest refundowany od 1 września 2023r. w ramach programu lekowego B.12.FM. (Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe; ICD-10: C82, C83, C85) oraz od 1 października 2024r. w ramach programu lekowego B.65. (Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną; ICD-10 C91.0) [55][56][57]. Program lekowy B.12.FM. obejmuje leczenie preparatem Tecartus® chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma; MCL) [18][22][55][56]. Program lekowy B.65. obejmuje leczenie preparatem Tecartus® pacjentów w wieku 26 lat i powyżej

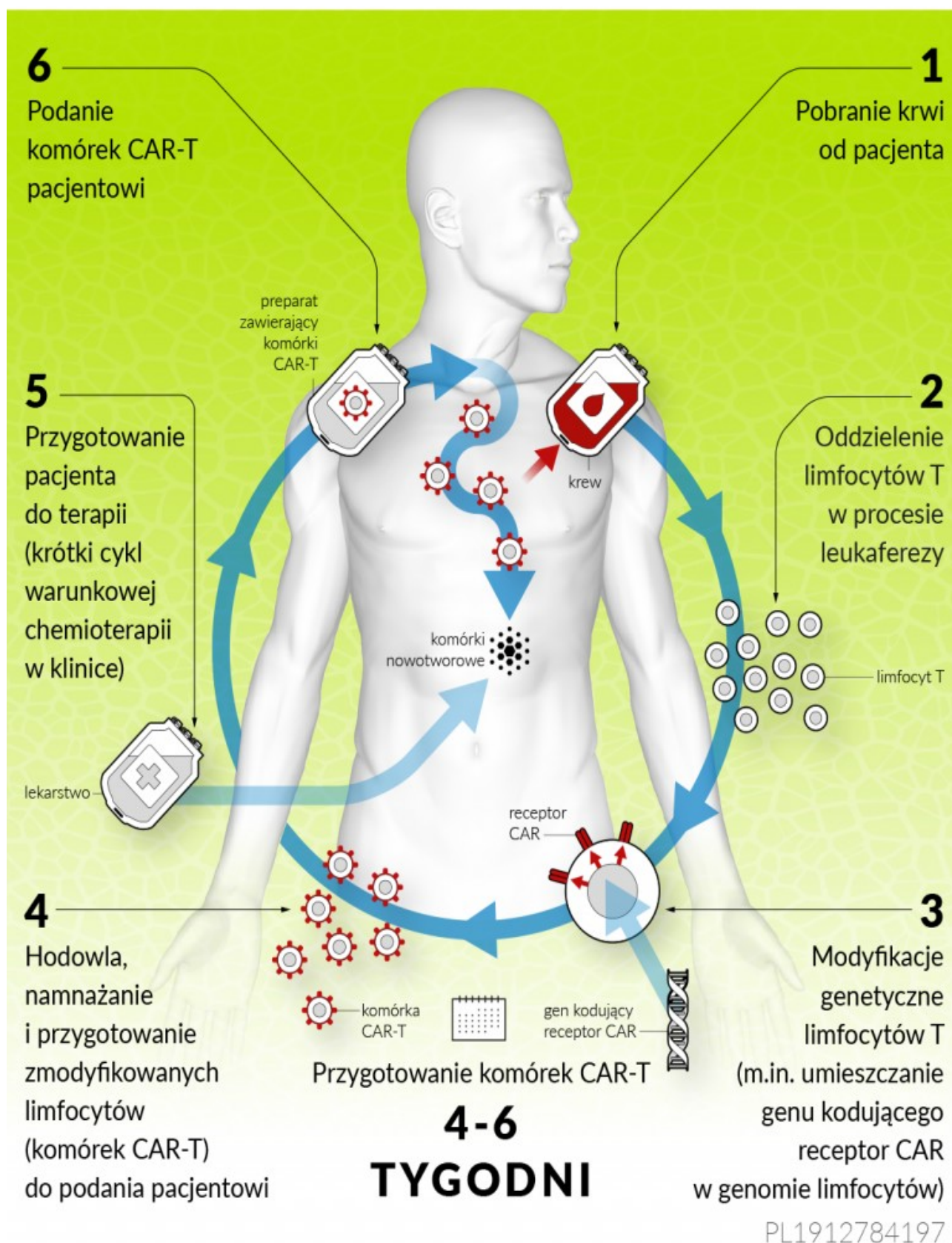
chorych na oporną lub nawrotową ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) wywodzącą się z prekursorów limfocytów B [22][56].



ryc. 6 Gotowy produkt Tecartus®

Breyanzi® - Lisocabtagene maraleucel, dyspersja do infuzji, 1,1–70 × 10⁶ komórek/ml / 1,1–70 × 10⁶ komórek/ml, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, GTIN 08027950801787. Breyanzi® to ukierunkowana na limfocyty CD19 terapia CAR-T przeznaczona dla dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (PMBCL) oraz chłoniakiem grudkowym w stopniu zaawansowania 3B (FL3B), którzy przeszli co najmniej dwie linie leczenia systemowego [3]. FDA dopuściła preparat Breyanzi® w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie postacią chłoniaka z dużych komórek B, którzy przeszli co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym pacjentów z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B typu nieokreślonego, chłoniakiem z dużych komórek B o wysokim stopniu zjadliwości, pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B oraz chłoniakiem grudkowym stopnia 3B [3]. Na chwilę obecną preparat Breyanzi® nie jest objęty refundacją w Polsce [58].

TERAPIA Z UŻYCIEM KOMÓREK CAR-T

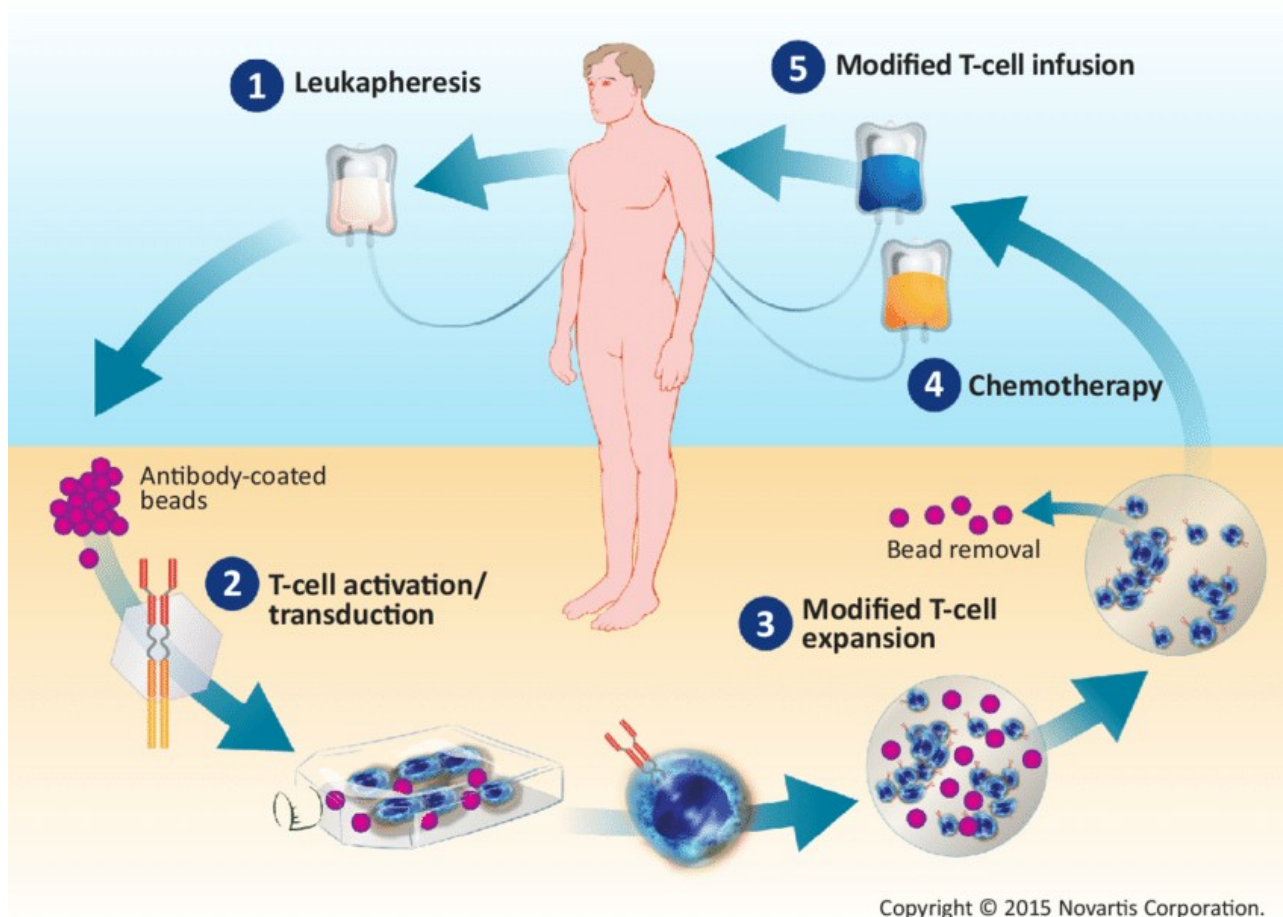


ryc. 10 Terapia z użyciem komórek CAR-T

Abecma® - Idecaptagene vicleucel, ide-cel, dyspersja do infuzji, 260 – 500 x 10⁶ komórek, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, GTIN 08027950801800. Abecma® została dopuszczona w krajach Unii Europejskiej w sierpniu 2021r. [59]. Idecaptagene vicleucel uzyskał rejestrację na podstawie badania klinicznego KarMMa, w którym blisko trzy czwarte uczestników odpowiedziało na leczenie preparatem Abecma® [62]. U 28% udało się uzyskać odpowiedź całkowitą [11][12][62]. W Polsce na chwilę obecną preparat Abecma® nie jest objęty refundacją [55] [58]. IDE-CEL to innowacyjna terapia CAR-T, jest pierwszą immunoterapią CAR-T skierowaną przeciwko antygenowi dojrzewania limfocytów B (ang. B cell maturation antigen; BCMA) na powierzchni komórek szpiczaka plazmocytoowego. Wiązanie antygenu BCMA prowadzi do proliferacji limfocytów T, wydzielania cytokin i eliminacji komórek wykazujących ekspresję BCMA. Terapia ta została zarejestrowana przez FDA w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie lub nawrotową postacią szpiczaka plazmocytoowego, u których zastosowano cztery lub więcej linii terapii, w tym z zastosowaniem leku immunomodulującego, inhibitora proteasomów i przeciwciała monoklonalnego anty-CD38 [53] [64].

Carvykti® - Ciltacabtagene autoleucel, cilta-cel, dyspersja do infuzji, 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁸ komórek, Janssen-Cilag International NV, GTIN 05413868121568. Carvykti® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 25 maja 2022r. w ramach procedury „dopuszczenia warunkowego” do stosowania u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38 i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia [61]. 22 lutego 2024r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA rozszerzył wskazanie Carvykti® o leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, w tym lek immunomodulujący (lenalidomid, pomalidomid) oraz inhibitor proteasomu (bortezomib) oraz wykazali progresję choroby po ostatniej terapii i są oporni na lenalidomid [60]. Lek ma status leku sierocego [60] [61]. Białko CAR w produkcie CARVYKTI zawiera dwie pojedyncze domeny przeciwciał ukierunkowanych przeciwko antygenowi dojrzewania komórek B (ang. B cell maturation antigen; BCMA), zaprojektowane tak,

aby zapewnić wysoką reaktywność przeciwko ludzkiej BCMA, domenę kostymulacyjną 4-1BB i cytoplazmatyczną domenę sygnalizacji CD3-zeta (CD3ζ). Po związaniu się z komórkami wykazującymi ekspresję BCMA, CAR promuje aktywację limfocytów T, ekspansję i eliminację komórek docelowych [61][63]. W Polsce na chwilę obecną preparat Carvykti® nie jest objęty refundacją [55].



ryc. 11 Terapia z użyciem komórek CAR-T

Przyszłość. Terapia CAR-T jest wciąż na etapie intensywnego rozwoju, na całym świecie trwają badania na zwiększeniu jej skuteczności i bezpieczeństwa. Liczba wskazań do terapii CAR-T będzie się z roku na rok rozszerzać. Trwają badania nad tym, aby leczenie to wdrażać wcześniej, gdy układ odpornościowy chorego nie jest jeszcze zniszczony chemioterapią, a nie jako terapię ostatniej szansy – wtedy leczenie mogłoby dawać lepsze efekty [52].

Obecnie w terapii stosowane są limfocyty T drugiej generacji. Trwają prace nad kolejnymi generacjami zawierającymi więcej niż jedną cząsteczkę kostymulującą lub uwalniającymi cytokiny zwiększające ich

aktywność lub prozapalne cytokiny (IL-12) [2][3]. Jedną z koncepcji zwiększenia przeciwnowotworowego potencjału CAR-T jest również próba równoczesnego zastosowania przeciwciał blokujących sygnał programowanej śmierci komórki CTLA 4 lub PD [3]. Kolejnym kierunkiem badań jest łączenie różnych celów albo podawanie zmodyfikowanych komórek o różnych swoistościach [52].

Badacze mają również nadzieję, że w przyszłości terapia CAR-T znajdzie zastosowanie w leczeniu guzów litych – raka piersi, płuc, trzustki oraz glejaka wielopostaciowego, gdzie dodatkowym ograniczeniem jest niska infiltracja guza przez zmodyfikowane komórki cytotoksyczne [3] [28]. Guzy lite charakteryzują się zmienną ekspresją antygenów na powierzchni swoich komórek oraz niestabilnością genetyczną [52]. Duża część badań dotyczy wykorzystania antygeny HER2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2), obecnego na powierzchni np. niektórych mięsaków (sarcoma). Niestety wyniki tych badań nie są tak optymistyczne jak w przypadku nowotworów hematologicznych. Istnieje ryzyko groźnego powikłania – rozpoznania przez CAR anty-HER2 antygeny obecnego na nabłonku płuc, skutkującego jego uszkodzeniem i zahamowaniem czynności oddechowych [2][28]. Terapia guzów litych wymaga również precyzyjniejszych metod dostarczenia komórek CAR-T, by mogły one w pełni spenetrować zmienioną nowotworową tkankę. Trwają obecnie prace nad efektywniejszą i bezpieczniejszą metodą dostarczania komórek CAR-T do miejsca występowania guza [5].

Bada się także potencjał komórek CAR-T w leczeniu chorób autoimmunologicznych i chorób zakaźnych, głównie HIV [5]. Pracuje się również nad wykorzystaniem innych niż limfocyty T komórek odpornościowych, np. komórek NK [52].

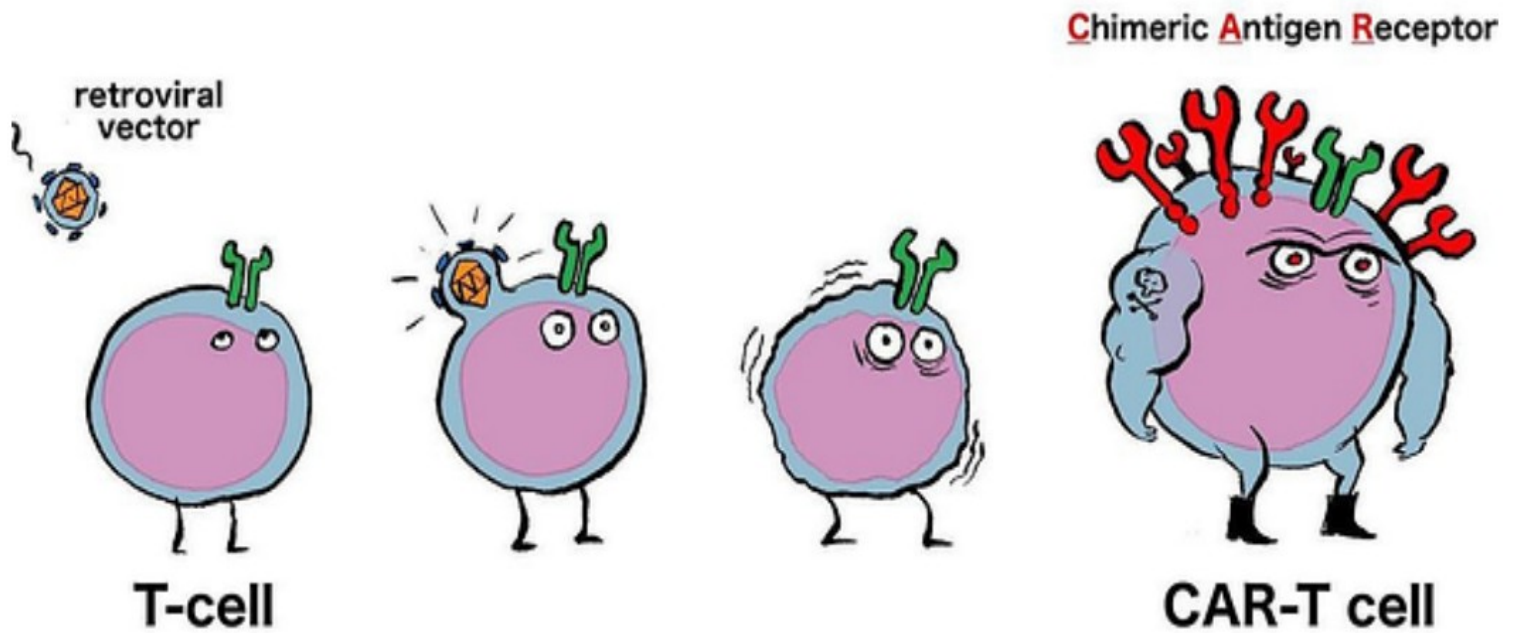
Prowadzone są również badania nad możliwością wykorzystania komórek allogenicznych od dawców zamiast komórek autologicznych, ponieważ chorzy na nowotwory hematologiczne mają zmniejszone ilości krwinek, co może uniemożliwiać niekiedy pobranie od chorego właściwej ilości materiału do terapii CAR-T lub też pobrane krwinki nie rosną zbyt dobrze w warunkach laboratoryjnych [5].

W Polsce najbardziej zaawansowane prace nad terapią CAR-T toczą się w spółce Helix Immuno-Oncology, spółce - córce kanadyjskiej HelixBioPharma [3].

Dzięki nieograniczonej możliwości modyfikacji receptorów CAR oraz ewentualnością łączenia ich z innymi lekami, szczególnie inhibitorami

punktów kontroli odpowiedzi immunologicznej terapia CAR-T jest najbardziej obiecującym kierunkiem w leczeniu nowotworów [28].

Generating super-soldiers the production of CAR-T cells



ryc. 12 Generacje chimerycznych receptorów antygenowych

Załącznik 1

Lista ośrodków akredytowanych do prowadzenia terapii modyfikowanymi limfocytami T (CAR-T):

- **Prof. dr hab. med. Grzegorz Basak (Kymriah)**
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
- **Prof. dr hab. med. Sebastian Giebel (Kymriah, Yescarta)**
Narodowy Instytut Onkologii im Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii
- **Prof. dr hab. med. Lidia Gil (Kymriah, Yescarta)**
Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
- **Prof. dr hab. med. Grzegorz Helbig (Kymriah)**
Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
- **Prof. dr hab. med. Krzysztof Kałwak (Kymriah)**
Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
- **Prof. dr hab. med. Ewa Lech-Marańda (Kymriah, Yescarta)**
Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie
- **Prof. dr hab. med. Jan Styczyński (Kymriah)**
Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy
- **Prof. dr hab. med. Agnieszka Wierzbowska (Kymriah)**
Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
- **Prof. dr hab. med. Tomasz Wróbel (Kymriah)**
Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
- **Prof. dr hab. med. Maciej Zaucha (Kymriah)**
Klinika Hematologii i Transplantologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

* źródło Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów <https://pthit.pl/lista-osrodkow-akredytowanych-do-prowadzenia-terapii-modyfikowanymi-limfocytami-t-car-t/>

BIBLIOGRAFIA

- [1] Agencja Badań Medycznych – publikacje na stronie <https://abm.gov.pl/>
- [2] „CAR-T – nowa era w immunoterapii nowotworów?” Kurier Medyczny 01/2019
- [3] Serwis www.immuno-onkologia.pl
- [4] Serwis www.zwrotnikraka.pl
- [5] Serwis www.eurogct.org.pl
- [6] Podstawy hematologii dla studentów i lekarzy – A. B. Skotnicki, W. S. Nowak
- [7] Terapia CAR-T skuteczna u najmłodszych dzieci z ALL A. Nowicka www.onkologia-dziecieca.pl
- [8] Terapia CAR-T u dzieci i po polsku prof. Krzysztof Kałwak Warsaw Press
- [9] Narodowy Instytut Onkologii w Gliwicach
- [10] www.wum.edu.pl
- [11] www.fda.gov
- [12] www.precisiononcologynews.com
- [13] Terapia CAR-T – wyższe dawki zapewniają lepsze wskaźniki przeżycia u młodych pacjentów z B-ALL A. Nowicka www.onkologia-dziecieca.pl
- [14] Kymriah Materiał szkoleniowy dla fachowego personelu medycznego Novartis Onkology
- [15] Serwis www.hematoonkologia.pl
- [16] Kymriach® Charakterystyka Produktu Leczniczego
- [17] Program lekowy B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)
- [18] Program lekowy B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaka z komórek płaszczą (MCL) (ICD-10: C85.7) – Terapia CAR-T
- [19] „Terapia lekami Yescarta® i Tecartus® okiem eksperta” prof. Lidia Gil
- [20] Yescarta® Charakterystyka Produktu Leczniczego
- [21] „Budowa i generacje chimerycznych receptorów antygenowych” 07/2023/PL-YES-0157 <https://hematoonkologia.pl/yescarta/car-t>
- [22] Tecartus® Charakterystyka Produktu Leczniczego
- [23] „Wielką wartością terapii CAR-T cells jest to, że daje szansę wyleczenia z nowotworu” prof. S. Giebel; Rynek Zdrowia
- [24] Serwis www.rynekzdrowia.pl/
- [25] Światowy Dzień Świadomości Chłoniaków, serwis www.hematoonkologia.pl
- [26] Chłoniaki – wiadomości ogólne, serwis www.hematoonkologia.pl
- [27] Serwis <https://pl.lymphoma.org.au/>
- [28] „CARs – chimeryczne receptory antygenowe” A. Graczyk – Jarzynka, M. Firczuk, R. Zagożdżon

- [29] Logistyka aferezy 07/2023/PL-YES-0159
<https://hematoonkologia.pl/yescarta/car-t>
- [30] Logistyka podania produktu końcowego 07/2023/PL-YES-0160
<https://hematoonkologia.pl/yescarta/car-t>
- [31] Przygotowanie ośrodka 07/2023/PL-YES-0158
<https://hematoonkologia.pl/yescarta/car-t>
- [32] „Chłoniak Hodgkina” serwis Hematoonkologia.pl
- [33] „Ostra białaczka szpikowa – objawy, diagnostyka, leczenie” 23/4/2023 Onkohematologia, serwis <https://www.zwrotnikraka.pl>
- [34] „Białaczka – objawy raka krwi” 19/7/2019 Onkohematologia, serwis <https://www.zwrotnikraka.pl>
- [35] „Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) – objawy i leczenie” 1/9/2023 Onkohematologia, serwis <https://www.zwrotnikraka.pl>
- [36] „Światowy dzień wiedzy o chłoniakach” 15/9/2020 Onkohematologia, serwis <https://www.zwrotnikraka.pl>
- [37] „Pacjent onkologiczny z perspektywy farmaceuty” wydanie I zaktualizowane (2022); Wydawnictwo Farmaceutyczne
- [38] „Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children” Horton, Steuber i Aster, 2022
- [39] „Ostra białaczka szpikowa” A. Wierzbowska; [Onkologia w Praktyce Klinicznej, Tom 6, Supl. A \(2020\)](#)
- [40] „Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne” A. Czyż, S. Gibel; [Onkologia w Praktyce Klinicznej, Tom 6, Supl. A \(2020\)](#)
- [41] „Przewlekła białaczka limfocytowa” I. Hus, D. Wołowicz; [Onkologia w Praktyce Klinicznej, Tom 6, Supl. A \(2020\)](#)
- [42] „Przewlekła białaczka szpikowa” T. Sacha; [Onkologia w Praktyce Klinicznej, Tom 6, Supl. A \(2020\)](#)
- [43] „Chłoniak Hodgkina” J. Meder 15/7/2024; serwis www.mp.pl
- [44] Krajowy Rejestr Nowotworów <https://onkologia.org.pl/pl>
- [45] Inhibitory kinazy Brutona; serwis <https://chloniak.org/>
- [46] Inhibitory BCL-2; serwis <https://chloniak.org/>
- [47] Panel FDA: Zatwierdzenie inhibitorów PI3K powinno być poparte randomizowanymi danymi; serwis <https://hematoonkologia.pl/>
- [48] Hematologia re. T. Robak, K. Warzocha; Gdańsk 2016
- [49] Interna Szczeklika 2023
- [50] „Emily Whitehead, First Pediatric Patient to Receive CAR T-Cell Therapy, Celebrates Cure 10 Years Later” Children's Hospital of Philadelphia (CHOP); <https://www.chop.edu/>
- [51] RoActemra Charakterystyka Produktu Leczniczego
- [52] Terapia CAR-T-CELLs – nowe możliwości zastosowania; serwis www.immuno-onkologia.pl

- [53] Terapia IDE-CEL w leczeniu nawrotowego szpiczaka plazmocytozy; serwis www.immuno-onkologia.pl
- [54] Podstawy hematologii dla studentów i lekarzy A.B. Skotnicki, W.N. Nowak; Medycyna Praktyczna; Kraków 1998
- [55] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
- [56] Załącznik B.12.FM. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
- [57] Załącznik B.65.do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
- [58] <https://rejesty.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- [59] <https://alivia.org.pl/wiedza-o-raku/terapia-car-t-w-leczeniu-szpiczaka-mnogiego/>
- [60] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/carvykti>
- [61] Carvykti (ciltakabtagen autoleucel) we wskazaniu: do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia. Opracowanie analityczne; Analiza Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023 Nr: 6/2023 Data ukończenia: 10.03.2023
- [62] Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskracji plazmocytozy na rok 2022/23
- [63] Carvykti® Charakterystyka Produktu Leczniczego
- [64] Abecma® Charakterystyka Produktu Leczniczego

ryc. 1 źródło <https://dlaszpitali.pl/nawosci-z-branzy/pionierska-metoda-car-t-cells-w-polsce/> fot. iStock

ryc. 2 źródło <https://immuno-onkologia.pl/cars-chimeryczne-receptory-antygenowe/>

ryc. 3 źródło <https://immuno-onkologia.pl/cars-chimeryczne-receptory-antygenowe/>

ryc. 4 źródło „Brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma” Agrima Mian, Brian T.; Expert opinion on biological therapy <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1889510>

ryc. 5 źródło <https://www.medtourcn.com/hematologicalneoplasms/lymphoma/1998.html>

ryc. 6 źródło <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/tecartus-brexucabtagene-autoleucel/>

ryc. 7 źródło Neelapu et al. NEJM 2017

ryc. 8 źródło Heiblig et al. World J Stem Cells; 7: 1022-1038

ryc. 9 źródło Mato A, Porter DL Blood 2015 126:478-485

ryc. 10 źródło <https://www.crazynauka.pl/komorki-car-t-czyli-jak-nauczyc-uklad-odpornosciowy-walki-z-nowotworem/>

ryc. 11 źródło https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-action-of-CAR-T-cell-therapy-Patients-T-cells-are-collected-by_fig1_318693671

ryc. 12 źródło <https://www.facebook.com/pedromics>