

Будущее терапии ММ: CAR-T клеточная терапия

Современные иммунотерапевтические стратегии при множественной миеломе (ММ)

Активная (прямое воздействие на иммунную систему)			Пассивная (воздействие на опухоль)	
Специфическая ИТ	Терапевтические противоопухолевые вакцины	Неспецифическая ИТ	Противоопухолевые моноклональные антитела	Адаптивная терапия
- Иммунные эффекторы клеточной модуляции - Ингибиторы чек-пойнтов - Ко-стимулирующие агонисты	- Вакцины на основе дендритных клеток - На основе одиночных антигенов/пептидов	- Цитокины - Интерлейкины - Интерфероны - Иммуномодуляторы	- Противоопухолевые антитела - Антитела-конъюгированные с цитотоксическим агентом	- Клеточная терапия - Адаптивная Т-клеточная терапия

ИТ - иммунотерапия

CAR-T терапия – новая опция лечения пациентов с рецидивирующей/рефрактерной (р/р) ММ

- Химерные антигенные рецепторы (CAR) могут быть введены в Т-клетки с использованием вирусных векторов для получения CAR-T-клеток.^{1,2}
- CARs – синтетические рецепторы клеточной поверхности.^{1,2}
- CAR-Тклетки могут распознавать поверхностные антигены опухоли, пролиферировать и разрушать опухолевые клетки при контакте с антигеном; позволяют распознавать опухолевые клетки, которые обычно не обнаруживаются.^{3,4}

1. D'Agostino M, Boccadoro M, Smith EL. Novel Immunotherapies for Multiple Myeloma. Curr Hematol Malig Rep. 2017 Aug;12(4):344-357

2. Maus MV, June CH. Making Better Chimeric Antigen Receptors for Adoptive T-cell Therapy. Clin Cancer Res. 2016 Apr 15;22(8):1875-84

3. Hartmann J, Schüßler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ. Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. EMBO Mol Med. 2017 Sep;9(9):1183-1197

4. Levine BL, Miskin J, Wonnacott K, Keir C. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. Mol Ther Methods Clin Dev. 2016 Dec 31;4:92-101

BCMA* при ММ:

- необходима для выживания длительно живущих плазматических клеток костного мозга;
- большинство остальных клеток не экспрессируют BCMA;
- характерна высокая степень экспрессии на миеломных клетках.

↓

Это все делает BCMA хорошей мишенью для CAR-T терапии.

*Антиген созревания В-клеток

D'Agostino M, Boccadoro M, Smith EL. Novel Immunotherapies for Multiple Myeloma. Curr Hematol Malig Rep. 2017 Aug;12(4):344-357

O'Connor BP, Raman VS et al. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. J Exp Med. 2004 Jan 5;199(1):91-8

Friedman KM, Garrett TE et al. Effective Targeting of Multiple B-Cell Maturation Antigen-Expressing Hematological Malignancies by Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T Cells. Hum Gene Ther. 2018 May;29(5):585-601

Tai YT, Anderson KC. Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma. Immunotherapy. 2015;7(11):1187-99

Seckinger A, Delgado JA et al. Target Expression, Generation, Preclinical Activity, and Pharmacokinetics of the BCMA-T Cell Bispecific Antibody EM801 for Multiple Myeloma Treatment. Cancer Cell. 2017 Mar 13;31(3):396-410

В 2017 г. первые CARs были одобрены для применения регуляторными органами.

Несмотря на наличие различных опций терапии пациенты с ММ продвинутых стадий заболевания нуждаются в новых схемах.

Медиана общей выживаемости (ОВ) у трипл- и квадри-рефрактерных пациентов с ММ составляет <10 мес.

Gandhi UH, Cornell RF et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019 Sep;33(9):2266-2275

Исследование LocoMMotion

Результаты проспективного, неинтервенционного исследования реальной практики лечения пациентов с р/р ММ, получивших ≥ 3 предшествующие линии терапии, включая ИП, IMiD и CD38 моноклональные антитела, в ходе которого оценивалась эффективность существующих схем лечения:

- общая частота ответа (ОЧО) терапии ММ в реальной практике – 20,1%;
- очень хороший частичный ответ (ОХЧО) – 5%.

ИП – ингибиторы протеасомы, IMiD – Immunomodulatory imide drug

При сравнении различных схем терапии, которые применялись у пациентов с р/р ММ, отмечались близкие показатели эффективности всех предшествующих линий: частичный ответ варьировался от 23,7% до 32,0%, средняя длительность ответа варьировалась от 4,4 мес. до 11,0 мес., ОВ – от 8,6 мес. до 20,1 мес., выживаемость без прогрессирования (ВБП) – от 2,9 мес. до 4,2 мес.

Режим	КИ	Частичный ответ или ↑
Pomalidomide/dexamethasone	MM-003	31,5%
Carfilzomib	PX-171-003-A1	23,7%
Daratumumab	GEN-501 SIRIUS	31,1%
Selinexor/dexamethasone	STORM	26,2%
Belantamab mafodotin (2,5 мг/кг)	DREAMM-2	32,0%
Melfufen	HORIZON	29%

Cilta-cel (цилтакабтаген аутолейцел)

- Cilta-cel – структурно дифференцированная клеточная CAR-T терапия, содержащая 4-1BB (CD137) ко-стимуляторный домен и 2 ВСМА-таргетных домена (антитела), сконструированные для придания высокоспецифического связывания.¹⁻³
- Исследование LEGEND-2 (I фаза) было завершено в Китае, 74 пациента были пролечены LCAR-B38M CAR-T клетками.^{1,2}
- Исследование CARTITUDE-1 (фаза Ib/II) с применением cilta-cel у пациентов с р/р ММ было завершено в США, 29 пациентов были пролечены.³
- FDA присвоило статус «Прорывной терапии» (декабрю 2019 г.), Евросоюз – PRIority MEdicines (PRIME) (апрель 2019 г.).

1. Wang B et al. *Blood* 2019; 134 (suppl 1):579

2. Chen L et al. *Blood* 2019; 134 (suppl 1):1858

3. Berdeja J et al. *ASCO* 2020

Основные этапы CAR-T терапии

1. Аферез/лейкаферез
2. Активация Т-клеток
3. Внедрение трансгенного материала CAR
4. Производство CAR-T клеток
5. Тестирование качества и производство клеток
6. Лимфодеплегция
7. Инфузия CAR-T клеток

Hartmann J, Schüßler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ. Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Mol Med*. 2017 Sep;9(9):1183-1197

Опыт пациента: обзор основных этапов CAR-T терапии

1. Аферез (соответствие критериям)
2. Производство (bridging терапия стабилизирует заболевание до тех пор, пока не будут готовы для инфузии CAR-T клетки)
3. Прекондиционирование/лимфодеплеция (пациенты получают ХТ для ↓ числа лимфоцитов при подготовке к инфузии и тщательно наблюдаются на предмет возникновения НЯ)
4. Инфузия CAR-T (пациенту вводится CAR-T)

НЯ – нежелательные явления

Соответствие критериям и лейкоферез

1. Соответствие критериям для прохождения CAR-T терапии определяется следующим:

- доступно достаточное количество клеток (зависит от протокола);
- нет активной, неконтролируемой инфекции или серьезной сопутствующей патологии, отмечается адекватное функционирование органов.

Лечение до афереза:

- Схема лечения может быть изменена для ↑ вероятности того, что будет собрано необходимое количество функциональных Т-клеток, например, отказ от стероидов и ХТ «спасения»

2. Сбор Т-клеток пациента при лейкоферезе

- Кровь забирается и лейкоциты отбираются из образца крови.
- Собранные клетки отправляются на производство для дальнейшей модификации.

Bridging терапия

- ХТ используется для контроля над заболеванием в течение 2-4 недель, когда идет производственный процесс.
- Цель – та же контроль без ухудшения функции органов и развития токсичности, т.к. может привести к тому, что пациент станет неподходящим для инфузии CAR-T.
- Терапия индивидуальная для каждого пациента, зависит от следующих факторов: стадия заболевания, предшествующее лечение, период времени до инфузии, ранее наблюдавшаяся токсичность.

Лимфодеплеция

1. Создает «благоприятную среду» для размножения и выживания CAR-T клеток in vivo:¹
 - временно ↓ количество опухолевых супрессорных клеток;
 - ↑ доступность гомеостатических цитокинов;
 - ↑ иммуногенность опухоли и ↓ иммунную супрессию.
2. В клинических испытаниях CAR-T и на практике в качестве агентов чаще всего использовались циклофосфамид и флударабин.^{2,3}
3. Лимфодеплеция коррелирует с более высокой активностью и длительным периодом жизни CD19 и CD20 CAR-T клеток.

1. Lee DW, Barrett DM et al. The future is now: chimeric antigen receptors as new targeted therapies for childhood cancer. *Clin Cancer Res.* 2012 May 15;18(10):2780-90

2. Muranski P, Boni A et al. Increased intensity lymphodepletion and adoptive immunotherapy—how far can we go? *Nat Clin Pract Oncol.* 2006 Dec;3(12):668-81

3. Lowe KL, Mackall CL et al. Fludarabine and neurotoxicity in engineered T-cell therapy. *Gene Ther.* 2018 Jun;25(3):176-191

Bonifant CL, Jackson HJ et al. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics.* 2016 Apr 20; 3:16011

Синдром выброса цитокинов и нейротоксичность – наиболее часто встречающиеся НЯ при использовании CAR-T.

Синдром выброса цитокинов и нейротоксичность – распространённые, но потенциально несмертельные НЯ, которые могут возникнуть в результате любой ИТ. Симптомы можно

контролировать и управлять ими.

Исследование CARTITUDE-1

В ходе данного исследования оценивалась безопасность и клиническая активность cilta-cel у пациентов с р/р ММ.

- Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, «измеряемая болезнь» и ≥ 3 предшествующих режимов терапии (или двойная рефрактерность к ИП, IMiD), получавшие ранее ИП, IMiD и анти-CD38 антитела, прогрессирование заболевания в течение 12 мес. от начала последней линии терапии, ECOG PS <2 .
- Исходные характеристики: средний возраст пациентов – 61 год, получили в среднем 6 линий предшествующей терапии (у 88% наблюдалась рефрактерность к 3-м классам препаратов и у 99% – рефрактерность к последней линии терапии).

Дизайн

Скрининг (28 дней)	Аферез	Bridging терапия	Дни -5 -3: начало 3-дневного режима кондиционирования Cy/Flu	День 1: инфузия cilta-cel	Дни 1-100: период после инфузии	День 101 до завершения исследования: Follow-up. follow-up и оценка
-----------------------	--------	---------------------	--	---------------------------------	---	--

Результаты

1. ОЧО и оценка МОБ

- ОЧО – 96,9%, строгий полный ответ достигнут у 67,0%, ОХЧО – у 25,8% пациентов.
- Медиана времени до полного ответа – 1 мес., ответ сохранялся у 72,2% пациентов.
- Из пациентов, подходящих для оценки, у 93,0% достигнута МОБ-негативность уровня 10^{-5} (медиана времени до достижения – 1 мес.).

МОБ – минимальная остаточная болезнь

2. Длительность ответа у пациентов с лучшим ответом

- Ответы углублялись с течением времени у 72% пациентов, ответивших на лечение.
- Средняя длительность ответа пока не достигнута.

3. ВБП

- Среди всех пациентов 18-мес. ВБП отмечена у 66,0% и 18-мес. ОВ – у 80,9%.

Резюме

1. CAR-T технология дает возможность у пациентов с р/р ММ, ранее получавших лечение 3-мя классами препаратов (ИП, IMiD, anti-CD38) достичь частоту ответа в 2-3 раза превышающую ответ на стандартной терапии.

2. При наблюдении в 18 мес. однократная инфузия cilta-cel у пациентов с р/р ММ, ранее получавших лечение 3-мя классами препаратов, приводило к достижению ранних, глубоких и стойких ответов:

- общий ответ – 98%, строгий полный ответ – 80%;
- МОБ-негативность 10^{-5} – 92% (для пациентов, у которых были доступные данные);
- частота 18-мес. ВБП – 66%, ОВ – 81%.

3. У cilta-cel управляемый профиль безопасности, согласуемый с его механизмом действия. В настоящее время разработаны и с успехом применяются стратегии по управлению возникновением и развитием НЯ.

4. В настоящее время проводятся исследования ciltacicab у пациентов с ММ в более ранних линиях терапии.