

Tisagenlecleucel-t (Kymriah)

Till barn och unga vuxna med återfall i eller behandlingsrefraktär B-cells ALL

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2018-09-18

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Tisagenlecleucel-t (Kymriah) från Novartis är en riktad cancerterapi mot recidiverande eller refraktär akut lymfocytisk B-cellsleukemi (B-cells-ALL) hos barn och unga vuxna [1]. Patientens egna perifera T-celler förändras genetiskt utanför kroppen för att uttrycka en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR) [2]. CAR består av ett antikroppsfragment från mus som känner igen CD19 och som kopplas till två intracellulära domäner: co-stimulerande 4-1BB (CD137) och T-cellssignalerande CD3-zeta. När tisagenlecleucel binder till CD19-uttryckande celler förmedlar CAR-sigener som resulterar i expansion och aktivering av T-celler samt en eliminering av de aktuella B-cellerna. CAR-T-cellerna förökar sig i kroppen och kan därmed fortsätta att eliminera celler med C19-ytantigen och på så sätt ge en långvarig remission [3]. Se även separat bilaga om CAR-T.

Tisagenlecleucel-t ges som intravenös infusion. I de pivotala studierna erhöll patienter som vägde upp till 50 kg $0,2\text{--}5 \times 10^6$ T-celler/kg [3, 4]. Patienter över 50 kg fick upp till $0,1\text{--}2,5 \times 10^8$ T-celler/kg [3, 4].

Förväntat godkännande

FDA godkände tisagenlecleucel-t i augusti 2017 [5] och ansökan till EU lämnades in i november 2017 [1]. Ansökan för denna indikation och DLBCL gick genom den accelererade processen hos EMA och ett europeiskt godkännande kom i augusti 2018.

Kliniskt behov och patientpopulation

Varje år drabbas drygt 100 personer i Sverige av ALL. Sjukdomen är vanligare hos barn än hos vuxna och utgör 25 procent av alla tumörsjukdomar hos barn. För barn med ALL är långtidsresultaten mycket goda med över 80 procent långtidsöverlevnad [6, 7]. Patienter med återfall eller refraktär (relapsing or refractory, r/r) ALL och som behöver sviktbehandling eller fortsatt behandling är få. Enligt en erfaren hematolog är det osannolikt att fler än 10–15 patienter per år i Sverige kommer att ha behov av tisagenlecleucelbehandling [8].

Förskrivarkategori

Hematologer och onkologer i slutenvård.

Rekommenderad behandling idag

Nationella riktlinjer för ALL rekommenderar att barn och unga vuxna behandlas enligt det pediatrika protokollet NOPHO 2008. I dag följer man NOPHO-2008-ver3 (uppdaterad 2017) [9] vid behandling av alla barn och yngre vuxna med ALL i Sverige. För medelålders patienter använder man numera samma protokoll men reducerar doserna. Protokollet är baserat på vilken riskgrupp patienten bedöms tillhöra: standard, intermediär eller högrisk. Behandlingen ges som induktion och konsolidering i några månader följt av underhållsbehandling i 2,5 år (130 veckor).

Vid återfall kan ny remission relativt ofta uppnås med intensiv cytostatikaterapi. Patienter med r/r ALL behandlas med cytostatika igen med målsättning att gå vidare till allogen stamcellstransplantation. Det finns mycket få cytostatika alternativ att välja i detta läge. Olika kombinationer av klofarabin, cyclofosfamid och etoposid kan administreras. Prognosen är dålig. För patienter med Philadelphia-positiv ALL som behandlats med imatinib kan byte till dasatinib (Sprycel) eller ponatinib (Iclusig) prövas

En annan behandling som används till den aktuella patientkategori är blinatumomab (Blincyto), en bispecifik T-cellsengagerande antikroppsstruktur som binder specifikt till CD19 som uttrycks på ytan av celler av B-cellsursprung och CD3 som uttrycks på ytan av T-celler. Denna behandling är godkänd för vuxna med Philadelphia-negativ r/r ALL [10]. Det föreligger data från en öppen fas-I/II studie på barn och unga vuxna (n=70) med r/r ALL. I denna studie rapporteras en medianöverlevnad på 7,5 månader (95% konfidensintervall (KI): 4,0–11,8 månader) [11].

Klinisk effekt

Det föreligger preliminära data från tre pågående studier med tisagenlecleucel-t till barn och unga vuxna med r/r ALL. Samtliga studier är öppna och utan jämförelsebehandling. Preliminära data från den första studien har publicerats [2, 12]. I dokument tillgängliga via den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA, anges preliminära studiedata för samtliga dessa tre studier [13, 14]. En mera omfattande interimsanalys av den pivotala globala multicenterstudien B2202 (NCT02435849) publicerades i februari 2018 [3]. Studiedata är presenterade i tabell 1 och 2.

Interrimsanalysen av den globala multicenterstudien omfattar 75 patienter i åldrarna 3–23 år med r/r ALL som fått en infusion med tisagenlecleucel-t. [3]. Det primära utfallsmåttet i studie B2202 var andelen patienter i remission (overall remission rate, ORR) tre månader efter tillförsel av tisagenlecleucel-t [15]. Som remission i detta avseende räknades såväl komplett remission (CR) som komplett remission med inkomplett återhämtning av blodceller (CRi). Remissionsfrekvensen för de patienter som fått tisagenlecleucel-t och följts minst tre månader var 81 procent (95 % KI 71–89). CR var 60 procent och CRi var 21 procent. Det fanns flera sekundära effektvariabler. Överlevnad vid sex månader var 90 procent (95 % KI 81–95%) och vid 12 månader 76 procent (95 % KI 63–88%). Händelsefri överlevnad inkluderade 73 procent (95 % KI 60–82%) av patienterna vid sex månader och 50 procent (95 % KI 35–64%) vid tolv månader. Medianvärde för remissionsduration redovisas ej. Tisagenlecleucel-t kunde detekteras i blodet upp till 20 månader [3].

Utifrån preliminära data från FDA-dokumentet var medianöverlevnaden (median OS) för 95 procent av patienterna längre än 16,6 månader (studie B2202) respektive 32,7 månader

(studie B2101J) (tabell 1)[13, 14, 16]. Eftersom studierna fortfarande pågår kan dessa siffror komma att justeras uppåt.

Kliniska observanda

Liksom data avseende effekt har information om kliniska observanda hämtats från flera källor, dels publicerade interimspanalyser [2-4], dels från en sammanställning till FDA [13].

Tisagenlecleucel-t administreras som en infusion och de flesta biverkningarna, allvarliga biverkningar (SAEs) och biverkningar av särskilt intresse (adverse events of special interest: AESIs), sker inom den första åttaveckorsperioden efter infusionen. Biverkningar av grad 3 eller 4 noterades hos 52/75 av patienterna (69 %) under den initiala åttaveckorsperioden jämfört med 12/75 (17 %) mellan 8 veckor och ett år [3, 4].

I den publicerade interimsanalysen av studie B2202 låg frekvensen av patienter som drabbades av biverkningar av grad 3 eller 4 som kunde relateras till tisagenlecleucelbehandling på 73 procent [3]. Fyrtio procent av patienterna fick behandlingskrävande neurologiska biverkningar, dock inga hjärnödem. En allvarlig biverkan i form av "cytokine release syndrome" (CRS) förekom hos 77 procent av patienterna och av dessa krävde knappt hälften tocilizumabbehandling. CRS som uppkom under de första åtta veckorna efter infusionen och var av grad 3 eller 4 noterades hos 15/75 (20,0%) respektive 19/75 (25,3%) [3]. Allvarlig biverkning (grad 3 eller 4) i form av neutropen feber noterades hos 15 av 75 patienter (20%) [3, 4].

Säkerhetspopulationen i studie B2202 som redovisades av FDA utgjordes av 68 patienter. Två dödsfall rapporteras hos patienter med förlängd neutropeni: Ett dödsfall orsakades av en systemisk svampinfektion och ett av encefalit (human herpesvirus 6) [13, 16]. Allvarliga biverkningar, SAE, inkluderar livshotande komplikationer i form av CRS och hemofagocytisk lymfocytos (HLH), neurotoxicitet kopplat till CRS eller bestående neurologiska problem efter resolution av CRS, koagulopatier på grund av CRS, och livshotande infektioner.

I dokumentet från FDA anges att mediandurationen för CRS var åtta dagar och 44,3 procent av patienterna behandlades på intensivvårdsavdelning med en medianvårdtid på åtta dagar. Dödsfall på grund av CRS rapporterades ej. Hos 30 av 68 patienter (44%) noterades neurologisk toxicitet i form av encefalopati, delirium, hallucinationer, somnolens, kognitiva störningar, epileptiska kramper, medvetandesänkning, förändrat mentalstatus, dysfagi, muskelsvaghet eller dysartri [13, 16]. I samma dokument anger FDA att det utöver dessa säkerhetsaspekter är viktigt att vara uppmärksam på sekundära leukemier som skulle kunna uppstå efter en längre tid.

Ett observandum med behandlingen är att av 17 av 92 inkluderade patienter inte fick någon tisagenlecleucelbehandling, hos sju patienter på grund av produktrelaterade problem varav sex beroende på dålig celltillväxt [3]. Ytterligare sju patienter avled och tre patienter fick biverkningar innan infusionen kunde ges. Av de 75 patienterna som fick infusion fullföljdes inte uppföljningen hos 27 patienter: 11 patienter på grund av att de avled och 16 patienter på grund av andra anledningar (dålig effekt, annan behandling, avböjde fortsatt deltagande i studien) [3].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Enligt FDA-databasen [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) pågår studier på enbart vuxna patienter med ALL (NCT02030847), patienter med kronisk lymfatisk leukemi (NCT01747486), Non-Hodgkins

lymfom hos patienter med CD19+ B-cellslymfom (NCT02030834) och multipelt myelom (NCT02135406).

Tisagenlecleucel-t är godkänd i USA på indikationen diffust storcelligt B-cellslymfom hos patienter som inte är tillgängliga för autolog benmärgstransplantation [5]. Företaget söker marknadsföringstillstånd inom EU även på denna indikation [16].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Enligt FDA databasen [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) pågår en fas III-studie på ett redan godkänt läkemedel (ibrutinib) på samma indikation (NCT02703272).

Kostnad

Tisagenlecleucel-t förväntas hanteras som rekvisitionsläkemedel. I USA har priset för tisagenlecleucel-t (Kymriah från Novartis) satts till 470 000 USD för en infusion [17].

Nästan hälften av de behandlade patienterna fick CRS som krävde åtta dagars intensivvård vilket bör tas med i beräkningen av total behandlingsskostnad.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Infrastruktur för CAR T-cellsbehandlingen kommer krävas. I en översiktsartikel om detta konstateras av det krävs ett multidisciplinärt välutbildat team som handhar produktionen av anti-CD19 CAR T-celler [18]. Det är rimligt att denna typ av behandling blir föremål för nivåstrukturering och enbart erbjuds på ett fåtal centra i landet. Det krävs träning för personalen som utför behandlingarna och monitoreringen efteråt. Vidare krävs en vidare utbildning av akutmottagnings- och intensivvårdspersonal som kan komma behöva identifiera och behandla de biverkningar som kan uppkomma efter behandling med tisagenlecleucel [18].

Det kan behöva testas för förekomst av CD19-uttryck på cellytan [19]. Sjukdomsprogress och tidigare behandlingsterapier kan också begränsa möjligheten att få eller producera anti-CD19 CAR T-celler.

Vid behandling med CAR-T-preparat rekommenderas monitorering under vårdtiden med kontinuerligt EKG, syrgasmättnad och blodtryck, dessutom neurologiskt status minst tre gånger dagligen och monitorering av laboratoriestatus dagligen [20].

Om behandlingen är effektiv innebär den en möjlighet att uppnå botande behandling för en patientgrupp som idag har mycket begränsade behandlingsalternativ.

Uppföljningsmöjligheter

Godkänns läkemedlet blir det viktigt med strukturerad uppföljning, framförallt avseende effekt och säkerhet, eftersom randomiserade studier saknas. Det förväntade priset blir högt vilket gör att det också blir viktigt med uppföljning för att säkerställa att man undviker indikationsglidning.

Det finns ett kvalitetsregister för ALL [21]. Dock tycks det vara en påtaglig fördröjning i registrering av patienterna vilket gör dess användning i snabb uppföljning mer begränsad. Sannolikt kommer särskilda rutiner och formulär behövas för att kunna fånga upp specifika CAR-T-biverkningar vilket kan kräva modifiering av nuvarande formulär.

Andra marknader

Tisagenlecleucel-t godkändes den 30:e augusti 2017 i USA för behandling av barn och unga vuxna med B-cells-ALL som är refraktära till behandling eller som har återfallit minst två gånger på den aktuella indikationen [22].

Troliga framtida försäljningsargument

Företaget framhåller i sitt pressmeddelande att behandling med tisagenlecleucel-t är den första i sitt slag och gav en remissionsgrad på 83 procent (52/63) i en patientpopulation med få behandlingsalternativ och dålig prognos [22].

Chefen för Novartis Onkologidivision Bruno Strigini citeras: “We are so proud to be part of this historic moment in cancer treatment and are deeply grateful to our researchers, collaborators, and the patients and families who participated in the Kymriah clinical program...” “As a breakthrough immunocellular therapy for children and young adults who desperately need new options, Kymriah truly embodies our mission to discover new ways to improve patient outcomes and the way cancer is treated.”[23].

Stephan Grupp, Professor i pediatrik (senior författare till den första publicerade studien) citerades i samma pressmeddelande: “Tisagenlecleucel is the first CAR-T therapy to demonstrate early, deep and durable remission in children and young adults with relapsed or refractory B-cell ALL. ... We’ve never seen anything like this before and I believe this therapy may become the new standard of care for this patient population.”[23].

Författare

Carl-Olav Stiller
Överläkare, docent
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Alan Fotoohi
Specialistläkare i klinisk farmakologi,
Karolinska Universitetssjukhuset,
Stockholms läns läkemedelskommittés
Expertråd för onkologiska och hematologiska sjukdomar

Mia von Euler
Docent, specialist i neurologi och klinisk farmakologi
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

inga

Tabell 1

	Studie 1 B2101J [2, 12, 14]	Studie 2 B2205J [14]
Studietyyp	Öppen, singelcenter, USA, fas-I/IIa	Öppen, multicenter, USA, fas-II
Antal patienter som erhöill behandling	n=55	n=29
Inklusionskriterier (i urval)	-Ålder 1–24 år vid initial diagnos - Komplet remission (CR) med eller utan MRD - Tidigare anti-CD19 terapi inget hinder - ALL med CNS-engagemang inget hinder Föregående kemoterapi med fludarabin och cyklofosamid eller andra alternativ	-Ålder 3–21 år vid initial diagnos -CD19 positiv B-cells ALL med ≥ 5% lymfoblaster vid studiestart. -återfall efter allogen stamcellsterapi Föregående kemoterapi med fludarabin och cyklofosamid i första hand eller cytarabin och etoposid i andra hand
Exklusionskriterier (i urval)		Kandidat för allogen stamcellsterapi Tidigare anti-CD19 terapi ALL med CNS engagemang
Dosering	Dosupptrappning från $1,5 \times 10^7$ – 5×10^9 total T celler till $0,3 \times 10^6$ – $1,0 \times 10^8$ /kg)	Måldos: $2,0$ – $5,0 \times 10^6$ CTL019 transducerade T-celler/kg (vid vikt <50 kg) $1,0$ – $2,5 \times 10^8$ CTL019 transducerade T-celler (vid vikt >50 kg)
Jämförelsearmar	saknas	saknas
Uppföljningstid Median totalöverlevnad (OS)	OS: 32,7 månader (endast 11 patienter observerades > 24 månader)	Ej uppnådd
Primär utfallsvariabel	Säkerhet, teknik och överlevnad av CART i kroppen	ORR (efter 3 månader) (CR eller CRi)
Sekundär utfallsvariabel	ORR	MRD hos responders, DoR, BOR, EFS, OS, säkerhet, PRO 3 månader, 6 månader
Resultat	ORR 3 månader: 94,5 % CR: 69,1% Cri: 25,5% ORR 6 månader: 73,4 % (95%KI: 57,7–84,1) Medianöverlevnad (OS) 32,7 månader (95% KI:21 månader–NE)	ORR 3 månader: 69 % CR: 69,1% Cri: 25,5% ORR 6 månader: 66,4 % (95%KI: 39,3–83,6),

ALL Akut lymfoblastisk leukemi; **BOR**: Best overall response/bästa behandlingsvar; **CR**: complete remission/fullständig remission, **CRi** complete remission incomplete blood count recovery/ fullständig remission med ofullständig återhämtning av blodstatus; **DoR**: Duration of remission/remissions-duration; **EFS**: Event-free survival/händelsefri överlevnad; **MRD**: Minimal residual disease/minimal kvarvarande sjukdom; **ORR**: Overall remission rate/andel i remission; **OS**: Overall survival/total överlevnad; **PRO**: Patient-reported outcomes/patientens egen skattning; **NE**: Not estimable/ej möjlig att uppskattas

Tabell 2 Studie B2202 interimspanalys 1 och 2

	Studie B2202 interimspanalys (varav 68 patienter är gemensamma)	
	Maude et al 2018 [3, 4]	Data via FDA [14]
Studietyyp	Öppen, multicenter, internationell, fas-II	
Antal patienter som erhöill behandling	n=92 (ITT) n=75 med 3-månadersdata	n=68 (interimspanalys FDA) (US n=63, EU n=5)
Inklusionskriterier (i urval)	Ålder 3–21 år vid initial diagnos CD19 positiv B-cells-ALL med ≥ 5% lymfoblaster vid studiestart. Återfall efter allogen stamcellsterapi Föregående kemoterapi med fludarabin och cyklofosamid i första hand eller cytarabin och etoposid i andra hand Beräknad återstående livslängd > 12 veckor	
Exklusionskriterier (i urval)	Kandidat för allogen stamcellsterapi Tidigare anti-CD19-terapi ALL med CNS-engagemang Genetiska tillstånd associerade med benmärgssvikt (förutom Downs syndrom) Burkitt lymfom/leukemi HIV, hepatit B- eller C-positiv inom 8 veckor från screening Tidigare behandling med genterapiprodukter eller CD19/anti-CD3-terapi	
Dosering	En infusion Vikt ≤ 50 kg: 2,0–5,0×10 ⁶ T celler/kg Vikt > 50 kg: 1,0–2,5×10 ⁸ T celler/kg	
Jämförelsearmar	saknas	
Uppföljningstid Median totalöverlevnad (OS)	Ej uppnådd	OS: 16,6 månader, men studien pågår
Primär utfallsvariabel	ORR (CR eller CRi) efter 3 månader	
Sekundär utfallsvariabel	MRD hos responder, DoR, BOR, EFS, OS, säkerhet, PRO 3 månader, 6 månader	
Bortfall	92 patienter inkluderade varav 75 fick behandling* 27 patienter fullföljde inte uppföljningen (11 dog, 9 hade dålig effekt, 5 fick CR med annan behandling)	68 patienter inkluderade i analysen
Resultat	ORR 3 månader PP-analys (n=75): 81% (95%KI 71–89) CR: 60%, CRi 21% ITT analys (n=92): 66% (95% KI 56–76)	ORR 3 månader: 82,5 % (95%KI 70,9–90,9) CR: 63,5%, CRi 19,0% 6 månader: 75,4 % (95%KI: 57,2–86,7) Median OS: 16,6 månader 95 % KI: 16,6 m - NE

ALL Akut lymfoblastisk leukemi; **BOR**: bästa behandlingssvar; **CR**: fullständig remission, **CRi** fullständig remission med ofullständig återhämtning av blodstatus; **DoR**: remissionsduration; **EFS**: händelsefri överlevnad; **MRD**: minimal kvarvarande sjukdom; **ORR**: andel i remission; **OS**: total överlevnad; **PRO**: patientens egen skattning; **NE**: ej möjlig att uppskattas

*Bortfallsanalys visar att sju patienter inte kunde få infusion på grund av produktrelaterade problem, hos 6/7 beroende på dålig celltillväxt och hos en av annan teknisk orsak, 7 patienter avled och 3 patienter fick biverkningar

Referenser

1. Novartis press release. Novartis reaches another regulatory milestone for CTL019 (tisagenlecleucel) with submission of its MAA* to EMA for children, young adults with r/r B-cell ALL and adult patients with r/r DLBCL. 2017 [cited 2018-02-13]; Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-reaches-another-regulatory-milestone-ctl019-tisagenlecleucel-submission>.
2. Maude, S.L., et al., Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*, 2014. **371**(16): p. 1507-17.
3. Maude, S.L., et al., Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*, 2018. **378**(5): p. 439-448.
4. Maude SL, L.T., Buechner J, et al. , Supplement to: Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:439-48. . *N Engl J Med*, 2018. **378**: p. 439-448.
5. FDA. FDA News Release: FDA approval brings first gene therapy to the United States. 2017 [cited 2018-02-13]; Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm574058.htm>.
6. Hunger, S.P. and C.G. Mullighan, Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*, 2015. **373**(16): p. 1541-52.
7. Internetmedicin. Akut lymfatisk leukemi (ALL). Hallböök Helene docent överläkare Sektionen för Hematologi/Akademiska sjukhuset. 2018 [cited 2018-02-13]; Available from: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=694>.
8. Personlig kommunikation med Honar Cherif, Överläkare hematologi Akademiska sjukhuset Uppsala. 2018-02-06.
9. Svensk förening för hematologi. Akut lymfatisk leukemi (ALL) Nationella riktlinjer. 2017 [cited 2018-02-14]; Available from: http://www.sfhem.se/Files.aspx?f_id=138838.
10. EMA. SPC Blincyto (blinatumomab). 2017 [cited 2018-01-19]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003731/WC500198228.pdf.
11. von Stackelberg, A., et al., Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(36): p. 4381-4389.
12. Grupp, S.A., et al., Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med*, 2013. **368**(16): p. 1509-1518.
13. FDA. FDA Briefing Document: Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting BLA 125646, Tisagenlecleucel, Novartis Pharmaceuticals Corporation,. 2017 [cited 2018-01-12]; Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM566166.pdf>.
14. Novartis. FDA Oncologic drugs advisory committee briefing document, Tisagenlecleucel (CTL019). 2017 [cited 2018-01-12]; Available from:

- <https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/oncologicdrugsadvisorycommittee/ucm566168.pdf>.
15. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT02435849 Determine Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell ALL (ELIANA). 2018 [cited 2018-02-19]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02435849>.
 16. FDA. Food And Drug Administration Center For Drug Evaluation And Research, Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC), Morning Session, Wednesday, July 12, 2017. 2017 [cited 2018-01-12]; Available from: <https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/oncologicdrugsadvisorycommittee/ucm573720.pdf>.
 17. Hagen, T. Novartis Sets a Price of \$475,000 for CAR T-Cell Therapy OnkLive 2017 [cited 2018-01-15 Available from: <http://www.onclive.com/web-exclusives/novartis-sets-a-price-of-475000-for-car-tcell-therapy>.
 18. McGuirk, J., et al., Building blocks for institutional preparation of CTL019 delivery. *Cytotherapy*, 2017. **19**(9): p. 1015-1024.
 19. Kochenderfer, J.N., et al., Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(6): p. 540-9.
 20. Neelapu, S.S., et al., Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018. **15**(1): p. 47-62.
 21. Cancercentrum. Nationellt kvalitetsregister akut lymfatisk leukemi. 2018 [cited 2018-02-19]; Available from: <https://www.cancercentrum.se/uppsala-orebro/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/akut-lymfatiskt-leukemi-all/kvalitetsregister/>.
 22. Novartis press release Aug 30 2017. Novartis receives first ever FDA approval for a CAR-T cell therapy, Kymriah(TM) (CTL019), for children and young adults with B-cell ALL that is refractory or has relapsed at least twice. 2017 [cited 2018-01-15]; Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-first-ever-fda-approval-car-t-cell-therapy-kymriahtm-ctl019>.
 23. Novartis multimedia content. Novartis receives first ever FDA approval for a CAR-T cell therapy, Kymriah™ (tisagenlecleucel, CTL019), for children and young adults with B-cell ALL that is refractory or has relapsed at least twice. 2017 [cited 2018-01-15]; Available from: <https://novartis.gcs-web.com/novartis-receives-fda-approval-for-KymriahTM>.

Chimeric antigen receptor (CAR)-terapi

Chimeric antigen receptor (CAR)-terapi

Behandlingen innebär att T-celler – oftast patientens egna – tas ut och modifieras genetiskt för att bli effektivare på att hitta och döda tumörceller, innan de återförs till patienten.

Chimerisk antigenreceptor (CAR)-terapi är en ny behandlingsmetod som blivit intressant som immunoterapi vid cancer [1-2]. Behandlingen går ut på att T-celler tas ut, modifieras genetisk för att kunna hitta och döda tumörceller och sedan återförs till patienten. Den genetiska modifieringen gör att T-cellerna kan känna igen ett definierat protein på tumörcellsytan och därmed kunna angripa och döda tumörcellen [1-2]. Själva konceptet av en CAR beskrevs 1989 [3]. Under åren runt millennieskiftet studerades CAR-modifierade T-celler hos patienter med HIV dock utan att man såg någon positiv effekt [4]. Man fann att de modifierade T-cellerna kvarstod under många år utan att någon malignitetsutveckling ägde rum [4]. Denna kunskap finns i botten nu när man hittat flera effektiva behandlingar inom onkologin.

Principen för behandlingen är att autologa eller allogena T-celler genetiskt förändras till att uttrycka CAR- eller T-cellsreceptorer och därmed kan utöva riktad cytotoxisk effekt mot tumörceller [1, 5]. CAR består av en extracellulär domän, som kan binda till en särskild målreceptor som uttrycks på utsidan av tumörcellen, en transmembranös domän och en intracellulär domän, som aktiverar T-celler när den extracellulära domänen binder till sin målreceptor. Den extracellulära domänen består vanligen av den antigenigenkännande regionen av en antikropp men även andra molekyler, t.ex. ligander till ytreceptorer kan användas [1, 5].

Patientens egna T-celler kan utvinnas genom leukaferes och modifieras därefter, ofta med en viral (lentivirus) eller retroviral (gammaretrovirus) vektor. CAR T-celler får sedan expandera (öka i antal) in vitro. Därefter återförs CAR T-cellerna till patientens intravenöst. När CAR T-cellerna känner igen det specifika antigen de programmerats för på tumörcellernas yta aktiveras de. Vid aktivering börjar de expandera i antal och börjar då också producera cytokiner av olika slag [1]. CAR T-cellerna dödar sedan tumörcellerna bland annat med cytotoxiska molekyler [1]. Effekt av behandlingen tycks kunna kvarstå efter det att CAR T-cellerna inte längre kan detekteras [4].

Det finns flera lovande behandlingar på gång vid hematologiska maligniteter men uppföljningstiderna är korta och patientunderlaget litet [2]. Det finns också en del frågetecken om hur stabil och hur snabb produktionen av CAR T-celler är och hur stor skillnad det är med användning av lentivirus och gammaretrovirus [2].

Säkerhet

De biverkningar man i nuläget är mest bekymrad över är cytokinfrisättningsyndrom (cytokine release syndrome, CRS) och neurologisk toxicitet, framförallt CAR T-cellsrelaterat encephalopatisyndrom (CRES) [1-2, 4]. Dessutom kan B-cells-aplasi förekomma [4]. En fas 2-studie med CAR T-celler riktade mot CD-19 avbröts på grund av oväntade dödsfall på grund av cerebralt ödem [6].

CRS i mild form yttrar sig som influensaliknande symtom med feber och muskelvärk [1, 4]. I mer fullminant form kännetecknas dock CRS av hög feber, hypotension, hypoxi, koagulopati och/eller multiorgan toxicitet. Behandling av allvarlig CRS kräver intensivvård och symptomatisk behandling. Anti-IL-6-verkande terapi med tocilizumab eller siltuximab eventuellt med tillägg av behandling med högdos steroider har föreslagits [1, 4]. Det senare kan dock vara vanskligt då steroidbehandlingen inverkar negativt på CAR T-celleffekten [4]. I en av studierna på tisagenlecleucel vid refraktär eller återkommande akut lymfatisk leukemi hos barn och unga vuxna behövde cirka hälften av de behandlade intensivvård med en medianvårdtid på åtta dagar [7].

CRS kännetecknas av en toxisk encefalopatibild med konfusion, delirium och ibland även kramper och hjärnödem [1, 4]. Även afasi och hallucinationer kan förekomma både isolerat eller i kombination med CRS [4]. Behandlingen som rekommenderas är stödjande, steroidbehandling och krampprofylax. [4].

En ovanlig biverkan som även rapporterats är hemofagocytisk lymfocystocytos (HLH) även kallat makrofagaktiveringssyndrom (MAS) då patienten drabbas av en svår immunaktivering, lymfocytinfiltration i vävnaderna och immunmedierad multiorgansvikt [1].

Tjugoen dödsfall har rapporterats från de första CAR T-studierna med drygt hundra patienter [1]. Sex av dessa bedömdes bero på CRS, tio på neurotoxicitet (framförallt hjärnödem men även encefalit och CNS blödning), en på ARDS (Acute respiratory distress syndrome), en (ev två) på hjärtstillestånd och en i följderna av HLH [1].

Design av olika CAR-T-cellsterapier skiljer sig åt vilket avspeglas i både effekt och i risker. Övervakningsbehov och riskprofil kan därför skilja sig åt. En grupp forskare i USA som arbetat med CAR-T-cellsterapi har bildat en arbetsgrupp, CAR-T-cell-therapy-associated TOXicity (CARTOX) Working Group, som har publicerat rekommendationer på hur ett monitoreringsprogram vid CAR-T-cellsterapi kan se ut.

Föreslagna kontroller vid CAR-T-cellsterapi (1)

För att minska riskerna vid CAR T-cellsterapi har följande föreslagits

Innan CAR T-cellsinfusion

- MR av hjärnan
- CVK med dubbel/trippellumen för att möjliggöra intensive terapi om CRS skulle tillstå
- Krampprofylax med levetiracetam 750 mg x 2 i 30 dagar

Under CAR T-cellsinfusion

- Hjärtmonitorering med kontinuerligt EKG
- Tumörlysförebyggande åtgärder vid större tumörer

Efter CAR-T-cellsinfusion

- Monitorering på sjukhus minst sju dagar efter CAR T-infusion med kontroll av
 - vitalparametrar var fjärde timme för att se att
 - blodtryck $\leq 140/90$
 - puls 60-120 och regelbunden
 - andningsfrekvens 12-25

- syremättnad (saturation) >92%
- temperatur <38,3C
- kontroll av neurologisk status minst var åttonde timme:
 - medvetandegrad normal
 - ingen talrubbing
 - inga hallucinationer
 - inga kramper eller ryckningar
- vätskebalansmätning (vätskeintag och säkerställa att urinproduktion >1500 ml/dygn)
- daglig vikt, blodstatus, koagulationsstatus, metabola parametrar, CRP, ferritin, kreatinin, leverstatus
- hydrering med fysiologisk natriumkloridlösning

Referenser

1. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, Komanduri KV, Lin Y, Jain N, Daver N, Westin J, Gulbis AM, Lohin ME, de Groot JF, Adkins S, Davis SE, Rezvani K, Hwu P, Shpall EJ. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Jan;15(1):47-62.
2. Locke FL, Davila ML. Regulatory challenges and considerations for the clinical application of CAR-T cell anti-cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Jun;17(6):659-661
3. Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Dec;86(24):10024-8.
4. Frigault MJ, Maus MV. Chimeric antigen receptor-modified T cells strike back. *Int Immunol*. 2016 Jul;28(7):355-63.
5. Jackson HJ, Rafiq S, Brentjens RJ. Driving CAR T-cells forward. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Jun;13(6):370-83.
6. Clinicaltrials.gov. US National Library of Medicine. Study Evaluating the Efficacy and Safety of JCAR015 in Adult B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) (ROCKET), #NCT02535364. Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02535364> (Citerad 17-12-01)
7. Novartis. FDA Oncologic drugs advisory committee briefing document, Tisagenlecleucel (CTL019). 2017 Hämtad från: <https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/oncologicdrugsadvisorycommittee/ucm566168.pdf>. (Citerad 18-02-19)

Författare

Mia von Euler
 Docent, specialist i neurologi och klinisk farmakologi
 Klinisk farmakologi
 Karolinska Universitetssjukhuset
 Stockholm