·新药述评与论坛·

治疗套细胞淋巴瘤的抗 CD19 CAR-T 细胞药物 brexucabtagene autoleucel

邢孔浪,柴　芳
(三亚市人民医院药学部,三亚 572000)

[摘要] Brexucabtagene autoleucel(简称 Bre-cel,商品名:Tecartus)是一种由凯特制药公司(Kite Pharmaceuticals)开发的抗 CD19 嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor,CAR)-T 细胞药物。2020 年 7 月 24 日,美国 FDA 通过加速审评程序,批准其用于治疗复发或难治性套细胞淋巴瘤的成人患者。Bre-cel 是首款针对套细胞淋巴瘤基因治疗的 CAR-T 细胞药物。本文主要对其作用机制、药动学、临床研究及安全性进行概述。

[关键词] brexucabtagene autoleucel;套细胞淋巴瘤;CD19;临床研究
[中图分类号] R979.1 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)18-1638-04

An anti-CD19 CAR-T cell drug for mantle cell lymphoma: brexucabtagene autoleucel

XING Kong-lang, CHAI Fang
(*Department of Pharmacy, Sanya People's Hospital, Sanya* 572000, *China*)

[**Abstract**] Brexucabtagene autoleucel (Bre-cel) is an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR)-T cell drug, developed by Kite Pharmaceuticals. Bre-cel (Tecartus) was approved for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) by the U. S. Food and Drug Administration on July 24th, 2020. Bre-cel is the first drug of CAR-T cell gene therapy for MCL. This review summarizes the pharmacological effect, pharmacokinetics, clinical trials and safety of Bre-cel.

[**Key words**] brexucabtagene autoleucel (Bre-cel); mantle-cell lymphoma (MCL); CD19; clinical trials

套细胞淋巴瘤(mantle-cell lymphoma,MCL)是一种起源于淋巴结套区、具有高度异质性、罕见的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma,NHL),以由染色体相互易位 t(11;14)(q13;q32)所致的细胞周期蛋白(cyclin)D1 过表达为特征,并兼具惰性和侵袭性淋巴瘤的病理学特点[1-2]。MCL 多见于老年男性,起病隐匿,发现时患者常处于疾病晚期,且传统化疗无法长期控制疾病。近年来,新型靶向药物布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase,BTK)抑制剂,如依鲁替尼(ibrutinib)、阿卡替尼(acalabrutinib)为复发或难治性(relapsed or refractory,r/r)MCL(r/r MCL)患者带来了较为不错的获益,然而,接受 BTK 抑制剂治疗无效或治疗后进展的患者预后则非常差[2-5]。虽然异基因造血干细胞移植(allogeneic stem-cell transplantation,ASCT)也可作为部分 r/r MCL 患者的治疗选择,但其非复发相关的死亡率(non-relapse-related mortality)可高达 10% ~ 24%[6]。

近年来,嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor,CAR)-T 细胞药物成为抗肿瘤治疗领域的关注热点,美国 FDA 先后分别于 2017 年 8 月和 10 月批准 tisagenlecleucel(商品名:Kymriah,诺华制药公司)和 axicabtagene ciloleucel(商品名:Yescarta,凯特制药公司)用于治疗急性淋巴细胞白血病和 r/r B 细胞淋巴瘤[7-9]。CAR-T 细胞药物的制备一般首先是获取患者的 T 淋巴细胞,再行 *CAR* 基因转导,而后将 CAR-T 细胞进行剂量扩增,洗涤、浓缩成 CAR-T 细

[作者简介] 邢孔浪,男,主管药师,主要从事临床药学工作。联系电话:(0898)88021145,E-mail:394332409@qq.com。

胞药物,最后回输至患者体内,达到特异性杀伤肿瘤细胞的目的[9-10]。2020 年 7 月 24 日,凯特制药公司的抗 CD19 CAR-T 细胞药物 brexucabtagene autoleucel(简称:Bre-cel,商品名:Tecartus,曾用名:KTE-X19)通过美国 FDA 的加速审评,获批用于治疗 r/r MCL 的成年患者[11]。Bre-cel 成为全球范围内第 3 款获批上市的 CAR-T 细胞药物,也是第一款针对性治疗 MCL 的 CAR-T 细胞药物[12]。本文主要对 Bre-cel 作用机制、药动学、临床研究及安全性作一概述。

1 作用机制

CAR 分子一般由胞外抗原结合区(单链可变片段 scFv)、跨膜区和胞内信号转导区组成,它本身作为一种受体,能够与肿瘤相关抗原结合,促使 T 细胞活化而发挥 CAR 依赖的杀伤、增殖和细胞因子释放等作用[13-14]。CAR-T 细胞技术指将患者自身体内的 T 淋巴细胞在体外进行基因编辑,使 T 细胞表达特异性识别肿瘤抗原的 CAR 分子,再回输患者体内以达到特异性杀伤肿瘤细胞的作用[14-15]。MCL 是一种起源于 B 细胞的恶性淋巴瘤,高度表达 CD19 抗原。CD19 抗原在 B 细胞分化的各个阶段持续表达,能够以非依赖 B 细胞受体(BCR)的方式促进 B 细胞恶化,且不会随着肿瘤发展而丢失[2,16]。Bre-cel 是一种转导了靶向抗 *CD19 CAR* 基因的 T 细胞药物,能够持续表达抗 CD19 CAR 分子,持久作用于表达 CD19 抗原的 B 细胞,以达到杀伤肿瘤细胞的目的。此外,Bre-cel 还能通过 CD28/CD3-zeta 共刺激的方式激活下游信号通路的级联反应,促进 T 细胞的增殖、活化及发挥效应,提高分泌趋化因子和炎性细胞因子(包括 IL-6,IL-8,IL-10,IL-15,TNF-α,IFN-γ 和 sIL2Rα 等)的能力,进一步发挥杀伤肿瘤细胞的作用[17-19]。

2 适应证和用法用量

Bre-cel 适用于治疗 r/r MCL 的成年患者[11]。Bre-cel 为仅供自体静脉输注使用的细胞悬浮体,每包输液袋约含 68 mL(2×10^8 CAR-T 细胞),推荐的应用剂量为 2×10^6 CAR-T 细胞·kg^{-1},最大剂量不得超过 2×10^8 CAR-T 细胞。患者治疗前需要进行调节化疗和药物预处理,调节化疗方案为:在输注 Bre-cel 前 d 5,d 4 和 d 3,每日静脉应用环磷酰胺(500 mg·m^{-2})和氟达拉滨(30 mg·m^{-2});药物预处理方案为:在输注 Bre-cel 前 30 ~ 60 min,应用对乙酰氨基酚和苯海拉明(或其他 H_1 抗组胺药物),但避免预防性使用全身性糖皮质激素类药物[17,20]。

3 药动学

接受推荐剂量(2×10^6 CAR-T 细胞·kg^{-1})的 Bre-cel 治疗后,患者体内的抗-CD19 CAR-T 细胞迅速扩散,通常在 7 ~ 15 d 内达峰值浓度(C_{max}),3 个月后下降至基线水平。患者的肿瘤客观缓解与其血液中抗-CD19 CAR-T 细胞的数量存在关联,肿瘤缓解患者(n = 51)血液中抗-CD19 CAR-T 细胞的中位 C_{max} 和 0 ~ 28 d 药时曲线下面积(AUC_{0-28d})分别为 102.4 cell·μL^{-1}(0.2 ~ 2 589.5 cell·μL^{-1})和 1 487 d·cell·μL^{-1}($3.8\sim2.77\times10^4$ d·cell·μL^{-1}),肿瘤未缓解患者(n = 8)的中位 C_{max} 和 AUC_{0-28d} 分别为 12 cell·μL^{-1}(0.2 ~ 1 364 cell·μL^{-1})和 169.5 d·cell·μL^{-1}($1.8\sim1.17\times10^4$ d·cell·μL^{-1})[17]。

部分患者可能因 Bre-cel 治疗而发生细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome,CRS)和脑病综合征(encephalopathy syndrome,ES),继而需要使用糖皮质激素和托珠单抗[21]。单用糖皮质激素患者(n = 2)血液中抗-CD19 CAR-T 细胞的中位 C_{max} 和 AUC_{0-28d}(24.2 cell·μL^{-1} 和 367.8 d·cell·μL^{-1})与未用糖皮质激素和托珠单抗患者(n = 18)的中位 C_{max} 和 AUC_{0-28d}(24.7 cell·μL^{-1} 和 360.4 d·cell·μL^{-1})基本相似,单用托珠单抗患者(n = 10)的中位 C_{max} 和 AUC_{0-28d}(86.5 cell·μL^{-1} 和 1 188.9 d·cell·μL^{-1})相对较高,联用糖皮质激素和托珠单抗患者(n = 37)的中位 C_{max} 和 AUC_{0-28d}(167.2 cell·μL^{-1} 和 1 996 d·cell·μL^{-1})则明显更高[17]。

<65 岁患者(n = 28)血液中抗-CD19 CAR-T 细胞的中位 C_{max} 和 AUC_{0-28d} 分别为 112.5 cell·μL^{-1} 和 1 640.2 d·cell·μL^{-1},而≥65 岁患者(n = 39)的则相对较低,分别为 74.1 cell·μL^{-1} 和 876.5 d·cell·μL^{-1}。性别对 Bre-cel 的 C_{max} 和 AUC_{0-28d} 无明显影响。肝、肾功能损伤对 Bre-cel 药动学的影响尚未知[17]。

4 临床研究

Bre-cel 没有开展针对性治疗 MCL 的Ⅰ期临床试验,其推荐剂量的确定参考了治疗 B 细胞淋巴瘤的 CAR-T 细胞药物 axicabtagene ciloleucel 的给药剂量以及 Bre-cel 治疗急性淋巴细胞白血病临床试验时的给药剂量,为 2×10^6 CAR-T 细胞·kg^{-1}[9,22-24]。ZUMA-2 研究(NCT02601313)是一项单臂、开放标签、多中心的Ⅱ期临床试验,于 2015 年 11 月正式启动,旨为评价 Bre-cel 治疗成年 r/r MCL 患者的安全

性和有效性[25]。Wang 等[19]在 2020 年 4 月的《新英格兰医学杂志》上报道了 ZUMA-2 研究的阶段性研究成果,研究共纳入了来自欧美 20 个医学中心的 74 例 r/r MCL 患者,其中 71 例(96%)患者完成了 CAR-T 细胞药物 Bre-cel 的制备,68 例(92%)患者最终接受了 Bre-cel 的治疗。68 例患者的中位年龄为 65 岁(38 ~ 79 岁),既往接受治疗的中位线数为 3 线(1 ~ 5 线),81%(55 例)患者为≥3 线治疗,43%(29 例)患者接受过 ASCT 治疗,100%(68 例)患者接受过 BTK 抑制剂(依鲁替尼 52 例,阿卡替尼 10 例,依鲁替尼 + 阿卡替尼 6 例)治疗。所有患者于输注 Bre-cel(2×10^6 CAR-T 细胞·kg^{-1})前 d 5,d 4 和 d 3 每日应用氟达拉滨(30 mg·m^{-2})和环磷酰胺(500 mg·m^{-2})进行调节化疗。最初,研究者对首先接受 Bre-cel 治疗后达 7 个月的 60 例患者进行了初步疗效分析,患者的客观缓解率(objective response rate,ORR)为 93%(95% CI:84% ~ 98%),其中 67%(95% CI:53% ~ 78%)为完全缓解(complete response,CR)。后来研究者进一步对招募的 74 例意向治疗的全部患者进行疗效分析,患者的 ORR 为 85%,其中 59% 为 CR;治疗初始响应的中位时间(median time to initial response,mTIR)为 1 个月(0.8 ~ 3.1 个月),完全缓解的中位时间(median time to complete response,mTCR)为 3 个月(0.9 ~ 9.3 个月)。截至研究记录日期,在 60 例进行了初步疗效分析的患者[中位随访时间为 12.3 个月(7 ~ 32.3 个月)]中,57% 的患者仍在持续缓解。无进展生存期(progression-free survival,PFS)和总生存期(overall survival,OS)达 12 个月的患者分别占 61% 和 83%。正是基于此项良好的研究成果,Bre-cel 得以成功地通过加速审批而上市[26 - 27]。

5 安全性

ZUMA-2 研究的 68 例患者中,所有患者都发生了不良事件(adverse events,AEs),其中,99% 的患者发生了≥3 级 AEs。常见的≥3 级 AEs 包括中性粒细胞减少(3 级和 4 级,16% 和 69%)、血小板减少(16% 和 35%)、贫血(50% 和 0%)、低血压(19% 和 3%)、低磷血症(22% 和 0%)、低氧血症(12% 和 9%)、脑部病变(10% 和 9%)、发热(13% 和 0%)和低钠血症(10% 和 0%)等;其中,26% 的患者在输注 Bre-cel 90 d 后发生了≥3 级血细胞减少,包括中性粒细胞减少 16%、血小板减少 16% 和贫血 12%。此外,1 例患者因调节化疗诱发机化性肺炎而死亡,1 例因调节化疗及 Bre-cel 治疗相关的葡萄球菌感染而死亡[19,26 - 27]。

CAR-T 细胞药物治疗相关的细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome,CRS)和脑病综合征(encephalopathy syndrome,ES)的患者发生率分别为 91% 和 63%;其中多数为 1 ~ 2 级 AEs,≥3 级 CRS 和≥3 级 ES 分别为 15% 和 31%,无 5 级 AEs 的发生。患者 CRS 发生的中位时间为 2 d(1 ~ 13 d),临床表现主要为发热、低血压和低氧血症等,治疗以托珠单抗、糖皮质激素和血管升压素为主,缓解的中位时间为 11 d。ES 发生的中位时间为 7 d(1 ~ 32 d),临床表现主要为震颤、脑部病变和精神错乱等,治疗以托珠单抗和糖皮质激素为主,缓解的中位时间为 12 d[19,26 - 27]。

6 结语

Bre-cel 是以患者自体淋巴细胞进行基因编辑的抗-CD19 CAR-T 细胞药物,具有抗肿瘤作用强大且持久、特异性高及组织相容性好等特点。Bre-cel 是全球范围内首款且唯一针对性治疗 MCL 的 CAR-T 细胞药物,它的上市为 r/r MCL 患者的后续治疗提供了全新的选择。Bre-cel 的治疗虽然对目标人群的客观缓解率较高,但其易导致 AEs(尤其是 CRS 和 ES)的发生,医务人员应予以重视。此外,Bre-cel 应用于慢性淋巴细胞白血病和小淋巴细胞淋巴瘤患者的 ZUMA-8 研究(NCT03624036)已于 2018 年 11 月正式启动[28],治疗急性淋巴细胞白血病的 ZUMA-3 研究(NCT02614066)也正在开展[29]。随着各项研究的深入,Bre-cel 会让更多类型的恶性肿瘤患者获益。

[参 考 文 献]

[1] HANEL W, EPPERLA N. Cancer, Mantle Cell Lymphoma[EB/OL]. (2020 - 06 - 07)[2020 - 07 - 26]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536985/.

[2] JAIN P, WANG M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(6): 710 - 725.

[3] OWEN C, BERINSTEIN NL, CHRISTOFIDES A, *et al*. Review of Bruton tyrosine kinase inhibitors for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma[J]. *Curr Oncol*, 2019, 26(2): e233 - e240.

[4] 王姝,黄文海,沈正荣. 布鲁顿酪氨酸激酶靶向药物的研究进展[J]. 中国现代应用药学,2020,37(24):3063 - 3072.

[5] 边妍,郑志华,罗思宇,等. 伊布替尼治疗 CLL/SLL、MCL 的快速卫生技术评估[J]. 今日药学,2021,31(8):587 - 591.

[6] ROBINSON SP, BOUMENDIL A, FINEL H, *et al*. Long-term outcome analysis of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT Lymphoma Working Party[J]. *Bone Mar-*

row Transplant, 2018, 53(5): 617 – 624.

[7] FDA. FDA approves tisagenlecleucel for B-cell ALL and tocilizumab for cytokine release syndrome[EB/OL]. (2017 – 08 – 30)[2020 – 07 – 29]. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tisagenlecleucel-b-cell-all-and-tocilizumab-cytokine-release-syndrome.

[8] FDA. FDA approves CAR-T cell therapy to treat adults with certain types of large B-cell lymphoma[EB/OL]. (2017 – 10 – 18)[2020 – 07 – 29]. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-CAR-t-cell-therapy-treat-adults-certain-types-large-b-cell-lymphoma.

[9] 汪龙,王慕华,张莉,等. 治疗 B 细胞淋巴瘤的抗 CD19 CAR-T 细胞药物: axicabtagene ciloleucel[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(10): 544 – 548.

[10] POOREBRAHIM M, SADEGHI S, FAKHR E, *et al*. Production of CAR T-cells by GMP-grade lentiviral vectors: latest advances and future prospects[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2019, 56(6): 393 – 419.

[11] FDA. FDA approves brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory mantle cell lymphoma[EB/OL]. (2020 – 07 – 24)[2020 – 07 – 31]. https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-brexucabtagene-autoleucel-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma.

[12] FDA. FDA approves first cell-based gene therapy for adult patients with relapsed or refractory MCL[EB/OL]. (2020 – 07 – 24)[2020 – 07 – 31]. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cell-based-gene-therapy-adult-patients-relapsed-or-refractory-mcl.

[13] 陆忆娟, 马爱霞. CAR-T 细胞免疫疗法治疗血液恶性肿瘤系统综述[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(5): 534 – 540.

[14] FEINS S, KONG W, WILLIAMS EF, *et al*. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(S1): S3 – S9.

[15] SALTER AI, PONT MJ, RIDDELL SR. Chimeric antigen receptor-modified T cells: CD19 and the road beyond[J]. *Blood*, 2018, 131(24): 2621 – 2629.

[16] KOCHENDERFER JN, ROSENBERG SA. Treating B-cell cancer with T cells expressing anti-CD19 chimeric antigen receptors[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(5): 267 – 276.

[17] FDA. Tecartus®(brexucabtagene autoleucel) suspension for intravenous infusion[EB/OL]. (2020 – 07 – 24)[2020 – 08 – 03]. https://www.fda.gov/media/140409/download.

[18] KOCHENDERFER JN, SOMERVILLE RPT, LU T, *et al*. Lymphoma remissions caused by Anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(16): 1803 – 1813.

[19] WANG M, MUNOZ J, GOY A, *et al*. KTE-X19 CAR T-Cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(14): 1331 – 1342.

[20] DRUGS.COM. Tecartus[EB/OL]. (2020 – 07 – 24)[2020 – 08 – 05]. https://www.drugs.com/tecartus.html.

[21] 屈哲,林志,吕建军,等. CAR-T 细胞产品毒性评价概述[J]. 中国新药杂志,2019,28(21):2646 – 2650.

[22] NEELAPU SS, LOCKE FL, BARTLETT NL, *et al*. Axicabtagene ciloleucel CAR T-Cell therapy in refractory large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26): 2531 – 2544.

[23] LOCKE FL, NEELAPU SS, BARTLETT NL, *et al*. Phase 1 results of ZUMA-1: a multicenter study of KTE-C19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(1): 285 – 295.

[24] WIERDA WG, BISHOP MR, OLUWOLE O, *et al*. Updated phase 1 results of Zuma-3: Kte-X19, an Anti-CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy, in adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(3): S185.

[25] NIH. A phase 2 multicenter study evaluating subjects with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (ZUMA-2)[EB/OL]. (2020 – 07 – 21)[2020 – 08 – 06]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02601313? term = NCT02601313&draw = 2&rank = 1.

[26] DRUGS.COM. FDA approves Tecartus[EB/OL]. (2020 – 07 – 24)[2020 – 08 – 08]. https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-tecartus-brexucabtagene-autoleucel-first-only-CAR-t-relapsed-refractory-mantle-cell-5304.html.

[27] KITE. U.S. FDA approves Kite's Tecartus™, the first and only CAR T treatment for relapsed or refractory mantle cell lymphoma[EB/OL]. (2020 – 07 – 25)[2020 – 08 – 08]. https://www.kitepharma.com/news/press-releases/2020/7/us-fda-approves-kites-tecartus-the-first-and-only-CAR-t-treatment-for-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma.

[28] NIH. Safety and tolerability of brexucabtagene autoleucel (KTE-X19) in adults with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma (ZUMA-8)[EB/OL]. (2020 – 07 – 24)[2020 – 08 – 10]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03624036? term = KTE-X19&draw = 2&rank = 1.

[29] NIH. A study evaluating KTE-X19 in adult subjects with relapsed/refractory b-precursor acute lymphoblastic leukemia (ZUMA-3)[EB/OL]. (2020 – 06 – 09)[2020 – 08 – 10]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614066? term = KTE-X19&draw = 2&rank = 2.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 – 01 – 10