

Informazioni per i pazienti

Le cellule CAR-T

nei linfomi

Terapia

Introduzione

La terapia CAR-T – CAR è l'acronimo di Chimeric Antigen Receptor, recettore dell'antigene chimerico – è una nuova terapia avanzata contro il cancro basata su cellule T geneticamente modificate, sintetizzate in laboratorio per riconoscere un antigene specifico (Wikipedia).

La terapia a cellule T con recettore dell'antigene chimerico (CAR-T) è stata presentata come promettente nella lotta contro alcuni tipi di linfoma e leucemia. È un metodo di trattamento ancora relativamente nuovo, con poche terapie approvate e molte ancora in fase di sviluppo clinico. Affinché i pazienti affetti da linfoma possano comprendere appieno ciò che la terapia comporta, abbiamo redatto questo materiale informativo per fare chiarezza sugli aspetti scientifici relativi alle cellule CAR-T e sulle prospettive offerte dal trattamento, anche a livello di effetti collaterali e follow-up (anche detto post-terapia).

Nonostante si basino sugli stessi principi scientifici, è importante ricordare che le varie terapie CAR-T sfruttano diverse tipologie di CAR e richiedono ognuna uno specifico processo di ingegnerizzazione. Poiché i prodotti utilizzati non sono esattamente identici, le terapie possono presentare differenti profili di sicurezza, nonché diverse modalità di gestione e somministrazione.

Inoltre, è utile sapere che la terapia CAR-T viene effettuata solo in determinati centri specializzati, al fine di garantire che il personale sanitario sia adeguatamente formato e qualificato e sappia offrire al paziente un monitoraggio clinico ottimale nell'ambito di un trattamento che è molto complesso. Infine, la terapia CAR-T implica una catena di approvvigionamento molto costosa e richiede l'adozione di diverse precauzioni nella creazione di un centro di trattamento idoneo

Ringraziamenti

Desideriamo ringraziare la Lymphoma Coalition per averci consentito di utilizzare la pubblicazione «CAR-T-Therapy in Lymphomas» come punto di partenza per la stesura delle presenti informazioni per i pazienti.

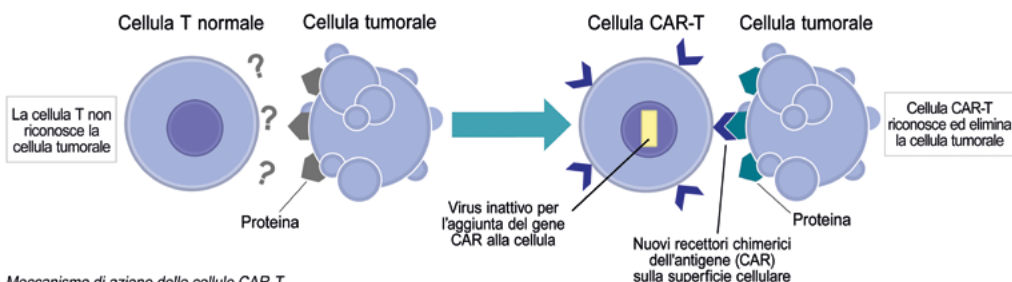
Ringraziamo, inoltre, PD Dr. med. Urban Novak, primario di oncologia all'Inselspital di Berna, per la preziosa collaborazione nella redazione e revisione scientifica dei testi.

Gli aspetti scientifici relativi alla terapia CAR-T

La terapia CAR-T è una nuova terapia immunitaria che rientra tra le cosiddette terapie avanzate, che agiscono direttamente sul sistema immunitario del paziente per renderlo in grado di riconoscere e distruggere le cellule tumorali. Le cellule T, o linfociti T, rivestono un ruolo centrale nel sistema immunitario, in quanto sono i globuli bianchi incaricati di riconoscere gli organismi patogeni all'interno del corpo umano. Non appena questi vengono identificati, le cellule T attivano le difese immunitarie, che distruggono ed eliminano gli agenti patogeni.

Tuttavia, nonostante siano in grado di riconoscere e distruggere le cellule di linfoma, la loro azione non è sufficiente ad eliminare tutte le cellule tumorali presenti all'interno dell'organismo. Tramite un processo di ingegnerizzazione, che avviene all'esterno del corpo del paziente, le cellule T vengono quindi trasformate in cellule CAR-T. Grazie all'aggiunta del recettore dell'antigene chimerico (CAR), possono riconoscere le cellule di linfoma, legarsi ad esse e provocarne la morte.

Virus inattivato



Meccanismo di azione delle cellule CAR-T

Il trattamento a base di cellule CART-T è costituito da più fasi e può presentare alcune variazioni legate alle caratteristiche dei sin-

goli prodotti CAR-T, che sono sviluppati da diversi produttori.

Prodotto CAR-T



Sequenza del processo di trattamento CAR-T

1. Screening

Al momento, solo un numero limitato di pazienti può accedere alla terapia CAR-T. I pazienti vengono sottoposti a diversi esami per verificare la presenza delle condizioni necessarie per il trattamento.

In cosa consiste questa prima fase?

Innanzitutto, si viene sottoposti a un dettagliato consulto medico, necessario ad esaminare la propria storia clinica e a verificare la presenza dei requisiti per l'avvio della terapia CAR-T. Il medico responsabile deve presentare al paziente tutta la documentazione necessaria a fornire i dovuti chiarimenti clinici (inclusi il quadro patologico attuale, la diagnostica per immagini, i referti istologici, i risultati delle analisi di laboratorio, l'anamnesi e altre informazioni).

2. Prelievo delle cellule T tramite leucaferesi

La terapia CAR-T inizia con il prelievo delle cellule ematiche dal sangue del paziente mediante un processo che consente di isolare dal sangue periferico tutti i globuli bianchi, tra i quali sono compresi i linfociti T. I restanti elementi ematici vengono successivamente rimessi in circolo. Questo processo viene chiamato aferesi o leucaferesi.

Che cosa deve aspettarsi il paziente?

Il prelievo viene effettuato tramite un piccolo catetere endovenoso e il paziente è solitamente disteso su un lettino o seduto su una comoda poltrona. Durante la procedura, che richiede dalle 3 alle 6 ore, è necessario restare a riposo. A causa della riduzione del livello di calcio, il paziente può provare torpore, formicolii o crampi muscolari. Questi effetti indesiderati vengono gestiti facilmente somministrando calcio per via orale o tramite il catetere endovenoso.

3. Ingegnerizzazione genetica

Al termine dell'aferesi, i linfociti T vengono subito inviati a uno speciale laboratorio, dove vengono geneticamente modificati in cellule CAR-T. Utilizzando un virus inattivato, al DNA delle cellule T del paziente viene aggiunto un gene ricombinante che permette di esprimere sulla superficie dei linfociti T una proteina, nota come recettore dell'antigene chimerico (CAR); si ottengono così delle cellule CAR-T in grado di riconoscere meglio e distruggere le cellule tumorali. In pratica, queste cellule sono un «farmaco vivente», che viene successivamente reinfuso nel paziente. Poiché la terapia necessita di una grande quantità di cellule CAR-T, l'ingegnerizzazione può richiedere alcune settimane. Una volta ultimata la moltiplicazione in laboratorio delle cellule CAR-T ed effettuati i dovuti controlli di qualità, le cellule vengono congelate e inviate al centro che somministrerà il trattamento. Le cellule CAR-T possono essere conservate per lunghi periodi (oltre un anno) in un refrigeratore idoneo. Al momento, in Svizzera, il processo di produzione delle cellule CAR-T impiega circa 3-4 settimane (compresi l'invio delle cellule T prelevate e la consegna del prodotto CAR-T al centro di somministrazione del trattamento), ma le tempistiche possono variare in base al tipo di prodotto.

Che cosa deve aspettarsi il paziente in questa fase?

Nell'attesa che le cellule CAR-T vengano prodotte, il paziente è solitamente sottoposto a chemioterapia a basse dosi (chemioterapia «ponte»), per limitare la progressione del tumore. Non tutti i pazienti necessitano di questa terapia.

La chemioterapia «ponte» può variare significativamente in base alla diagnosi, al carico tumorale e all'età del paziente, ovvero se si tratta di un adulto o di un bambino. Pertanto, ogni paziente che deve sottoporsi alla terapia ponte riceverà un trattamento

personalizzato, per tenere sotto controllo la malattia fino a quando le cellule CAR-T non saranno pronte per l'infusione. Diversamente da quanto avviene nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche, non è necessario ottenere dal paziente una risposta completa alla terapia ponte prima di procedere all'infusione delle cellule CAR-T.

4. Terapia di impoverimento immunitario

Prima dell'infusione delle cellule CAR-T, il paziente viene sottoposto alla cosiddetta terapia linfodepletiva, ovvero a un tipo di chemioterapia finalizzata a ridurre il numero delle cellule immunitarie. Kymriah viene infuso da 2 a 14 giorni dopo il completamento della chemioterapia linfodepletiva, mentre nel trattamento con Yescarta la chemioterapia linfodepletiva viene somministrata il 5°, il 4° e il 3° giorno precedenti l'infusione di cellule CAR-T (fonte: riassunto delle caratteristiche del prodotto Kymriah e Yescarta). Eventuali eventi avversi devono essere comunicati e discussi con il medico curante.

5. Infusione delle cellule CAR-T

Le cellule CAR-T vengono scongelate e infuse nel paziente per via endovenosa.

Che cosa deve aspettarsi il paziente in questa fase?

Il paziente viene visitato dal medico per rilevare eventuali cambiamenti del quadro clinico, che potrebbero determinare un aumento del rischio di eventi avversi e compromettere gli effetti o l'efficacia dell'infusione di cellule CAR-T. L'infusione per via endovenosa del prodotto CAR-T avviene in ospedale e dura da 30 a 60 minuti.

6. Monitoraggio

Attualmente, si raccomanda il ricovero del paziente nei primi dieci giorni successivi alla terapia CAR-T, per consentire un adeguato monitoraggio. Una volta lasciato l'ospedale, vengono fissati appuntamenti regolari per i controlli di follow-up e il monitoraggio a lungo termine. Il follow-up può durare anche 15 anni dopo l'infusione, al fine di controllare i pazienti e il decorso della malattia nel lungo periodo.

Che cosa deve aspettarsi il paziente in questa fase?

Nelle quattro settimane successive all'infusione delle cellule CAR-T, al paziente ed eventualmente al suo caregiver (ad esempio un parente) viene richiesto di rimanere a non più di due ore di distanza dal centro di trattamento. Gli eventi avversi possono insorgere velocemente e i loro sintomi sono spesso generici (consultare il paragrafo sugli eventi avversi legati alla terapia CAR-T e il relativo trattamento). Il caregiver deve conoscere bene il paziente ed essere in grado di riconoscere sintomi e comportamenti insoliti che potrebbero essere indice di un evento avverso grave. Durante questo intervallo di tempo, in caso di dubbi sul proprio stato di salute, il paziente deve subito contattare il centro di trattamento presso il quale è stato sottoposto all'infusione di cellule CAR-T. È importante informare il personale sanitario del fatto che il paziente ha ricevuto un'infusione di cellule CAR-T, per accertarsi che se ne tenga conto nel processo di diagnosi e di trattamento degli eventi avversi. I pazienti sottoposti a trattamenti a base di cellule CAR-T ricevono un tesserino da portare sempre con sé e mostrare in caso di necessità. A seconda della gravità degli eventi avversi, è possibile che il paziente venga ricoverato per tutto il tempo necessario al trattamento e alla scomparsa dei sintomi. In genere, questo richiede circa due settimane.

Trattamento degli eventi avversi della terapia CAR-T

Nel breve periodo, la terapia CAR-T può causare eventi avversi anche gravi e potenzialmente letali.

Dopo l'infusione, le cellule CAR-T si moltiplicano nell'organismo del paziente. Di conseguenza, il suo sistema immunitario si attiva e rilascia all'interno del sangue una grande quantità di proteine chiamate citochine. Esse sono all'origine di uno degli eventi avversi più frequenti della terapia CAR-T, la cosiddetta sindrome da rilascio di citochine (Cytokine-Release-Syndrome, CRS). La CRS si manifesta generalmente entro una settimana dall'infusione, ma in alcuni casi anche dopo. La sindrome è caratterizzata dalla comparsa di febbre alta, ipossia (carenza di ossigeno nei tessuti), abbassamento della pressione arteriosa e/o tossicità multiorgano. L'intensità e la durata della CRS possono variare. Può essere grave e richiedere il ricovero in terapia intensiva.

Un altro evento avverso molto frequente della terapia CAR-T è rappresentato dalla neurotossicità. Essa è dovuta all'effetto delle cellule CAR-T sul cervello e può manifestarsi da sola o associata a sindrome da rilascio di citochine. I pazienti che sviluppano neurotossicità possono presentare confusione e agitazione e/o mal di testa, afasia (incapacità di esprimersi o di comprendere informazioni scritte o verbali), stato d'ansia e convulsioni occasionali.

Data la gravità di questi eventi avversi, i pazienti (e i loro parenti o caregiver) devono essere in grado di riconoscerne i potenziali sintomi e informare immediatamente il centro di trattamento.

Gli altri eventi avversi osservati in seguito a terapia CAR-T includono infezioni e problemi ematologici, come la neutropenia cronica o associata a febbre, anemia o trombocitopenia. In rari casi, la sindrome da attivazione macrofagica può dare origine a una proliferazione incontrollata delle cellule immunitarie e causare un'insufficienza multiorgano.

Tuttavia, nella maggior parte dei casi, gli eventi avversi della terapia CAR-T sono così lievi da poter essere trattati con una normale terapia di supporto.

Gli eventi avversi gravi sono spesso legati a un'iperattività del sistema immunitario. In questi casi, la sindrome viene trattata con un farmaco immunosoppressore e/o cortisone. Lo scopo del trattamento è quello di ridurre l'attività del sistema immunitario in misura sufficiente da limitare gli eventi avversi senza tuttavia uccidere le cellule CAR-T.

Poiché la terapia CAR-T rappresenta un trattamento relativamente nuovo, non se ne conoscono ancora gli eventi avversi o le conseguenze a lungo termine. Alcuni pazienti sottoposti a terapia CAR-T hanno sviluppato un'aplasia delle cellule B. Il motivo è legato al fatto che le CAR-T distruggono i linfociti B sia sani che malati. L'aplasia delle cellule B provoca la cosiddetta ipogammaglobulinemia, una condizione per la quale l'organismo non produce più una quantità sufficiente di anticorpi, esponendo il paziente a un rischio aumentato di infezioni che possono anche diventare letali. Il trattamento di questo evento avverso può richiedere infusioni periodiche di immunoglobuline, somministrate per via endovenosa o sottocutanea.

Costi legati alla terapia CAR-T

Oltre al costo dei medicinali, i pazienti devono considerare anche altre voci di spesa:

- lunghi viaggi verso il centro che offre il trattamento CAR-T
- costi di soggiorno per pazienti e accompagnatore durante e dopo il trattamento per le settimane nelle quali devono rimanere a non più di 2 ore di distanza dal centro di trattamento.
- potenziali perdite di reddito per i pazienti e i caregiver

Al momento, la terapia CAR-T è indicata in diversi Paesi, tra i quali la Svizzera, per il trattamento di linfomi aggressivi e leucemie acute (vedere autorizzazione al trattamento con CAR-T). Gli alti costi legati al trattamento sono oggetto di discussione a vari livelli.

Autorizzazione alla terapia con CAR-T

Al momento, gli studi clinici stanno analizzando il comportamento di vari prodotti farmaceutici a base di cellule CAR-T nella cura di diverse malattie ematologiche, tra le quali il linfoma, la leucemia linfatica cronica (LLC), la leucemia linfoblastica acuta (LLA) e il mieloma multiplo (MM). Tutti i prodotti CAR-T attualmente oggetto di studio nel linfoma vengono testati nell'ambito del trattamento di pazienti adulti con linfomi in recidiva o refrattari (R/R).

Le terapie CAR-T approvate finora sono YESCARTA® (Axicabtagene Ciloleucel) e KYMRIA® (Tisagenlecleucel). Al momento, JCAR017 (Lisocabtagene Maraleucel) è ancora in fase di sviluppo clinico e si prevede sarà la prossima terapia CAR-T a essere autorizzata per la cura dei pazienti con linfoma.

In Svizzera, YESCARTA® è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL) refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica. Questa terapia è ancora oggetto di studi clinici per la cura di altri sottotipi di linfoma (linfoma mantellare (MCL), linfoma indolente), del linfoma aggressivo refrattario/recidivante in pazienti non idonei al trapianto e del DLBCL R/R in combinazione con un cosiddetto inibitore del checkpoint.

In Svizzera, KYMRIA® è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica. Inoltre, KYMRIA® è stato approvato anche per il trattamento di pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta a cellule B (LLA-B), che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.

Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) è utilizzato in diversi trial clinici che studiano il trattamento di vari sottotipi di linfoma, come il linfoma diffuso a grandi cellule B in recidiva o refrattario, e le leucemie linfatiche croniche.

Risultati del trattamento

È importante comprendere i risultati ottenuti da un trattamento con cellule CAR-T. Anche se in alcuni pazienti i risultati iniziali sono positivi, la terapia CAR-T non può ancora essere considerata curativa per via dell'assenza di dati di lungo periodo. Tuttavia, la terapia CAR-T può dare una risposta clinica duratura. (fonte: ASTCT, Chong 4 year outcomes ICML)

Vari studi clinici continuano a monitorare i risultati terapeutici nei pazienti che sono stati sottoposti al trattamento. Ciononostante, non è possibile comparare i risultati a causa dei diversi fattori considerati a livello di progettazione e conduzione dei singoli studi. Il motivo principale è che nessuno studio ha ancora messo a confronto questi tre prodotti CAR-T. Gli studi condotti finora si differenziano a livello di fase sperimentale, numero di pazienti, formulazione a base di cellule CAR-T utilizzata, dosaggi e tempi di follow-up.

Profilo di sicurezza

A causa dei diversi protocolli di gestione delle reazioni avverse utilizzati nei vari studi clinici, è inoltre importante confrontare il profilo di sicurezza dei prodotti CAR-T.

La maggior parte dei sintomi gravi può essere gestita con un apposito trattamento.

Ciononostante, è indispensabile non sottovalutare la potenziale letalità degli eventi avversi legati alla terapia CAR-T.

Terapia CAR-T: le sfide attuali e future

La terapia CAR-T è un trattamento relativamente nuovo associato a molti fattori sconosciuti e reazioni avverse potenzialmente gravi.

Gli effetti nel lungo periodo della terapia CAR-T in termini di sicurezza ed efficacia sono oggetto di studio costante e la durata della risposta ottenuta dai pazienti che hanno ricevuto uno di questi trattamenti ancora non è chiara. È probabile che la quantità di informazioni disponibili continui a crescere con la progressiva pubblicazione dei nuovi risultati degli studi clinici e che altre terapie CAR-T vengano approvate.

Sottolineiamo che, per ora, la terapia CAR-T è indicata soltanto per pazienti con determinati tipi di linfoma a cellule B che non rispondono a nessun altro trattamento disponibile, compresi la chemioterapia e il trapianto di cellule staminali. Inoltre, un'ulteriore problematica legata alla terapia CAR-T è che finora sono pochi i centri specializzati in grado di offrire questo trattamento. Alcuni pazienti e i loro caregiver devono probabilmente percorrere lunghe distanze per raggiungere un centro autorizzato, il che comporta costi aggiuntivi.

Sebbene la terapia CAR-T sia promettente nella lotta al linfoma, c'è ancora molta strada da fare prima che venga riconosciuta come trattamento standard.

Glossario

Aferesi

L'aferesi è una procedura utilizzata per rimuovere un tipo specifico di cellula ematica o di agenti patogeni dal sangue o dal plasma.

Anemia

Per anemia si intende una diminuzione dei globuli rossi e dell'emoglobina.

Antigene

Gli antigeni sono proteine che l'organismo riconosce come estranee e in risposta alle quali produce anticorpi. Contrariamente a quanto potrebbe suggerire il termine, non si tratta, quindi, di geni.

Aplasia

delle cellule B Diminuzione dei globuli bianchi che espone l'organismo al rischio di infezioni.

Chemioterapia

linfo-depletiva Tipologia di chemioterapia che riduce la quantità di gruppi specifici di linfociti.

Cellule T

noti anche come linfociti T, sono cellule di difesa del sistema immunitario, soprattutto per la difesa contro le infezioni virali e fungine

Citochine

Le citochine sono molecole proteiche (proteine) che hanno un ruolo importante nella coordinazione della risposta immunitaria.

Immunoterapia

Terapia che stimola la risposta del sistema immunitario a una malattia, consentendo agli anticorpi di riconoscere, attaccare e distruggere le cellule tumorali.

Leucaferesi

Procedura tramite la quale le cellule staminali emopoietiche vengono prelevate direttamente dal sangue.

Macrofagi

Appartengono al sistema dei fagociti, un tipo di globuli bianchi (leucociti). Sono un'importante componente del sistema immunitario, fondamentale nella lotta contro le infezioni.

Neurotossicità

Tipo di tossicità dovuto a una sostanza organica, chimica o fisica in grado di pregiudicare la struttura o la funzione del sistema nervoso centrale e/o periferico.

Neutropenia febbrile

La neutropenia febbrile (NF) è caratterizzata da una diminuzione dei granulociti neutrofili nel sangue accompagnata da febbre $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$.

Recettore dell'antigene chimerico (CAR)

I CAR sono recettori cellulari sintetizzati in laboratorio che consentono alle cellule T di riconoscere e attaccare direttamente le cellule tumorali.

Recettore

Punto di attacco sulla superficie cellulare. A titolo esplicativo, il suo funzionamento viene spesso paragonato a quello di chiave (ligando) e serratura (recettore): la reazione avviene soltanto se entrambi combaciano.

Sindrome da attivazione macrofagica

Rara infezione del sistema immunitario, potenzialmente letale, che può provocare una sindrome da disfunzione multiorgano.

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

(Cytokine release syndrome) indica una reazione avversa associata all'infusione (solitamente dovuta all'eliminazione massiva delle cellule tumorali) e rappresenta un'emergenza oncologica.

Terapia ponte

Chemioterapia a basse dosi finalizzata a evitare la crescita del tumore e tenere sotto controllo la malattia in vista dell'infusione di cellule CAR-T.

Trapianto di cellule staminali autologhe

Procedura che utilizza le cellule staminali emopoietiche del paziente stesso (cellule che danno origine a tutte le cellule del sangue). Dopo avere raccolto una quantità sufficiente di cellule staminali tramite leucaferesi, il paziente riceve una chemioterapia ad alte dosi per eliminare le cellule tumorali e le restanti cellule emopoietiche. Infine, le cellule staminali prelevate in precedenza vengono reinfuse nel paziente.

Trapianto di cellule staminali emopoietiche

Procedura tramite la quale una persona riceve cellule staminali emopoietiche (cellule dalle quali hanno origine tutte le cellule del sangue) da un donatore geneticamente simile ma non identico.

Trombocitopenia

Indica la carenza di piastrine nel sangue. Può causare sanguinamenti improvvisi.

Esclusione di responsabilità

Lymphome.ch si prefigge di diffondere le principali notizie collegate al linfoma. Nonostante Lymphome.ch abbia compiuto tutti gli sforzi necessari a garantirne la correttezza, le informazioni contenute nella presente pubblicazione provengono da diverse fonti. Lymphome.ch non si assume alcuna responsabilità in relazione alla loro esattezza e attualità.

Le pubblicazioni di Lymphome.ch non vanno utilizzate come strumento di autodiagnosi o automedicazione, né considerate sostitutive del parere clinico del medico. In caso di dubbi circa le informazioni contenute nella presente pubblicazione, si prega di consultare il proprio medico curante. Se si sospetta di avere un linfoma, rivolgersi subito a un medico specialista.

Editore

Lymphome.ch Patientennetz Schweiz
Weidenweg 39, CH - 4147 Aesch BL
Telefono: + 41 (0)61 421 09 27
E-Mail: info@lymphome.ch
Home: www.lymphome.ch

1ª edizione, Giugno 2020

Nota sul genere grammaticale

Per ragioni di leggibilità si rinuncia al duplice utilizzo della forma maschile e femminile. La forma maschile si riferisce, quindi, a entrambi i generi. Tuttavia, questa scelta non implica alcuna discriminazione nei confronti del pubblico femminile e va intesa come una semplificazione linguistica neutra dal punto di vista del genere.

Conto per donazioni

Raiffeisenbank Aesch-Pfeffingen,
4147 Aesch BL
Lymphome.ch, CH 4147 Aesch BL
BLZ: 80779 - Swift / BIC: RAIFCH22779
IBAN: CH13 8077 9000 0048 6431 8

Grafica

Christine Goetti, Therwil
E-Mail: christine.goetti@sunrise.ch

