

## ย่อวารสาร

# Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia

S.L. Maude, T.W. Laetsch, J. Buechner, S. Rives, M. Boyer, H. Bittencourt, P. Bader, M.R. Verneris, H.E. Stefanski, G.D. Myers, M. Qayed, B. De Moerloose, H. Hiramatsu, K. Schlis, K.L. Davis, P.L. Martin, E.R. Nemecek, G.A. Yanik, C. Peters, A. Baruchel, N. Boissel, F. Mechinaud, A. Balduzzi, J. Krueger, C.H. June, B.L. Levine, P. Wood, T. Taran, M. Leung, K.T. Mueller, Y. Zhang, K. Sen, D. Lebowitz, M.A. Pulsipher, and S.A. Grupp

The Departments of Pediatrics (S.L.M., S.A.G.) and Pathology and Laboratory Medicine (C.H.J., B.L.L.), Perelman School of Medicine, and Abramson Cancer Center (C.H.J., B.L.L.), University of Pennsylvania, and the Division of Oncology, Center for Childhood Cancer Research and Cancer Immunotherapy Program, Children's Hospital of Philadelphia (S.L.M., S.A.G.) - all in Philadelphia; the Department of Pediatrics and Harold C. Simmons Comprehensive Cancer Center, University of Texas Southwestern Medical Center, and the Pauline Allen Gill Center for Cancer and Blood Disorders, Children's Health, Dallas (T.W.L.); the Department of Pediatric Hematology and Oncology, Oslo University Hospital, Oslo (J.B.); the Department of Pediatric Hematology and Oncology, Hospital Sant Joan de Deu Barcelona, Barcelona (S.R.); the Department of Pediatrics and Internal Medicine, University of Utah, Salt Lake City (M.B.); the Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Montreal, and the Hematology Oncology Division and Charles-Bruneau Cancer Center, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine Research Center, Montreal (H.B.), and the Division of Haematology/Oncology/Bone Marrow Transplantation, Hospital for Sick Children, Toronto (J.K.) - all in Canada; the Division of Stem Cell Transplantation and Immunology, Hospital for Children and Adolescents, University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany (P.B.); the Division of Pediatric Blood and Marrow Transplant, University of Minnesota, Minneapolis (M.R.V., H.E.S.); Children's Mercy Hospital and Clinics, Kansas City, MO (G.D.M.); Aflac Cancer and Blood Disorders Center, Emory University, Atlanta (M.Q.); the Department of Pediatric Hematology-Oncology and Stem Cell Transplantation, Ghent University Hospital, and the Cancer Research Institute Ghent (CRIG), Ghent, Belgium (B.D.M.); the Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine Kyoto University, Kyoto, Japan (H.H.); the Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Stanford (K. Schlis, K.L.D.), and the Division of Hematology, Oncology, Blood and Marrow Transplant, Children's Hospital Los Angeles, USC Keck School of Medicine, Los Angeles (M.A.P.) - all in California; the Division of Pediatric Blood and Marrow Transplant, Duke University Medical Center, Durham, NC (P.L.M.); Oregon Health and Science University, Portland (E.R.N.); C.S. Mott Children's Hospital, Ann Arbor, MI (G.A.Y.); the Stem Cell Transplantation Unit, St. Anna Children's Hospital, Vienna (C.P.); University Hospital Robert Debré and University Paris Diderot (A. Baruchel), and Saint-Louis Hospital and University Paris Diderot (N.B.), Paris; the Royal Children's Hospital, Melbourne, VIC, Australia (F.M.); Clinica Pediatrica Università degli Studi di Milano Bicocca, Monza, Italy (A. Balduzzi); and Novartis Pharmaceuticals (P.W., T.T., M.L., Y.Z., K. Sen, D.L.) and Novartis Institutes for Biomedical Research (K.T.M.). N ENGL J MED. 2018;378;5:439-48.

**ความเป็นมา** ยา Tisagenlecleucel (ชื่อเดิม CTL019) เป็นเซลล์ภูมิคุ้มกันมีชีวิตชนิดทีเซลล์ (T cell) ที่สามารถจดจำและจับได้กับแอนติเจนที่จำเพาะ นำมาทำพันธุวิศวกรรมดัดแปลงในห้องแล็บก่อนที่จะฉีดกลับไปในร่างกายของผู้ป่วย โดยดัดแปลงการแสดงออกโปรตีนบนตัวรับแบบผสมที่เรียกว่า chimeric antigen receptor T cells หรือย่อว่า CAR T cells ใช้รักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันชนิดบีเซลล์ (B-cell ALL) สามารถจับจำเพาะได้กับโปรตีนชนิด CD19 ซึ่ง CD19 เป็นโปรตีนที่พบได้บน B cell ทั้งที่เป็นมะเร็ง และ B cell ปกติ เรียกว่า CD19-CAR T cells จากนั้นทำการเพิ่มจำนวนให้เพียงพอเพื่อนำกลับไปใช้เป็นยาให้กับผู้ป่วยที่ต่อการรักษา (refractory) ด้วยวิธีมาตรฐาน หรือกลับมาเป็นมะเร็งซ้ำ (relapse) CAR T cells ปัจจุบันเป็นยาชนิดแรกที่ใช้รักษา acute lymphoblastic leukemia (ALL) ซึ่งเป็นโรคที่พบมากในเด็ก และเป็นยาที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหาร

และยาของสหรัฐอเมริกา (FDA) จากผลการศึกษาในเฟสแรกของโรงพยาบาลเด็ก (Children's Hospital) ในเมืองฟิลาเดลเฟียและมหาวิทยาลัยในรัฐเพนซิลเวเนีย พบว่าหลังการใช้ยาเม็ดโรดสงบ (complete remission) 93% และพบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการกระตุ้นฤทธิ์ของเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันทำให้มีการหลั่งสารอักเสบชนิดต่างๆ ปริมาณมาก (cytokine release syndrome) 88% ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ด้วย Tocilizumab ซึ่งเป็นตัวบล็อกโปรตีนตัวรับของ interleukin-6 สำหรับการควบคุมโรคในระยะยาวที่ได้รับการรักษาด้วยยา Tisagenlecleucel ขณะนี้อยู่ระหว่างการเฝ้าสังเกตการณ์จนกระทั่งถึงเวลา 4 ปี การศึกษาในเฟสสองนั้นกระทำโดยการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่มีอาการ refractory หรือ relapse ของ B cell ALL และได้รับการรักษาด้วยยา Tisagenlecleucel จากข้อมูลศูนย์วิจัย 25 แห่ง ใน 11 ประเทศทั่วโลก มีรายงานผลลัพธ์และความปลอดภัยจากการ

เกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้วยภาวะ cytokine release syndrome หลังการใช้ยา Tisagenlecleucel ในผู้ป่วย 75 ราย ที่มีการติดตามอาการอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือน

**วัตถุประสงค์** เพื่อติดตามผลลัพธ์และความปลอดภัยจากการรักษาด้วยยา Tisagenlecleucel

**วิธีการศึกษา** เก็บข้อมูลผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยวัยรุ่นที่เป็นโรค CD19 relapsed หรือ refractory B cell ALL หลังการใช้ยา Tisagenlecleucel ในระยะเฟสสองจากศูนย์วิจัย 25 แห่งทั่วโลก นำผลลัพธ์ที่เป็นผลรวมของอัตราโรคสงบ (the overall remission rate) ภายในระยะเวลา 3 เดือนมาวิเคราะห์ผล

**ผลการศึกษา** จากการประเมินประสิทธิภาพและวิเคราะห์ข้อมูลในผู้ป่วย 75 รายที่ได้รับการใช้ยา Tisagenlecleucel พบว่าอัตราโรคสงบภายใน 3 เดือน สูงถึง 81% โดยผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาทุกคนไม่มีการพบเซลล์มะเร็งตกค้าง ซึ่งผ่านการตรวจสอบผลด้วย flow cytometry นอกจากนี้ในระยะเวลาภายใน 6 เดือน มีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค คือ 73% (ค่าความเชื่อมั่นที่ 95% อยู่ระหว่าง 60% - 82%) และอัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยคือ 90% (ค่าความเชื่อมั่นที่ 95% อยู่ระหว่าง 81% - 95%)

ในระยะเวลา 12 เดือน มีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค คือ 50% และอัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย คือ 76% การให้ยา Tisagenlecleucel เพียงหนึ่งครั้ง ด้วยสามารถคงสภาพอยู่ในกระแสโลหิตได้นาน 20 เดือน สำหรับอาการที่ไม่พึงประสงค์ระดับ 3 และ 4 จากการใช้ยา Tisagenlecleucel คาดว่าสามารถพบได้ 73% ของจำนวนผู้ป่วย อาการ cytokine release syndrome สามารถเกิดขึ้นได้ 77% ของจำนวนผู้ป่วย และ 48% ของจำนวนผู้ป่วยที่รับยา Tocilizumab สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ทางประสาท (neurologic) โดยปราศจากอาการสมองบวมสามารถบำบัดรักษาอาการได้ 40% ของจำนวนผู้ป่วย

**สรุป** จากการเก็บข้อมูลการศึกษาทั่วโลกจากการรักษา CAR T cells พบว่า การใช้ยา Tisagenlecleucel เพียงครั้งเดียวนั้น เพียงพอต่อการที่จะทำให้โรคสงบในระยะยาวในผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยวัยรุ่นที่มีการ relapse และ refractory ของโรค B-cell ALL ร่วมกับมีอาการที่ไม่พึงประสงค์แบบชั่วคราวจากการใช้ยา

ศรีประไพ ขนุนทอง

ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย