

Statusartikel

Kimærisk antigenreceptor T-cellebehandling til refraktære systemiske autoimmune reumatologiske sygdomme

Mads Lamm Larsen^{1, 2}, Anne Voss³, Christoffer Tandrup Holst Nielsen⁴, Ellen-Margrethe Hauge^{1, 5}, Mikkel Faurschou⁴ & Anne Troldborg^{1, 2, 5}

1) Afdelingen for Led- og Bindevævssygdomme, Aarhus Universitetshospital, 2) Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet, 3) Reumatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 4) Afdeling for Rygkirurgi, Led- og Bindevævssygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 5) Klinisk Institut, Aarhus Universitet

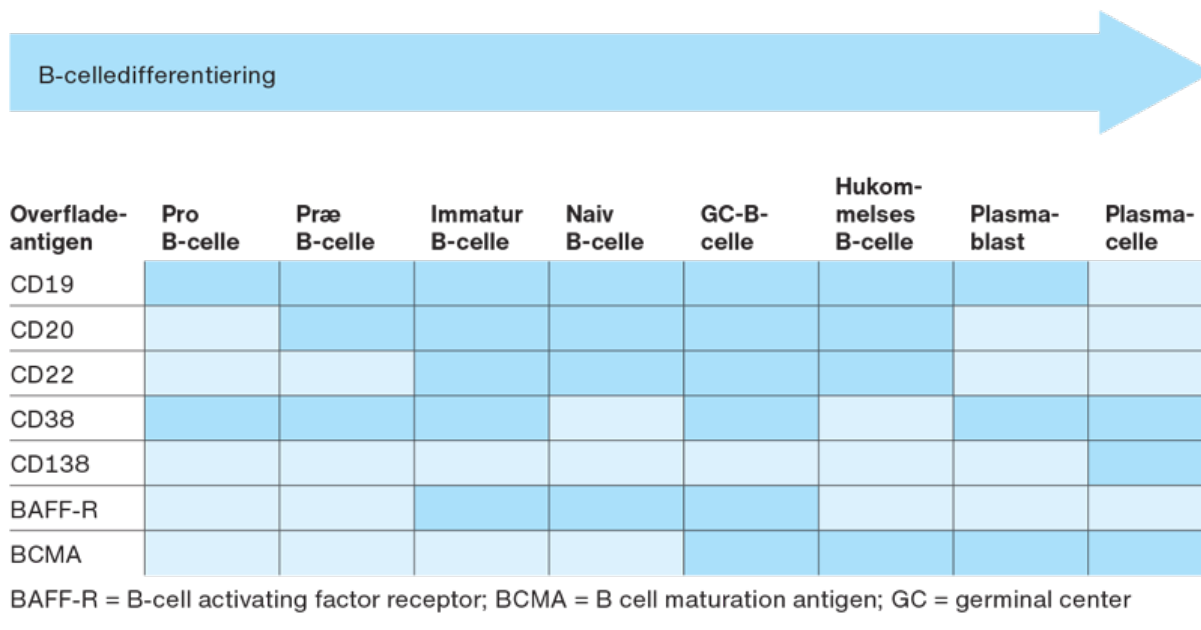
Ugeskr Læger 2024;186:V06240429. doi: 10.61409/V06240429

HOVEDBUDSKABER

- Kimærisk antigenreceptor T-celle (CAR-T)-behandling er en ny behandling til autoimmune reumatologiske sygdomme.
- CAR-T-behandling viser hurtig virkning og få bivirkninger, men er indtil videre kun dokumenteret hos få patienter.
- Behandlingen er foreløbigt kun aktuel for patienter med behandlingsrefraktær sygdom.

Kimærisk antigenreceptor T-celle (CAR-T)-behandling er en cellebaseret immunterapi, som oprindeligt blev udviklet til behandling af hæmatologiske kræftsygdomme [1]. Behandlingen har primært været rettet mod CD19⁺-celler og dermed depletering af B-celler i alle differentieringsstrin (**Figur 1**). Anti-CD19 CAR-T-behandling har også vist effekt ved alvorlige systemiske autoimmune reumatologiske sygdomme (sAuRS) [3]. CAR-T-behandling har vist hurtigere og bedre resultater end monoklonale B-celledepleterende antistofbehandlinger og længerevarende behandlingsfri remission [3]. Evidensen for behandling til sAuRS er fortsat sparsom, og ingen patienter har i Danmark modtaget CAR-T-behandling for reumatologisk sygdom. I det følgende vil vi redegøre for den nuværende viden om CAR-T-behandling ved sAuRS.

FIGUR 1 Skematisk illustration af overfladeantigenekspression under B-celledifferentieringen. Modifieret fra [2].



Baggrund

sAuRS omfatter en heterogen gruppe af sygdomme, herunder bl.a. reumatoid arthritis, systemisk lupus erythematosus (SLE), systemisk sklerodermi (SSc) og idiopatisk inflammatorisk myopati (IIM). Patogenesen ved sygdommene er kendetegnet ved et brud på immunologisk tolerance, der fører til dannelsen af autoreaktive T- og B-celler samt autoantistoffer, som kan udløse organskade [4].

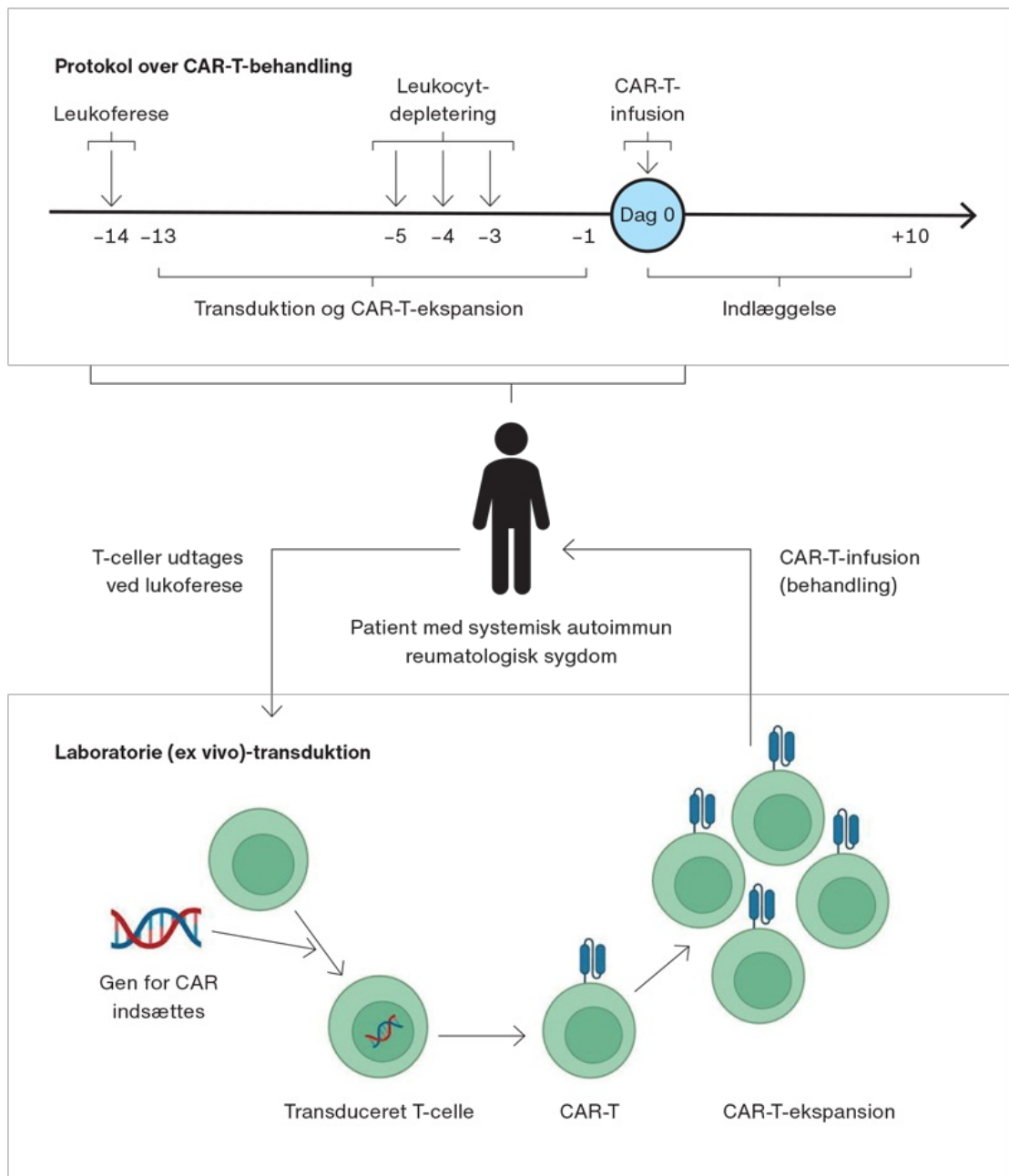
Til behandling af sAuRS bruges typisk forskellige disease modifying antirheumatic drugs (DMARD). På trods af at T-celler også spiller en afgørende patologisk rolle i autoimmune sygdomme [2], har der primært været fokus på udviklingen af antistofbehandlinger målrettet B-celledepletering (Figur 1) på samme måde som anti-CD19 CAR-T-behandling. Det mest anvendte B-celledepleterende antistof i reumatologien er anti-CD20 (rituximab) [2]. En anden behandling er belimumab, brugt til SLE, rettet mod B-cell activating factor receptor. Monoklonale antistoffer mod CD19 og CD38 kendes fra andre specialer, men er ikke godkendt inden for reumatologi.

Hvad er kimærisk antigenreceptor T-cellebehandling?

CAR-T-behandling fremstilles ved i T-lymfocytter genetisk at indsætte et receptorprotein, som er designet til at binde sig til specifikke celleoverfladeantigener. Kimærisk refererer til de forskellige CAR-komponenters oprindelse: 1) et ekstracellulært domæne, der binder til målcellen, 2) et transmembrant domæne og 3) intracellulære domæner, der styrer T-celleaktivering [5]. Metoderne bag fremstilling af CAR-T-behandling er i en hastig udvikling for tiden, hvor der er fokus på at forbedre effektivitet, sikkerhed og tilgængelighed [5]. Autolog og allogene CAR-T er overordnet to forskellige metoder til produktion af CAR-T-behandling. Autolog CAR-T-behandling (Figur 2), som indtil nu er den bedst undersøgte i reumatologien, foregår ved, at leukocytter udtages fra patienternes blod ved leukoferease. T-celler isoleres og transduceres med en lentiviral vektor, der indeholder *CAR*, hvorefter cellerne formerer sig ex vivo og tilbageføres til patienten via infusion. Ved allogene behandling bruges donorceller i stedet for patientens egne celler. Risikoen for immunreaktion fra donorceller reduceres ved

at fjerne immunogene overfladeproteiner som humant leukocytantigen, major histokompatibilitetskompleks og T-cellereceptor alfa-konstant [6]. Cellesortering efter ex vivo-ekspansion fjerner CD3⁺-celler for at undgå graft versus host-sygdom fra allogene T-celler [6]. En stor fordel ved allogen produktion er, at CAR-T-behandling potentielt kan være en »lagervare« ligesom andre lægemidler [6].

FIGUR 2 Illustration af protokol og produktion af autolog kimærisk antigenreceptor T-celle (CAR-T)-behandlingen [3]. Created with BioRender.com



Forud for infusion af CAR-T-behandlingen gives præmedicin (lymfocytdeleterende behandling), der har til formål at reducere antallet af patientens tilbageværende lymfocytter [3], så behandlingen bedre kan ekspandere og overleve i vævene [7]. Under ideelle omstændigheder kan CAR-T-behandlingen overleve mange år efter infusion [5].

De fleste CAR-T-behandlinger har CD19 som mål, men de kan i teorien målrettes ethvert overfladeantigen. Ved refraktære og recidiverende hæmatologiske kræftsygdomme er anti-CD19 CAR-T overlegen i forhold til standardbehandlinger og kan give op til ti års remission [5].

Kimærisk antigenreceptor T-cellebehandling i reumatologien

Dyreforsøg viser, at anti-CD19 CAR-T-behandling kan eliminere B-celleautoimmunitet og organinflammation i SLE i musemodeller [8]. Dette har ført til forsøg med CAR-T-behandling på behandlingsresistente patienter med sAuRS.

Tabel 1 giver et overblik over de patienter, som indtil nu (juli 2024) har modtaget CAR-T-behandling. Der er medtaget videnskabelige artikler samt abstracts fra reumatologiske konferencer. I alt har 72 patienter modtaget CAR-T-behandling. Der foreligger endnu ikke data fra randomiserede kliniske forsøg med CAR-T-behandling ved systemiske autoimmune reumatologiske sygdomme.

TABEL 1 Overblik over patienter med systemiske autoimmune reumatologiske sygdomme, som har modtaget kimærisk antigenreceptor T-cellebehandling på reumatologisk indikation.

Studietype	Land, reference	n	Antigen	Dosis, celler/kg (andel)	Køn (%)	Alder, år, median (IQR)	Autoimmun organpåvirkning (%)	Bivirkninger* (%)	Follow-up-periode, mdr., median (IQR)	Status: autoantistof ^b og sygdomsaktivitet ^c	
										før CAR-T	efter CAR-T ^b ved followup
<i>Systemisk lupus erythematosus</i>											
Kasuistik	Tyskland [3, 13]	9	CD19	1 × 10 ⁶	K (89)	23 (20-33)	Nyre/LN (100) Lunge/hjerte (50) Hud (78) Led (56)	CRS-1 (67) IVIG (22) Infektion (11)	15 (13-21)	dsDNA-positiv (89%) Smiths-positiv (11%) SLEDAI (median = 12)	dsDNA-positiv (0%) Smiths-positiv (0%) SLEDAI (median = 0)
	Kina [14]	1	CD19	0,5 × 10 ⁶	K	28	ITP Nyre/LN Led	CRS-1	6	GP1Ib/IIIA-positiv SSA-positiv Trombocytaltal < 10 × 10 ⁹ /mm ³	GP1Ib/IIIA-negativ SSA-positiv Trombocytaltal 110 × 10 ⁹ /mm ³
Klinisk studie	Kina [9]	11	BCMA + CD19	3 × 10 ⁶	K (73)	29 (22-34)	Nyre/LN (100) Lunger/hjerte (18) Hud (27) Knoglemarv (27)	CRS-1 (90) IVIG (82) Infektion (27)	6 (6-12)	dsDNA-positiv (55%) SSA-positiv (18%) U1RNP-positiv (18%) SLEDAI (median = 10)	dsDNA-positiv (0%) SSA-positiv (0%) U1RNP-positiv (0%) SLEDAI (median = 0)
Udelukkende publiceret i konference-abstract	Kina [15]	12	BCMA + CD19	1-2 × 10 ⁶	-	-	-	CRS-1 (100) Infektion (33)	4 (2-18)	SLEDAI (mean = 18)	SLEDAI (mean = 2)
	Spanien [16, 17]	6	CD19	1,5 × 10 ⁶	K (67)	48 (43-49)	Nyre/LN (67) Lunge/hjerte (33)	CRS-1 (17) CRS-2 (83) Infektion (17)	2 (0-5)	dsDNA-positiv (100%) SLEDAI (median = 15)	dsDNA-positiv (75%) SLEDAI (median = 3)
	Tyskland [11]	5	CD19	1 × 10 ⁶	K (100)	33f (-)	-	CRS-1 (80) Infektion (20)	2,4' (-)	Aktiv sygdom med organpåvirkning	Data på 3/5 patienter: DORIS-remission 100%
	Kina [18]	3	CD19	25 × 10 ⁶ (samlet dosis)	K (100)	29 (25-32)	Nyre/LN (100) Hud (100) Knoglemarv (67)	CRS-1 (33) CRS-2 (33) Infektion (33)	4	dsDNA-positiv (67%) Smiths-positiv (33%) SLEDAI (median = 9)	dsDNA-positiv (0%) Smiths-positiv (0%) SLEDAI (median = 0)
	USA [19]	2	CD19	0,5 × 10 ⁸ (samlet dosis)	K (100)	23 (21-26)	Nyre/LN (100)	CRS-1 (100)	2 (2-3)	dsDNA-positiv (100%) SLEDAI (median = 16)	dsDNA-positiv (100%) SLEDAI (median = 0)
	Italien [20]	1	CD19	1 × 10 ⁶	K	15	Nyre/LN, hud, knoglemarv, lunge, hjerte	CRS-1 (100)	2	dsDNA-positiv SLEDAI: 22	dsDNA-positiv SLEDAI: 2
<i>Systemisk sklerodermi</i>											
Kasuistik	Tyskland [3, 21]	5	CD19	1 × 10 ⁶ (80%) 5 × 10 ⁶ (20%)	K (60)	38 (37-47)	Lunge (100) Hud (100) Hjerte (60) Led (60)	CRS-1 (80)	10 (7-13)	Sci-70-positiv (80%) EUSTAR-AI (5,7)	Sci-70-positiv (60%) EUSTAR-AI (2)
	Kina [6]	2	CD19 (allogen)	1 × 10 ⁶	M (100)	51 (48-53)	Hud (100) Lunge (100) Hjerte (100)	Ingen	6	Sci-70-positiv (100%) FVC (median 61%) CRISS (-)	Sci-70-positiv (50%) FVC (median 63%) CRISS (median 1,0)
Udelukkende publiceret i konference-abstract	Tyskland [10, 11]	5	CD19	1 × 10 ⁶	K (6)	48 (33-48)	Lunge (67)	CRS-1 (40) CRS-2 (20)	2,4 (0-2,4)	Sci-70-positiv (40%) DLCO (3/5 patienter: median 28%)	Data på 2/5 patienter: Ingen forværring i lungefunktion eller DLCO forbedret fra 28 til 48%
	Kina [22]	3	CD19	-	-	-	Lunge (33)	-	1 (1-5)	-	-
<i>Idiopatisk inflammatorisk myopati</i>											
Kasuistik	Tyskland [3, 12]	4	CD19	1-2 × 10 ⁶	K (25)	42 (41-42)	Lunge (100) Muskel (100) Led (25) Hud (25)	CRS-1 (75) CRS-2 (25) ICANS-1 (25)	13 (7-18)	Jo1-positiv (50%) PL-7-positiv (25%) Sci-70-positiv (25%) MMT-8 (mean = 113)	Jo1-positiv (25%) PL-7-positiv (25%) Sci-70-positiv (0%) MMT-8 (mean = 150)*
	Kina [23]	1	BCMA + CD19	0,93 × 10 ⁶	M	25	Muskel	CRS-1	18	SRP-positiv SSA-positiv MMT-8: 96	SRP-negativ SSA-negativ MMT-8: 137
Klinisk studie	Kina [6]	1	CD19 (allogen)	1 × 10 ⁶	K	42	Muskel	Ingen	6	SRP-positiv MMT-8: 75	SRP-negativ MMT-8: 143
Udelukkende publiceret i konference-abstract	Tyskland [11]	1	CD19	1 × 10 ⁶	M	33' (-)	-	CRS-1 Infektion	2,4' (-)	Aktiv sygdom med organpåvirkning	Opråbet moderate/major respons: IIM

ACR = American College of Rheumatology; ACR-CRISS = American College of Rheumatology Composite Response Index in Systemic Sclerosis; AZT = azathioprin; BCMA = B-cellemodningsantigen; CAR-T = kimærisk antigenreceptor T-celle; CRS = cytokinfrivagelse syndrom; DLCO = lungediffusionskapacitet for carbonoxid; DORIS = Definitions of Remission in SLE; dsDNA = anti-dobbeltstrengt DNA-antistof; EULAR = European Alliance of Associations for Rheumatology; EUSTAR-AI = European Scleroderma Trials and Research Group Activity Index; FVC = forceret lungevitalkapacitet; GP1Ib/IIIA = anti-trombocytmembran glykoprotein IIb/IIIa-antistof; ICANS = neurotoksicitet; IIM = idiopatisk inflammatorisk myopati; IQR = interquartile range; ITP = primær immunitrombocytopeni; IVIG = intravenøs immunoglobulin substitution; Jo-1 = anti-Jo-1-antistof; K = kvinde; LN = lupus nephritis; M = mand; MMF = mycophenolatmofetil; MMT = Manual Muscle Test; PL-7 = anti-PL-7-antistof; Sci-70 = anti-topoisomerase I-antistof; SLE = systemisk lupus erythematosus; SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; Smiths = anti-Smiths-antistof; SRP = anti-signal recognition particle-antistof; SSA = anti-Sjögrens syndrom-relateret antistof; SSC = systemisk sklerodermi; U1RNP = anti-U1-ribonukleoprotein-antistof.

a) Dokumenteret CRS grad 1-3, ICANS, indlæggelseskrævende infektioner eller andre serious adverse events; evt. behandling for hypogammaglobulinæmi er angivet; forbigående, ikkebehandlingsskrævende knoglemarvstoksicitet er ikke medtaget; alle dokumenterede bivirkninger førte til resolution uden sequelae.

b) Udvalgte rapporterede autoantistoffer.

c) Sygdomsaktivitet målt med SLEDAI (0-105, høj score indikerer høj sygdomsaktivitet), MMT-8 (0-150, 150 = normal muskelstyrke), EUSTAR-AI (0-10, høj score indikerer høj sygdomsaktivitet), DORIS (trombocytaltal), ACR/EULAR (responskriterier for IIM: ingen, minimal, moderat eller major respons), ACR-CRISS-score (0-1, hvor score < 0,6 indikerer ingen forbedring), FVC eller DLCO.

d) Effekt: alle patienter beskrevet i medicinfri sygdomsremission ved followuptidspunktet med mindre andet angivet.

e) 1 patient fik genoptaget AZT og MMF efter dag 28 fra CAR-T-behandling.

f) Samlet data for alle patienter inkluderet i abstractet: 5 SLE, 2 SSC og 1 IIM.

I Tabel 1 har 48 af patienterne fået anti-CD19 CAR-T-behandling, mens de resterende 24 er behandlet med en såkaldt dobbelt CAR, rettet mod både B-cellemodningsantigen (BCMA) og CD19 (anti-BCMA/CD19 CAR-T). Autolog CAR-T-produktion (Figur 2) blev anvendt hos 69 patienter, mens tre patienter fik CAR-T-behandling ved allogen produktion [6]. Hovedparten af patienterne havde SLE (50 patienter), mens 15 havde SSc og syv havde IIM.

Anti-CD19 CAR-T-behandling mod svær refraktær SLE blev første gang rapporteret i august 2021 [24]. En bemærkelsesværdig hurtig klinisk og serologisk remission blev observeret ved followup efter 44 dage. Sygdomsaktivitetsscoren SLE disease activity index (SLEDAI) faldt fra 16 til 0. Samtidig faldt niveauet af

antidobbeltstrengede DNA-autoantistoffer (dsDNA) fra > 5.000 U/ml til < 4 U/ml. I februar 2024 blev den seneste opfølgning af patienten publiceret sammen med syv andre patienter med SLE, der også havde fået behandlingen [3]. Alle patienter var i medicinfri remission ved followup (den længste opfølgningstid var 2,4 år). Median-SLEDAI faldt fra 12 til 0, og alle målte autoantistoffer blev negative. En lignende effekt er publiceret i et klinisk studie, hvor 11 patienter blev behandlet med anti-BMCA/CD19 CAR-T på SLE-indikation [9]. Alle patienter var i medicinfri remission ved followup (op til et år). Median-SLEDAI faldt fra 10 til 0, og alle målte autoantistoffer blev negative. Undersøgelser på IIM og SSc har også vist positive resultater [3, 6, 10, 11]. Vedvarende medicinfri lav sygdomsaktivitet (målt ved European Scleroderma Trials and Research Group Activity Index eller Manual Muscle Test-8) blev opnået hos patienterne ved followup (op til halvandet år). Flere patienter havde svær nedsat lungefunktion (diffusionskapacitet for karbonmonoxid (DLCO) ned til 24%) før behandling, og oplevede stationær eller forbedret lungefunktion ved opfølgning (DLCO-forbedring op til 22 procentpoint). Målingen af flere SSc- og IIM-specifikke autoantistoffer var dog fortsat positive ved follow-up (Tabel 1). Én patient med SSc fik genoptaget sin immundæmpende behandling på dag 28 efter indgift af CAR-T [12]. Det fremgår af kasuistikken, at man før CAR-T behandlingen havde besluttet dette, men ikke på hvilket grundlag.

CAR-T-behandlingen medførte ingen svære tilfælde af cytokin-frigivelsessyndrom (CRS) eller neurotoksicitet (ICANS), som er frygtede bivirkninger ved behandling af patienter med hæmatologiske sygdomme [25]. CRS grad 1 og 2 blev rapporteret hos hhv. 68% og 11% af patienterne (Tabel 1). ICANS grad 1 forekom hos én patient med IIM [3]. Alvorlige infektioner blev rapporteret hos 17%, og 15% fik i.v. immunoglobulinsubstitution efter CAR-T-behandling. Vedvarende hypogammaglobulinæmi blev set hos 16 ud af 26 patienter efter 3-6 mdr. i studierne fra Müller *et al* og Wang *et al* [3, 9]. Mild knoglemarvspåvirkning forekom også hyppigt her, men forsvandt inden for 1-6 mdr. [3, 9].

Protokollerne for autolog CAR-T-behandling hos patienter med reumatologiske sygdomme er stort set identiske i den publicerede litteratur og bedst beskrevet af Müller *et al* [3]. Figur 2 viser en tidslinje for forberedelse og behandling med CAR-T baseret på protokollen. Præmedicin blev givet mellem dag -5 og dag -3. Denne består i én dosis cyclophosphamid $0,5-1$ g/m² og tre doser fludarabinphosphat ($25-30$ mg/m²). Patienterne forblev indlagt til observation i min. ti dage efter CAR-T-behandlingen. I studiet fra Wang *et al* bestod præmedicin alene af en dosis cyclophosphamid $0,5-1$ g/m² [9].

Diskussion

Den forelæggende litteratur om CAR-T-behandling til sAuRS indikerer en høj terapeutisk effekt af behandlingen. Effekten indtræder efter få måneder og persisterer op til 2,4 år uden brug af anden immundæmpende behandling, hvilket normalt sjældent ses i disse patientgrupper.

Monoklonal antistofbehandling er almindelig i reumatologien, da den er tilgængelig og prisvenlig og har en veletableret sikkerhedsprofil [26]. Effekten af anti-CD19-monoklonalt antistof på autoimmune sygdomme er dog ikke velbelyst. CD19 som mål er teoretisk mere effektiv end CD20 til B-celledepletion, da det udtrykkes på flere stadier af B-celleudviklingen (Figur 1). Obexelimab, et fuldt humant anti-CD19 monoklonalt antistof, blev undersøgt hos patienter med SLE, men opnåede ikke det primære endepunkt i et nyligt fase II-studie [27].

Flere studier er nødvendige for at afdække potentialet af anti-CD19-antistoffer. Det er muligt, at CAR-T-behandling har bedre effekt end de monoklonale antistoffer, da det modsat antistofferne kan ekspandere og overleve i lymfoidt væv [28].

Alle patienter vist i Tabel 1 fik præmedicin før CAR-T-behandling (typisk 1 g cyclophosphamid og 90 mg fludarabinphosphat). Cyclophosphamid er en kendt DMARD-behandling, men ni ud af 15 patienter i studiet af Müller *et al* opnåede ikke længerevarende remission trods tidligere behandling [3]. Der er ingen betydelige

forskelle i langtidseffekterne af CAR-T-behandling hos patienter, der fik kombinationen af cyclophosphamid og fludarabinphosphat [3], sammenholdt med langtiseffekterne hos dem, der kun fik cyclophosphamid [9]. Derfor vurderes det usandsynligt, at effekterne efter CAR-T-behandling (specielt > 6 mdr.) skyldes præmedicin.

Elleve patienter vist i Tabel 1 fik i.v. infusion af immunglobulin (IVIG) for hypogammaglobulinæmi efter CAR-T-behandling. IVIG, som i enkelte tilfælde også bliver brugt som DMARD-behandling ved sAuRS, blev før CAR-T givet til tre ud af 15 patienter i *Müller et al* uden remission [3], hvorfor det er usandsynligt som eneste årsag til de positive effekter af CAR-T. Dog mangler der data om doseringer og varighed af IVIG-behandlingen i studierne. IVIG-behandling rejser også spørgsmålet, om CAR-T kan have forårsaget længerevarende immunparese med hypogammaglobulinæmi. Flere studier og længere opfølgning er nødvendige for at vurdere risikoen og behovet for behandling på lang sigt.

Til enkeltstående behandlingsrefraktære reumatologiske sygdomsforløb, især ved SSC, har hæmatopoetisk stamcelletransplantation været en sidste udvej, når immundæmpende midler ikke var tilstrækkelige [29]. Stamcelletransplantation medfører ofte betydelig toksicitet og risiko for morbiditet og mortalitet, herunder graft versus host-sygdom [29]. Baseret på den nuværende viden ser CAR-T-behandling og bivirkningsprofilen mere skånsom ud end stamcelletransplantation. Ud over risikoen for knoglemarvspåvirkning, hypogammaglobulinæmi og infektioner er der to potentielt alvorlige bivirkninger forbundet med CAR-T-behandling, nemlig CRS og ICANS [25]. Risikoen herfor ser dog mindre ud ved sAuRS end hos patienter med hæmatologiske sygdomme [25], hvor den lavere mængde CD19⁺-B-celler i autoimmune sygdomme muligvis kan være forklaringen bag [30]. Større studier er nødvendige for endeligt at bekræfte sikkerheden ved CAR-T-behandling ved sAuRS.

Data fremlagt i denne artikel indikerer, at anti-CD19-CAR-T-behandling med fordel kan etableres som behandling til sAuRS. Den foreliggende dokumentation er begrænset til interventionsstudier med få deltagere, mindre caseserier/kasuistikker eller conferenceabstracts. Det mest realistiske scenarie er, at CAR-T-behandlingen indledningsvist etableres som en behandlingsmulighed til få selekterede patienter med svær behandlingsrefraktær sygdom. På sigt vil behandlingen forhåbentlig blive dokumenteret i større randomiserede studier.

Korrespondance *Anne Trolborg*. E-mail: annetrol@rm.dk

Antaget 20. september 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 18. november 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V06240429

doi [10.61409/V06240429](https://doi.org/10.61409/V06240429)

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Chimeric antigen receptor T-cell therapy for refractory systemic autoimmune rheumatological diseases

Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy is emerging as a novel treatment for systemic autoimmune rheumatic diseases. To date, CAR-T therapy in rheumatology has been reported only in case studies and

conference abstracts, but clinical trial results are forthcoming. Current evidence indicates a rapid and highly effective therapeutic response with a favourable side effect profile, suggesting that CD19 CAR-T therapy could be beneficially established for these conditions. Initially, CAR-T therapy appears relevant for a select group of severe, treatment-resistant rheumatic diseases.

REFERENCER

1. Müller K, Ifversen M, Kielsen K et al. Chimeric antigen receptor-T-cellebehandling. Ugeskr Læger. 2019;181:V05190309.
2. Zhang Z, Xu Q, Huang L. B cell depletion therapies in autoimmune diseases: Monoclonal antibodies or chimeric antigen receptor-based therapy?. Front Immunol. 2023;14:1126421. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1126421>
3. Müller F, Taubmann J, Bucci L et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease - a case series with follow-up. N Engl J Med. 2024;390(8):687-700. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308917>
4. Yazdanpanah N, Rezaei N. Chapter 1 - Introduction on autoimmune rheumatic diseases. I: Rezaei N, red. Translational autoimmunity. Academic Press, 2023:1-8. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85831-1.00001-2>
5. Labanieh L, Mackall CL. CAR immune cells: design principles, resistance and the next generation. Nature. 2023;614(7949):635-648. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05707-3>
6. Wang X, Wu X, Tan B et al. Allogeneic CD19-targeted CAR-T therapy in patients with severe myositis and systemic sclerosis. Cell. 2024;187(18):4890-4904.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.06.027>
7. Lickefett B, Chu L, Ortiz-Maldonado V et al. Lymphodepletion – an essential but undervalued part of the chimeric antigen receptor T-cell therapy cycle. Front Immunol. 2023;14:1303935. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1303935>
8. Kansal R, Richardson N, Neeli I et al. Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus. Sci Transl Med. 2019;11(482):eaav1648. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav1648>
9. Wang W, He S, Zhang W et al. BCMA-CD19 compound CAR T cells for systemic lupus erythematosus: a phase 1 open-label clinical trial. Ann Rheum Dis. 2024;83(10):1304-1314. <https://doi.org/10.1136/ard-2024-225785>
10. Henes J, Pecher AC, Hensen L et al. POS0819 Anti-CD19 CAR T cell therapy in systemic sclerosis – experiences from Tuebingen in 3 patients [abstract]. Ann Rheum Dis. 2024;83(Suppl 1):1038. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2024-eular.1746>
11. Schett G, Bohr D, Mueller F et al. POS0030 Safety and preliminary efficacy of cd19 CAR-T cell treatment in rheumatic disease – data from the first part of the phase I/II castle basket study [abstract]. Ann Rheum Dis. 2024;83(Suppl 1):327. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2024-eular.3334>
12. Pecher AC, Hensen L, Klein R et al. CD19-targeting CAR T cells for myositis and interstitial lung disease associated with antisynthetase syndrome. JAMA. 2023;329(24):2154-2162. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.8753>
13. Krickau T, Naumann-Bartsch N, Aigner M et al. CAR T-cell therapy rescues adolescent with rapidly progressive lupus nephritis from haemodialysis. Lancet. 2024;403(10437):1627-1630. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00424-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00424-0)
14. Li M, Zhang Y, Jiang N et al. Anti-CD19 CAR T cells in refractory immune thrombocytopenia of SLE. N Engl J Med. 2024;391(4):376-378. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2403743>
15. Feng J, Hu Y, Chang AH, Huang H. CD19/BCMA CAR-T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus - safety and preliminary efficacy data from a phase I clinical study [abstract]. Blood. 2023;142(Supplement 1):4835. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-186669>
16. Hernández JC, Barba P, Álvaro JMAG et al. LBP1 Interim results of an open-label, multicentre, Phase 1/2 study to assess YTB323 (rapcabtagene autoleucel), a CAR T-cell therapy, for severe refractory systemic lupus erythematosus [abstract]. Lupus Sci Med. 2024;11(Suppl 1):A170. <https://doi.org/10.1136/lupus-2024-el.222>
17. Hernández JC, Barba P, Alberich ML et al. An open-label, multicenter, phase 1/2 study to assess safety, efficacy and cellular kinetics of YTB323, a rapid manufacturing CAR-T cell therapy targeting CD19 on B cells, for severe refractory systemic lupus erythematosus: preliminary results [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2023;75(suppl 9):L13.
18. Hu Y, Heng M, Xie W et al. POS0054 An open-label, single arm, multicenter study to evaluate relmacabtagene autoleucel, the CD-19 directed CAR-T cell therapy, for active systemic lupus erythematosus in CHINA [abstract]. Ann Rheum Dis. 2024;83(Suppl 1):328. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2024-eular.3246>

19. Podoll A, Furie R, Kim F et al. P95 First two US patients with lupus nephritis (LN) treated with anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy: preliminary results from the KYSA-1 phase 1, multicenter study of KYV-101 [poster]. *Lupus Sci Med.* 2024;11(Suppl 1):A109. <https://doi.org/10.1136/lupus-2024-el.149>
20. Marasco E, Bracaglia C, Merli P et al. P101 Anti-CD19 CAR-T cell therapy for refractory childhood-onset systemic lupus erythematosus [poster]. *Lupus Sci Med.* 2024;11(Suppl 1):A113. <https://doi.org/10.1136/lupus-2024-el.155>
21. Merkt W, Freitag M, Claus M, et al. Third-generation CD19.CAR-T cell-containing combination therapy in Scl70+ systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(4):543-546. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-225174>
22. Feng J, Hu Y, Zhang M et al. Safety and efficacy of CD19 CAR-T cells for refractory systemic sclerosis: a phase I clinical trial [abstract]. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):10335-10336. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-169265>
23. Qin C, Dong MH, Zhou LQ et al. Single-cell analysis of refractory anti-SRP necrotizing myopathy treated with anti-BCMA CAR-T cell therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2024;121(6):e2315990121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2315990121>
24. Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2021;385(6):567-569. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2107725>
25. Agner BR, Riley CH, Petersen SL et al. Cytokine release syndrome caused by antineoplastic treatment with CAR-T and T-cell engaging therapies. *Ugeskr Læger.* 2024;186:V08230544. <https://doi.org/10.61409/V08230544>
26. Feldmann M, Maini RN, Soriano ER et al. 25 years of biologic DMARDs in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(12):761-766. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-01036-x>
27. Merrill JT, Guthridge J, Smith M, et al. Obexelimab in systemic lupus erythematosus with exploration of response based on gene pathway co-expression patterns: a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(12):2185-2194. <https://doi.org/10.1002/art.42652>
28. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet.* 2023;402(10416):2034-2044. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01126-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01126-1)
29. Swart JF, Delemarre EM, van Wijk F et al. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(4):244-256. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.7>
30. Baker DJ, June CH. CAR T therapy extends its reach to autoimmune diseases. *Cell.* 2022;185(24):4471-4473. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.10.026>