

ТЕРАПИЯ Т-КЛЕТКАМИ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ. ОБЗОР КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ, ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ В КАЗАХСТАНЕ

Зауатбаева Гульзат^{1*}, Жумабекова Марал¹, Шустов Александр¹ 

¹ Национальный центр биотехнологии, Астана, Казахстан

*Автор-корреспондент: zauatbaeva@biocenter.kz

АННОТАЦИЯ

Терапия с использованием химерного антигенного рецептора (CAR-T) представляет собой метод адоптивной клеточной иммунотерапии и используется в онкогематологии. Данный обзор имеет целью представить последние данные по клинической эффективности CAR-T специалистам здравоохранения, включая экспертов в области регулирования применения лекарственных средств прорывной терапии.

Рассмотрены механизмы действия, представлены зарегистрированные продукты CAR-T, а также обобщены актуальные данные по клинической эффективности. В обзоре описан текущий статус внедрения терапии CAR-T в Казахстане.

Применение терапии CAR-T расширяется во многих странах мира, но этот метод пока не внедрён в клиническую практику в Казахстане.

Ключевые особенности технологии CAR-T: терапевтические препараты изготавливаются индивидуально для каждого пациента и представляют собой генетически модифицированные Т-лимфоциты. В настоящее время CAR-T терапия зарегистрирована и рекомендована для лечения В-клеточных лейкозов, лимфом и множественной миеломы. Данная терапия особенно эффективна у пациентов с рецидивирующими или рефрактерными формами заболевания, не поддающимися стандартному лечению.

Результаты анализа подтверждают высокий потенциал терапии CAR-T для улучшения исходов лечения рефрактерных форм лейкозов и лимфом в онкоцентрах страны.

Ключевые слова: химерный антигенный рецептор, CAR-T терапия, адоптивная клеточная иммунотерапия, Т-клетки, лейкоз, лимфома, миелома, онкотерапия, частота полного ответа.

ВВЕДЕНИЕ

Терапия с использованием химерного антигенного рецептора (CAR-T) - одно из важнейших достижений новейшего времени в лечении гематологических злокачественных новообразований. Метод основан на применении генно-модифицированных Т-лимфоцитов, которые распознают опухолевые клетки с помощью не природного белка - химерного рецептора CAR. Эта технология была признана «Прорывом года» журналом *Science* в 2013 году [1] и одобрена во многих странах (США, ЕС, Китай и др.) для лечения пациентов с рецидивом или резистентностью к стандартной терапии.

CAR-T относится к адоптивной клеточной терапии (ACT) - подходу, при котором иммунные клетки выделяют из организма, обрабатывают *ex vivo* и возвращают пациенту для получения лечебного эффекта. С 2017 по март 2025 года в мире зарегистрировано восемь коммерческих терапевтических клеточных препаратов CAR-T (включая Kymriah, Yescarta, Brexanzi, Abecma, Carvykti и др.). Значительная часть применений делается с использованием незарегистрированных препаратов, что даёт общее число CAR-T процедур существенно выше объёма продаж зарегистрированных препаратов.

Терапевтический клеточный продукт, вводимый пациенту, представляет собой генетически модифицированные Т-лимфоциты, которые производят белок CAR. Производственный процесс начинается с забора лейкоцитов периферической крови у пациента, которому назначена CAR-T терапия. Забор осуществляется методом лейкоцитафереза. Далее с помощью методов разделения разных типов клеток, включая иммуномагнитную сепарацию

(MACS), из лейкоцитарной фракции (лейкафереза) выделяют только Т-лимфоциты. Т-лимфоциты в культуре *ex vivo* инкубируют в среде, пригодной для пролиферации Т-клеток. В среду добавляют цитокин(-ы) (интерлейкин IL-2, либо комбинацию IL-7 и IL-15) для стимуляции пролиферации (размножения) клеток. Следующий технологический этап - генетическая модификация. В настоящее время все зарегистрированные клеточные препараты для CAR-T изготавливаются с применением процедуры, известной как вирусная трансдукция. Трансдукция для доставки в клетки гена CAR предусматривают использование векторов, созданных на основе геномов лентивирусов или ретровирусов. Процесс трансдукции - это заражение Т-лимфоцитов инфекционными частицами, содержащими упакованные лентивирусные или ретровирусные векторы. В результате каскада молекулярных событий происходит интеграция вектора с геном CAR в геном клетки. После такой геномной интеграции ген CAR становится стабильной частью ДНК клетки, и все потомки трансдуцированной клетки при делении унаследуют экспрессию CAR.

Культуру CAR-позитивных клеток выращивают до достижения требуемого количества - как правило, это порядка 10^6 клеток на килограмм массы тела пациента. Полученный клеточный продукт проходит обязательный контроль качества, это проверка на стерильность, определение уровня бактериального эндотоксина, подсчёт содержания CAR+ клеток и других клеточных типов в продукте, доли живых клеток, и иногда - функциональные тесты, которые включают измерение цитотоксической активности CAR+ клеток против клеток-мишеней *in vitro*.

Пока продолжается процесс изготовления CAR-T про-

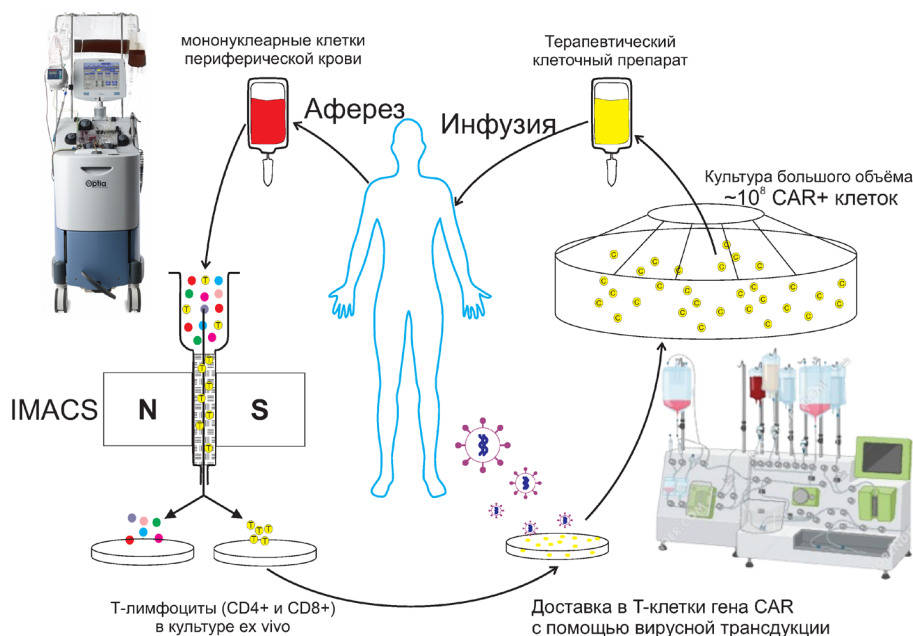


Рисунок 1. Этапы CAR-T терапии: сбор лейкоцитов, выделение Т-клеток, генная модификация с введением гена CAR, размножение клеток и введение пациенту после лимфодеплеции.

дукта, пациент проходит подготовительный этап терапии, ключевым элементом которого является лимфодеплеция. Цель этой процедуры - снизить количество собственных лимфоцитов пациента, что способствует более эффективному приживлению и размножению введенных CAR-T клеток.

Продукт, прошедший контроль качества, вводят пациенту с помощью внутривенной инфузии. Этапы CAR-T терапии показаны на Рисунке 1.

CAR⁺ Т-клетки мигрируют с кровотоком к опухолевым очагам - в костный мозг, лимфоузлы, селезенку и другие органы. После инфузии они быстро пролиферируют, достигая пика численности на 7–14 день. Степень пролиферации связана как с терапевтическим эффектом, так и с риском побочных реакций, таких как цитокиновый шторм (CRS). Активация CAR⁺ Т-клеток запускается при контакте с антигеном; клетки дифференцируются, увеличивается доля эффекторных CAR⁺ CD8⁺ Т-клеток, обладающих цитотоксической активностью. Они распознают антиген-мишень (например, CD19) и уничтожают клетки-мишени, выделяя перфорин и гранзимы.

CAR⁺ CD4⁺ Т-хелперы играют другую роль, стимулируя экспансию CAR-T популяции через секрецию IL-2, IFN- γ , TNF- α и других цитокинов. После завершения действия большинство активированных клеток погибает, однако описаны случаи их персистенции в течение месяцев и даже лет [2–3]. Часть CAR⁺ Т-клеток дифференцируется в долгоживущие клетки памяти (T_{cm} и T_{em}), которые обеспечивают устойчивый иммунный контроль и предотвращают рецидивы. Идея технологии CAR-T была предложена около 30 лет назад [4], но её клиническая эффективность была достигнута лишь после долгих исследований для оптимизации ключевого элемента технологии - молекулярного дизайна химерного антигенного рецептора (CAR).

Терапия CAR-T демонстрирует выдающиеся результаты в лечении гематологических опухолей благодаря со-

четанию нескольких иммунологических факторов. Эти факторы: приемлемая точность нацеливания CAR⁺ клеток на опухолевые мишени, пролиферация CAR⁺ в организме приводит к терапевтически приемлемому соотношению эффектор/мишень, каждая активированная CAR⁺ клетка уничтожает множество клеток-мишеней, а также у пациента формируется иммунологическая память в результате персистенции CAR⁺ клеток памяти, которая способна предотвратить рецидив.

Производство CAR⁺ клеток в культурах *ex vivo* позволяет вводить пациенту значительно большую начальную популяцию лимфоцитов с противоопухолевым действием, по сравнению с популяцией опухолеспецифических клеток, которую иммунная система пациента могла бы выработать сама.

Точность нацеливания используемых в онкогематологии терапий не абсолютная, потому что антигены для нацеливания являются опухолеассоциированными, но не опухолеспецифическими. Побочная цитотоксичность против здоровых клеток, но несущих опухолеассоциированный антиген, называется «on-target, off-tumor» токсичностью. На сегодняшний день для CAR-T наиболее широко используются антигены-мишени CD19 и BCMA. Терапия с анти-CD19 CAR применяется для лечения В-клеточных лейкозов и лимфом, тогда как терапия с анти-BCMA CAR - для множественной миеломы. Поскольку CD19 экспрессируется не только на злокачественных, но и на нормальных В-клетках, анти-CD19 CAR-T вызывает В-клеточную аплазию. BCMA экспрессируется на клетках миеломы и на здоровых плазматических клетках, и так анти-BCMA CAR-T истощает популяцию плазматических клеток. On-target, off-tumor токсичность обеих терапий приводит к тому, что некоторым пациентам требуется заместительная терапия иммуноглобулинами (IVIG), однако со временем выработка собственных антител восстанавливается. Несмотря на on-target, off-tumor токсичность, баланс между эффективностью и рисками складывается в пользу CAR-T

терапии, особенно у пациентов с рецидивирующими или рефрактерными формами гематологических опухолей.

Однако более широкое применение терапии CAR-T сдерживается её высокой ценой, а внедрение в развивающихся странах затруднено сложностью технологии и высокой чувствительностью к деталям процесса. Эффективность терапии CAR-T критически зависит как от технологии производства CAR⁺ клеток (в частности, от конструкции рецептора CAR, что будет рассмотрено в следующем разделе), так и от стратегии подготовки пациента [5-8].

Как устроен и работает рецептор CAR?

Технология CAR-T – это способ перенаправить иммунную систему против клеток, экспрессирующих антиген-мишень. Ключевую роль в этом играет химерный антигенный рецептор (CAR), который функционально замещает природный Т-клеточный рецептор (TCR). В естественных условиях Т-лимфоциты нацеливаются с помощью TCR, структура которого высоко вариабельна благодаря V(D)J-рекомбинации. Теоретическое число вариантов TCR достигает $\sim 10^{15}$, однако функциональный репертуар TCR у человека оценивается в $\sim 10^7$ – 10^8 уникальных специфичностей. Доля опухолеспецифических Т-клеток при естественном развитии опухоли крайне мала (например, для CD8⁺ Т-клеток при меланоме она составляет 0,1–2,5%) [9].

CAR на поверхности генно-модифицированных Т-лимфоцитов направляет множество Т-клеток (типичная доза – 10^6 CAR⁺ клеток на кг веса пациента) на опухолевые мишени. В отличие от TCR, распознавание антигена CAR и активация CAR⁺ клеток не зависят от главного комплекса гистосовместимости (МНС), что важно, так как экспрессия МНС на опухолевых клетках часто снижена. CAR представляет собой химерный белок, включающий фрагменты различных природных белков (Рисунок 2).

Внеклеточный домен (чаще всего одноцепочечный вариабельный фрагмент антитела, scFv) ответственен за распознавание антигена [10-13]. Его avidность и специфичность критически влияют на эффективность и токсичность: недостаточная специфичность вызывает внеопухолевую токсичность («on-target, off-tumor»), а слабая avidность снижает эффекторную активность. Некоторые scFv с высокой avidностью плохо экспрессируются на поверхности Т-клеток, что ограничивает их потенциал [11].

Шарнирный домен (спейсер) обеспечивает пространственную гибкость для взаимодействия с антигеном. Его длина и гибкость зависят от происхождения (например, IgD, CD28, CD8α) и определяют доступность рецептора [12]. Более того, шарнир влияет на цитокиновый профиль и истощение Т-клеток: конструкции со спейсером от CD28 вызывают более высокую продукцию цитокинов и экспрессию маркеров истощения PD-1 и LAG-3 по сравнению со спейсером от CD8α [13].

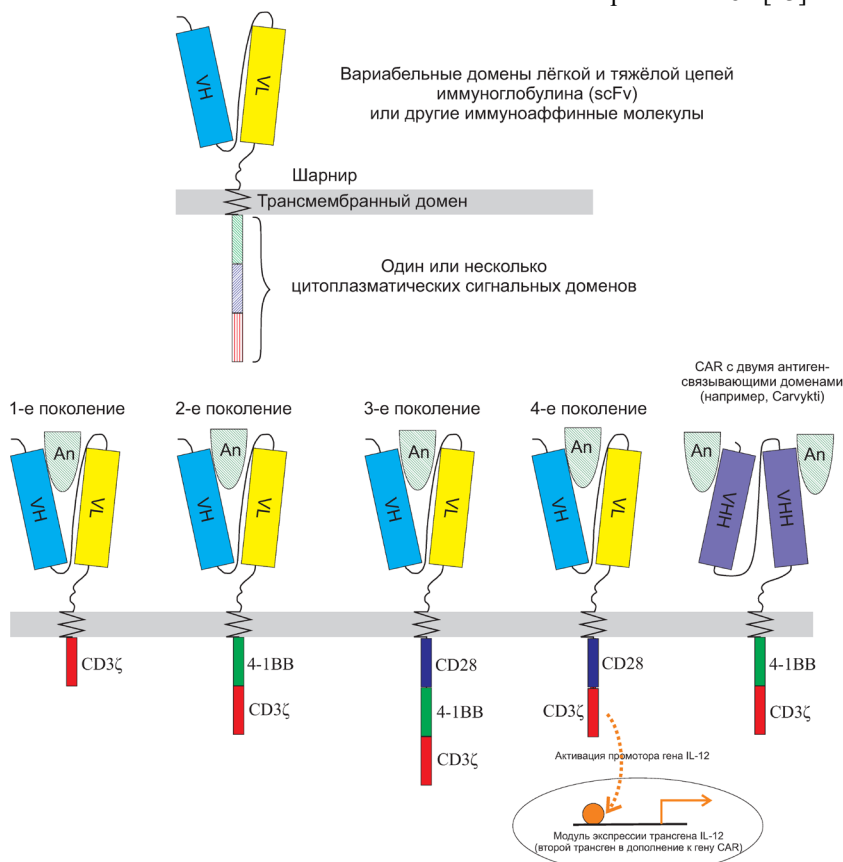


Рисунок 2. Типичная структура и сравнение поколений рецептора CAR. Верхняя панель: типичная организация CAR - внеклеточный антигенсвязывающий домен (чаще scFv), шарнир, трансмембранная и сигнальная внутриклеточная часть (CD3ζ + коstimулирующий домен). Нижняя панель: сравнение CAR разных поколений. Обозначения: VH - вариабельный домен тяжёлой цепи, VL - вариабельный домен лёгкой цепи, VHH - домен антитела, состоящего только из тяжёлой цепи, An - антиген. Пример Carvykti демонстрирует, что внутри одного поколения возможны вариации конструкции рецептора, существенно влияющие на эффективность терапии.

Трансмембранный домен (ТМ) существенно влияет на исходы терапии. Применение ТМ от CD28 увеличивает риск тяжёлых побочных эффектов (CRS, нейротоксичность) и сопровождается ускоренным истощением Т-клеток по сравнению с другими вариантами [14–17].

Эволюция поколений CAR-рецепторов

Первое поколение CAR содержало только внутриклеточный сигнальный домен CD3 ζ («сигнал 1»). Такие CAR-T-клетки демонстрировали ограниченную пролиферацию и короткую персистенцию, что приводило к субоптимальным ответам в ранних испытаниях [10].

Второе поколение CAR, в котором к CD3 ζ добавили один костимулирующий домен (CD28 или 4-1BB), стало прорывом. Дополнительный костимулирующий сигнал («сигнал 2») значительно улучшил пролиферацию, выживаемость и противоопухолевую активность. Именно CAR второго поколения лежат в основе всех зарегистрированных коммерческих препаратов. Выбор костимулирующего домена имеет решающее клиническое значение: CAR-T-клетки с доменом CD28 обеспечивают быструю и мощную активацию, но ограниченную персистенцию, тогда как домен 4-1BB ассоциирован с медленной активацией, но длительным выживанием и формированием Т-клеток памяти [18–21].

Третье поколение включает два костимулирующих домена (CD28 и 4-1BB) в дополнение к CD3 ζ . Ожидалось превосходство, однако клинические испытания не показали убедительного преимущества перед вторым поколением, а в некоторых исследованиях наблюдалась более высокая токсичность. Технические сложности (конститутивная активация, риск истощения) ограничили их применение.

Четвёртое поколение (TRUCKs – T cells Redirected for Universal Cytokine Killing) создано на основе CAR второго поколения с добавлением кассеты экспрессии цитокинов (обычно IL-12), индуцибельно активируемой при связывании CAR с антигеном. Такие CAR-T-клетки способны модулировать иммуносупрессивное микроокружение, однако TRUCKs в основном разрабатываются для солидных опухолей и в гематологии пока не нашли широкого применения.

Пятое поколение CAR интегрирует внутриклеточные домены цитокиновых рецепторов (например, IL-2R β с сигнальным мотивом STAT3/5), позволяя активировать JAK/STAT-пути непосредственно в ответ на распознавание антигена, потенциально усиливая пролиферацию и персистенцию. Однако CAR пятого поколения находятся на ранних стадиях доклинических и клинических исследований.

Таким образом, несмотря на эволюцию CAR-конструкций, все одобренные CAR-T-препараты относятся ко второму поколению. Сочетание костимулирующего домена (CD28 или 4-1BB) с сигнальным доменом CD3 ζ обеспечило оптимальный баланс эффективности, безопасности и предсказуемости исходов.

МЕТОДЫ

Цель обзора – представить заинтересованному читателю способ терапии гематологических опухолей CAR-

Т-клетками, с акцентом на клиническую эффективность и актуальное положение дел с внедрением данной терапии в Казахстане. Поиск статей по клинической эффективности CAR-T при лечении рецидивирующих или рефрактерных форм (r/r) острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, ряда нозологий лимфом у взрослых пациентов и множественной миеломы был проведён в базе данных NCBI PubMed за 2017-2025 гг. Поискковые термины включали: “CAR-T therapy”, “chimeric antigen receptor”, “B-cell malignancies”, “leukemia”, “lymphoma”, “multiple myeloma”, “clinical efficacy”, “complete response rate”, “remission”. Приоритет отдавали статьям, описывающим клинические исходы (частота полного ответа, выживаемость и пр.) при применении зарегистрированных американским или европейским регуляторами (FDA/EMA) CAR-T-продуктов (например, Kymriah, Yescarta). В разделе по внедрению терапии CAR-T в Казахстане описан собственный опыт авторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая эффективность CAR-T. Острый лимфобластный лейкоз

В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (B-ALL) – наиболее распространённая злокачественная гематологическая опухоль детского возраста. Около 60% случаев B-ALL диагностируются у пациентов младше 20 лет, при этом средний возраст на момент постановки диагноза составляет около 15 лет. Среди всех педиатрических лейкозов примерно 85% приходится на B-ALL. Современные схемы комбинированной химиотерапии позволяют достичь длительной ремиссии у 85% детей с диагнозом B-ALL [22]. У 15% пациентов стандартная терапия оказывается неэффективной: в 2–3% случаев диагностируется первичная рефрактерность (отсутствие индукции ремиссии), а у других детей и молодых взрослых развивается рецидив [23–24]. При рецидиве ALL требуются новые схемы химиотерапии или проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), однако возможности лечения ограничены как в рамках одной линии (эффективность лечения снижается при каждой последующей попытке), так и по общему числу линий, которые пациент может получить. Каждая следующая линия лечения становится менее эффективной. После первого рецидива шансы на длительную ремиссию резко падают. После второго рецидива прогноз, как правило, крайне неблагоприятный без использования альтернативных подходов (трансплантации либо CAR-T). Рецидив B-ALL остаётся ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний у детей. Двухлетняя выживаемость после рецидива B-ALL у пациентов, перенесших ТГСК, составляет лишь около 15% [25].

Терапия CAR-T особенно эффективна при лечении B-ALL, и опубликованы мнения о том, что CAR-T стала революцией в лечении рецидивирующего или рефрактерного (r/r) B-ALL [26–28].

В онкогематологии при лейкозах полный ответ (complete response или complete remission, CR) определяется как: морфологически нормальная картина костного мозга или содержание менее 5% бластных клеток, восстановление нормального кроветворения, нормальные пока-

затели периферической крови (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты).

В свою очередь, ответ на лечение без минимальной остаточной болезни (MRD-негативный ответ) или молекулярный CR означает, что опухолевые клетки не выявляются в костном мозге даже с использованием высокочувствительных методов, способных обнаружить не менее одной патологической клетки на 10 000 нормальных.

В исследовании на педиатрических пациентах с B-ALL, 70% достигли морфологического полного ответа (CR), а 60% - молекулярного CR. CAR⁺ клетки сохранялись в периферической циркуляции лишь около двух месяцев, однако ограниченная персистенция компенсировалась быстрым наступлением ремиссии ремиссии [28-29]. В другом исследовании пациенты проходили интенсивную лимфодеплецию с использованием флударабина и циклофосфида, завершённую за неделю до инфузии CAR⁺ клеток. В результате частота достижения морфологического CR составила 90%, а молекулярного CR - 73% [30-31]. Для иллюстрации эффективности CAR-T против B-ALL особенно показателен опыт применения самой широко используемой в мире CAR-T-терапии - Kymriah от компании Novartis. Изначально Kymriah была разработана и одобрена FDA в 2017 г. для лечения r/g B-ALL у детей, подростков и молодых взрослых до 25 лет. Позднее показания были расширены на взрослых пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Однако в лечении лейкозов Kymriah по-прежнему преимущественно применяется у детей и молодых взрослых, что позволило накопить наибольший клинический опыт среди всех CAR-T-препаратов. Опубликованная накопленная статистика относится к 2022 г., и согласно от компании Novartis, терапия Kymriah была применена более чем у 6 900 пациентов по всему миру [32-33]. 82% пациентов достигли полной ремиссии (CR) или ремиссии с неполным восстановлением гемопоэза в течение трёх месяцев после инфузии (95% доверительный интервал: 72–90%) [34]. Данные, опубликованные в 2022 г., показали, что 49% пациентов сохраняли ремиссию в течение медианного периода наблюдения в 5,5 лет после однократной инфузии Kymriah [34]. Учитывая, что терапия применялась в условиях рецидивирующих и рефрактерных форм заболевания после неудачи стандартного лечения, эти результаты демонстрируют выдающуюся долгосрочную эффективность Kymriah. Эти же данные иллюстрируют, что среди пациентов, у которых все стандартные методы лечения оказались безуспешными, примерно у половины применение CAR-T-терапии приводит к полному клиническому излечению.

Хронический лимфоцитарный лейкоз

Хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) - злокачественное заболевание с варибельным клиническим течением и скоростью прогрессирования. До 2010-х гг. химиотерапия была основой лечения CLL и химиотерапия показывает хорошие показатели выживаемости и ремиссии у пациентов с «благоприятным» молекулярным профилем (например, без мутации TP53 и без делеции 17p). В настоящее время в стандарт лечения CLL вошли таргетные препараты, которые значительно эффективнее химиотерапии, особенно у пациентов с неблагоприятным

молекулярным профилем. ТГСК остаётся рекомендованным способом лечения r/g CLL. Применение CAR-T при r/g CLL показывает уровни ответа несколько ниже, чем при B-ALL или лимфоме, вероятно из-за иммуносупрессивной среды, создаваемой опухолью.

В исследовании, проведённом с участием 47 пациентов с r/g CLL, получавших анти-CD19 CAR-T терапию, CR был достигнут у 44%. Медианная продолжительность ремиссии среди получивших CAR-T составила 18,9 месяцев, при этом 26,4% пролеченных пациентов были в ремиссии на протяжении 6 лет [35]. Полученные данные подтверждают, что терапия CAR-T может дать клинически значимые положительные результаты у пациентов с CLL. Вместе с тем требуется дальнейшая оптимизация этой технологии для повышения её эффективности при CLL.

Терапия CAR-T при лимфомах

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL) является наиболее распространённой формой неходжкинской лимфомы (NHL) у взрослых, составляя около 25–30% всех случаев NHL. Ранее стандартом первичной терапии была исключительно химиотерапия, однако в настоящее время применяется комбинированный режим химио- и иммунотерапии (например, схема R-CHOP: ритуксимаб + химиотерапия).

Среди пациентов, достигших первичной ремиссии, общая частота рецидива составляет около 30–40% в течение первых двух лет. Около 10–20% пациентов демонстрируют первичную рефрактерность (отсутствие ответа на первую линию терапии) или переносят ранний рецидив в течение 12 месяцев после завершения лечения - это связано с крайне неблагоприятным прогнозом. Выделяют лимфомы высокого риска рецидива с неблагоприятным молекулярным профилем, например, при наличии перестроек в генах MYC, BCL2 и/или BCL6 (так называемые «double-hit» или «triple-hit» лимфомы). У таких пациентов частота рецидива выше и может достигать 50–60%. Пациентам с рецидивирующими или рефрактерными (r/g) формами DLBCL назначают новые линии иммунохимиотерапии или проводят ТГСК.

Терапия CAR-T представляет собой эффективную альтернативу высокоинтенсивным схемам спасительной терапии (salvage chemotherapy) при r/g-формах DLBCL, позволяя достичь ремиссии, в том числе для подготовки к трансплантации или в качестве самостоятельного лечебного подхода.

Широкий клинический опыт применения CAR-T-клеточной терапии при r/g DLBCL был накоплен, в частности, благодаря использованию препарата Yescarta, разработанного компанией Kite Pharma (входит в состав Gilead Sciences). Yescarta была создана для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (r/g DLBCL) после как минимум двух линий предшествующей системной терапии. В 2017 г. Yescarta стала первым препаратом CAR-T терапии, одобренным FDA для лечения агрессивных форм лимфом. К 2025 году перечень показаний Yescarta был расширен и включает: r/g DLBCL у взрослых пациентов после неудачи первой линии терапии; первичную медиа-

стиальную В-клеточную лимфому (PMBCL); фолликулярную лимфому (FL).

Полный ответ (CR) при лимфомах определяется как отсутствие признаков заболевания на разных уровнях обследования, включая отсутствие опухолевых клеток в биопсии костного мозга, лимфоузлов и пр., отсутствие видимых опухолевых масс на результатах визуализационных исследований (КТ, ПЭТ), нормализация показателей крови (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты), отсутствие клинических признаков болезни.

Опубликованы результаты пятилетнего наблюдения за пациентами, которые получили Yescarta в ходе регистрационного клинического испытания ZUMA-1. Yescarta продемонстрировала высокую эффективность у пациентов с г/г DLBCL: частота полного ответа (CR) составила 58%, а 5-летняя общая выживаемость (исключая смерти, не связанные с прогрессией лимфомы) - 51% [36]. Это замечательный результат, что 47% пациентов с г/г лимфомой оставались живы через 5 лет после терапии. Для сравнения, без применения CAR-T 3-летняя выживаемость пациентов с г/г лимфомой значительно ниже, обычно ~10-20%.

К настоящему времени накоплены данные из реальной практики терапии Yescarta (после регистрации препарата), которые подтверждают эффективность с частотой CR от 40% до 75%, в зависимости от когорты пациентов. У пациентов с CR часто наблюдается долговременная ремиссия, что делает Yescarta эффективной альтернативой традиционным методам лечения [37-38].

CAR-T при множественной миеломе

Множественная миелома (ММ) - это злокачественное заболевание, которое развивается из плазматических клеток в костном мозге, приводя к патологической продукции моноклональных иммуноглобулинов. ММ, как правило, встречается у взрослых, особенно у пожилых людей. Болезнь характеризуется системными осложнениями, такими как анемия, гиперкальциемия, почечная недостаточность и костные поражения. Метастазы могут поражать не только костный мозг, но и другие органы, такие как почки и скелет.

Стандартное лечение множественной миеломы включает комбинацию химиотерапевтических препаратов, иммуномодулирующих средств (IMiDs), а также, в последние годы, моноклональных антител - например, антител против антигена созреваания В-клеток (BCMA) и CD38 (например, Daratumumab).

BCMA экспрессируется практически исключительно на зрелых В-клетках и плазматических клетках, в то время как CD38 - менее специфический опухолеассоциированный антиген, присутствующий на более широком спектре клеток.

Для пациентов с хорошим ответом на начальные линии терапии или при удовлетворительном общем состоянии возможно проведение аутологичной ТГСК в качестве метода консолидации ремиссии. Средняя продолжительность ремиссии после первичного комбинированного лечения составляет от 3 до 5 лет. Однако у 20–30% пациентов развивается рецидив в течение первых двух лет после терапии. Рецидив в 1-ый год после окончания лечения считается неблагоприятным признаком, свидетель-

ствующим об агрессивном течении или рефрактерности заболевания. ММ обычно развивает лекарственную резистентность со временем из-за накопления мутаций и хромосомных перестроек в опухолевых клетках. Для лечения рецидивирующей/рефрактерной формы ММ (г/г ММ) разработаны протоколы второй линии терапии, основанные на новых комбинациях химиотерапевтических агентов, IMiDs, ингибиторов протеасом и антител.

CR при ММ определяется по критериям Международной рабочей группы по множественной миеломе (IMWG). Критерии CR: исчезновение парапротеина (в сыворотке крови и моче не обнаруживается моноклональный иммуноглобулин или его фрагмент), нормальные уровни свободных лёгких цепей иммуноглобулинов в крови, в костном мозге отсутствуют опухолевые плазматические клетки, или в костном мозге не более 5% плазматических клеток, отсутствуют новые очаги поражения и нет прогрессии старых очагов на визуализационных исследованиях (МРТ, ПЭТ-КТ).

В последние годы значительные успехи достигнуты с использованием CAR-T терапии. Зарегистрированные препараты CAR-T для ММ - это Abescma (одобрен FDA и EMA в 2021 году) и Carvykti (одобрен FDA и EMA в 2022 году). Оба препарата нацелены на BCMA и используют анти-BCMA CAR, но есть существенная разница: Abescma использует стандартную конструкцию CAR с одним антиген-распознающим доменом scFv и костимулирующим доменом 4-1BB. Carvykti использует уникальную ("двухголовую") конструкцию CAR с двумя сайтами связывания антигена, а именно в архитектуре рецептора Carvykti два т.н. одиночных вариативных домена тяжёлых цепей (VHH), каждый из которых функционально эквивалентен одной молекуле scFv (VH + VL). Такая архитектура повышает avidность связывания и устойчивость CAR-T клеток к вариациям экспрессии антигена на опухолевых клетках. Костимулирующий домен в Carvykti тоже от 4-1BB.

Abescma показан пациентам с г/г ММ после как минимум четырёх предыдущих линий терапии, включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное антитело против CD38. В клинических исследованиях частота полного ответа (CR) составляла ~33%, причём некоторые пациенты достигали длительных ремиссий на срок более 2–3 лет.

Carvykti одобрен для более раннего применения - у пациентов, получивших хотя бы одну линию терапии, включавшую как ингибитор протеасом, так и иммуномодулирующий агент. Carvykti выделяется на фоне других CAR-T терапий благодаря рекордным показателям глубины и длительности ответа у пациентов с тяжёлой формой ММ, у которых оставалось крайне мало стандартных терапевтических опций. После применения Carvykti большая доля пациентов достигает ответа на лечение без минимальной остаточной болезни (MRD). MRD-негативность признаётся наилучшей доступной биомаркерной целью при лечении ММ.

В регистрационном исследовании CARTITUDE-1, проведённом на трудной для работы когорте пациентов с г/г ММ, у которых в среднем было шесть предыдущих линий терапии, препарат Carvykti продемонстрировал впечатляющие результаты. Так, 98% пациентов ответили на

терапию, а 82,5% достигли полного ответа (CR). Кроме того, 74% пациентов были живы через два года, а медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) составила 27 месяцев - очень высокий показатель для r/g MM. У значительного числа пациентов ответ сохранялся более двух лет [39-41].

В новейшем исследовании CARTITUDE-4, в которое включали пациентов с r/g MM после 1–3 предыдущих линий терапии и рефрактерных к леналидомиду, высокая эффективность Carvykti была подтверждена. Применение Carvykti привело к снижению риска прогрессирования заболевания или смерти примерно на 74% по сравнению со стандартной терапией. Общая частота ответа (ORR)

составила 84% в группе Carvykti против 67% в группе стандартной терапии. Частота полного ответа (CR) достигла 73% у пациентов, получавших Carvykti, по сравнению с 22% у пациентов на стандартных подходах [42-43]. Пример разработки Carvykti демонстрирует, что совершенствование технологий CAR-T-терапии открывает перспективы для революционных подходов в лечении онкогематологических заболеваний.

Сравнительная характеристика зарегистрированных CAR-T-препаратов

В таблицах 1 и 2 приведены обобщённые данные по эффективности и безопасности основных коммерческих CAR-T-продуктов, одобренных FDA/EMA.

Таблица 1. CAR-T-препараты при В-клеточных лейкозах и лимфомах (CD19 CAR)

Утвержденный CAR-T-продукт	Нозология (показание)	Частота полного ответа (CR)	Выживаемость без прогрессирования (PFS) и общая выживаемость (OS)	Основные токсичности	Ссылки
Kymriah (tisagenlecleucel, tisa-cel)	r/g В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (B-ALL), дети и молодые взрослые до 25 лет	82% для B-ALL (ELIANA)[56]	B-ALL: 1-летняя PFS- 56%; Фолликулярная лимфома: медиана PFS- 53,3 мес., 4-летняя PFS- 50,2%[57]	Частые: цитокиновый шторм (CRS), нейротоксичность (ICANS), синдром высвобождения цитокинов, В-клеточная аплазия. Другие частые явления: нейтропения, анемия, тромбоцитопения[58]	[56][57][58]
Yescarta (axicabtagene ciloleucel, axi-cel)	r/g диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), первичная медиастинальная В-клеточная лимфома	DLBCL (ZUMA-1):58%; Фолликулярная лимфома:91%[59]	DLBCL:2-летняя OS- 51%; Фолликулярная лимфома:2-летняя PFS- 64%[59]	Характерны более высокие показатели CRS (любой степени)- 79%, и ICANS (48%) по сравнению с tisa-cel. Также: В-клеточная аплазия, цитопении[60]	[59][60]
Breyanzi (liso-cabtagene maraleucel, liso-cel)	r/g диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL) после ≥2 линий терапии; r/g фолликулярная лимфома (FL); r/g маргинальная зона лимфомы (MZL)	LBCL (TRANSFORM):74%[61]	LBCL (PILOT): медиана PFS- 9 мес. [62]; LBCL (TRANSFORM): медиана PFS не достигнута;6-мес. OS -61%[61]	Характерны низкая частота тяжелых CRS (1%) и ICANS (4%) по сравнению с axi-cel. Часто: затяжная цитопения (43%), CRS (45%), ICANS (20%)[61]	[61][62]
Tecartus (brexucabtagene autoleucel, brexu-cel)	r/g мантийно-клеточная лимфома (MCL); r/g В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (B-ALL) у взрослых	MCL (ZUMA-2):68%;B-ALL (ZUMA-3):71%[61]	MCL (ZUMA-2): медиана OS- 46.6 мес.; B-ALL (ZUMA-3): медиана OS- 25.4 мес[61]	Характерны высокий риск тяжелых CRS (≥3 ст.)- 15-26%, и ICANS (≥3 ст.)- 31-35%. Другие частые явления: цитопении, фебрильная нейтропения[61]	[61]

Комментарии: B-ALL - В-клеточный острый лимфобластный лейкоз; CR - полный ответ (полная ремиссия); CRS - синдром высвобождения цитокинов (цитокиновый шторм); DLBCL - диффузная В-крупноклеточная лимфома; FL - фолликулярная лимфома; ICANS – нейротоксичность; LBCL - крупноклеточная В-клеточная лимфома; MCL - мантийно-клеточная лимфома; MZL - лимфома маргинальной зоны; OS - общая выживаемость; PFS - выживаемость без прогрессирования; r/g - рецидивирующий/рефрактерный; ELIANA, PILOT, TRANSFORM, ZUMA-1, ZUMA-2, ZUMA-3 – названия клинических исследований.

Таблица 2. CAR-T-препараты при множественной миеломе (MM) (BCMA CAR)

Утвержденный CAR-T-продукт	Нозология (показание)	Частота полного ответа (CR)	Выживаемость без прогрессирования (PFS) и общая выживаемость (OS)	Основные токсичности	Ссылки
Abecma (idecabtagene vicleucel, ide-cel)	г/г множественная миелома после ≥ 3 линий терапии (включая IMiD, ингибитор протеасом, анти-CD38)	44%(KarMMa-3) [63]	Медиана PFS - 13.8 мес. против 4.4 мес. в группе стандартной терапии[64]	Характерны: CRS - 82%, нейротоксичность - 11%. Удлиненная цитопения, инфекции, гипогаммаглобулинемия[65]	[63][64][65]
Carvykti (ciltacabtagene autoleucel, cilta-cel)	г/г множественная миелома после ≥ 1 линии терапии (включая IMiD и ингибитор протеасом); рефрактерность к леналидомиду	83%(исследование CARTITUDE-1 при R/R MM после 6 линий терапии)[66]	(CARTITUDE-1) медиана PFS не достигнута; (CARTITUDE-4) медиана PFS 30-мес. OS- 76% [66]	Характерны: CRS (67%), нейротоксичность (12%). Гипогаммаглобулинемия, цитопении, инфекции[66]	[66]
Комментарии: BCMA – антиген созревания В-клеток; CR – полный ответ; CRS – синдром высвобождения цитокинов (цитокиновый шторм); IMiD – иммуномодулирующие препараты; MM – множественная миелома; OS – общая выживаемость; PFS – выживаемость без прогрессирования; г/г – рецидивирующий/рефрактерный; KarMMa-3, CARTITUDE-1, CARTITUDE-4 – названия клинических исследований.					

Несмотря на впечатляющие результаты клинических исследований (Таблицы 1-2), эффективность CAR-T-терапии в реальной практике демонстрирует значительную вариабельность. Ответ на лечение формируется под влиянием множества факторов. Опухолевые факторы включают гетерогенность экспрессии целевого антигена и уровень опухолевой нагрузки. Важную роль также играет иммуносупрессивное микроокружение, создаваемое опухолевыми клетками в костном мозге, которое способно подавлять функцию как эндогенных противоопухолевых Т-лимфоцитов, так и введенных CAR-T-клеток.

Факторы, связанные с пациентом, такие как объем предшествующей терапии и коморбидность, также вносят вклад в вариабельность ответа. Однако одной из ключевых причин является ограниченная возможность стандартизации свойств аутологичного клеточного препарата CAR-T, обусловленная гетерогенностью стартового клеточного материала — продукта лейкофереза. Клеточный состав продукта афереза, жизнеспособность и пролиферативная активность Т-лимфоцитов значительно варьируют даже у здоровых людей, а у пациентов эти показатели зависят от предшествующего лечения и состояния иммунной системы.

В ответ на эти ограничения в последние годы активно развивается направление аллогенных CAR-T-клеток — «готовых» препаратов, произведенных из лимфоцитов здоровых доноров и подвергнутых редактированию генома для предотвращения реакции «трансплантат против хозяина» и отторжения. Такие продукты обладают рядом преимуществ, включая потенциально более высокую исходную пригодность Т-клеток, содержащих больше стволовых Т-клеток памяти, и более высокую степень стандартизации, что может привести к получению более предсказуемых клинических ответов. Несмотря на сохраняющиеся технические сложности, аллогенные CAR-T-клетки рассматриваются как перспективное направле-

ние, способное повысить доступность и предсказуемость CAR-T-терапии.

Применение CAR-T-клеток сопряжено со специфическими побочными эффектами. Синдром высвобождения цитокинов (CRS) — наиболее частое осложнение, обусловленное массивной активацией CAR-T-клеток. Проявляется лихорадкой, гипотонией, гипоксией. Лечение: тоцилизумаб и кортикостероиды. Нейротоксичность (ICANS) — второе по частоте осложнение (спутанность сознания, афазия, судороги). Терапия преимущественно симптоматическая (кортикостероиды). Частота CRS и ICANS для каждого препарата приведена в Таблицах 1 и 2. Понимание этих осложнений необходимо для их раннего выявления и управления.

ОБСУЖДЕНИЕ

Масштабы применения CAR-T в мире: индустриальный и академический форматы клеточной терапии

На данный момент нет актуальных данных (по состоянию на 2025 г.) о точном числе пациентов в мире, ежегодно получающих CAR-T терапию. Однако можно сделать ориентировочные оценки. Опубликованы фармако-экономические исследования, которые показывают, что рынок CAR-T-терапий растёт на 28,9% в год, а оценочный объём рынка в 2025 году составляет 8,46 млрд долларов США [44]. Согласно исследованию, опубликованному в JNCI Cancer Spectrum, медианная стоимость CAR-T терапии составляет 402500 долларов США. Таким образом, современный объём применения оценивается на уровне 21 000 процедур зарегистрированных препаратов в год. Темпы увеличения количества назначений CAR-T значительно опережают ожидания, озвученные в 2023 году, когда предсказывалось 13 000 применений к 2031 году [45].

Кроме зарегистрированных препаратов CAR-T, кото-

рые применяются по показаниям, сравнимое количество процедур CAR-T делается в рамках клинических испытаний. По состоянию на 2022 г. в мире были зарегистрированы 1087 клинических исследований для оценки препаратов CAR-T [10]. Эти исследования охватывают как гематологические, так и солидные опухоли, а также аутоиммунные заболевания. Лидером по количеству исследований согласно данным с ClinicalTrials.gov выступает Китай, уже в то время в Китае было >600 клинических испытаний. США занимают второе место с около 370 исследованиями. В Европе было зарегистрировано 58 исследований, преимущественно в Великобритании, Германии и Италии [10].

Однако подсчёт только зарегистрированных терапий («промышленный формат») не отражает полного масштаба технологии. Значительное число процедур CAR-T проводится в так называемом «академическом формате», когда клеточный продукт не проходит установленную государственным регулятором процедуру регистрации. Академический формат особенно важен для стран с ограниченными ресурсами здравоохранения, поскольку позволяет, во-первых, внедрить CAR-T быстрее, во-вторых, существенно снизить цену лечения.

Согласно уже цитированному обзору [10], из 1087 клинических исследований CAR-T, зарегистрированных на ClinicalTrials.gov, 35,4% проводятся исключительно академическими учреждениями, 23,7% - исключительно фармацевтическими компаниями, а 33,9% - в сотрудничестве между академическими и промышленными партнёрами. Ещё 5,7% исследований осуществляются в сотрудничестве с государственными учреждениями, такими как Национальный институт здоровья США (NIH).

В странах ЕАЭС, CAR-T применяется для педиатрических и взрослых пациентов в чрезвычайно малом числе онкоцентров в России и Беларуси. На данный момент все применения CAR-T в России – это препараты, произведённые в академическом формате [46–48].

Перспективы внедрения CAR-T в Казахстане

В Казахстане CAR-T-терапия пока не применяется из-за технологической сложности и отсутствия интереса зарубежных компаний. Поэтому единственной реальной возможностью внедрения остаётся академический формат – производство силами научных учреждений для применения в клинических исследованиях или по правилам госпитального исключения [49]. Госпитальное исключение для терапии CAR-T возможно, потому что такие препараты относятся к классу лекарственных средств передовой терапии. Внедрение CAR-T в Казахстане ведётся по программе целевого финансирования, головным исполнителем которой является Национальный центр биотехнологии (НЦБ). Сформирован консорциум с участием онкологического центра (ННОЦ), центра трансфузиологии (НПЦТ) и медицинского университета (КазНМУ). НЦБ отвечает за производство, ННОЦ – за первое применение, НПЦТ – за забор лейкофереза, КазНМУ – за научно-методическое сопровождение.

Для производства НЦБ использует технологию Miltenyi Biotec: автоматизированную установку CliniMACS Prodigy, работающую в замкнутом контуре

по стандартам GMP. Эта платформа применяется как в промышленном [50], так и в академическом формате [51–55]. Готовые решения типа Miltenyi играют ведущую роль во внедрении CAR-T в развивающихся странах, включая Казахстан.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия CAR-T представляет собой новую и стремительно развивающуюся технологию терапии, которая уже имеет важное клиническое применение в онкогематологии. На сегодняшний день CAR-T терапия демонстрирует наибольшую эффективность при лечении В-клеточных лейкозов и множественной миеломы. Также при других онкогематологических заболеваниях, особенно в случаях рецидивов или рефрактерного течения, CAR-T терапия демонстрирует высокую эффективность и нередко превосходит традиционные методы по частоте достижения клинического ответа. По этим причинам CAR-T стала необходимой терапией, несмотря на побочные эффекты у части пациентов и высокую стоимость CAR-T.

Технологическая и экономическая доступность терапии CAR-T очень важна для пациентов, исчерпавших все стандартные линии лечения. Внедрение CAR-T в клиническую практику онкогематологии Казахстана улучшит прогноз у пациентов с тяжёлыми формами заболевания.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Разработка концепции – Александр Шустов

Проведение исследования – Александр Шустов, Гульзат Зауатбаева, Марал Жумабекова.

Подготовка и редактирование текста – Александр Шустов, Гульзат Зауатбаева, Марал Жумабекова.

Утверждение окончательного варианта статьи – Александр Шустов, Марал Жумабекова.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Это исследование было профинансировано Министерством здравоохранения Республики Казахстан в рамках программы целевого финансирования BR25293293 “Внедрение технологии терапии гематологических опухолей с использованием химерного антигенного рецептора CAR-T в практическое здравоохранение”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy // Science. – 2013. – Vol. 342, № 6165. – P. 1432–1433. – DOI: 10.1126/science.342.6165.1432.
2. Barnes K. CAR T cells remain during long-term cancer remission // Commun Med (Lond). – 2022. – Vol. 2. – P. 28. – DOI: 10.1038/s43856-022-00092-w.
3. Ghorai SK, Pearson AN. Current Strategies to Improve Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) Cell Persistence // Cureus. – 2024. – Vol. 16, № 7. – P. e65291. – DOI: 10.7759/cureus.65291.
4. Irving BA, Weiss A. The cytoplasmic domain of the

T cell receptor zeta chain is sufficient to couple to receptor-associated signal transduction pathways // *Cell*. – 1991. – Vol. 64, № 5. – P. 891–901. – DOI: 10.1016/0092-8674(91)90314-o.

5. Hirayama AV, Gauthier J, et al. The response to lymphodepletion impacts PFS in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with CD19 CAR T cells // *Blood*. – 2019. – Vol. 133, № 17. – P. 1876–1887. – DOI: 10.1182/blood-2018-11-887067.

6. Amini L, Silbert SK, et al. Preparing for CAR T cell therapy: patient selection, bridging therapies and lymphodepletion // *Nat Rev Clin Oncol*. – 2022. – Vol. 19, № 5. – P. 342–355. – DOI: 10.1038/s41571-022-00607-3.

7. Fabrizio VA, Boelens JJ, Mauguén A, et al. Optimal fludarabine lymphodepletion is associated with improved outcomes after CAR T-cell therapy // *Blood Adv*. – 2022. – Vol. 6, № 7. – P. 1961–1968. – DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010269.

8. 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. – Vol. 14. – P. 1303935. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1303935.

9. Stuge TB, Holmes SP, Saharan S, et al. Diversity and recognition efficiency of T cell responses to cancer // *PLoS Med*. – 2004. – Vol. 1, № 2. – P. e28. – DOI: 10.1371/journal.pmed.0010028.

10. Wang V, Gauthier M, Decot V, Reppel L, Bensoussan D. Systematic Review on CAR-T Cell Clinical Trials Up to 2022: Academic Center Input // *Cancers (Basel)*. – 2023. – Vol. 15, № 4. – DOI: 10.3390/cancers15041003.

11. Fujiwara K, Masutani M, Tachibana M, Okada N. Impact of scFv structure in chimeric antigen receptor on receptor expression efficiency and antigen recognition properties // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2020. – Vol. 527, № 2. – P. 350–357. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.071.

12. Jayaraman J, Mellody MP, Hou AJ, et al. CAR-T design: Elements and their synergistic function // *EBioMedicine*. – 2020. – Vol. 58. – P. 102931. – DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102931.

13. Mazinani M, Rahbarizadeh F. CAR-T cell potency: from structural elements to vector backbone components // *Biomark Res*. – 2022. – Vol. 10, № 1. – P. 70. – DOI: 10.1186/s40364-022-00417-w.

14. Dotti G, Gottschalk S, Savoldo B, Brenner MK. Design and development of therapies using chimeric antigen receptor-expressing T cells // *Immunol Rev*. – 2014. – Vol. 257, № 1. – P. 107–126. – DOI: 10.1111/imr.12131.

15. Davey AS, Call ME, Call MJ. The Influence of Chimeric Antigen Receptor Structural Domains on Clinical Outcomes and Associated Toxicities // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol. 13, № 1. – DOI: 10.3390/cancers13010038.

16. Xiao X, Huang S, Chen S, et al. Mechanisms of cytokine release syndrome and neurotoxicity of CAR T-cell therapy and associated prevention and management strategies // *J Exp Clin Cancer Res*. – 2021. – Vol. 40, № 1. – P. 367. – DOI: 10.1186/s13046-021-02148-6.

17. Li N, Li D, Pan J, Cachau R, Ho M. The IgG4

hinge with CD28 transmembrane domain mediates CAR dimerization and improves the activity of glypican 1-targeted CAR T cells in pancreatic cancer // *Cancer Res*. – 2022. – Vol. 82, Suppl. 12. – P. 549. – DOI: 10.1038/s41467-023-37616-4.

18. Cappell KM, Kochenderfer JN. A comparison of chimeric antigen receptors containing CD28 versus 4-1BB costimulatory domains // *Nat Rev Clin Oncol*. – 2021. – Vol. 18, № 11. – P. 715–727. – DOI: 10.1038/s41571-021-00530-z.

19. Boroughs AC, Larson RC, Marjanovic ND, et al. A Distinct Transcriptional Program in Human CAR T Cells Bearing the 4-1BB Signaling Domain Revealed by scRNA-Seq // *Mol Ther*. – 2020. – Vol. 28, № 12. – P. 2577–2592. – DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.07.023.

20. Kawalekar OU, O'Connor RS, Fraietta JA, et al. Distinct Signaling of Coreceptors Regulates Specific Metabolism Pathways and Impacts Memory Development in CAR T Cells // *Immunity*. – 2016. – Vol. 44, № 2. – P. 380–390. – DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.023.

21. Zhao X, Yang J, Zhang X, et al. Efficacy and Safety of CD28- or 4-1BB-Based CD19 CAR-T Cells in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia // *Mol Ther Oncolytics*. – 2020. – Vol. 18. – P. 272–281. – DOI: 10.1016/j.omto.2020.06.016.

22. Bethesda M. Cancer Stat Facts: Leukemia – Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). – Bethesda: National Cancer Institute, 2024.

23. Ko RH, Ji L, Barnette P, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study // *J Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 28, № 4. – P. 648–654. – DOI: 10.1200/JCO.2009.22.2950.

24. Parker C, Waters R, Leighton C, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376, № 9757. – P. 2009–2017. – DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62002-8.

25. Bajwa R, Schechter T, Soni S, et al. Outcome of children who experience disease relapse following allogeneic hematopoietic SCT for hematologic malignancies // *Bone Marrow Transplant*. – 2013. – Vol. 48, № 5. – P. 661–665. – DOI: 10.1038/bmt.2012.209.

26. Othman T, Logan AC, Muffly L, et al. The Role of CAR T-Cell Therapy in Relapsed/Refractory Adult B-ALL // *J Natl Compr Canc Netw*. – 2024. – Vol. 22, № 8. – DOI: 10.6004/jncn.2024.7065.

27. Yang T, Dong Y, Zhang M, et al. Prominent efficacy and good safety of sequential CD19 and CD22 CAR-T therapy in relapsed/refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia // *Exp Hematol Oncol*. – 2025. – Vol. 14, № 1. – P. 2. – DOI: 10.1186/s40164-024-00593-5.

28. Davila ML, Sadelain M. Biology and clinical application of CAR T cells for B cell malignancies // *Int J Hematol*. – 2016. – Vol. 104, № 1. – P. 6–17. – DOI: 10.1007/s12185-016-2039-6.

29. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385, № 9967. – P. 517–528. – DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3.

30. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia // *N Engl J Med.* — 2014. — Vol. 371, № 16. — P. 1507–1517. — DOI: 10.1056/NEJMoa1407222.
31. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia // *N Engl J Med.* — 2013. — Vol. 368, No. 16. — P. 1509–1518. — DOI: 10.1056/NEJMoa1215134.
32. Novartis five-year Kymriah® data show durable remission and long-term survival maintained in children and young adults with advanced B-cell ALL [Электронный ресурс]. — 2022. — Режим доступа: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-five-year-kymriah-data-show-durable-remission-and-long-term-survival-maintained-children-and-young-adults-advanced-b-cell-all> (дата обращения: 01.05.2025).
33. Novartis five-year Kymriah® data show durable remission and long-term survival maintained in children and young adults with advanced B-cell ALL [Электронный ресурс]. — 2022. — Режим доступа: <https://www.marketscreener.com/quote/stock/NOVARTIS-AG-9364983/news/Novartis-five-year-Kymriah-data-show-durable-remission-and-long-term-survival-maintained-in-childr-40704677/> (дата обращения: 01.05.2025).
34. Rives S, et al. Tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (r/r) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL): Final analyses from the ELIANA study // Oral presentation at 2022 Hybrid Congress of the European Hemat.
35. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, et al. Durable Molecular Remissions in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells After Failure of Ibrutinib // *J Clin Oncol.* — 2017. — Vol. 35, No. 26. — P. 3010–3020. — DOI: 10.1200/JCO.2017.72.8519.
36. Neelapu SS, Jacobson CA, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma // *Blood.* — 2023. — Vol. 141, No. 19. — P. 2307–2315. — DOI: 10.1182/blood.2022018893.
37. Yescarta® Is First CAR T-cell Therapy to Report Five-Year Survival Data From Pivotal Study Showing Durable Long-Term Survival in Patients With Refractory Large B-cell Lymphoma [Электронный ресурс]. — 2021. — Режим доступа: <https://www.gilead.com/news/news-details/2021/yescarta-is-first-car-t-cell-therapy-to-report-five-year-survival-data-from-pivotal-study-showing-durable-long-term-survival-in-patients-with-refractory-large-b-cell-lymphoma> (дата обращения: 01.05.2025).
38. Kite's Yescarta® Only CAR T-Cell Therapy to Show Durable Response and Long-Term Survival After Five Years in Patients With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphomas at ASH 2024 [Электронный ресурс]. — 2024. — Режим доступа: <https://www.gilead.com/news/news-details/2024/kites-yescarta-only-car-t-cell-therapy-to-show-durable-response-and-long-term-survival-after-five-years-in-patients-with-relapsedrefractory-non-hodgkin-lymphomas-at-ash-2024> (дата обращения: 01.05.2025).
39. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study // *Lancet.* — 2021. — Vol. 398, No. 10297. — P. 314–324. — DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8.
40. Matous J, Biran N, Perrot A, et al. Talquetamab + Pomalidomide in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Safety and Preliminary Efficacy Results from the Phase 1b MonumenTAL-2 Study // *Blood.* — 2023. — Vol. 142, Suppl. 1. — P. 1014. — DOI: 10.1182/blood-2023-187706.
41. Sidana S, Patel KK, Peres LC, et al. Safety and efficacy of standard-of-care ciltacabtagene autoleucel for relapsed/refractory multiple myeloma // *Blood.* — 2025. — Vol. 145, No. 1. — P. 85–97. — DOI: 10.1182/blood.2024025945.
42. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma // *N Engl J Med.* — 2023. — Vol. 389, No. 4. — P. 335–347. — DOI: 10.1056/NEJMoa2303379.
43. CARVYKTI - CARTITUDE-4 (MMY3002) Study [Электронный ресурс]. — 2024. — Режим доступа: <https://www.jnjmedicalconnect.com/products/carvykti/medical-content/carvykti-cartitude4-mmy3002-study> (дата обращения: 01.05.2025).
44. CAR T-Cell Therapies Market Size to Uplift USD 88.51 Bn by 2034 [Электронный ресурс]. — 2025. — Режим доступа: <https://www.towardshealthcare.com/insights/car-t-cell-therapies-are-poised-for-the-next-wave-of-innovation> (дата обращения: 01.05.2025).
45. Approved CD19 CAR-T agents to treat over 13,000 cancer patients annually by 2031, driving sales of Breyanzi and Yescarta, says GlobalData [Электронный ресурс]. — 2023. — Режим доступа: <https://www.globaldata.com/media/pharma/approved-cd19-car-t-agents-treat-13000-cancer-patients-annually-2031-driving-sales-breyanzi-yescarta-says-globaldata/> (дата обращения: 01.05.2025).
46. Более 150 российских пациентов с раком крови получили инновационную CAR-T-терапию [Электронный ресурс]. — 2025. — Режим доступа: <https://www.vidal.ru/novosti/bolee-150-rossijskih-patsientov-s-rakom-krovi-poluchili-innovatsionnuyu-car-t-terapiyu-12569> (дата обращения: 01.05.2025).
47. CAR-T терапия в России: праздная химера или реальное будущее? [Электронный ресурс]. — 2022. — Режим доступа: <https://protiv-raka.ru/analytics/car-t-terapiya-v-rossii-prazdnaya-himera-ili-realnoe-budushhee/> (дата обращения: 01.05.2025).
48. В России зарегистрирован первый CAR-T-препарат [Электронный ресурс]. — 2023. — Режим доступа: <https://vademec.ru/news/2023/04/19/minzdrav-vpervye-zaregistroval-kletochnyy-onkopreparat/> (дата обращения: 01.05.2025).
49. Об утверждении правил применения лекарственных средств передовой терапии... Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 08.12.2020 № КР ДСМ-240/2020 [Электронный ресурс]. — 2020. — Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021748> (дата

обращения: 01.05.2025).

50. Francis N, Braun M, Neagle S, et al. Development of an automated manufacturing process for large-scale production of autologous T cell therapies // *Mol Ther Methods Clin Dev.* — 2023. — Vol. 31. — P. 101114. — DOI: 10.1016/j.omtm.2023.101114.

51. Luanpitpong S, Klaihmorn P, Janan M, et al. Point-of-care manufacturing of anti-CD19 CAR-T cells using a closed production platform: Experiences of an academic in Thailand // *Mol Ther Oncol.* — 2024. — Vol. 32, No. 4. — P. 200889. — DOI: 10.1016/j.omton.2024.200889.

52. Palani HK, Arunachalam AK, Yasar M, et al. Decentralized manufacturing of anti CD19 CAR-T cells using CliniMACS Prodigy®: real-world experience and cost analysis in India // *Bone Marrow Transplant.* — 2023. — Vol. 58, No. 2. — P. 160–167. — DOI: 10.1038/s41409-022-01866-5.

53. Salazar-Riojas R, Alvarado-Navarro DM, et al. Decentralized Point-of-Care Manufacturing of CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells in Mexico // *JCO Glob Oncol.* — 2025. — Vol. 11. — P. e2400581. — DOI: 10.1200/GO-24-00581.

54. Malakhova E, Pershin D, Kulakovskaya E, et al. Extended characterization of anti-CD19 CAR T cell products manufactured at the point of care using the CliniMACS Prodigy system: comparison of donor sources and process duration // *Cytotherapy.* — 2024. — Vol. 26, No. 6. — P. 567–578. — DOI: 10.1016/j.jeyt.2024.02.025.

55. Maschan M, Caimi PF, et al. Multiple site place-of-care manufactured anti-CD19 CAR-T cells induce high remission rates in B-cell malignancy patients // *Nat Commun.* — 2021. — Vol. 12, No. 1. — P. 7200. — DOI: 10.1038/s41467-021-27312-6.

56. Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial // *J Clin Oncol.* — 2023. — Vol. 41, № 9. — P. 1664–1669. — DOI: 10.1200/JCO.22.00642.

57. Novartis CART Tisagenlecleucel Continues Efficacy in Follicular Lymphoma in Long-Term Follow-Up [Электронный ресурс] // CGT Live. — 2023. — Режим доступа: <https://www.cgtlive.com/view/novartis-car-t-tisagenlecleucel-continues-efficacy-follicular-lymphoma-long-term-follow-up> (дата обращения: 01.05.2025).

58. Tisa-cel Offers Durable Responses in R/R Follicular Lymphoma [Электронный ресурс] // Targeted Oncology. — 2023. — Режим доступа: <https://www.targetedonc.com/view/tisa-cel-offers-durable-responses-in-r-r-follicular-lymphoma> (дата обращения: 01.05.2025).

59. Yescarta Shows Durable Responses and Manageable Safety in Real-World R/R FL [Электронный ресурс] // CureToday. — 2024. — Режим доступа: <https://www.curetoday.com/view/yescarta-shows-durable-responses-and-manageable-safety-in-real-world-r-r-fl> (дата обращения: 01.05.2025).

60. Axi-cel Is Associated With Higher ORR, Increased CRS/ICANS vs Tisa-cel in Older Patients With R/R DLBCL

[Электронный ресурс] // OncLive. — 2023. — Режим доступа: <https://www.onclive.com/view/axi-cel-is-associated-with-higher-orr-increased-crs-icans-vs-tisa-cel-in-older-patients-with-r-r-dlbcl> (дата обращения: 01.05.2025).

61. Khvorost D, Kendall B, Jazirehi AR. Immunotherapy of Hematological Malignancies of Human B-Cell Origin with CD19 CAR T Lymphocytes // *Cells.* — 2024. — Vol. 13, № 8. — P. 662. — DOI: 10.3390/cells13080662.

62. BMS's Breyanzi shows high response rates in relapsed/refractory follicular lymphoma trial [Электронный ресурс] // Clinical Trials Arena. — 2024. — Режим доступа: <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/bms-breyanzi-lymphoma-trial/> (дата обращения: 01.05.2025).

63. Abecma Delivers Sustained Progression-Free Survival Versus Standard Regimens in Earlier Lines of Therapy for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Based on Longer-Term Follow-up from KarMMa-3 [Электронный ресурс] // Bristol Myers Squibb. — 2023. — Режим доступа: <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2023/Abecma-Delivers-Sustained-Progression-Free-Survival-Versus-Standard-Regimens-in-Earlier-Lines-of-Therapy-for-Relapsed-and-Refractory-Multiple-Myeloma-Based-on-Longer-Term-Follow-up-from-KarMMa-3/default.aspx> (дата обращения: 01.05.2025).

64. Analyzing Ide-cel's Trade-offs of Efficacy and Toxicity in Myeloma [Электронный ресурс] // Targeted Oncology. — 2023. — Режим доступа: <https://www.targetedonc.com/view/analyzing-ide-cel-s-trade-offs-of-efficacy-and-toxicity-in-myeloma> (дата обращения: 01.05.2025).

65. Dr. Phull on the Efficacy and Safety of Cilta-cel vs Ide-cel in R/R Multiple Myeloma [Электронный ресурс] // OncLive. — 2023. — Режим доступа: <https://www.onclive.com/view/dr-phull-on-the-efficacy-and-safety-of-cilta-cel-vs-ide-cel-in-r-r-multiple-myeloma> (дата обращения: 01.05.2025).

66. Considering 3-Year Follow-up Data of Cilta-cel in Multiple Myeloma [Электронный ресурс] // Targeted Oncology. — 2024. — Режим доступа: <https://www.targetedonc.com/view/considering-3-year-follow-up-data-of-cilta-cel-in-multiple-myeloma> (дата обращения: 01.05.2025).

REFERENCES

1. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy // *Science.* — 2013. — Vol. 342, No. 6165. — P. 1432–1433. — DOI: 10.1126/science.342.6165.1432.
2. Barnes K. CAR T cells remain during long-term cancer remission // *Commun Med (Lond).* — 2022. — Vol. 2. — P. 28. — DOI: 10.1038/s43856-022-00092-w.
3. Ghorai S.K., Pearson A.N. Current Strategies to Improve Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) Cell Persistence // *Cureus.* — 2024. — Vol. 16, No. 7. — P. e65291. — DOI: 10.7759/cureus.65291.
4. Irving B.A., Weiss A. The cytoplasmic domain of the T cell receptor zeta chain is sufficient to couple to receptor-associated signal transduction pathways // *Cell.* — 1991. — Vol. 64, No. 5. — P. 891–901. — DOI: 10.1016/0092-8674(91)90314-o.

5. Hirayama A.V., Gauthier J., et al. The response to lymphodepletion impacts PFS in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with CD19 CAR T cells // *Blood*. – 2019. – Vol. 133, No. 17. – P. 1876–1887. – DOI: 10.1182/blood-2018-11-887067.
6. Amini L., Silbert S.K., et al. Preparing for CAR T cell therapy: patient selection, bridging therapies and lymphodepletion // *Nat Rev Clin Oncol*. – 2022. – Vol. 19, No. 5. – P. 342–355. – DOI: 10.1038/s41571-022-00607-3.
7. Fabrizio V.A., Boelens J.J., Mauguen A., et al. Optimal fludarabine lymphodepletion is associated with improved outcomes after CAR T-cell therapy // *Blood Adv*. – 2022. – Vol. 6, No. 7. – P. 1961–1968. – DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010269.
8. 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. – Vol. 14. – P. 1303935. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1303935.
9. Stuge T.B., Holmes S.P., Saharan S., et al. Diversity and recognition efficiency of T cell responses to cancer // *PLoS Med*. – 2004. – Vol. 1, No. 2. – P. e28. – DOI: 10.1371/journal.pmed.0010028.
10. Wang V., Gauthier M., Decot V., Reppel L., Bensoussan D. Systematic Review on CAR-T Cell Clinical Trials Up to 2022: Academic Center Input // *Cancers (Basel)*. – 2023. – Vol. 15, No. 4. – DOI: 10.3390/cancers15041003.
11. Fujiwara K., Masutani M., Tachibana M., Okada N. Impact of scFv structure in chimeric antigen receptor on receptor expression efficiency and antigen recognition properties // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2020. – Vol. 527, No. 2. – P. 350–357. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.071.
12. Jayaraman J., Mellody M.P., Hou A.J., et al. CAR-T design: Elements and their synergistic function // *EBioMedicine*. – 2020. – Vol. 58. – P. 102931. – DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102931.
13. Mazinani M., Rahbarizadeh F. CAR-T cell potency: from structural elements to vector backbone components // *Biomark Res*. – 2022. – Vol. 10, No. 1. – P. 70. – DOI: 10.1186/s40364-022-00417-w.
14. Dotti G., Gottschalk S., Savoldo B., Brenner M.K. Design and development of therapies using chimeric antigen receptor-expressing T cells // *Immunol Rev*. – 2014. – Vol. 257, No. 1. – P. 107–126. – DOI: 10.1111/imr.12131.
15. Davey A.S., Call M.E., Call M.J. The Influence of Chimeric Antigen Receptor Structural Domains on Clinical Outcomes and Associated Toxicities // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol. 13, No. 1. – DOI: 10.3390/cancers13010038.
16. Xiao X., Huang S., Chen S., et al. Mechanisms of cytokine release syndrome and neurotoxicity of CAR T-cell therapy and associated prevention and management strategies // *J Exp Clin Cancer Res*. – 2021. – Vol. 40, No. 1. – P. 367. – DOI: 10.1186/s13046-021-02148-6.
17. Li N., Li D., Pan J., Cachau R., Ho M. The IgG4 hinge with CD28 transmembrane domain mediates CAR dimerization and improves the activity of glypican 1-targeted CAR T cells in pancreatic cancer // *Cancer Res*. – 2022. – Vol. 82, Suppl. 12. – P. 549. – DOI: 10.1038/s41467-023-37616-4.
18. Cappell K.M., Kochenderfer J.N. A comparison of chimeric antigen receptors containing CD28 versus 4-1BB costimulatory domains // *Nat Rev Clin Oncol*. – 2021. – Vol. 18, No. 11. – P. 715–727. – DOI: 10.1038/s41571-021-00530-z.
19. Boroughs A.C., Larson R.C., Marjanovic N.D., et al. A Distinct Transcriptional Program in Human CAR T Cells Bearing the 4-1BB Signaling Domain Revealed by scRNA-Seq // *Mol Ther*. – 2020. – Vol. 28, No. 12. – P. 2577–2592. – DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.07.023.
20. Kawalekar O.U., O'Connor R.S., Fraietta J.A., et al. Distinct Signaling of Coreceptors Regulates Specific Metabolism Pathways and Impacts Memory Development in CAR T Cells // *Immunity*. – 2016. – Vol. 44, No. 2. – P. 380–390. – DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.023.
21. Zhao X., Yang J., Zhang X., et al. Efficacy and Safety of CD28- or 4-1BB-Based CD19 CAR-T Cells in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia // *Mol Ther Oncolytics*. – 2020. – Vol. 18. – P. 272–281. – DOI: 10.1016/j.omto.2020.06.016.
22. Bethesda M. Cancer Stat Facts: Leukemia – Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). – Bethesda: National Cancer Institute, 2024.
23. Ko R.H., Ji L., Barnette P., et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study // *J Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 28, No. 4. – P. 648–654. – DOI: 10.1200/JCO.2009.22.2950.
24. Parker C., Waters R., Leighton C., et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376, No. 9757. – P. 2009–2017. – DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62002-8.
25. Bajwa R., Schechter T., Soni S., et al. Outcome of children who experience disease relapse following allogeneic hematopoietic SCT for hematologic malignancies // *Bone Marrow Transplant*. – 2013. – Vol. 48, No. 5. – P. 661–665. – DOI: 10.1038/bmt.2012.209.
26. Othman T., Logan A.C., Muffy L., et al. The Role of CAR T-Cell Therapy in Relapsed/Refractory Adult B-ALL // *J Natl Compr Canc Netw*. – 2024. – Vol. 22, No. 8. – DOI: 10.6004/jnccn.2024.7065.
27. Yang T., Dong Y., Zhang M., et al. Prominent efficacy and good safety of sequential CD19 and CD22 CAR-T therapy in relapsed/refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia // *Exp Hematol Oncol*. – 2025. – Vol. 14, No. 1. – P. 2. – DOI: 10.1186/s40164-024-00593-5.
28. Davila M.L., Sadelain M. Biology and clinical application of CAR T cells for B cell malignancies // *Int J Hematol*. – 2016. – Vol. 104, No. 1. – P. 6–17. – DOI: 10.1007/s12185-016-2039-6.
29. Lee D.W., Kochenderfer J.N., Stetler-Stevenson M., et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385, No. 9967. – P. 517–528. – DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3.
30. Maude S.L., Frey N., Shaw P.A., et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 371, No. 16. – P. 1507–1517.

– DOI: 10.1056/NEJMoa1407222.

31. Grupp S.A., Kalos M., Barrett D., et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 368, No. 16. – P. 1509–1518. – DOI: 10.1056/NEJMoa1215134.

32. Novartis five-year Kymriah® data show durable remission and long-term survival maintained in children and young adults with advanced B-cell ALL [Electronic resource]. – 2022. – Available at: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-five-year-kymriah-data-show-durable-remission-and-long-term-survival-maintained-children-and-young-adults-advanced-b-cell-all> (accessed: 01.05.2025).

33. Novartis five-year Kymriah® data show durable remission and long-term survival maintained in children and young adults with advanced B-cell ALL [Electronic resource]. – 2022. – Available at: <https://www.marketscreener.com/quote/stock/NOVARTIS-AG-9364983/news/Novartis-five-year-Kymriah-data-show-durable-remission-and-long-term-survival-maintained-in-childr-40704677/> (accessed: 01.05.2025).

34. Rives S., et al. Tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (r/r) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL): Final analyses from the ELIANA study // Oral presentation at the 2022 Hybrid Congress of the European Hematology Association.

35. Turtle C.J., Hay K.A., Hanafi L.A., et al. Durable Molecular Remissions in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells After Failure of Ibrutinib // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35, No. 26. – P. 3010–3020. – DOI: 10.1200/JCO.2017.72.8519.

36. Neelapu S.S., Jacobson C.A., et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma // *Blood.* – 2023. – Vol. 141, No. 19. – P. 2307–2315. – DOI: 10.1182/blood.2022018893.

37. Yescarta® Is First CAR T-cell Therapy to Report Five-Year Survival Data From Pivotal Study Showing Durable Long-Term Survival in Patients With Refractory Large B-cell Lymphoma [Electronic resource]. – 2021. – Available at: <https://www.gilead.com/news/news-details/2021/yescarta-is-first-car-t-cell-therapy-to-report-five-year-survival-data-from-pivotal-study-showing-durable-long-term-survival-in-patients-with-refractory-large-b-cell-lymphoma> (accessed: 01.05.2025).

38. Kite's Yescarta® Only CAR T-Cell Therapy to Show Durable Response and Long-Term Survival After Five Years in Patients With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphomas at ASH 2024 [Electronic resource]. – 2024. – Available at: <https://www.gilead.com/news/news-details/2024/kites-yescarta-only-car-t-cell-therapy-to-show-durable-response-and-long-term-survival-after-five-years-in-patients-with-relapsedrefractory-non-hodgkin-lymphomas-at-ash-2024> (accessed: 01.05.2025).

39. Berdeja J.G., Madduri D., Usmani S.Z., et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study // *Lancet.* –

2021. – Vol. 398, No. 10297. – P. 314–324. – DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8.

40. Matous J., Biran N., Perrot A., et al. Talquetamab + Pomalidomide in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Safety and Preliminary Efficacy Results from the Phase 1b MonumenTAL-2 Study // *Blood.* – 2023. – Vol. 142, Suppl. 1. – P. 1014. – DOI: 10.1182/blood-2023-187706.

41. Sidana S., Patel K.K., Peres L.C., et al. Safety and efficacy of standard-of-care ciltacabtagene autoleucel for relapsed/refractory multiple myeloma // *Blood.* – 2025. – Vol. 145, No. 1. – P. 85–97. – DOI: 10.1182/blood.2024025945.

42. San-Miguel J., Dhakal B., Yong K., et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma // *N Engl J Med.* – 2023. – Vol. 389, No. 4. – P. 335–347. – DOI: 10.1056/NEJMoa2303379.

43. CARVYKTI – CARTITUDE-4 (MMY3002) Study [Electronic resource]. – 2024. – Available at: <https://www.jnjmedicalconnect.com/products/carvykti/medical-content/carvykti-cartitude4-mmy3002-study> (accessed: 01.05.2025).

44. CAR T-Cell Therapies Market Size to Uplift USD 88.51 Bn by 2034 [Electronic resource]. – 2025. – Available at: <https://www.towardshealthcare.com/insights/car-t-cell-therapies-are-poised-for-the-next-wave-of-innovation> (accessed: 01.05.2025).

45. Approved CD19 CAR-T agents to treat over 13,000 cancer patients annually by 2031, driving sales of Breyanzi and Yescarta, says GlobalData [Electronic resource]. – 2023. – Available at: <https://www.globaldata.com/media/pharma/approved-cd19-car-t-agents-treat-13000-cancer-patients-annually-2031-driving-sales-breyanzi-yescarta-says-globaldata/> (accessed: 01.05.2025).

46. More than 150 Russian patients with blood cancer have received innovative CAR-T therapy [Electronic resource]. – 2025. – Available at: <https://www.vidal.ru/novosti/bolee-150-rossijskih-patsientov-s-rakom-krovipoluchili-innovatsionnuyu-car-t-terapiyu-12569> (accessed: 01.05.2025).

47. CAR-T therapy in Russia: an idle chimera or a real future? [Electronic resource]. – 2022. – Available at: <https://protiv-raka.ru/analytics/car-t-terapiya-v-rossii-prazdnaya-himera-ili-realnoe-budushhee/> (accessed: 01.05.2025).

48. The first CAR-T drug has been registered in Russia [Electronic resource]. – 2023. – Available at: <https://vademec.ru/news/2023/04/19/minzdrav-vpervye-zaregistriroval-kletochnyy-onkopreparat/> (accessed: 01.05.2025).

49. On approval of the rules for the use of advanced therapy medicinal products... Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated 08.12.2020 No. KR DSM-240/2020 [Electronic resource]. – 2020. – Available at: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021748> (accessed: 01.05.2025).

50. Francis N., Braun M., Neagle S., et al. Development of an automated manufacturing process for large-scale production of autologous T cell therapies // *Mol Ther Methods Clin Dev.* – 2023. – Vol. 31. – P. 101114. – DOI: 10.1016/j.omtm.2023.101114.

51. Luanpitpong S., Klaihmom P., Janan M., et al. Point-of-care manufacturing of anti-CD19 CAR-T cells using a

closed production platform: Experiences of an academic center in Thailand // *Mol Ther Oncol.* – 2024. – Vol. 32, No. 4. – P. 200889. – DOI: 10.1016/j.omton.2024.200889.

52. Palani H.K., Arunachalam A.K., Yasar M., et al. Decentralized manufacturing of anti-CD19 CAR-T cells using CliniMACS Prodigy®: real-world experience and cost analysis in India // *Bone Marrow Transplant.* – 2023. – Vol. 58, No. 2. – P. 160–167. – DOI: 10.1038/s41409-022-01866-5.

53. Salazar-Riojas R., Alvarado-Navarro D.M., et al. Decentralized Point-of-Care Manufacturing of CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells in Mexico // *JCO Glob Oncol.* – 2025. – Vol. 11. – P. e2400581. – DOI: 10.1200/GO-24-00581.

54. Malakhova E., Pershin D., Kulakovskaya E., et al. Extended characterization of anti-CD19 CAR T cell products manufactured at the point of care using the CliniMACS Prodigy system: comparison of donor sources and process duration // *Cytotherapy.* – 2024. – Vol. 26, No. 6. – P. 567–578. – DOI: 10.1016/j.jcyt.2024.02.025.

55. Maschan M., Caimi P.F., et al. Multiple site place-of-care manufactured anti-CD19 CAR-T cells induce high remission rates in B-cell malignancy patients // *Nat Commun.* – 2021. – Vol. 12, No. 1. – P. 7200. – DOI: 10.1038/s41467-021-27312-6.

56. Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial // *J Clin Oncol.* — 2023. — Vol. 41, № 9. — P. 1664–1669. — DOI: 10.1200/JCO.22.00642.

57. Novartis CAR T Tisagenlecleucel Continues Efficacy in Follicular Lymphoma in Long-Term Follow-Up [Electronic resource] // *CGT Live.* — 2023. — Available at: <https://www.cgtlive.com/view/novartis-car-t-tisagenlecleucel-continues-efficacy-follicular-lymphoma-long-term-follow-up> (accessed: 01.05.2025).

58. Tisa-cel Offers Durable Responses in R/R Follicular Lymphoma [Electronic resource] // *Targeted Oncology.* — 2023. — Available at: <https://www.targetedonc.com/view/tisa-cel-offers-durable-responses-in-r-r-follicular-lymphoma> (accessed: 01.05.2025).

59. Yescarta Shows Durable Responses and Manageable Safety in Real-World R/R FL [Electronic resource]

// *CureToday.* — 2024. — Available at: <https://www.curetoday.com/view/yescarta-shows-durable-responses-and-manageable-safety-in-real-world-r-r-fl> (accessed: 01.05.2025).

60. Axi-cel Is Associated With Higher ORR, Increased CRS/ICANS vs Tisa-cel in Older Patients With R/R DLBCL [Electronic resource] // *OncLive.* — 2023. — Available at: <https://www.onclive.com/view/axi-cel-is-associated-with-higher-orr-increased-crs-icans-vs-tisa-cel-in-older-patients-with-r-r-dlbcl> (accessed: 01.05.2025).

61. Khvorost D, Kendall B, Jazirehi AR. Immunotherapy of Hematological Malignancies of Human B-Cell Origin with CD19 CAR T Lymphocytes // *Cells.* — 2024. — Vol. 13, № 8. — P. 662. — DOI: 10.3390/cells13080662.

62. BMS's Breyanzi shows high response rates in relapsed/refractory follicular lymphoma trial [Electronic resource] // *Clinical Trials Arena.* — 2024. — Available at: <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/bms-breyanzi-lymphoma-trial/> (accessed: 01.05.2025).

63. Abecma Delivers Sustained Progression-Free Survival Versus Standard Regimens in Earlier Lines of Therapy for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Based on Longer-Term Follow-up from KarMMa-3 [Electronic resource] // *Bristol Myers Squibb.* — 2023. — Available at: <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2023/Abecma-Delivers-Sustained-Progression-Free-Survival-Versus-Standard-Regimens-in-Earlier-Lines-of-Therapy-for-Relapsed-and-Refractory-Multiple-Myeloma-Based-on-Longer-Term-Follow-up-from-KarMMa-3/default.aspx> (accessed: 01.05.2025).

64. Analyzing Ide-cel's Trade-offs of Efficacy and Toxicity in Myeloma [Electronic resource] // *Targeted Oncology.* — 2023. — Available at: <https://www.targetedonc.com/view/analyzing-ide-cel-s-trade-offs-of-efficacy-and-toxicity-in-myeloma> (accessed: 01.05.2025).

65. Dr. Phull on the Efficacy and Safety of Cilta-cel vs Ide-cel in R/R Multiple Myeloma [Electronic resource] // *OncLive.* — 2023. — Available at: <https://www.onclive.com/view/dr-phull-on-the-efficacy-and-safety-of-cilta-cel-vs-ide-cel-in-r-r-multiple-myeloma> (accessed: 01.05.2025).

66. Considering 3-Year Follow-up Data of Cilta-cel in Multiple Myeloma [Electronic resource] // *Targeted Oncology.* — 2024. — Available at: <https://www.targetedonc.com/view/considering-3-year-follow-up-data-of-cilta-cel-in-multiple-myeloma> (accessed: 01.05.2025).

УДК: 615.37:616.99

ХИМЕРЛІК АНТИГЕНДІК РЕЦЕПТОРЛЫ Т-ЖАСУШАЛАРЫМЕН ТЕРАПИЯ. КЛИНИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІККЕ ШОЛУ, ҚАЗАҚСТАНДА ЕНГІЗУ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ

Зауатбаева Гульзат¹, Жумабекова Марал¹, Шустов Александр¹

¹ Ұлттық биотехнология орталығы, Астана, Қазақстан

*Корреспондент-Автор: zauatbaeva@biocenter.kz

АННОТАЦИЯ

Химерлық антигендік рецепторларды (CAR-T) қолданатын терапия – бұл бейімделген жасушалық иммунотерапия әдісі болып табылады және ол онкогематология саласында қолданылады. Осы шолу мақсаты – CAR-T терапиясының клиникалық тиімділігі туралы соңғы деректерді денсаулық сақтау саласының мамандарына, соның ішінде серпінді терапияны қолдануды реттеу саласындағы сарапшыларға ұсыну.

CAR-T терапиясының әсер ету механизмдері қарастырылып, тіркелген CAR-T өнімдері ұсынылған, сондай-ақ клиникалық тиімділікке қатысты өзекті деректер жинақталған. Шолуда CAR-T терапиясының Қазақстандағы енгізілуінің қазіргі жағдайы сипатталған.

CAR-T терапиясын қолдану әлемнің көптеген елдерінде кеңейуде, бірақ бұл әдіс Қазақстанда әлі клиникалық практикаға енгізілмеген.

CAR-T технологиясының негізгі ерекшеліктері: терапевтикалық препараттар әр пациент үшін жеке дайындалады және генетикалық тұрғыдан модификацияланған Т-лимфоциттерден тұрады. Қазіргі уақытта CAR-T терапиясы В-клеткалық лейкоздар, лимфомалар және көп салалы миеломаны емдеуге тіркеліп, ұсынылған. Бұл терапия әсіресе рецидивті немесе рефрактерлі ауру түрлері бар, стандартты емдеуге жауап бермейтін пациенттерге тиімді.

Талдау нәтижелері CAR-T терапиясының еліміздегі онкологиялық орталықтарда лейкоз бен лимфоманың рефрактерлік түрлерін емдеуде нәтижені жақсарту әлеуеті жоғары екенін көрсетеді.

Түйінді сөздер: химерлі антигендік рецептор, CAR-T терапиясы, адаптивті жасушалық иммунотерапия, Т-жасушалар, лейкоз, лимфома, миелома, онкотерапия, толық жауап жиілігі.

UDC: 615.37:616.99

THERAPY WITH CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T-CELLS. OVERVIEW OF CLINICAL EFFICACY AND PROSPECTS FOR IMPLEMENTATION IN KAZAKHSTAN

Gulzat Zauatbayeva¹, Maral Zhumabekova¹, Alexandr Shustov¹

¹ National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan

*Corresponding author: zauatbaeva@biocenter.kz

ABSTRACT

Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy (CAR-T) is a form of adoptive cellular immunotherapy.

This review aims to inform healthcare professionals - including regulatory experts in gene and cell therapy - about the principles of CAR-T therapy. It discusses the mechanisms of action, provides an overview of currently approved CAR-T products, and summarizes up-to-date clinical efficacy data. The article also outlines the current status of implementing CAR-T in Kazakhstan. Key technological and organizational factors are described which determine the prospect for the localization of CAR-T manufacturing and the launch of the clinical use in the country.

The use of CAR-T therapy is expanding around the world, but this therapy is not implemented in Kazakhstan.

Hallmarks of CAR-T technology include that CAR-T products are manufactured individually for patients and consist of genetically modified T-lymphocytes. Currently, CAR-T therapy is approved and recommended for the treatment of B-cell leukemia, lymphoma, and multiple myeloma, and the therapy is particularly efficient in patients with relapsed or refractory disease which do not respond to standard therapies.

Findings from the literature review highlight the strong potential of CAR-T therapy to improve treatment outcomes for patients with refractory forms of leukemia and lymphoma in Kazakhstan's oncology centers.

Keywords: chimeric antigen receptor, CAR-T therapy, adoptive cellular immunotherapy, T-cells, leukemia, lymphoma, myeloma, cancer therapy, complete response rate.