

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Фармакоэкономический анализ терапии CAR T-клетками при диффузной В-крупноклеточной лимфоме и В-линейных острых лимфобластных лейкозах

Pharmacoeconomic Analysis of CAR-T Cell Therapy in Diffuse Large B-Cell Lymphoma and B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemias

И.В. Грибкова, А.А. Завьялов

IV Gribkova, AA Zavyalov

ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», ул. Шарикоподшипниковская, д. 9, Москва, Российская Федерация, 115088

Research Institute of Healthcare and Medical Management, 9 Sharikopodshipnikovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 115088

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Генетически модифицированные Т-лимфоциты с химерными антигенными рецепторами (CAR T-клетки) представляют собой новую стратегию лечения пациентов с рецидивами или рефрактерным течением В-клеточных злокачественных новообразований. В 2017–2018 гг. два препарата CAR T-клеточной терапии: тисагенлеклейсел и аксикабтаген силoleyсел — были одобрены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для клинического применения у пациентов с рефрактерным острым лимфобластным лейкозом и рецидивами/рефрактерными В-клеточными лимфомами. К настоящему времени CAR T-клеточная терапия все более становится неотъемлемой частью клинической практики благодаря своей высокой эффективности. Однако стоимость этого метода противоопухолевого воздействия чрезвычайно высока. Средняя стоимость тисагенлеклейсела составляет 475 000 долларов США (\$), а аксикабтагена силoleyсела — 373 000 \$. Следует отметить, что это только цены на лекарственные препараты без учета других затрат, связанных с данным методом терапии. В работах 2018–2020 гг. группы исследователей предприняли попытки оценить затраты, связанные с CAR T-клеточной терапией. Цель настоящего обзора — анализ этих исследований, оценка общей стоимости терапии и структуры затрат, рассмотрение факторов, ведущих к увеличению затрат, обсуждение возможности повышения доступности технологии CAR-T в целом. Результаты показали, что в среднем общая стоимость терапии тисагенлеклейселем при В-клеточной лимфоме составила 515 150 \$, аксикабтагеном силoleyселем — 503 955 \$. Стоимость терапии острого лимфобластного лейкоза составила 580 459 \$. Основными факторами, влияющими на общую стоимость лечения, были цены на препараты CAR T-клеток, высокая степень тяжести нежелательных явлений и большая опухолевая нагрузка до инфузии CAR T-клеточного продукта. Признается, что в качестве основных возможностей повышения доступности терапии CAR T-клетками может служить понижение цены на препараты (например, за счет собственного производства на базе медицинского учреждения), дальнейшее совершенство-

Genetically modified T-lymphocytes with chimeric antigen receptors (CAR-T cells) represent a new treatment strategy in relapsed/refractory B-cell malignant neoplasms. In 2017–2018 two CAR-T cell drugs, tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel, were approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) for clinical use in patients with refractory acute lymphoblastic leukemia and relapsed/refractory B-cell lymphomas. Due to its high efficacy, CAR-T cell therapy is increasingly becoming an integral part of clinical practice. However, this method of chemotherapy is very expensive. The mean cost of tisagenlecleucel is \$475,000 and that of axicabtagene ciloleucel is \$373,000. It is worth noting that these are only the drug prices which exclude other therapy-related costs. In the studies of 2018–2020 groups of researchers attempted to estimate the CAR-T cell therapy-associated costs. The aim of the present review is to analyze these studies and to assess the total treatment cost and expense structure, as well as to discuss the factors underlying the increasing costs and to explore opportunities to improve availability of the CAR-T technology, on the whole. The results showed that the mean cost of tisagenlecleucel therapy in B-cell lymphoma was \$515,150 and that of axicabtagene ciloleucel therapy was \$503,955. The treatment cost in acute lymphoblastic leukemia was \$580,459. The major factors affecting the total therapy cost were CAR-T cell drug prices, severity of adverse events, and high tumor load prior to CAR-T cell drug infusion. It is agreed that the main opportunities to rise affordability of the CAR-T cell therapy lie in reducing the drug prices (for example, by means of medical facility-based production at its own expense), further therapy improvement aimed at less toxicity, and its implementation at earlier stages of tumor disease.

вание терапии с целью снизить ее токсичность, а также применение на ранних стадиях опухолевого заболевания.

Ключевые слова: В-клеточная лимфома, острый лимфобластный лейкоз, CAR T-клеточная терапия, химерный антигенный рецептор, тисагенлеклейсел, аксикабтаген силорейсел, затраты, обзор.

Получено: 29 октября 2021 г.

Принято в печать: 15 февраля 2022 г.

Для переписки: Ирина Владимировна Грибкова, канд. биол. наук, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9, Москва, Российская Федерация, 115088; тел.: +7(916)078-73-90; e-mail: igribkova@yandex.ru

Для цитирования: Грибкова И.В., Завьялов А.А. Фармакоэкономический анализ терапии CAR T-клетками при диффузной В-крупноклеточной лимфоме и В-линейных острых лимфобластных лейкозах. Клиническая онкогематология. 2022;15(2):205–12.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-205-212

Keywords: B-cell lymphoma, acute lymphoblastic leukemia, CAR-T cell therapy, chimeric antigen receptor, tisagenlecleucel, axicabtagene ciloleucel, costs, review.

Received: October 29, 2021

Accepted: February 15, 2022

For correspondence: Irina Vladimirovna Gribkova, PhD in Biology, 9 Sharikopodshipnikovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 115088; Tel.: +7(916)078-73-90; e-mail: igribkova@yandex.ru

For citation: Gribkova IV, Zavyalov AA. Pharmacoeconomic Analysis of CAR-T Cell Therapy in Diffuse Large B-Cell Lymphoma and B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemias. Clinical oncohematology. 2022;15(2):205–12. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-205-212

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения последних лет в терапии гематологических злокачественных новообразований, пациенты с рецидивами и рефрактерными формами этих заболеваний по-прежнему составляют заметную и сложную группу неблагоприятного прогноза с низкими показателями полного ответа (ПО) и общей выживаемости (ОВ), особенно после химиотерапии «спасения». При рефрактерном течении диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) частота ПО составляет всего 7 %, а медиана ОВ — 6,3 мес. [1]. Эти же показатели при рецидивах и рефрактерных В-клеточных острых лимфобластных лейкозах (В-ОЛЛ) у детей — 43 % и 6,1 мес. соответственно [2]. Следовательно, для этой категории пациентов необходимы новые эффективные терапевтические стратегии.

Одним из новейших направлений, разрабатываемых в настоящее время, является терапия с использованием генетически модифицированных Т-лимфоцитов пациента, экспрессирующих химерные антигенные рецепторы (chimeric antigen receptor, CAR) к специфическим опухолевым антигенам [3–7]. Технология CAR-T основана на заготовке Т-лимфоцитов периферической крови пациента, их генетической модификации в целях приобретения ими противоопухолевых свойств за счет экспрессии CAR с последующей реинфузией модифицированных Т-клеток пациенту [3–7]. В клинических исследованиях CAR T-клеточной терапии рецидивов/рефрактерных В-ОЛЛ и ДВКЛ частота ПО составила 70–95 [8–10] и 50–70 % [11, 12] соответственно. При этом медиана ОВ пациентов с В-ОЛЛ была 19,1 мес. [10], а медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с рефрактерной ДВКЛ — 5,9 мес. [13]. В 2017–2018 гг. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) одобрили два препарата CAR T-клеточной терапии:

- тисагенлеклейсел (компания Novartis) для лечения пациентов в возрасте до 25 лет с рефрак-

терным ОЛЛ и взрослых пациентов с рецидивами/рефрактерной В-клеточной лимфомой [14];

- аксикабтаген силорейсел (компания Kite Pharma) для лечения взрослых пациентов с рецидивами или рефрактерной ДВКЛ после двух или более предшествующих линий системной терапии [11, 15].

Оба агента представляют собой генетически модифицированные аутологичные Т-клетки, экспрессирующие CD19-специфический CAR, лизирующие CD19-позитивные мишени (нормальные и злокачественные клетки В-клеточной линии).

Однако вместе с высокой эффективностью терапии CAR T-клетками стоимость этого метода чрезвычайно высока. Средняя стоимость тисагенлеклейсела составляет 475 000 долларов США (\$), а аксикабтагена силорейсела — 373 000 \$ [16]. Это только расходы на лекарственные препараты без учета других затрат, связанных с данной технологией. В то же время, поскольку CAR T-клетки изготавливаются индивидуально для каждого пациента с использованием его собственных Т-клеток крови, возможные дополнительные затраты могут существенно отличаться от затрат на другие методы лечения. Так, перед производством и последующей инфузией CAR T-клеток требуется процедура афереза для заготовки Т-лимфоцитов пациента, химиотерапия для поддержания стабильного состояния пациента в период производства клеточного лечебного продукта, а также химиотерапия с целью лимфодеплеции для устранения собственных иммунных клеток, способных снижать активность CAR T-лимфоцитов [4, 6, 7, 10, 17, 18]. Более того, поскольку CAR T-терапия предполагает использование аутологичных Т-лимфоцитов для уничтожения опухолевых клеток, это лечение также связано со специфическими нежелательными явлениями (НЯ), включая синдром цитокинового шторма (СЦШ) и В-клеточную аплазию [4, 6, 7, 17]. Для купирования этих НЯ могут потребоваться дорогостоящие методы лечения (например, тоцилизумаб), кортикостероиды, внутривенные инфузии иммуноглобулина. Кроме того,

Таблица 1. Общая стоимость препаратов CAR T-клеточной терапии, используемых при рецидивах и рефрактерном течении ДВКЛ у взрослых и В-ОЛЛ у детей

Заболевание	Стоимость*, доллары США		Источник	
	Тисагенлеклейсел	Аксикабтаген силолейсел		
ДВКЛ		525 000	[20]	
			403 199	[21]
		505 300	396 153	[22]
			552 921	[23]
			521 000	[24]
	Среднее значение	515 150	503 955	
В-ОЛЛ у детей		528 200	[25]	
		656 140	[26]	
		612 779	[27]	
		573 500	[28]	
		667 000	[29]	
		445 137	[30]	
Среднее значение	580 459			

В-ОЛЛ — В-клеточный острый лимфобластный лейкоз; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома.

* Структура основных затрат, определяющих общую стоимость препаратов, представлена в соответствующем разделе.

пациенты, у которых развивается СЦШ III–IV степени тяжести, могут нуждаться в госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ).

В нескольких современных исследованиях принята попытка определить стоимость терапии тисагенлеклейселем и аксикабтагеном силолейселем при ОЛЛ у детей и ДВКЛ у взрослых [19–30]. В настоящем исследовании систематизированы результаты этих работ, а также обсуждаются возможности повышения доступности CAR T-клеточной терапии.

ОБЩАЯ СТОИМОСТЬ CAR T-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Мы отобрали и проанализировали 11 работ, опубликованных в 2018–2020 гг., в которых представлена стоимость CAR T-клеточной терапии в основном при рецидивах и рефрактерном течении ДВКЛ у взрослых и В-ОЛЛ у детей [20–30]. В указанных работах отдельно рассматривается стоимость терапии тисагенлеклейселем и аксикабтагеном силолейселем при В-ОЛЛ у детей. Суммарные данные представлены в табл. 1.

В среднем общая стоимость терапии тисагенлеклейселем при ДВКЛ составила 515 150 \$ и аксикабтагеном силолейселем — 503 955 \$, стоимость терапии тисагенлеклейселем при В-ОЛЛ у детей — 580 459 \$. Как видно из данных табл. 1, стоимость CAR T-клеточной терапии В-ОЛЛ у детей превышает таковую при ДВКЛ. Аналогичный результат получен в работе F. Zhu и соавт. [31], в которой в рамках одного исследования из Китая сравнивали стоимость CAR T-клеточной терапии при этих же двух заболеваниях. Авторы показали, что для когорты пациентов с В-клеточными лимфомами все рассматриваемые виды затрат (лекарственные препараты, переливание компонентов крови, процедуры, лабораторные исследования, медицинские специалисты, стационарное лечение и др.) были ниже, чем в группе с

ОЛЛ. Это может объясняться следующими факторами: 1) у пациентов с ОЛЛ был более длительный срок пребывания в стационаре (в среднем 33 vs 18,5 дня для пациентов с В-клеточными лимфомами), что связано с дополнительными затратами на проживание и питание и более высокими расходами на медицинский персонал, а также с высоким риском внутрибольничной инфекции, что может способствовать еще большему увеличению расходов; 2) пациенты с ОЛЛ имели длительную нейтропению, что коррелирует с более высокими затратами.

СТРУКТУРА ЗАТРАТ

Общие затраты на CAR T-клеточную терапию включают расходы, понесенные в течение трех периодов лечения: 1) период перед инфузией CAR T-клеток, в течение которого у пациентов проводят забор T-клеток с последующей химиотерапией с целью лимфодеплеции и поддержания стабильного статуса опухоли; 2) период инфузии CAR T-клеточного продукта; 3) период последующего наблюдения с целью контроля эффективности лечения или развития НЯ. В рассмотренных нами исследованиях авторы по-разному учитывали затраты. Однако можно выделить компоненты, которые встречаются наиболее часто. По всем трем периодам CAR T-клеточной терапии обозначены следующие расходы:

- стоимость лекарственных препаратов и административные затраты;
- стоимость профессиональных медицинских услуг (плата за врачебные консультации, а также оплата рабочего времени врачей или медицинских сестер);
- расходы на содержание пациента в лечебном учреждении;
- расходы на ОИТ;
- стоимость лабораторных исследований и медицинских процедур.

Дополнительно период перед инфузией CAR T-клеточного продукта включает затраты на лейкоферез, криоконсервацию, лимфодеплецию и поддерживающую химиотерапию; период инфузии — затраты на продукт CAR T-клеток; период после инфузии CAR T-клеток — затраты на купирование НЯ, ведение пациентов в состоянии длительной ремиссии или на терапию после рецидива: трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) либо терапию «спасения», паллиативную помощь. В ряде работ [25, 26] также оценивались социальные затраты, связанные с транспортными расходами, услугами по уходу за пациентами и пребыванием ухаживающих лиц и законных представителей в гостинице.

Результаты анализа показали, что стоимость препаратов CAR T-клеток составляла основную статью расходов (58–94 % от общей суммы) и варьировала от 373 000 [20] до 475 000 \$ [22, 25, 27, 28] за тисагенлеклейсел и от 373 000 [20, 22, 23] до 460 000 \$ [24] за аксикабтаген силолейсел. Основные компоненты дополнительных затрат — это купирование НЯ (30 000–70 000 \$) [20, 23, 25, 27, 29, 30], госпитализация и пребывание в ОИТ (32 723 [25] и 58 000 \$ [27]), а также лабораторные тесты и процедуры (5000–110 000 \$)

Таблица 2. Основные компоненты затрат на CAR T-клеточную терапию

Вид затрат	Стоимость, доллары США	Источник
Лейкаферез	9855	[30]
	6028	[32]
Лимфодеплегция	1758	[25]
	3200	[20]
	2979	[29]
	1578	[19]
	1727	[27]
Химиотерапия	51 286	[25]
	144–364/ч	[19]
Коррекция НЯ	33 534	[29]
	70 968	[27]
	12 790	[32]
	60 000	[28]
	35 000–70 000	[20]
Медицинские специалисты (гематолог, онколог, смежные специалисты)	30 058	[26]
	23–221	[31]
	1780	[27]
	116–164/визит	[32]
Пребывание в стационаре	146/визит	[25], [23]
	2357/сут	[23]
Пребывание в ОИТ	628/сут	[32]
	32 723	[25]
	57 952	[27]
	5167/сут	[23]
	6546/сут	[19]
Уход за больными	1760/сут	[32]
	51–2457	[31]
Процедуры (забор крови и др.) и мониторинг жизненно важных функций	111 548	[29]
	5209	[27]
	255–10 066	[31]
	15 690	[19]
Переливание компонентов крови	2336	[30]
	0–8167	[31]
Снабжение кислородом	0–1432	[31]
Инфузионная терапия	59/ч	[23]
	376	[30]
	176–313	[19]
ПЭТ/КТ	1355	[23]
	110	[32]
Рентгенография	22–76	[19]
ЭЭГ	330–445	[19]
ЭКГ	239–656	[19]
МРТ	327–441	[19]
	214	[32]
Паллиативная химиотерапия, терапия «спасения»	2648	[29]
	36 256	[23]
	10 400	[20]
АллоТГСК	19 310	[23]
	47 744	[29]
	43 974	[26]
Расходные перевязочные материалы	54–1438	[31]
Опекуны	577	[25]
Проживание опекунов в гостинице	72	[26]
Затраты за период отсутствия пациента на рабочем месте из-за болезни	1687	[25]
Общие затраты до инфузии CAR T-клеточного продукта	2979	[29]
	8710	[32]
	8312	[26]
Общие затраты в день инфузии CAR T-клеточного продукта	29 002	[27]
	476 659	[27]
Общие затраты после инфузии CAR T-клеточного продукта	45 901	[29]
	107 118	[27]

аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; МРТ — магнитно-резонансная томография; НЯ — нежелательное явление; ОИТ — отделение интенсивной терапии; ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная и компьютерная томография; ЭКГ — электрокардиография; ЭЭГ — электроэнцефалография.

[19, 27, 29, 31]. Существенный объем затрат связан с расходами на сопроводительные лекарственные средства, которые в основном включают противоопухолевые препараты, иммуноглобулин, антибиотики, тоцилизумаб и кортикостероиды. В исследовании F. Zhu и соавт. [31] средняя стоимость лекарственных препаратов для сопроводительного обеспечения составляла 4269 \$ (диапазон 451–87 883 \$) и занимала 1-е место в общей структуре затрат. В некоторых работах учитывали затраты на аллоТГСК, если таковая требовалась после CAR T-клеточной терапии [23, 26, 29]. В среднем 11–17 % пациентов получали аллоТГСК [23, 26, 29], затраты на эту процедуру оценивались в 19 310–47 744 \$. Расходы, связанные с транспортными услугами, уходом за пациентами в возрасте до 18 лет и др., составляли 95 746 \$ [26]. R.R. Sarkar и соавт. [25] оценили социальные затраты в 17 132 \$.

Более подробно основные компоненты затрат представлены в сводной табл. 2.

Затраты на купирование синдрома цитокинового шторма

СЦШ — наиболее тяжелый побочный эффект терапии CAR T-клетками, связанный с наибольшими затратами. Стоимость лечения СЦШ высокой степени тяжести составляет 4–12 % общей стоимости терапии (табл. 3). СЦШ является потенциально угрожающим жизни состоянием и в случае тяжелого течения требует введения тоцилизумаба и кортикостероидов, а также пребывания пациента в ОИТ. В исследовании H. Yang и соавт. [27] показано, что около половины всех расходов на купирование НЯ направлено на лечение СЦШ.

При ДВКЛ СЦШ III–IV степени тяжести развивается у 13 % пациентов [23], при В-ОЛЛ — у 40–47 % [27, 30].

В ряде работ [21, 22, 30, 31] продемонстрировано, что лечение пациентов как с ОЛЛ, так и с В-клеточной лимфомой обходится значительно дороже при развитии СЦШ III–IV степени тяжести, чем при отсутствии данного НЯ или низкой степени его тяжести. При этом, как показано в исследовании F. Zhu и соавт. [31], возрастают все основные компоненты затрат: на лекарственные средства, за исключением CAR T-клеточного продукта (медиана 12 612 vs 2813 \$; $p < 0,001$), на переливание компонентов крови (медиана 806 vs

Таблица 3. Затраты на купирование синдрома цитокинового шторма

Заболевание	Затраты на купирование СЦШ, доллары США	Доля от общей стоимости	Источник
ОЛЛ, рецидивы и рефрактерные формы	18 151	4 %	[30]
ДВКЛ, рецидивы и рефрактерные формы	34 771	7 %	[25]
ДВКЛ, рецидивы и рефрактерные формы (кортикостероиды)	17 131	4–12 %	[21]
	32 160 (тоцилизумаб)		
	52 433 (тоцилизумаб + кортикостероиды)		
	53 046 (терапия тисагенлеклейсолом)	10 %	[22]
ДВКЛ, рецидивы и рефрактерные формы (аксикабагеном)	37 800 (терапия силорейсолом)	9 %	

ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; СЦШ — синдром цитокинового шторма.

0 \$; $p = 0,001$), медицинские процедуры (медиана 1275 vs 1051 \$; $p = 0,002$), лабораторные анализы (медиана 3142 vs 1447 \$; $p = 0,001$), радиологическое исследование (медиана 429 vs 237 \$; $p < 0,001$), уход (медиана 402 vs 242 \$; $p = 0,002$), снабжение кислородом (медиана 203 vs 44 \$; $p < 0,001$), пребывание в стационаре (медиана 327 vs 166 \$; $p = 0,009$), оплату медицинских специалистов (медиана 79 vs 52 \$; $p = 0,005$) и другие услуги (медиана 526 vs 306 \$; $p = 0,001$).

В исследованиях A.H. Harris и соавт. [21], I. Hernandez и соавт. [22] сравнивали стоимость CAR T-клеточной терапии у пациентов с В-клеточной лимфомой в зависимости от наличия у них СЦШ и степени его тяжести. Отмечается, что при развитии тяжелого СЦШ затраты возрастают в среднем на 10–14 %. В работе A.H. Harris и соавт. [21] представлены следующие данные: стоимость лечения пациентов, которые не получали кортикостероиды или тоцилизумаб, составила 376 982 \$, в группе получавших только кортикостероиды — 394 113 \$, только тоцилизумаб — 409 142 \$ или тоцилизумаб + кортикостероиды — 429 415 \$. I. Hernandez и соавт. [22] также показали, что общие затраты на лечение обоими препаратами CAR T-клеточной терапии возрастают при развитии СЦШ \geq III степени тяжести: тисагенлеклейселом — от 478 777 до 531 823 \$ и аксикабтагеном силорейселом — от 377 253 до 415 053 \$. В исследовании H. Yang и соавт. [27], проведенном с участием детей и молодых пациентов с ОЛЛ, продемонстрировано увеличение стоимости терапии при развитии СЦШ, причем затраты возрастали на 39 % — от 483 169 (лечение в амбулаторных условиях без побочных эффектов) до 672 373 \$ (лечение в стационарных условиях с СЦШ III–IV степени тяжести и В-клеточной аплазией).

Затраты на купирование нежелательных явлений, за исключением синдрома цитокинового шторма

К наиболее распространенным побочным эффектам CAR T-клеточной терапии, за исключением СЦШ, относятся В-клеточная аплазия, инфекции и нейротоксичность [33, 34].

В-клеточная лимфопения является классическим примером эффекта «on target/off tumor» специфической иммунотерапии, обусловленного экспрессией таргетного антигена на поверхности здоровых клеток. Она сохраняется в течение всего срока персистенции анти-CD19 CAR T-клеток и сопровождается гипогаммаглобулинемией, требующей заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином. Таким образом, пациенты, у которых наблюдается аплазия В-клеток, нуждаются в ежемесячных расходах на внутривенное введение иммуноглобулина с учетом его концентрации в сыворотке. В среднем при ДВКЛ лимфопения регистрируется у 8 % пациентов [23], при В-ОЛЛ — у 61 % [27].

Инфекционные процессы также являются тяжелыми побочными эффектами при CAR T-клеточной терапии из-за гипогаммаглобулинемии и нейтропении. В работе F. Shu и соавт. [31] во время лечения CAR T-клетками инфекции, подтвержденные микробиологическими исследованиями, были зарегистрированы у 15 % пациентов. Авторы сравнили затраты на лечение пациентов с инфекцией и без таковой. Показано, что при наличии инфекции увеличиваются следующие компоненты затрат: на лекарственные препараты (медиана

Таблица 4. Затраты на купирование нежелательных явлений

НЯ	Стоимость, доллары	
	США	Источник
В-клеточная аплазия (в/в иммуноглобулин)	2438	[32]
	5940	[25]
	2839	[27]
	1859	[30]
Фебрильная нейтропения	5944	[32]
	1310	[25]
	7104	[23]
Анемия	3553	[32]
	2134	[25]
	6410	[23]
Тромбоцитопения	2900	[32]
	1520	[25]
	9621	[23]
Инфекция	4773	[25]
	6815	[23]
Цитопения	1655	[25]
Гипертермия	6549	[23]
Гипотензия	6853	[23]
Гипокальциемия	6461	[23]
Энцефалопатия	9908	[23]
	46	[30]
Лейкопения	7890	[23]
Усталость	6613	[23]
Тошнота	5506	[23]

3171 vs 11 132 \$; $p = 0,020$), переливание компонентов крови (медиана 54 vs 1806 \$; $p = 0,012$), лабораторные тесты (медиана 1568 vs 2893 \$; $p = 0,007$), уход (медиана 252 vs 578 \$; $p = 0,048$), снабжение кислородом (медиана 69 vs 265 \$; $p = 0,007$), пребывание в стационаре (медиана 171 vs 371 \$; $p = 0,017$), а также на медицинских специалистов (медиана 52 vs 72 \$; $p = 0,029$).

Нейротоксичность является еще одним серьезным побочным эффектом анти-CD19 CAR T-клеток. По данным, представленным S.L. Maude и соавт. [10], нейротоксичность встречается у 40 % пациентов с ОЛЛ. В крупных клинических исследованиях по применению CAR T-терапии при ДВКЛ показано, что аксикабтаген силорейсел вызывал нейротоксичность у 67 % пациентов, включая 32 % НЯ \geq III степени тяжести (исследование ZUMA-1 [11, 13]), тисагенлеклейсел — у 21 % пациентов, включая 12 % НЯ \geq III степени тяжести (исследование JULIET [12]). Механизм развития и предикторы нейротоксичности не установлены. Во многих случаях данные побочные явления купируются самостоятельно, без лечения [35]. Однако серьезность симптомов требует тщательного мониторинга. Это особенно важно для выявления очень редкого, но опасного для жизни осложнения — отека мозга [36]. Таким образом, расходы на ведение пациентов с нейротоксичностью в основном связаны с затратами на обследование.

Более подробные сведения о затратах, связанных с купированием НЯ, представлены в табл. 4.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБЩУЮ СТОИМОСТЬ ТЕРАПИИ CAR T-КЛЕТКАМИ

F. Zhu и соавт. [31] проанализировали различные клинические показатели до и после лечения CAR

Т-клетками с целью определить факторы, влияющие на общие затраты. Авторы показали, что возраст, пол, предшествующие химиотерапия и ауто-/аллоТГСК не коррелировали с увеличением общих затрат. Независимыми факторами, связанными с общей стоимостью CAR Т-клеточной терапии как для пациентов с В-ОЛЛ, так и с ДВКЛ, были степень СЦШ и продолжительность пребывания в стационаре. У пациентов с ОЛЛ дополнительным фактором, связанным с общей стоимостью CAR Т-клеточной терапии, была опухолевая нагрузка до инфузии CAR Т-клеточного продукта. Авторы объяснили это следующим образом: 1) в когорте с высокой опухолевой нагрузкой наблюдали более длительную нейтропению после инфузии CAR Т-клеток, т. к. еще до инфузии эти пациенты уже находились в состоянии нейтропении (это группа больных, для которых требуются стерильные палаты и терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором и антибиотиками для профилактики инфекций, что увеличивает затраты); 2) когорта с высокой опухолевой нагрузкой также имела низкий уровень тромбоцитов и низкую концентрацию гемоглобина, что требовало частых переливаний компонентов крови в качестве сопроводительного лечения; 3) более высокая опухолевая нагрузка связана с развитием тяжелого СЦШ и тяжелой нейротоксичности.

ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ СТОИМОСТИ ТЕРАПИИ

Терапия CAR Т-клетками является эффективным и к тому же в некоторых случаях единственным способом спасения пациентов с рецидивами или резистентным течением заболевания. Широкое внедрение этого вида лечения в клиническую практику приведет к улучшению исходов терапии у пациентов с В-клеточными опухолями. Однако высокая цена ограничивает распространение этого метода. Общая стоимость терапии, как было показано в предыдущих разделах, включает цену на препараты, медицинские услуги, купирование НЯ и др. Уменьшая затраты на каждую составляющую, можно снизить расходы на терапию в целом. В некоторых работах [19, 32, 37] обсуждаются возможности снижения стоимости CAR Т-клеточной терапии.

Одним из факторов, способствующих снижению цен на препараты CAR Т-клеточной терапии, служит количество лекарственных средств этого ряда на рынке, что формирует конкурентные отношения между производителями. До недавнего времени для лечения В-клеточной лимфомы использовались два препарата: тисагенлеклейсел и аксикабтаген силорейсел. Одобрение лизокабтагена маралейсела в феврале 2021 г. [38], возможно, еще больше усилит конкуренцию и приведет к снижению цен.

Еще один важный сценарий, который может существенно повлиять на стоимость препаратов, — это производство CAR Т-клеток в лечебных учреждениях по месту оказания медицинской помощи. В результате остаются только производственные затраты [32, 37]. Специализированные больницы в нескольких странах изучают возможность создания в будущем собственного производства препаратов CAR Т-клеточной терапии. R. Heine и соавт. [32] оценили стоимость такого произ-

водства в 50 000–70 000 евро. Авторы заключили, что в таком случае 1 процедура может стоить примерно 80 000 евро (включая расходы до и после лечения) вместо 375 000 евро. Исследователи из Германии [37] описали технологию собственного производства CAR Т-клеток на базе клиники. Производство было организовано в соответствии с правилами надлежащей практики (GMP). Авторы сообщили, что стоимость продукта при этом существенно снижается. Показано, что использование одного аппарата для автоматизированного производства CAR Т-клеток позволяет уменьшить общую стоимость продукта до 78 849 \$. Авторы рассчитали, что при использовании трех аппаратов и менее дорогостоящей альтернативы лентивирусу затраты могут быть еще более снижены без ущерба для качества CAR Т-клеточного продукта. Таким образом, анализ показывает, что децентрализованное производство CAR Т-клеток в некоммерческой среде может быть менее затратной альтернативой нынешнему централизованному режиму производства, который требует высоких затрат на приобретение CAR Т-клеточного продукта.

Другой возможностью для снижения затрат на CAR Т-терапию может служить создание аллогенных CAR Т-клеток вместо производства аутологичных препаратов индивидуально для каждого пациента. Готовый продукт CAR Т-лимфоцитов — это генетически модифицированные Т-клетки от здорового донора, которые можно будет использовать для лечения пациентов. В настоящее время такие компании, как Cellectis и Servier, работают над разработкой терапии аллогенными CAR Т-клетками (NCT03190278, NCT02808442). Эти готовые препараты CAR Т-клеточной терапии могут производиться серийно, а не по индивидуальному запросу для конкретного пациента, что приведет к экономии средств за счет масштаба продукции. R. Benjamin и соавт. [39] описали успешное применение аллогенного продукта CAR Т-клеток UCART19 у детей и взрослых с рецидивами или рефрактерным течением В-ОЛЛ. В 2 многоцентровых исследованиях I фазы показана возможность, безопасность и эффективность UCART19 [39].

Возможность перепрограммирования Т-клеток *in vivo* потенциально может снизить затраты на лечение, поскольку в такой ситуации исключается дорогостоящее производство Т-клеток *ex vivo*. A. Pfeiffer и соавт. [40] в работе, проведенной с использованием модели на мышах, представили доказательства того, что аутологичные CAR Т-клетки CD19 могут быть получены непосредственно *in vivo* с использованием лентивирусного вектора CD8-LV.

Стоимость CAR Т-клеточной терапии также может быть снижена путем уменьшения количества побочных эффектов. В таком случае станет возможным ведение пациентов в амбулаторных условиях, а не в стационарах, что существенно сократит расходы на купирование НЯ. G.H. Luman и соавт. [19] проанализировали 2 сценария, в которых возникновение НЯ регистрировали у 97,5 и 50 % пациентов с В-клеточной лимфомой. Результаты показали, что 1-й сценарий был связан с большими общими затратами: 437 735 vs 416 475 \$ при 2-м сценарии с более низкой частотой НЯ. При этом авторы отметили, что ведение пациентов в амбулаторных условиях было связано с сокращением общих затрат на 32 987 \$ (40,4 %).

В исследовании Н. Yang и соавт. [27] у пациентов с ОЛЛ эта разница была еще более значительной: общие затраты варьировали от 483 169 (лечение в амбулаторных условиях без побочных эффектов) до 672 373 \$ (лечение в стационарных условиях с синдромом высвобождения цитокинов III–IV степени и В-клеточной аплазией). В ряде работ [21, 22, 30, 31] также показано, что лечение пациентов как с В-ОЛЛ, так и с ДВКЛ обходится значительно дороже при развитии НЯ. Эти результаты свидетельствуют о том, что терапия CAR T-клетками с лучшим профилем безопасности может быть более экономичной.

В настоящее время ведутся работы по повышению безопасности терапии. Так, В.S. Jones и соавт. в своей работе [41] показали возможность интеграции в CAR T-лимфоциты молекулярных механизмов, позволяющих «выключать» терапевтические CAR T-клетки в случае развития НЯ. С.Y. Wu и соавт. [42], в свою очередь, описали создание системы, позволяющей «включать» терапевтические CAR T-клетки только под воздействием низкомолекулярных димеризующих соединений. При этом CAR T-клетки могут активироваться только в присутствии мишени и этих соединений, что обеспечивает обратимый и дозируемый контроль.

Еще одна возможность снижения стоимости CAR T-клеточной терапии — внедрение этого метода в медицинских учреждениях, имеющих опыт работы в аналогичной сфере. Это связано с тем, что проведение терапии требует навыков забора и инфузии клеток крови пациентам, умения правильно замораживать и размораживать клетки крови, управления токсичностью, связанной с лечением CAR T-клетками, и т. д. По этой причине требуются значительные инвестиции для обеспечения соответствующего клинического и административного опыта, оснащения учреждений необходимыми приборами и материалами, обучения персонала. В связи с этим менее затратно будет внедрять эти методы лечения в медицинских учреждениях, которые уже имеют соответствующий опыт, например, в области ТГСК.

Кроме того, предполагается снижение затрат на терапию CAR T-клетками при использовании их на ранних этапах лечения. При применении CAR T-клеток в качестве начальной терапии можно рассчитывать на значительную экономию средств. При использовании CAR T-клеток на ранних стадиях заболевания можно снизить токсичность и, как следствие, стоимость коррекции НЯ [31].

И наконец, как показали G.H. Lyman и соавт. [19], затраты на CAR T-клеточную терапию зависят от уровня клиники по оказанию помощи. В результате исследования выяснилось, что стоимость терапии в академических центрах выше, чем в сети неакадемических онкологических клиник США. Расчетная общая стоимость лечения, связанного с назначением CAR T-клеточной терапии, составила 454 611 \$ (диапазон 452 466–458 267 \$) в условиях стационара академической больницы по сравнению с 421 624 \$ (диапазон 417 204–422 325 \$) в сети неакадемических онкологических клиник с разницей в 32 987 \$. Различия были связаны с разницей в затратах на диагностические исследования и процедуры. В итоге проведение CAR T-клеточной терапии в сети неакадемических

онкологических клиник привело к снижению затрат на 29 834 \$ (55,9 %) на госпитализацию и на 3154 \$ (20,1 %) на процедуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с высокой эффективностью CAR T-клеточной терапии целесообразно ее широкое внедрение в клиническую практику. Однако затраты, связанные с этой терапией, пока еще слишком высоки. В данном обзоре представлены основные затраты, связанные с лечением пациентов с В-ОЛЛ и ДВКЛ. При этом в ближайшем будущем ожидается расширение показаний к CAR T-клеточной терапии. Уже одобрены для клинического применения препараты для лечения множественной миеломы [43], лимфомы из клеток мантии [44], ведутся исследования терапии хронического лимфоцитарного лейкоза [45, 46] и др. Это приведет к тому, что финансовая нагрузка на системы здравоохранения существенно возрастет, что напрямую отразится на доступности новых методов лечения пациентов. Необходимо сделать CAR T-клеточную терапию будущего значительно дешевле путем использования для этого всех доступных способов. По данным литературы, основные затраты связаны с самими продуктами CAR T-клеток и купированием НЯ. Возможно, в будущем специализированные медицинские учреждения смогут самостоятельно производить препараты для лечения CAR T-клетками по более низким ценам, что поможет снизить затраты в целом. Новые, улучшенные поколения CAR T-клеток, возможно, окажутся менее токсичными, что позволит сократить расходы на купирование НЯ и стационарное лечение. При применении CAR T-клеточной терапии у пациентов на более ранних стадиях заболевания, вероятно, можно будет избежать затрат на предшествующие курсы противоопухолевого лечения. Однако, чтобы сделать окончательные выводы о затратах на CAR T-клеточную терапию и возможных путях их снижения, требуется получить долгосрочные результаты наблюдения за пациентами.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: И.В. Грибкова.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: И.В. Грибкова.

Подготовка рукописи: И.В. Грибкова.

Окончательное одобрение рукописи: А.А. Завьялов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800–8. doi: 10.1182/blood-2017-03-769620.
2. Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):57–66. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71170-2.
3. Roex G, Feys T, Beguin Y, et al. Chimeric Antigen Receptor-T-Cell Therapy for B-Cell Hematological Malignancies: An Update of the Pivotal Clinical Trial Data. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):194. doi: 10.3390/pharmaceutics12020194.
4. Zheng XH, Zhang XY, Dong QQ, et al. Efficacy and safety of chimeric antigen receptor-T cells in the treatment of B cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(1):74–85. doi: 10.1097/CM9.0000000000000568.
5. Ершов А.В., Демьянов Г.В., Насруллаева Д.А. и др. Новейшие тенденции в совершенствовании CAR-T-клеточной терапии: от лейкозов к солидным злокачественным новообразованиям. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021;8(2):84–95. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-84-95.
[Ershov AV, Demyanov GV, Nasrullaeva DA, et al. The latest trends in improving CAR-T cell therapy: from leukemias to solid malignant neoplasms. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(2):84–95. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-84-95. (In Russ)]
6. Грибкова И.В., Завьялов А.А. CAR T-клетки для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза: обзор литературы. *Клиническая онкогематология*. 2021;14(2):225–30. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-225-230.
[Gribkova IV, Zavyalov AA. CAR-T Cells for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Literature Review. *Clinical oncohematology*. 2021;14(2):225–30. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-225-230. (In Russ)]
7. Грибкова И.В., Завьялов А.А. Терапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (CAR) В-клеточной неходжкинской лимфомы: возможности и проблемы. *Вопросы онкологии*. 2021;67(3):350–60. doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-3-350-360.
[Gribkova IV, Zavyalov AA. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Opportunities And Challenges. *Voprosy onkologii*. 2021;67(3):350–60. doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-3-350-360. (In Russ)]
8. Orłowski RJ, Porter DL, Frey NV. The promise of chimeric antigen receptor T cells (CAR-Ts) in leukaemia. *Br J Haematol*. 2017;177(1):13–26. doi: 10.1111/bjh.14475.
9. Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):449–59. doi: 10.1056/NEJMoa1709919.
10. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439–48. doi: 10.1056/NEJMoa1709866.
11. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531–44. doi: 10.1056/NEJMoa1707447.
12. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45–56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980.
13. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:31–42. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
14. Bach PB, Giral SA, Saltz LB. FDA Approval of Tisagenlecleucel: Promise and Complexities of a \$475 000 Cancer Drug. *JAMA*. 2017;318(19):1861–2. doi: 10.1001/jama.2017.15218.
15. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3119–28. doi: 10.1200/JCO.19.02104.
16. de Lima Lopes G, Nahas GR. Chimeric antigen receptor T cells, a savior with a high price. *Chin Clin Oncol*. 2018;7(2):21. doi: 10.21037/cco.2018.04.02.
17. Makita S, Imaizumi K, Kurosawa S, Tobinai K. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma: opportunities and challenges. *Drugs Context*. 2019;8:212567. doi: 10.7573/dic.212567.
18. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020;105(2):297–316. doi: 10.3324/haematol.2019.229781.
19. Lyman GH, Nguyen A, Snyder S, et al. Economic Evaluation of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy by Site of Care Among Patients With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e202072. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2072.
20. Lin JK, Muffly LS, Spinner MA, et al. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Multiply Relapsed or Refractory Adult Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(24):2105–19. doi: 10.1200/JCO.18.02079.
21. Harris AH, Hohmann S, Dolan C. Real-World Quality and Cost Burden of Cytokine Release Syndrome Requiring Tocilizumab or Steroids during CAR-T Infusion Encounter. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(3):S312. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.12.389.
22. Hernandez I, Prasad V, Gellad WF. Total Costs of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy. *JAMA Oncol*. 2018;4(7):994–6. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0977.
23. Roth JA, Sullivan SD, Lin VW, et al. Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma in the United States. *J Med Econ*. 2018;21(12):1238–45. doi: 10.1080/13696998.2018.1529674.
24. Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, et al. Long-term Survival and Cost-effectiveness Associated With Axicabtagene Ciloleucel vs Chemotherapy for Treatment of B-Cell Lymphoma. *JAMA Netw Open*. 2019;2(2):e190035. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0035.
25. Sarkar RR, Gloude NJ, Schiff D, Murphy JD. Cost-Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Pediatric Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(7):719–26. doi: 10.1093/jnci/djy193.
26. Thielen FW, van Dongen-Leunis A, Arons AMM, et al. Cost-effectiveness of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. A societal view. *Eur J Haematol*. 2020;105(2):203–15. doi: 10.1111/ejh.13427.
27. Yang H, Hao Y, Qi CZ, et al. Estimation of Total Costs in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Receiving Tisagenlecleucel from a U.S. Hospital's Perspective. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(8):971–80. doi: 10.18553/jmcp.2020.20052.
28. Lin JK, Lerman BJ, Barnes JL, et al. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(32):3192–202. doi: 10.1200/JCO.2018.79.0642.
29. Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, et al. Long-term Survival and Value of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia. *JAMA Pediatr*. 2018;172(12):1161–8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.2530.
30. Furzer J, Gupta S, Nathan PC, et al. Cost-effectiveness of Tisagenlecleucel vs Standard Care in High-risk Relapsed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in Canada. *JAMA Oncol*. 2020;6(3):393–401. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5909.
31. Zhu F, Wei G, Zhang M, et al. Factors Associated with Costs in Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. *Cell Transplant*. 2020;29:963689720919434. doi: 10.1177/0963689720919434.
32. Heine R, Thielen FW, Koopmanschap M, et al. Health Economic Aspects of Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapies for Hematological Cancers: Present and Future. *Hemasphere*. 2021;5(2):e524. doi: 10.1097/HS9.0000000000000524.
33. Zhang LN, Song Y, Liu D. CD19 CAR-T cell therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: factors affecting toxicities and long-term efficacies. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):41. doi: 10.1186/s13045-018-0593-5.
34. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood*. 2016;127(26):3321–30. doi: 10.1182/blood-2016-04-703751.
35. Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1803–13. doi: 10.1200/JCO.2016.71.3024.
36. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2):188–95. doi: 10.1182/blood-2014-05-552729.
37. Ran T, Eichmuller SB, Schmidt P, Schlander M. Cost of decentralized CAR T-cell production in an academic nonprofit setting. *Int J Cancer*. 2020;147(12):3438–45. doi: 10.1002/ijc.33156.
38. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839–52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0.
39. Benjamin R, Graham C, Yallop D, et al. Genome-edited, donor-derived allogeneic anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in paediatric and adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: results of two phase 1 studies. *Lancet*. 2020;396(10266):1885–94. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32334-5.
40. Pfeiffer A, Thalheimer FB, Hartmann S, et al. In vivo generation of human CD19-CAR T cells results in B-cell depletion and signs of cytokine release syndrome. *EMBO Mol Med*. 2018;10(11):e9158. doi: 10.15252/emmm.201809158.
41. Jones BS, Lamb LS, Goldman F, Di Stasi A. Improving the safety of cell therapy products by suicide gene transfer. *Front Pharmacol*. 2014;5:254. doi: 10.3389/fphar.2014.00254.
42. Wu CY, Roybal KT, Puchner EM, et al. Remote control of therapeutic T cells through a small molecule-gated chimeric receptor. *Science*. 2015;350(6258):aab4077. doi: 10.1126/science.aab4077.
43. Mikkiilineni L, Kochenderfer JN. CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(2):71–84. doi: 10.1038/s41571-020-0427-6.
44. Strati P, Ahmed S, Furqan F, et al. Prognostic impact of corticosteroids on efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021;137(23):3272–6. doi: 10.1182/blood.2020008865.
45. Gauthier J, Hirayama AV, Hay KA, et al. Comparison of efficacy and toxicity of CD19-specific chimeric antigen receptor T-cells alone or in combination with ibrutinib for relapsed and/or refractory CLL. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):299. doi: 10.1182/blood-2018-99-111061.
46. Gill SI, Vides V, Frey NV, et al. Prospective clinical trial of anti-CD19 CAR T cells in combination with ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia shows a high response rate. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):298. doi: 10.1182/blood-2018-99-115418.