

27 měsíců byla dosažena celková léčebná odpověď (ORR) u 83 % a kompletní remise (CR) u 58 % nemocných. Medián trvání odpovědi byl 11 měsíců. Medián celkového přežití (OS) nebyl dosažen (u křivky přežití bylo pozorováno plateau těsně nad hranici 50 %), medián přežití bez progresu (PFS) byl 5,9 měsíce. Nežádoucí účinky stupně 3 a horší byly pozorovány u 48 % hodnotitelných pacientů, 11 % tvořil CRS a 32 % neurotoxicita. Při prodlouženém sledování se nevyskytly žádné závažné pozdní nežádoucí účinky nebo nejasná úmrtí.

ZUMA-5 (11): Multicentrická studie fáze 2, ve které bylo léčeno celkem 146 pacientů s indolentními B-NHL (folikulární lymfom grade 1–3a nebo lymfom marginální zóny) ve 3. a další linii. Ve sledování s mediánem 17,5 měsíce byla dosažena ORR u 92 % a CR u 76 % nemocných. Mediány PFS a OS nebyly dosaženy. Nežádoucí účinky stupně 3 a horší byly pozorovány u 86 % pacientů, nejčastěji šlo o neutropenii a anémii, 7 % tvořil CRS a 19 % neurotoxicita. V celém souboru se vyskytlo pouze jedno úmrtí související s léčbou (multiorgánové selhání v rámci CRS). Větší expanze CAR-T lymfocytů byla asociována s lepší léčebnou odpovědí a vyšší toxicitou.

ZUMA-6 (12): V této studii fáze 1/2 byl pacientům s DLBCL ve 3. a další linii po podání axi-cel aplikován opakovaně nebo jednorázově atezolizumab, monoklonální protilátka proti ligandu PD-L1. Ve sledování s mediánem 10 měsíců byla dosažena ORR u 75 % a CR u 46 % nemocných. Mediány PFS a OS nebyly dosaženy. Nežádoucí účinky stupně 3 a horší byly pozorovány u 86 % pacientů, 4 % tvořil CRS a 29 % neurotoxicita. Expanze CAR-T lymfocytů byla obdobná jako ve studii ZUMA-1. Kombinace axi-cel s atezolizumabem nevedla ke zvýšení počtu ani změně charakteru nežádoucích účinků, léčebný efekt byl obdobný jako v režimu bez atezolizumabu.

ZUMA-7 (13): Randomizovaná studie fáze 3 srovnávající axi-cel oproti standardní dostupné léčbě u pacientů s DLBCL ve 2. linii. Plánováno je zařadit celkem 350 pacientů s randomizací 1:1. Standardní léčba může obsahovat běžně používané chemoterapeutické režimy (R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP nebo R-GDP) následované autologní transplantací. Předběžné výsledky ukazují signifikantní efekt axi-cel na prodloužení přežití bez události (EFS) o 60 %, zlepšení ORR a trend k lepšímu OS (5).

ZUMA-9 (14): Do této analýzy byli zařazeni pacienti léčení přípravkem axi-cel v rámci

zvláštního přístupu před registrací (skupina C1) a dále pacienti, u nichž nebyla splněna všechna kritéria kvality na výrobu přípravku (zejména viabilita vyrobených CAR-T buněk a jejich množství, skupina C2). Ve skupině C1 nebyly pozorovány žádné významné rozdíly oproti studii ZUMA-1. Ve skupině C2 byl pozorován nižší výskyt dosažení ORR (53 %) a CR (36 %), pravděpodobně v důsledku nižší expanze CAR-T buněk. Výskyt nežádoucích účinků byl v obou skupinách podobný.

ZUMA-11 (15): V této multicentrické studii fáze 1/2 byl pacientům s LBCL po podání axi-cel aplikován opakovaně utomilumab, monoklonální protilátka aktivující kostimulační dráhu 4-1BB. Výsledky studie u 27 pacientů zatím nebyly publikovány.

ZUMA-12 (16): Multicentrická studie fáze 2, kdy je pacientům s DLBCL ve vysokém riziku (definováno jako double nebo triple hit lymfom nebo IPI 3 a vyšší a současně pozitivní interim PET) podáván axi-cel již v 1. linii léčby. Součástí protokolu je i standardní chemoterapie. Publikovány byly zatím předběžné výsledky léčby 15 pacientů, u kterých byla dosažena ORR v 93 % a CR v 80 %. Nežádoucí účinky stupně 3 a horší byly pozorovány u 80 % nemocných,

Tab. 1. Registrované přípravky CAR-T (v abecedním pořadí)

název	název zkrácený	název registrovaný	výrobce	generace	cíl	diagnóza	registrace FDA	registrace EMA
axikabtagen ciloleu cel	axi-cel	Yescarta	Kite Gilead	2	CD19	DLBCL PMBCL	2017	2018
brexukabtagen ciloleu cel	brexu-cel	Tecartus	Kite Gilead	2	CD19	MCL	2020	2020
lisokabtagen maraleu cel	liso-cel	Breyanzi	Bristol Myers Squibb	2	CD19	DLBCL	2021	2021 (předpoklad)
tisagenleku cel	tisa-cel	Kymriah	Novartis	2	CD19	DLBCL B-ALL	2017	2018

FDA = Food and drug administration, EMA = European medicines agency, CD = cluster of differentiation, DLBCL = difuzní velkobuněčný B lymfom, PMBCL = primární mediastinální B lymfom, MCL = mantle cell lymfom, B-ALL = akutní B lymfoblastická leukemie

Tab. 2. Klinické studie s přípravkem axi-cel

citace	studie	fáze	indikace	linie	kombinace	stav
Neelapu, 2017 (9) Locke, 2019 (10)	ZUMA-1	1/2	LBCL	3+	ne	publikována
Jacobson, 2020 (11)	ZUMA-5	2	iNHL	3+	ne	sledování
Jacobson, 2020 (12)	ZUMA-6	1/2	DLBCL	3+	atezolizumab	sledování
Oluwole, 2018 (13)	ZUMA-7	3	DLBCL	2	ne	sledování
Jacobson, 2020 (14)	ZUMA-9	1/2	LBCL	3+	ne	nábor
Reshef, 2019 (15)	ZUMA-11	1/2	LBCL	3+	utomilumab	sledování
Neelapu, 2020 (16)	ZUMA-12	2	DLBCL vysoké riziko	1	ne	sledování
Neelapu, 2019 (17)	ZUMA-14	2	LBCL	3+	rituximab nebo lenalidomid	sledování
Catlett, 2021 (18)	ZUMA-19	1/2	LBCL	3+	lenzilumab	sledování

LBCL = velkobuněčný B lymfom, iNHL = indolentní non-hodgkinský B lymfom, DLBCL = difuzní velkobuněčný B lymfom