

Tab. 1. Efektivita a toxicita různých CAR T-ly produktů v terapii NHL v rámci studií i dat z reálného světa (RWE)

Reference	Produkt	Cílová populace	Th linie	Počet pacientů	OR	CR	PFS	OS	CRS gr ≥ 3	ICANS gr ≥ 3
Zuma-1 (27)	Axi-cel	R/R DLBCL (vč. trFL), PMBL	3. a více	101	83 %	58 %	6 m	26 m	11 %	32 %
Juliet (28)	Tisa-cel	R/R DLBCL (vč. trFL, HGBL)	3. a více	115	53 %	39 %	3 m	11 m	23 %	12 %
Transcend NHL 001 (63)	Liso-cel	R/R DLBCL FL gr 3	3. a více	256	73 %	53 %	7 m	21 m	2 %	10 %
Zuma-2	Brexu-cel	R/R MCL, po Th BTKi	2. a více	74	85 %	59 %	28 m	47 m	15 %	31 %
Belinda (32)	Tisa-cel	DLBCL s prim. progresí/časným relapsem	2. linie	162	46 %	28 %	3 m	NR	5 %	2 %
Zuma-5 (42)	Axi-cel	R/R FL, MZL	3. a více	104 (84 FL)	92 %	76 %	24 m 57 %	24 m 78 %	7 %	19 %
Elara (41)	Tisa-cel	R/R FL	3. a více	97	86 %	69 %	12 m 73 %	12 m 97 %	0 %	3 %
Alycante (33)	Axi-cel	DLBC, s časnou progresí/relapsem nevhodní k ASCT	2. linie	69	92 %	82 %	12 m 49 %	12 m 78 %	10 %	18 %
Pilot (34)	Liso-cel	DLBC, s časnou progresí/relapsem nevhodní k ASCT	2. linie	61	80 %	54 %	9 m	NR	2 %	5 %
Zuma-12 (38)	Axi-cel	double/triple-hit B-NHL a DLBCL s IPI ≥ 3	1. linie	37	89 %	78 %	12 m 75 %	12 m 91 %	8 %	23 %
Nastoupil et al. (61)	Axi-cel	R/R DLBCL (RWE)	3. a více	275	82 %	58 %	8 m	NR	7 %	31 %
Bachy et al. (29)	Axi-cel a tisa-cel	R/R B-NHL (DLBCL, HGBL, trFL, trMZL, PCNSL, PMBL) (RWE)	3. a více	209 resp. 209	80 % resp. 66 %	60 % resp. 42 %	12 m 47 % resp. 33 %	12 m 64 % resp. 49 %	5 % resp. 9 %	14 % resp. 3 %
Ayuk et al. (35)	Axi-cel, tisa-cel	R/R SCNSL	3. a více	28	64 %	32 %	12 m 41 %	NR	21 %	15 %
Iacoboni et al. (46)	Brexu-cel	R/R MCL po BTKi (RWE)	2.–11. linie	33	91 %	79 %	12 m 51 %	12 m 61 %	8 %	32 %
Kambhampati et al. (45)	Brexu-cel	R/R MCL	3. a více	446	95 %	84 %	12 m 54 %	12 m 55 %	10 %	28 %
Godwin et al. (64)	Liso-cel	R/R DLBCL (NCT03744676)	3. a více	34	81 %	61 %	DOR 15 m	NR	0 %	3 %
Transcend CLL 004 (65)	Liso-cel	CLL, po Th BTKi	3. a více	22	82 %	45 %	18 m	NR	9 %	17 %
Kittai et al. (66)	Axi-cel	RT	3.–7. linie	8	100 %	52 %	NR	NR	13 %	38 %
Kittai et al. (67)	Axi-cel, brexu-cel, liso-cel, tisa-cel	CLL, RT	1.–11.	62	65 %	47 %	4,7 m	8,5 m	15 %	38 %

ASCT – autologní transplantace kmenových buněk; B-NHL – B-nonHodgkinský lymfom; BTKi – inhibitory Brutonovy kinázy; CLL – chronická lymfocytární leukémie; CR – kompletní remise; CRS – syndrom z uvolnění cytokinů; DLBCL – difúzní velkobuněčný B-lymfom; FL – folikulární lymfom; gr – stupeň; HGBL – high grade B-NHL; ICANS – neurotoxická asociovaná s imunokomponentními buňkami; IPI – international prognostic index; MCL – lymfom z pláštových buněk; MZL – lymfom z marginální zóny; NR – nereportován; OR – celková odpověď; OS – celkové přežití; PCNSL – primární CNS lymfom; PFS – přežití bez progresse; PMBL – primární mediastinální B-lymfom; R/R – refrakterní/relabovaný; RT – Richterova transformace; SCNSL – sekundární CNS lymfom; Th – terapie; tr – transformovaný

chemoimunoterapii, ale i tzv. chemo-free režimy, vč. cílených léčiv či bispecifických protilátek.

U pacientů s relabovanou nebo refrakterní (R/R) chorobou po 2 a více liniích terapie (s očekávaným PFS dle studie SCHOLAR-5 kolem 10 měs. (39)) je aktuálně již k dispozici i komerční terapie CAR T-lymfocyty. Schválení této léčby regulujícími autoritami je založeno na výsledcích studií ELARA (41) a ZUMA-5 (42). Ty hodnotily efektivitu tisacelu (n = 97) resp. axi-celu (n = 127) v terapii pacientů s R/R FL (gr 1–3a) po 2 a více terapeutických liniích (medián 4 resp. 3).

V obou studiích měla většina pacientů pokročilé onemocnění (klinické stadium III–IV). Ve studii ELARA (tisacel) bylo 63 % pacientů s POD24; odpovědi bylo dosaženo u 86 %, přičemž 69 % pacientů dosáhlo CR; po 36měsíčním sledování bylo PFS 53 % pro celou kohortu (50 % pro pacienty s POD24); CRS mělo 50 % pacientů převážně nízkého stupně, neurotoxicita byla vzácná (41). Podobných výsledků bylo dosaženo i ve studii ZUMA-5 (42). Kompletní remisi dosáhlo 79 % pacientů, PR pak 19 %. Medián PFS u pacientů s POD24 (57 % z kohorty) byl 40 měsíců, u pacientů bez POD24 nebyl medián PFS dosažen.

Tyto příznivější výsledky byly vykoupeny o něco vyšší toxicitou, především ICANS, který byl u 19 % reportován ve 3. a vyšším stupni. Tisacel má aktuálně v ČR schválenou indikaci v 3., axi-cel ve 4. a vyšší linii. V terapii FL byla, v rámci studie TRANSCEND FL (43), hodnocena i efektivita a bezpečnost liso-celu. Výsledky byly mimořádně příznivé s dosažením CR u 94 % pacientů, s dobrým bezpečnostním profilem. Bude jistě zajímavé sledovat i přímé srovnání CAR T-ly terapie s jinými standardními léčebnými možnostmi (NCT05371093). Výsledky těchto klinických zkoušek zatím k dispozici nejsou.