

Léčba pacientů přípravkem buněčné terapie axikabtagen ciloleucel

František Folber¹, Marcela Cermanová¹, Jan M. Horáček^{2,3}, Tomáš Kupsa^{2,3}

¹Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

²Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

³IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Pacienti s opakovaně relabujícími nebo refrakterními agresivními non-hodgkinskými B lymfomy představují skupinu nemocných s výrazně omezeným přežitím. T lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T) přináší atraktivní moderní léčebný přístup, kterým je použití buněčné terapie pomocí geneticky modifikovaných autologních imunokompetentních buněk. Mezi jejich nesporné výhody patří dobrý léčebný efekt, krátká a předvídatelná toxicita a zlepšení přežití. V tomto přehledovém článku jsou shrnuty probíhající studie s přípravkem axikabtagen ciloleucel (axi-cel, Yescarta), jejich publikované výsledky a zkušenosti z klinické praxe ze zahraničí i z České republiky.

Klíčová slova: hematatoonkologie, lymfomy, buněčná terapie, T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T), axikabtagen ciloleucel.

Cellular therapy with axicabtagene ciloleucel

Patients with relapsed/refractory non-Hodgkin B-cell lymphomas suffer from a very poor survival. Chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T) offer an attractive treatment approach using autologous genetically modified immune-effector cells. Main advantages include good treatment response, short-term and predictable toxicity profile, and prolonged survival. This review summarizes clinical trials with axicabtagene ciloleucel (axi-cel, Yescarta), published results, and real-world experience including first Czech data.

Key words: hematatoonkology, lymphoma, cellular therapy, chimeric antigen receptor (CAR) T-cells, axicabtagene ciloleucel.

Úvod

Současná medicína nepřináší více frustrující momenty, než když nedokážeme vyléčit pacienta s onemocněním, které je potenciálně kurabilní. Jednou z takových situací v hematologické onkologii jsou opakovaně relabující nebo refrakterní non-hodgkinské B lymfomy (B-NHL). Mezi jejich nejčastější zástupce patří difúzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL) a primární mediastinální B lymfom (PMBCL), obecně velkobuněčné B lymfomy (LBCL). Přestože v první linii léčby jsme často úspěšní a dokážeme vyléčit až dvě třetiny nemocných (1), v případě

relapsu nebo refrakterního onemocnění je to méně než pětina (2).

Existují sice již některé nové možnosti v oblasti cílené léčby, například (v abecedním pořadí) blinatumomab, lenalidomid, moxetumomab pasudotox, obinutuzumab, polatuzumab vedotin nebo tafasitamab (3), ne všechny jsou ale v ČR běžně k dispozici a vždy je jejich cílem dovedení pacienta k autologní nebo alogenní transplantaci krvetvorných buněk (4). Toto ale není možné, pokud není dosaženo kompletní nebo alespoň parciální remise onemocnění nebo se objeví jiné kontraindikace.

Jednu z nových nadějných cest přináší buněčná terapie pomocí autologních T lymfocytů s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T), která může dosahovat obdobných výsledků jako transplantace, nevyžaduje remisi onemocnění a nepřináší s sebou zásadní krátkodobou ani závažnou dlouhodobou toxicitu (5).

CAR-T lymfocyty

Začátkem procesu výroby CAR-T lymfocytů jsou autologní T lymfocyty, vlastní danému pacientovi. Pomocí leukaferézy, přístrojového odběru leukocytů, se odebere z periferní krve

nemocného suspenze mononukleárních buněk, kde jsou zastoupeny i T lymfocyty. Tento buněčný produkt se odesílá v chlazené nebo zmražené podobě výrobci, farmaceutické firmě.

Ve výrobním závodě je provedena selekce T lymfocytů a do nich je pomocí virového vektoru vložen gen pro chimerický antigenní receptor (CAR), určující cíl, proti kterému jsou tyto „vycvičené“ imunokompetentní buňky zaměřeny. Jeho struktura obsahuje také kostimulační a aktivační doménu, případně i další součásti, jak ilustruje obrázek 1.

Dále jsou tyto buňky kultivovány, pročištěny a procházejí kontrolou kvality. Takto vyrobené CAR-T lymfocyty jsou zamrazeny a vzniká výsledný léčivý přípravek moderní terapie (LPMT), který je poté odeslán zpět do certifikovaného centra.

Vlastnímu podání předchází několikadenní lymfodepleční přípravná chemoterapie, která obvykle obsahuje kombinaci fludarabinu a cyklofosfamid (FluCy). Přípravek CAR-T je rozmražen přímo u lůžka pacienta a podán intravenózně cestou centrální žilní kanyly.

Nejčastější nežádoucí reakce zahrnují pokles parametrů krevního obrazu (neutropenie, trombocytopenie), jednak v důsledku podané chemoterapie, ale také imunitního působení buněk. Po podání totiž dochází k aktivaci podaných CAR-T lymfocytů, jejich přihojení a množení (expansi). Výsledná žádoucí aktivace imunitního

systému může být ale i přehnaná, projevující se jako syndrom z uvolnění cytokinů (CRS). Při této komplikaci se objevuje zvýšená teplota až febrilie, může ale také docházet k hypotenzi nebo hypoxii (6). Léčba spočívá v tlumení febrilií antipyretiky, podpoře oběhu katecholaminy v případě hypotenze a podávání kyslíku brýlemi nebo maskou a v nejtěžších případech i umělé plicní ventilaci. Efektivní řešení CRS zahrnuje také podávání kortikoidů (dexametazonu) a tocilizumabu (monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin 6), a to nejlépe v časných stádiích jeho rozvoje (7).

Druhým specifickým nežádoucím účinkem je syndrom neurotoxicity (ICANS). Projevuje se zpočátku mírnými poruchami koordinace jemných pohybů (např. psaní), poruchami paměti, vybavování slov (expresivní afázie), orientace nebo počítání. Může vyústit i v závažnější formy s epileptickými křečemi, poruchou hrubé motoriky (paréza), otokem mozku nebo bezvědomím (6). Léčba je symptomatická a zahrnuje antiepileptika a kortikoidy (dexametazon nebo metylprednisolon) (7).

Po léčbě pomocí CAR-T následuje ambulantní sledování. Z častých dlouhodobých nežádoucích účinků lze zmínit depleci B lymfocytů a s ní spojenou hypogamaglobulinemii. Rovněž je prováděno zhodnocení stavu základního onemocnění a léčebné odpovědi, obvykle pomocí PET/CT v tříměsíčních intervalech. U více než

poloviny nemocných bohužel dojde k relapsu základního onemocnění, jehož léčba je velmi svízelná a omezená víceméně jen na zopakování infuze CAR-T (pokud je druhá dávka ještě k dispozici) nebo podání chemoterapie (spíše v paliativním přístupu). Selhání terapie CAR-T je spojeno s velmi nepříznivou prognózou.

Indikace

Všechny v současné době registrované přípravky CAR-T shrnuje tabulka 1.

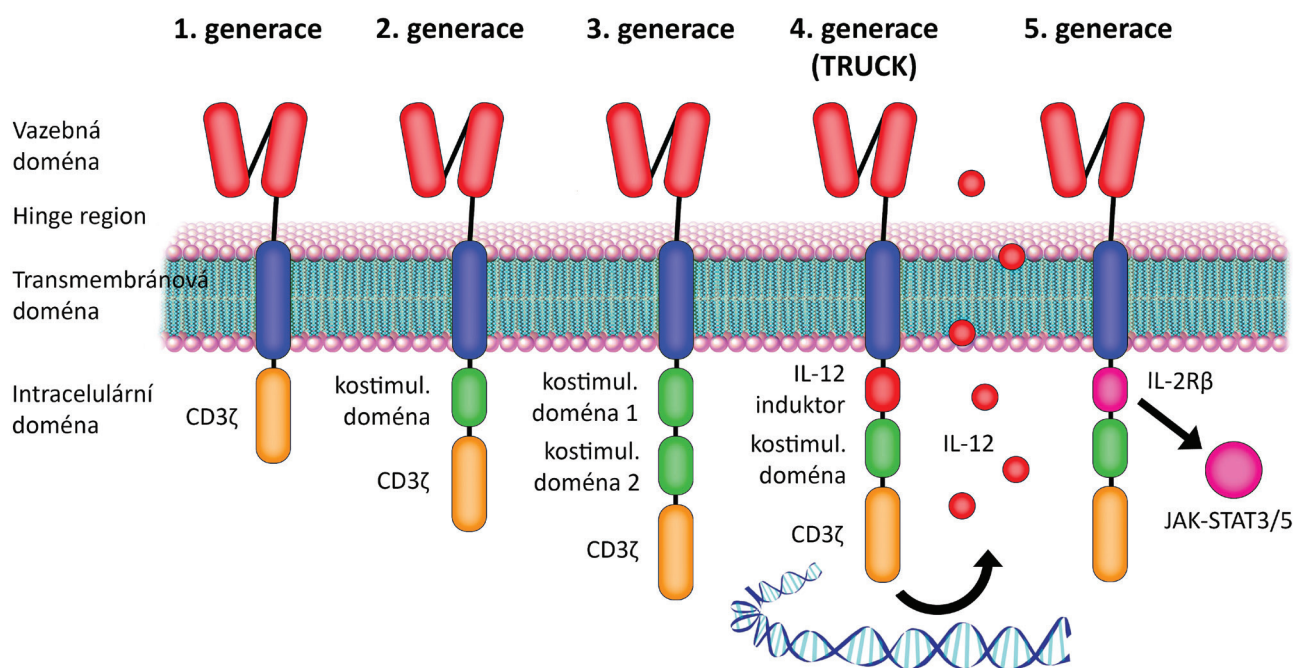
Axikabtagen ciloleucel (axi-cel, Yescarta) patří mezi CAR-T přípravky druhé generace. Extracelulární vazebná doména je cílena proti antigenu CD19, přítomnému na povrchu B lymfocytů. Kostimulační a aktivační doména tvoří část CD28 a CD3zeta fyziologického T lymfocytu. Registrovanou indikací je DLBCL nebo PMBCL, který je relabovaný nebo refrakterní po minimálně dvou liniích systémové léčby (8).

Klinické studie

Bezpečnost a účinnost přípravku axi-cel byla nebo stále ještě je vyhodnocována v následujících klinických studiích:

ZUMA-1 (9, 10): Registrační multicentrická studie fáze 1/2, ve které bylo léčeno celkem 108 pacientů s DLBCL, PMBCL a DLBCL transformovaným z folikulárního lymfomu. Všem pacientům byl podán axi-cel po standardním přípravném režimu FluCy. Ve sledování s mediánem

Obr. 1. Struktura jednotlivých generací chimerických antigenních receptorů (poskytl MUDr. Štěpán Hrabovský, IHOK FN Brno)



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 hranicí 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 ciloleucel	axi-cel	Yescarta	Kite Gilead	2	CD19	DLBCL PMBCL	2017	2018
brexukabtagen ciloleucel	brexu-cel	Tecartus	Kite Gilead	2	CD19	MCL	2020	2020
lisokabtagen maraleucel	liso-cel	Breyanzi	Bristol Myers Squibb	2	CD19	DLBCL	2021	2021 (předpoklad)
tisagenlecleucel	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 = difúzní 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 = difúzní velkobuněčný B lymfom

zejména neutropenie a anémie, CRS ve 20 % a neurotoxicita u 27 %. Medián expanze CAR-T lymfocytů byl přibližně o řád vyšší než ve studii ZUMA-1, nejspíše vlivem lepšího funkčního profilu autologních T lymfocytů.

ZUMA-14 (17): V této multicentrické studii fáze 2 je u pacientů s LBCL podání axi-cel doplněno o rituximab (monoklonální protilátka proti CD20) nebo lenalidomid (imunomodulační lék ze skupiny imidů). Výsledky studie u 60 pacientů zatím nebyly publikovány.

ZUMA-19 (18): Multicentrická studie fáze 1/2 kombinující podání axi-cel a lenzilumabu, monoklonální protilátky proti růstovému faktoru granulocytů a makrofágů (GM-CSF). Dle očekávání došlo ke snížení výskytu CRS a neurotoxicity, kdy nebyl zaznamenán žádný případ jejich závažných forem. Po vyhodnocení prvních 6 pacientů byla studie bohužel ukončena, protože výrobce lenzilumabu se rozhodl iniciovat vlastní, randomizované klinické hodnocení tohoto přípravku.

Všechny uvedené studie jsou přehledně shrnuty v tabulce 2.

Zkušenosti z reálné klinické praxe

USA (19, 20): Do této retrospektivní multicentrické studie (7 center) bylo zařazeno celkem 122 pacientů léčených pomocí axi-cel. Během sledování s mediánem 10 měsíců byla dosažena ORR u 70 % a CR u 50 % nemocných. Ze závažných nežádoucích účinků stupně 3 a vyšších se CRS vyskytl ve 13 % a neurotoxicita ve 35 % případů. Medián PFS byl 4,5 měsíce, medián OS nebyl dosažen. Pacienti, kteří by splňovali indikační kritéria studie ZUMA-1 (tedy

přísněji vybraná podskupina), měli statisticky významně lepší CR, PFS a OS.

USA (21): Do této retrospektivní multicentrické studie (17 center) bylo zařazeno celkem 275 pacientů léčených pomocí axi-cel. Během sledování s mediánem 12,9 měsíců byla ORR dosažena u 82 % a CR u 64 % nemocných. Závažné nežádoucí účinky stupně 3 a vyšší charakteru CRS se vyskytly u 7 % a neurotoxicita u 31 % pacientů. Nerelapsová mortalita činila 4 %. Medián PFS byl 8,3 měsíce, medián OS nebyl během sledování dosažen. Pacienti s horším výkonnostním stavem dle ECOG a vyšší hladinou laktátdehydrogenázy (LDH) měli přežití zkrácené.

Francie (22): Tato retrospektivní studie analyzovala výsledky léčby u 116 pacientů, kterým byl podán axi-cel nebo tisa-cel. Během sledování s mediánem 8 měsíců došlo téměř u poloviny pacientů k selhání léčby a u poloviny z nich k časné progresi (do 1 měsíce od infuze CAR-T lymfocytů). PFS ve 12 měsících činilo 47 % a OS 67 %. Jako rizikový faktor pro časnou progresi byla v multivariální analýze vyhodnocena zvýšená hladina LDH, přítomnost více než jednoho extranodálního postižení a metabolicky aktivní nádor větší než 80 ml.

Německo (23): Do této retrospektivní analýzy bylo zařazeno celkem 203 pacientů léčených pomocí axi-cel a tisa-cel. ORR byla dosažena u 60 % a CR u 29 % nemocných. Závažný CRS stupně 3 a vyšší se vyskytl v 10 % a neurotoxicita v 7 % případů. Nerelapsová mortalita činila pouze 3 %. Jednoleté přežití bez známek nemoci (DFS) bylo stanoveno na 20 %, jednoleté OS pak na 53 %.

Česká republika (24): Fakultní nemocnice Brno je zatím jediné centrum certifikované pro léčbu pomocí přípravku axi-cel, a to již od roku 2019. Zkušenosti na prvních 15 léčených paci-

entech s PMBCL a DLBCL ukazují dosažení ORR v 69 % a CR v 46 %, dobrý bezpečnostní profil se zvladatelnou toxicitou (stupeň 3 a více CRS 0 %, ICANS 20 %) a dobrým přežitím (6měsíční PFS 69 % a OS 74 %).

Dostupné výsledky klinických studií a reálné praxe jsou shrnuty v tabulce 3.

Výhled do budoucna

V nejbližší době se pravděpodobně dočkáme dalších praktických zkušeností a výsledků probíhajících klinických studií. Zejména včasná a správná indikace pacientů je jedním z hlavních předpokladů úspěchu této moderní léčby (22).

Již v roce 2021 by měl být i v České republice dostupný **brexukabtagen autoleucel** (brexu-cel, Tecartus), lišící se oproti axi-cel pouze jednou změnou v procesu výroby (odstranění potenciálních lymfomových nebo leukemických buněk v odebraném produktu). Očekáváme, že přinese zlepšení také pro pacienty s lymfomem z pláštětvých buněk (25) nebo akutní lymfoblastickou leukemií (26).

Závěr

Buněčná terapie pomocí CAR-T lymfocytů přináší naději pro pacienty s opakovaně relabujícími non-hodgkinskými B lymfomy, kteří jsou jinak jen obtížně léčitelní jinými metodami. Moderní terapie s sebou přináší nové spektrum toxicity, která je však dobře zvladatelná a obvykle nezávažná. Včasná indikace a správný výběr pacientů mohou výsledky léčby ještě dále zlepšit.

Práce byla podpořena dlouhodobým záměrem rozvoje organizace 1011 (FVZ UO). / The work was supported by a long-term organization development plan 1011 (FMHS).

Tab. 3. Publikované léčebné výsledky přípravku axi-cel

citace	indikace	linie	N	ORR	CR	PFS	OS
Locke, 2019 (10)	LBCL	3+	108	83 %	58 %	2R: 38 %	2R: 50 %
Jacobson, 2020 (11)	iNHL	3+	146	92 %	76 %	1R: 74 %	1R: 93 %
Jacobson, 2020 (12)	DLBCL	3+	28	75 %	46 %	6M: 50 %	6M: 71 %
Jacobson, 2020 (14)	LBCL	3+	61	76/53 %	64/36 %	NA	1R: 76/62 %
Neelapu, 2020 (16)	DLBCL vysoké riziko	1	15	93 %	80 %	NA	NA
Jacobson, 2020 (20)	LBCL	3+	122	70 %	50 %	1R: 40 %	1R: 67 %
Nastoupil, 2020 (21)	LBCL	3+	275	82 %	64 %	1R: 47 %	1R: 68 %
Vercellino, 2020 (22)	LBCL	3+	49 (ze 116)*	NA	NA	1R: 47 %	1R: 67 %
Bethge, 2021 (23)	LBCL	3+	98 (z 203)*	60 %	29 %	1R: 20 %	1R: 53 %
Folber, 2021 (24)	LBCL	3+	14	69 %	46 %	6M: 69 %	6M: 74 %

* uvedeny jsou souhrnné výsledky pacientů léčených preparáty axi-cel i tisa-cel

N = počet pacientů, ORR = celková léčebná odpověď, CR = kompletní remise, PFS = přežití bez progresu, OS = celkové přežití, LBCL = velkobuněčný B lymfom, iNHL = indolentní non-hodgkinský B lymfom, DLBCL = difúzní velkobuněčný B lymfom, 2R = 2leté, 1R = 1leté, 6M = 6měsíční, NA = neuvedeno

Literatura

1. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011(1): 498–505.
2. 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): 1800–1808.
3. Polgárová K, Trněný M. Imunoterapie v léčbě lymfomů. *Postgraduální medicína* 2020; 22(1): 9–18.
4. Agresivní lymfomy. In: Belada D, Trněný M (editoři). Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s lymfomem. XI. vydání. KAP CZ Brno 2020: 97–102.
5. Ross J, Carver ML. MediaKite announces Yescarta® CAR T-cell therapy improved event-free survival by 60% over chemotherapy plus stem cell transplant in second-line relapsed or refractory large B-cell lymphoma [online]. 2021 [cit. 2021-10-11]. Dostupné z: <https://www.businesswire.com/news/home/20210628005449/en/>
6. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 625–638.
7. 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.
8. Yescarta, Souhrn údajů o přípravku, verze z 22. 6. 2020.
9. 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: 2531–2544.
10. 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.
11. Jacobson C, Chavez JC, Sehgal AR et al. Primary analysis of Zuma-5: A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL). *Blood* 2020; 136(Supplement 1): 40–41.
12. Jacobson CA, Westin JR, Miklos DB et al. Phase 1/2 primary analysis of ZUMA-6: Axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in combination with atezolizumab (Atezo) for the treatment of patients (Pts) with refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). *Cancer Res* 2020; 80(16 Suppl): Abstract nr CT055.
13. Oluwole OO, Bishop MR, Gisselbrecht C et al. ZUMA-7: A phase 3 randomized trial of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) versus standard-of-care (SOC) therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (R/R DLBCL). *J Clin Oncol* 2018; 36(15_suppl): TPS7585.
14. Jacobson CA, Locke FL, Miklos DB et al. Outcomes of patients (Pts) in ZUMA-9, a multicenter, open-label study of axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) in relapsed/refractory large B cell lymphoma (R/R LBCL) for expanded access and commercial out-of-specification (OOS) product. *Blood* 2020; 136(Supplement 1): 2–3.
15. Reshef R, Miklos DB, Timmerman JM et al. ZUMA-11: A phase 1/2 multicenter study of axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) + utomilumab patients with refractory large B cell lymphoma. *Blood* 2019; 134(Supplement_1): 4084.
16. Neelapu SS, Dickinson M, Urickson ML et al. Interim Analysis of ZUMA-12: A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) as first-line therapy in patients (Pts) with high-risk large B cell lymphoma (LBCL). *Blood* 2020; 136(Supplement 1): 49.
17. Neelapu SS, Kharfan-Dabaja MA, Oluwole OO et al. A phase 2, open-label, multicenter study evaluating the safety and efficacy of axicabtagene ciloleucel in combination with either rituximab or lenalidomide in patients with refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-14). *Blood* 2019; 134(Supplement_1): 4093.
18. Catlett G, Lada A. Humanigen reports positive data with lenzilumab in the ZUMA-19 CAR-T phase 1 b study in DLBCL and plans to initiate a potential registrational study [online]. 2021 [cit. 2021-10-11]. Dostupné z: <https://www.businesswire.com/news/home/20210419005250/en/>
19. Jacobson CA, Hunter B, Armand P et al. Axicabtagene ciloleucel in the real world: outcomes and predictors of response, resistance and toxicity. *Blood* 2018; 132(Supplement 1): 92.
20. Jacobson CA, Hunter BR, Redd R et al. Axicabtagene ciloleucel in the non-trial setting: outcomes and correlates of response, resistance, and toxicity. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3095–3106.
21. 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: 3119–3128.
22. Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S et al. Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4(22): 5607–5615.
23. Bethge WA, Holtick U, Wagner-Drouet EM, et al. Standard-of-care CAR-T cell therapy for large B-cell lymphoma: real world data Germany. EBMT annual meeting 2021, abstract AA2–2.
24. Folber F. Update ZUMA-1 (4leté sledování) a dlouhodobé zkušenosti s léčbou přípravkem Yescarta v ČR a v zahraničí. II. Český hematologický a transfuziologický sjezd, 13. 9. 2021, Olomouc.
25. Wang M, Munoz J, Goy A et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1331–1342.
26. Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO et al. End of phase I results of ZUMA-3, a phase 1/2 study of KTE-X19, anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, in adult patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL). *J Clin Oncol* 2019; 37(15_suppl): 7006.