

## CAR-T TERAPIE

CAR je zkratka pro „chimerický antigenní receptor“, což je *in vitro* vytvořený, geneticky upravený receptor. Díky genetické úpravě T lymfocytů jsou pak tyto receptory exprimovány na povrchu T lymfocytů (CAR-T). Autologní T lymfocyty pacienta, do kterých byla vnesena genetická informace kódující sekvenci pro expresi CAR, tak mohou být cíleně naprogramovány proti specifickým antigenům vyskytujícím se (nejen) na povrchu maligních buněk. Pokud dojde k vazbě receptoru na antigen, je T lymfocyt aktivován a zničí buňku, na níž je vázán. Předností CAR-T terapie je skutečnost, že CAR-T lymfocyty mohou být *in vitro* namnoženy a vráceny do těla pacienta v terapeuticky dostatečném množství.

Výroba CAR-T léčivých přípravků je časově, finančně i logisticky náročná. Celá výroba trvá několik týdnů. Nejprve je třeba získat leukaferézou a následnou izolací T lymfocyty pacienta. T lymfocyty jsou aktivovány a následně dochází k vnesení genu pro CAR. Obvykle se k transfekci využívá virový vektor (nejčastěji se jedná o lentivirové vektory nebo retrovirové vektory). Dochází k expresi CAR na povrchu T lymfocytu. Následuje *in vitro* expanze (namnožení) buněk a úprava do konečné lékové formy k podání pacientovi. Dosud registrované CAR-T léčivé přípravky musejí být uchovávány a přepravovány při teplotě  $\leq -120$  °C,  $\leq -130$  °C některé dokonce  $\leq -150$  °C.<sup>1-6/</sup> Pacient v mezidobí výroby léčivého přípravku (před jeho podáním) podstupuje lymfodepleční chemoterapii.<sup>7/</sup>

### HISTORIE VÝVOJE CAR-T

CAR-T terapie je poměrně novým přístupem v léčbě hematologických onemocnění s výhledem použití i v jiných onkologických i neonkologických indikacích. Historie výzkumu CAR-T terapií sahá až do 80. let 20. století, kdy byl poprvé navržen koncept geneticky modifikovaných T lymfocytů s receptorovou specificitou pro nádorové buňky. V roce 1989 byl proveden první experiment, ve kterém byly geneticky upraveny T lymfocyty tak, aby exprimovaly receptor specifický pro nádorovou buňku.<sup>8/</sup> Další významný mezník v historii CAR-T terapií přišel v roce 2010, kdy byla poprvé provedena úspěšná léčba pacienta s chronickou lymfatickou leukémií pomocí geneticky modifikovaných T lymfocytů.<sup>9/</sup> Tato terapie byla založena na receptoru CD19, který je exprimován na povrchu nádorových buněk. Od té doby se výzkum CAR-T terapií rychle rozvíjí. Byly vyvinuty nové receptory specifické pro různé typy nádorů, jako například CD20 pro B-buněčné malignity<sup>10/</sup>, HER2 pro karcinom prsu<sup>11/</sup> nebo EGFR pro karcinom plic<sup>12/</sup>. Klinické studie prokázaly vysokou účinnost CAR-T terapií u pacientů s relabujícími nebo refrakterními (r/r) hematologickými malignitami.<sup>1-6/</sup> V roce 2017 byla CAR-T terapie schválena americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) pro léčbu B-lymfocytární akutní lymfoblastické leukémie (ALL) u dětí a dospělých<sup>13/</sup> a v roce 2018 potom Evropskou léčivou agenturou (EMA).<sup>14/</sup> Tato první schválení CAR-T terapií otevřela cestu ke schválení pro další onkologická onemocnění.

### AKTUÁLNĚ REGISTROVANÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

V EU je od roku 2018 registrováno celkem šest léčivých přípravků založených na CAR-T (**tab. 1**). CAR-T se řadí mezi genovou terapii,

jelikož buňky (T lymfocyty), které jsou vneseny do organismu pacienta, obsahují upravený genetický materiál.

### ÚČINNOST

Účinnost těchto léčivých přípravků byla ověřena v klinických studiích. Stručné výsledky pro jednotlivé terapeutické indikace jsou uvedeny níže.

#### TISA-CEL<sup>1/</sup>

**Akutní lymfoblastická leukemie.** Bezpečnost a účinnost léčby tisa-cel u pediatrických a mladých dospělých pacientů do 25 let věku včetně s r/r B-lymfocytární ALL byla hodnocena u celkem 203 pacientů v jedné pivotní a dvou podpůrných otevřených jednoramenných studiích fáze I/II. Účinnost léčby v pivotní studii byla hodnocena jako celková míra remise během 3 měsíců po podání infuze. Byla zaznamenána u 79 pacientů (82,3 %), kterým byl podán tisa-cel.

**Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL).** Bezpečnost a účinnost léčby tisa-cel u dospělých pacientů s DLBCL, kterým byly podány  $\geq 2$  linie chemoterapie, nebo kteří relabovali po autologní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), byly hodnoceny v otevřené, multicentrické, jednoramenné pivotní klinické studii fáze II. Primárním cílovým parametrem účinnosti byl nejlepší poměr objektivních odpovědí, zahrnující kompletní remisi a částečnou odpověď na léčbu. Míra objektivní odpovědi (ORR) byla u 115 infundovaných pacientů 54,5 %.

**Folikulární lymfom (FL).** Bezpečnost a účinnost tisa-cel u dospělých pacientů s FL byla hodnocena v otevřené, multicentrické, jednoramenné studii fáze II, která zahrnovala pacienty, kteří byli refrakterní nebo relabovali do 6 měsíců po dokončení druhé nebo pozdější linie systémové terapie, recidivovali během nebo do 6 měsíců po dokončení udržovací terapie anti-CD20 protilátkami po alespoň dvou liniích terapie nebo měli relaps po HSCT. Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byla kompletní odpověď (CRR), zaznamenávaná od infuze do progresu onemocnění nebo zahájení nové terapie. Celkem dosáhlo CRR 94 pacientů (69,1 %).

#### AXI-CEL<sup>2/</sup>

Relabující nebo refrakterní **DLBCL, primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom (PMBCL)** a DLBCL původem z folikulárního lymfomu po  $\geq 2$  liniích systémové léčby (ZUMA-1). Přípravkem axi-cel bylo v otevřené, multicentrické, jednoramenné studii fáze I/II léčeno celkem 108 pacientů s r/r agresivním non-Hodgkinovým lymfomem z B buněk. Účinnost byla stanovena u 101 pacientů v klinickém hodnocení fáze II. Primární cílový parametr představovala ORR, která byla v analýze po 12 měsících 72 %.

**DLBCL a high-grade B-buněčný lymfom (HGBL),** které relabují do 12 měsíců po dokončení první linie chemoimunoterapie nebo jsou na ni refrakterní (ZUMA-7). Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez příhod (EFS), u 180 pacientů randomizovaných k podání axi-cel bylo 60 % příhod ve srovnání s 80 % příhod u 179 pacientů randomizovaných do ramene se standardní léčbou.

Relabující nebo refrakterní **FL** po  $\geq 3$  liniích systémové léčby (ZUMA-5). Účinnost a bezpečnost axi-cel u dospělých pacientů s r/r FL byly hodnoceny v otevřené multicentrické studii fáze II s jedním ramenem. Zařazeni byli pacienti ve věku  $\geq 18$  let s refrakterním onemocněním po  $\geq 2$  předchozích liniích léčby. Primárním cílovým parametrem bylo ORR, která u všech, jimž byla provedena lukoferéza, činila 91 %.

### BREXU-CEL<sup>3/</sup>

Relabující nebo refrakterní **lymfom z pláštových buněk (MCL)**. Účinnost a bezpečnost brexu-cel u dospělých pacientů s r/r MCL, kteří již předtím byli léčeni antracyklinem nebo chemoterapií obsahující bendamustin, protilátku proti CD20, a inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy (ibrutinib nebo acalabrutinib), byla hodnocena v otevřené multicentrické jednoramenné klinické hodnocení fáze II. Primárním cílovým parametrem byla ORR. V rámci primární analýzy 60 pacientů byla ORR 93 %.

Relabující nebo refrakterní **ALL** z prekursorů B buněk. V otevřeném multicentrickém klinickém hodnocení fáze II byla primárním cílovým parametrem celková míra kompletní remise (OCR), tj. kompletní remise (CR) + kompletní remise s neúplným hematologickým zotavením (CRi). Z 55 pacientů léčených přípravkem brexu-cel dosáhlo OCR 70,9 %.

### IDE-CEL<sup>4/</sup>

V hlavní studii se 140 pacienty s r/r **mnohočetným myelomem (MM)** byla účinnost hodnocena na základě celkové léčebné odpovědi, kompletní léčebné odpovědi a délky trvání odpovědi. Ze 140 zařazených pacientů mělo celkovou léčebnou odpověď 67,1 % pacientů a kompletní léčebnou odpověď 30 %.

### LISO-CEL<sup>5/</sup>

Přínosy liso-cel byly prokázány ve dvou hlavních studiích uskutečněných u více než 300 dospělých pacientů s **DLBCL**

nereagujícím na předchozí léčbu nebo rekurentním po nejméně dvou předchozích cyklech léčby nebo po transplantaci kmenových buněk. Tyto studie ukázaly, že 73,9 % (N = 92) pacientů v jedné studii a 53,2 % (N = 216) ve druhé studii léčených liso-cel dosáhlo kompletní odpovědi. Nepřímé srovnání individuálních dat pacientů (MAIC, matching-adjusted indirect comparison) ukázalo příznivý efekt liso-cel ve srovnání se záchrannou chemoterapií.<sup>16/</sup>

### CILTA-CEL<sup>6/</sup>

Hlavní studie ukázala, že jedna infuze přípravku cilta-cel byla účinná při léčbě **MM**, který byl r/r na tři nebo více předchozích léčebných postupů. Výsledky účinnosti byly založeny na ORR. Celková míra odpovědi byla u 97 léčených pacientů 97,9 %.

Podrobnější popis provedených klinických hodnocení je uveden v souhrnech údajů o přípravku.<sup>1-6/</sup> Údaje o výsledcích pacientů, kteří dostávali CAR-T namířené proti BCMA (B-cell maturation antigen) u MM, jsou omezenější kvůli pozdějšímu vývoji tohoto konstruktů. Větší jsou zkušenosti s CAR-T namířenými proti CD19. Celkově lze konstatovat, že CD19-cílené CAR-T buňky mohou vyvolat prodloužené remise u pacientů s malignitami B buněk, pouze s mírnou dlouhodobou toxicitou, a u určité podskupiny pacientů dochází *de facto* k vyléčení. Pro vyléčení je nutno často kombinovat CAR-T buňky s konsolidační alogenní HSCT, aby byla u pacientů s B-lymfocytární ALL umožněna dlouhodobá remise. Naproti tomu remise vyvolané BCMA-cílenými CAR-T buňkami u MM jsou typicky krátkodobější, ale také obecně mají pouze omezenou dlouhodobou toxicitu.<sup>17/</sup>

## BEZPEČNOST

Terapie CAR-T lymfocyty může vést k těžkým až život ohrožujícím komplikacím, zejména v prvních dnech a týdnech po podání. Tím nejzávažnějším je syndrom z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS), který vzniká vystupňovanou aktivací imunitního

**Tab. 1** Přehled registrovaných léčivých přípravků

Název léčivé látky*	Terapeutická indikace	Datum registrace
tisagenlecleucel (tisa-cel)	Léčba pediatrických a mladých dospělých pacientů do 25 let včetně s B-ALL, která je refrakterní, v relapsu po transplantaci nebo ve druhém nebo pozdějším relapsu Léčba dospělých pacientů s r/r DLBCL po dvou nebo více liniích systémové terapie Léčba dospělých pacientů s r/r FL po dvou nebo více liniích systémové terapie	23. 8. 2018
axikabtagen ciloleucel (axi-cel)	Léčba dospělých pacientů s DLBCL a s HGBL, který relabuje do 12 měsíců po dokončení chemoimunoterapie první linie nebo je na ni refrakterní Léčba dospělých pacientů s r/r DLBCL a s PMBCL po dvou či více liniích systémové léčby Léčba dospělých pacientů s r/r FL po třech či více liniích systémové léčby	23. 8. 2018
brexukabtagen autoleucel (brexu-cel)	Léčba dospělých pacientů s r/r MCL po dvou či více liniích systémové léčby, které zahrnovaly léčbu inhibitorem Brutonovy tyrosinkinázy Léčba dospělých pacientů ve věku 26 let a starších s r/r ALL z prekursorů B buněk	14. 12. 2020
idekabtagen vikleucel (ide-cel)	Léčba dospělých pacientů s r/r MM, kteří podstoupili alespoň tři předchozí léčby zahrnující imunomodulátor, inhibitor proteazomu a protilátku anti-CD38 a při poslední léčbě u nich došlo k projevům progresivního onemocnění	18. 8. 2021
lisokabtagen maraleucel (liso-cel)	Léčba dospělých pacientů s DLBCL, HGBCL, PMBCL a FL stupně 3B, u nichž došlo k relapsu onemocnění v průběhu 12 měsíců od ukončení chemoimunoterapie první linie nebo jsou na tuto léčbu refrakterní Léčba dospělých pacientů s r/r DLBCL, PMBCL a FL stupně 3B po dvou nebo více liniích systémové terapie	4. 4. 2022
ciltakabtagen autoleucel (cilta-cel)	Léčba dospělých pacientů s r/r MM, kteří podstoupili alespoň tři předchozí terapie zahrnující imunomodulátor, inhibitor proteazomu a protilátku proti CD38 a u nichž během poslední léčby došlo k progresi onemocnění	25. 5. 2022

(B)-ALL – (B-lymfocytární) akutní lymfoblastická leukemie; DLBCL – difúzní velkobuněčný B-lymfom; FL – folikulární lymfom; HGBCL – high-grade B-buněčný lymfom; MCL – lymfom z pláštových buněk; MM – mnohočetný myelom; PMBCL – primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom; r/r – relabující nebo refrakterní

\*Pro zajímavost: Z názvu léčivé látky je možno odvodit, o jaký léčivý přípravek se jedná. Přípona -gen v prvním slově znamená, že se jedná o genovou terapii. Přípona -cel ve druhém slově znamená, že se jedná o buněčný léčivý přípravek, kmen -leu- před příponou znamená, že se jedná o lymfocyty, monocyty nebo antigen prezentující buňky.<sup>15/</sup>

systému, zejména monocytů a makrofágů, a uvolněním velkého množství prozánětlivých cytokinů. Klinicky se CRS typicky projevuje horečkou, myalgiemi, hypotenzí a/nebo hypoxií. Projevy mohou variovat od velmi lehkého průběhu, který nevyžaduje žádnou intervenci, až po život ohrožující stav s multiorgánovým selháním. Zásadní roli v léčbě CRS má tocilizumab a systémové kortikosteroidy.<sup>18/</sup> Pro tocilizumab bylo 23. 8. 2018 rozšířeno rozhodnutí o registraci právě o léčbu těžkého nebo život ohrožujícího CRS vyvolaného léčbou CAR-T lymfocyty u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 2 let.<sup>19/</sup>

Dalším syndromem spojeným s léčbou CAR-T je syndrom neurotoxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS). Klinická manifestace ICANS je velmi široká (bolesti hlavy, dysartrie, poruchy vědomí, křeče, encefalopatie, otok mozku). Patofyziologie zatím není zcela objasněna, předpokládá se aktivace endotelu, následně průnik CAR- T buněk přes hematoencefalickou bariéru a poškození neuronů přímo nebo nepřímo dysregulovanou imunitní odpovědí. Důležitou roli by mohl hrát zejména interleukin 1. Terapie je symptomatická.

Těžký ICANS je často spojen s těžkým CRS.<sup>18/</sup> Incidence CRS po podání CAR-T lymfocytů je 70 %<sup>20/</sup>, počet případů ICANS variuje dle různých studií mezi 23–67 % u pacientů s lymfomem<sup>21/</sup> a 40–60 % u pacientů s leukemií<sup>22/</sup>. Hlavní nežádoucí účinky jsou uvedeny přehledně v **tabulce 2**.

## ZKUŠENOST S CAR-T V ČR

V ČR je pro léčbu buněčnou terapií CAR-T vydán doporučený postup České hematologické společnosti ČLS JEP.<sup>23/</sup> V roce 2022 byly v ČR uskutečněny dodávky 30 balení tisa-cel, 16 balení axi-cel a 5 balení brexu-cel; v roce 2021 potom 42 balení tisa-cel a 7 balení axi-cel.<sup>24/</sup> Dosud registrované CAR-T léčivé přípravky jsou v ČR určeny pouze k použití za hospitalizace. V podmínkách klinické praxe v ČR žádné z českých specializovaných center nemá zkušenosti s ambulantním podáváním přípravků CAR-T, a to ani komerčních, ani v klinických studiích. Jako zásadní překážky identifikovala Česká hematologická společnost zejména nutnost plně vyškoleného týmu, dlouhé čekací doby v ambulantním režimu, zavedení centrálního žilního katetru, rozmražení přípravku přímo u lůžka pacienta, sledování pacienta před, během a po podání, vyblokování celého ambulantního týmu na dlouhou dobu, nemožnost adekvátní izolace těchto nemocných od ostatních, potenciálně infekčních pacientů. Dále nutnost setrvávání pacienta minimálně 2 týdny v dosahu 30–60 minut od specializovaného centra, denně prováděné odběry krve, sledování klinického stavu dvakrát denně vyškoleným personálem, okamžitá hospitalizace a specializovaná léčba v případě výskytu komplikací. Česká hematologická společnost ve vyjádření dále uvádí, že v podmínkách české klinické praxe není ambulantní podání CAR-T terapie možné indikovat u žádného pacienta a k ambulantnímu podání není vhodný žádný z dosud registrovaných přípravků.<sup>25/</sup> Léčba CAR-T lymfocyty je možná pouze v centrech, která jsou certifikována farmaceutickou společností k podání příslušného léčivého přípravku.

**Tab. 2** Nežádoucí účinky CAR-T terapie

	tisa-cel	axi-cel	brexu-cel	ide-cel	liso-cel****	cilta-cel
CRS (podíl CRS stupně 3 nebo vyššího)	B-ALL: 75 % (37 %) DLBCL: 57 % (23 %) FL: 50 % (0 %)	DLBCL/ HGBL/ PMBCL: 92 % (8 %) FL: 77 % (6 %)	91 % (20 %)	81 % (5,4 %)	45 % (1 %)/38 % (2 %)	89 % (5 %)
neurologická toxicita	B-ALL: 10 % ** DLBCL: 11 % ** FL: 1 %**	DLBCL/ HGBL/ PMBCL: 25 % FL: 16 %	32 % **	18 %	5 %/10 %**	23%
z toho ICANS	B-ALL: NA DLBCL: NA FL: 4 %	***	2 % ***			16%
trombocytopenie	B-ALL: 32 %* DLBCL: 39 %* FL: 17 %*	12 % *	27 % *	72,7 % *	28 %/31 %*	36 % *
neutropenie	B-ALL: 56 %* DLBCL: 25 %* FL: 16 %*	26 %*	34 % *	34,8 % *	26 %/21 %*	31 % *
lymfopenie	B-ALL: 43 %* DLBCL: 29 %* FL: 23 %*	A	A	A	A	21 % *
anemie	A	6 % *	15 % *	A	9 %/7 %*	A
závažné infekce (stupně 3 a vyšší)	B-ALL: 36 % DLBCL: 34 % FL: 16 %	19 %	30 %	23,40 %	10 %/8 %	48 %
hypogamaglobulinemie	B-ALL: 49 % DLBCL: 17 % FL: 17 %	15 %	12 %	19,60 %	7 %/11 %	11 %

\*Cytopenie stupně 3–4 1. den po podání, která se do 30. dne po podání infuze přípravku neupravila na stupeň 2 nebo nižší

\*\*Neurologické nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího (závažné nebo život ohrožující)

\*\*\*K dalšímu pozorování ICANS došlo po uvedení na trh

\*\*\*\*U pacientů, kteří podstoupili jednu předchozí linii léčby LBCL/U pacientů, kteří podstoupili dvě nebo více předchozích linií léčby LBCL

A – nežádoucí účinek přítomen (častý až velmi častý), ale nebyla hodnocena frekvence v rámci prolongované cytopenie; B-ALL – B-lymfocytární akutní lymfoblastická leukemie; DLBCL – difúzní velkobuněčný B-lymfom; FL – folikulární lymfom; HGBCL – high-grade B-buněčný lymfom; NA – neuvedeno; PMBCL – primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom

Data ze souhrnných údajů o přípravku<sup>1-6/</sup>

Úhrada terapie pomocí CAR-T lymfocytů je v režimu léků „N“ – vázáno na hospitalizaci; v kapitole 27.7. Modré knihy je uvedeno doporučení nechat schválit léčbu revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění. Dle současných doporučených postupů jsou CAR-T terapie zpravidla určeny k léčbě relabujícího/refrakterního onemocnění po dvou nebo více liniích systémové léčby, v některých případech až po 3 liniích systémové léčby (léčba axi-cel u FL).<sup>26/</sup>

V budoucnosti se očekává, že CAR-T terapie bude dále zdokonalována a rozšiřována nejen na další typy nádorů, včetně solidních (nemalobuněčný karcinom plic, glioblastom, pleurální mezoteliom, karcinom prsu, karcinom prostaty, adenokarcinomy, neuroblastomy, melanomy, retinoblastomy, Ewingův sarkom, ovarální karcinom a další)<sup>27/</sup>, ale také na neonkologické indikace (autoimunitní onemocnění: pemphigus vulgaris, myasthenia gravis, systémový lupus erythematosus, neuromyelitis optica a virová onemocnění: covid-19, infekce HIV).<sup>28/</sup>

## LITERATURA

1. EPAR Kymriah (tisa-cel). Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>
2. EPAR Yescarta (axi-cel). Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>
3. EPAR Tecartus (brexu-cel). Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus>
4. EPAR Abecma (ide-cel). Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma>
5. EPAR Breyanzi (liso-cel). Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/breyanzi>
6. EPAR Carvykti (cilta-cel). Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti>
7. Mihályová J, et al. Practical aspects of CAR-T cell therapy. *Klin Onkol* 2022; 35(1): 44–54.
8. Gross G, et al. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86(24): 10024–10028.
9. Kalos M, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med* 2011; 3(95): 95ra73.
10. Tan Su Yin E, et al. The breakthrough and the future: CD20 chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematologic malignancies. *ImmunoMedicine* 2022; 2: e1039.
11. Budi HS, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-specific chimeric antigen receptor (CAR) for tumor immunotherapy; recent progress. *Stem Cell Res Ther* 2022; 13(1): 40.
12. Xia L, et al. EGFR-targeted CAR-T cells are potent and specific in suppressing triple-negative breast cancer both in vitro and in vivo. *Clin Transl Immunology* 2020; 9(5): e01135.
13. First-Ever CAR T-cell Therapy Approved in U.S. *Cancer Discov* 2017; 7(10): OF1.
14. First two CAR-T cell medicines recommended for approval in the European Union, Press release 29/06/2018. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-two-car-t-cell-medicines-recommended-approval-european-union>
15. WHO International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances (a review) 2019. Dostupné na: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-\(inn\)/bioreview2019.pdf?sfvrsn=2047c361\\_6&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-(inn)/bioreview2019.pdf?sfvrsn=2047c361_6&download=true)
16. Salles G, et al. Indirect Treatment Comparison of Liso-Cel vs. Salvage Chemotherapy in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: TRANSCEND vs. SCHOLAR-1. *Adv Ther* 2021; 38(6): 3266–3280.
17. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol* 2023; 20(6): 359–371.
18. Čemusová B. Cytokine release syndrome after CAR T-cell therapy: a review of the literature and our experience. *Anest intenziv Med* 2022; 33(2): 90–96.
19. Souhrn údajů o přípravku RoActemra z 23. 8. 2018. Dostupné na: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180823141964/anx\\_141964\\_cs.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180823141964/anx_141964_cs.pdf)
20. Kang L, et al. Interleukin-6-knockdown of chimeric antigen receptor-modified T cells significantly reduces IL-6 release from monocytes. *Exp Hematol Oncol* 2020; 9: 11.
21. Neelapu SS, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 2531–2544.
22. Maude SL, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378(5): 439–448.
23. Doporučený postup České hematologické společnosti ČLS JEP, Buněčná terapie – T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T), verze 2/2023. Dostupné na: [https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2023/04/20-Bunecna\\_terapie-CAR-T-verze-02-2023.pdf](https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2023/04/20-Bunecna_terapie-CAR-T-verze-02-2023.pdf)
24. Katalog otevřených dat, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné na: <https://opendata.sukl.cz/?q=katalog/dodavky-lecivych-pripravku>
25. Rozhodnutí o stanovení maximální ceny léčivého přípravku Kymriah, vyvěšeno dne 23. 5. 2022. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/doc.php?id=617830104>
26. Modrá kniha České onkologické společnosti ČLS JEP, 29. aktualizace, platnost od 1. 3. 2023. Dostupné na: <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/22.pdf>
27. Daei Sorkhabi A, et al. The current landscape of CAR T-cell therapy for solid tumors: Mechanisms, research progress, challenges, and counterstrategies. *Front Immunol* 2023; 14: 1113882.
28. Zmievskaya E, et al. Application of CAR-T Cell Therapy beyond Oncology: Autoimmune Diseases and Viral Infections. *Biomedicine* 2021; 9(1): 59.

**Farmakoterapeutické informace**, nezávislý lékový bulletin pro lékaře a farmaceuty, vychází jako měsíčník (letní dvouměsíčník). Je členem Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB) od roku 1996. Jeho záměrem je předkládat kvalitní, aktuální a nezávislé odborné informace. Témata jsou připravena vybraným odborníkem, rukopisy procházejí redakčním zpracováním, odbornou oponenturou členů Redakční rady a nezávislým recenzním řízením. Poděkování patří všem zúčastněným.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Na domovské stránce [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) jsou v sekci Publikáční činnost dostupné v elektronické podobě. V tištěné podobě jsou dále pravidelnou přílohou Časopisu českých lékárníků.

**Odborná redakce:** Mgr. Dagmar Dolinská, PharmDr. Kateřina Viktorová, MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

**Redakční rada:** prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSC., Pediatriká klinika FN Brno; prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., Kardiologie Nemocnice na Homolce; doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Ústav farmakologie 3. LF UK; prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc., člen výboru Spolku českých lékařů v Praze

**Kontakt na redakci:** e-mail: [redakcefi@sukl.cz](mailto:redakcefi@sukl.cz); **Korespondenční adresa:** Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10