

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-281/V1/06062024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de axicabtagén ciloleucel (Yescarta®) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes y linfoma B de grado alto que recaen en un plazo de 12 meses desde la finalización de inmunoterapia de primera línea o son refractarios a ella

Fecha de publicación: 06 de junio de 2024

Índice

Índice.....	1
Introducción.....	1
Axicabtagén ciloleucel (Yescarta®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	4
Seguridad.....	5
Interacciones.....	6
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	7
Valoración del beneficio clínico.....	7
Discusión.....	8
Conclusión.....	10
Grupo de Expertos.....	11
Anexo.....	12
Referencias.....	17

Introducción

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) constituye el tipo más frecuente de linfoma no-Hodgkin (LNH) en países occidentales. La incidencia aumenta progresivamente con la edad, siendo la edad mediana al diagnóstico superior a los 60 años, aunque se han descrito casos en personas de todas las edades. La incidencia anual de los LNH está en torno a



los 20 casos por cada 100.000 habitantes, siendo específicamente la del LDCGB 5,6 casos por cada 100.000 en EEUU [1] y 3,44 cada 100.000 casos en la Unión Europea (UE) [2].

Aunque la supervivencia media en pacientes sin tratar es menor de un año, el LDCGB es una enfermedad potencialmente curable. El tratamiento estándar consiste en una combinación de rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) seguida o no de radioterapia; algunas veces se añade etopósido a este régimen. Una gran parte de los pacientes responde inicialmente al tratamiento, consiguiendo tasas de respuestas globales (RG) del 83,8% y 74% de respuestas completas[3].

El tratamiento de segunda línea con finalidad curativa para pacientes con LDCGB en recaída o refractario (R/R) es la quimioterapia a altas dosis con posterior trasplante autólogo de células madre (TASPE) si la enfermedad responde a la quimioinmunoterapia de rescate [4–6]. Ciertas características de la enfermedad, como la refractariedad al tratamiento de primera línea, un Índice Pronóstico Internacional (IPI) en segunda línea ajustado por edad elevada, o alteraciones genéticas *doble* o *triple hit* (reordenamiento de MYC con BCL2 o BCL6 [o ambos]), limitan la probabilidad de respuesta [7,8]. Los pacientes cuya enfermedad no responde a la quimioterapia de rescate y aquellos que no se consideran candidatos para quimioterapia de dosis alta con trasplante autólogo de células madre tienen malos resultados [7,9,10]. Las tasas de respuesta objetiva (ORR) publicadas para la quimioterapia de segunda línea en pacientes con enfermedad refractaria o con recaída temprana oscilan entre el 14 % y el 55 %. Para los pacientes que no responden a la quimioterapia de rescate, se notificó una mediana de SG de 4,4 meses en un estudio[9]. Estos pacientes pueden beneficiarse en segunda línea de terapias que tienen diferentes mecanismos de acción.

Más recientemente, se aprobaron condicionalmente 2 terapias en la UE para el tratamiento de pacientes con LDCGB R/R no elegibles para trasplante y, aunque estas nuevas opciones de tratamiento ofrecen mejoras en las tasas de respuesta para pacientes seleccionados, ninguna de las terapias ha demostrado un resultado curativo. Estas terapias son tafasitamab, un anticuerpo anti CD19, en combinación con lenalidomida, con aprobación condicional basada en los resultados de un estudio de fase 2 [11] y polatuzumab vedotina, un conjugado de anticuerpo y fármaco que comprende un anticuerpo monoclonal contra CD79b conjugado con monometil auristatina E, en combinación con bendamustina y rituximab, con aprobación condicional basada en los resultados de un estudio de Fase 1b/2 [12,13]. En la tabla 1 se resumen las alternativas terapéuticas disponibles.

En resumen,[14,15] muchos pacientes no se benefician de la terapia de segunda línea estándar actual. El riesgo más alto está asociado con la enfermedad que es refractaria o recae dentro de los 12 meses de la terapia de primera línea: se estima que solo el 10 % de todos los pacientes con LDCGB R/R tienen una supervivencia a largo plazo después del auto SCT en la era de rituximab. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de tratamientos alternativos de segunda línea, incluidos aquellos con un mecanismo de acción independiente de la sensibilidad a la quimioterapia.

Axicabtagén ciloleucel (Yescarta®)

Axicabtagén ciloleucel (Yescarta®) es una terapia génica que contiene linfocitos T del propio paciente. Estos linfocitos han sido reprogramados genéticamente ex vivo usando un vector viral. De esta forma se introduce un transgén que codifica un receptor antigénico quimérico (CAR), el cual permite a estos linfocitos T identificar y eliminar células que expresen el antígeno CD19. Dichas células no solo incluyen los linfocitos malignos, sino también los linfocitos B normales. El transgén contiene un fragmento de cadena única de la región variable de un anticuerpo monoclonal murino anti-CD19 (FMC63) unido a los dominios intracelulares CD28 y CD3zeta [16]. El procedimiento de uso de axicabtagén ciloleucel se establece en tres etapas: 1) extracción de la sangre del paciente y obtención de las células T mediante leucoaféresis;

2) manipulación celular mediante transducción del vector viral (terapia génica) y expansión celular; 3) e infusión del producto al paciente.

Axicabtagén ciloleucel (Yescarta®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Linfoma difuso de células B grandes (LDCGB) y linfoma de células B de alto grado (HGBL) que recaen dentro de los 12 meses posteriores a la finalización de la quimioinmunoterapia de primera línea o son refractarios a ella. (indicación objeto del informe).
- LDCGB R/R y linfoma mediastínico de células B grandes, después de dos o más líneas de terapia sistémica.
- Linfoma folicular (FL) R/R después de tres o más líneas de terapia sistémica.

La dosis recomendada es 2×10^6 células CAR+ /kg, pero con una dosis máxima de 2×10^8 células CAR+ en los pacientes de 100 o más kg. Axicabtagén ciloleucel se presenta en forma de una suspensión para su infusión intravenosa de unos 68 ml aproximadamente. Se presenta como una dispersión celular transparente o levemente opaca que además contiene 34 ml de Cryostor CS10 (DMSO al 5%), 27,2 ml de cloruro sódico al 0,9%, y 6,8 ml de albúmina sérica humana. Es un producto indicado únicamente para uso autólogo (es un producto único para cada paciente). Las células se infunden en una única administración intravenosa [17]. Previamente a su infusión, es necesario que el paciente reciba quimioterapia linfodepletiva. Axicabtagén ciloleucel deberá administrarse 3 días después de finalizar dicho tratamiento. Los fármacos y las dosis recomendadas son: fludarabina 30 mg/m² diario durante 3 días (en los días -5, -4 y -3, considerando como día 0 el día de la administración del axicabtagén ciloleucel) y ciclofosfamida 500 mg/m² diario durante 3 días (en los días -5, -4 y -3, considerando como día 0 el día de la administración del axicabtagén ciloleucel). Para minimizar el riesgo de reacciones infusionales agudas se recomienda la administración de premedicación con paracetamol (0,5-1 g) y difenhidramina (12,5 mg) aproximadamente 60 minutos antes de la infusión de axicabtagén ciloleucel. Por razones de seguridad debe retrasarse la administración de axicabtagén ciloleucel en pacientes con efectos adversos graves no resueltos a la quimioterapia previa, infecciones activas no resueltas o enfermedad activa de injerto contra huésped.

Farmacología

Axicabtagén ciloleucel es una terapia génica de células T autólogas que se unen a células cancerosas que expresan CD19 y células B normales. Después de la unión de las células T CAR anti CD19 con las células diana que expresan CD19, los dominios coestimuladores CD28 y CD3 zeta activan una cascada de señalización que conduce a la activación, proliferación, adquisición de funciones efectoras y secreción de citocinas y quimiocinas inflamatorias de las células T. Esta secuencia de eventos conduce a la apoptosis y necrosis de las células diana que expresan CD19.

Después de la infusión de axicabtagén ciloleucel, se evaluaron las respuestas farmacodinámicas midiendo la elevación transitoria de citocinas, quimiocinas y otras moléculas en la sangre durante un intervalo de 4 semanas. Se analizaron los niveles de citoquinas y quimioquinas como IL 6, IL 8, IL 10, IL 15, TNF α , IFN γ e IL2R α . La elevación máxima se observó dentro de los primeros 14 días después de la infusión, y los niveles generalmente regresaron a la línea base dentro de los 28 días.

Los análisis realizados para identificar asociaciones entre los niveles de citoquinas y la incidencia de Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC) o eventos neurológicos mostraron que los niveles más altos posteriores a la infusión (máximo y AUC al mes) de múltiples analitos inmunomoduladores y proinflamatorios se asociaron con reacciones adversas neurológicas de grado 3 o superior y SLC de grado 3 o superior en todos los EC realizados de Axicabtagén ciloleucel hasta la fecha (ZUMA-1[18], ZUMA-7 [19] y ZUMA-5 [20]).

Debido al efecto de axicabtagén ciloleucel en la célula diana y fuera del tumor, se espera un período de aplasia de células B después del tratamiento. Entre los 73 pacientes en ZUMA-1 [18] con muestras evaluables al inicio, el 40 % tenía células B detectables; la aplasia de células B observada en la mayoría de los pacientes al inicio del estudio se atribuyó a tratamientos anteriores. Después del tratamiento con axicabtagén ciloleucel, la proporción de pacientes con células B detectables disminuyó en los primeros 6 meses post-infusión (22% de células B detectables), mientras el inicio de la recuperación de células B se notó por primera vez en el Mes 9, cuando 56% de pacientes tenían células B detectables. Esta tendencia de recuperación de células B continuó con el tiempo, ya que el 64% de los pacientes tenían células B detectables en el Mes 18 y el 77% de los pacientes tenían células B detectables en el Mes 24. Se muestra la misma tendencia entre los 141 pacientes en ZUMA-7 [19] con muestras evaluables al inicio, donde el 57% tenía células B detectables. Después del tratamiento con Axicabtagén ciloleucel, la proporción de pacientes con células B detectables disminuyó respectivamente hasta 38 % en el mes 3 y 41% en el mes 6, con evidencia de recuperación el mes 9 (58%).

Eficacia

La eficacia del fármaco en pacientes adultos con linfoma de células B grandes (LDCGB y HGBL) R/R se demostró en un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado de fase 3 (ZUMA-7)[19]. Los pacientes fueron diagnosticados predominantemente con subtipos de enfermedad LDCGB y HGBL según la clasificación de la OMS de 2016. Todos los pacientes habían recibido quimioterapia de primera línea con rituximab y antraciclinas. En total, 359 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir una infusión única de axicabtagén ciloleucel o recibir terapia estándar de rescate (definida como 2 a 3 ciclos de quimioinmunoterapia estándar [R-ICE, R-DHAP o R-DHAX, R-ESHAP, o R-GDP] seguido de consolidación con auto trasplante de medula ósea (TASPE) en aquellos con respuesta a la enfermedad). La aleatorización se estratificó según la respuesta al tratamiento de primera línea (refractoriedad primaria, recaída antes de 6 meses del inicio del tratamiento de primera línea, recaída entre 6 y 12 meses del inicio del tratamiento de primera línea) y el Índice Pronóstico Internacional ajustado por edad (IPI) de segunda línea. El estudio excluyó pacientes con trasplante de medula previo, infiltración linfomatosa en líquido cefalorraquídeo o metástasis cerebrales, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 y antecedente de linfoma del sistema nervioso central. Se excluyeron los pacientes con infecciones activas o graves; sin embargo, se permitió el ingreso de pacientes con infección urinaria simple y faringitis bacteriana no complicada si respondían al tratamiento activo.

La terapia puente se limitó a los corticosteroides, que podían administrarse entre la leucaféresis y la quimioterapia linfodepletiva para los pacientes con alta carga tumoral.

La mediana de edad fue de 59 años (21-81 años); el 66% eran hombres y el 83% eran blancos. El 74 % de los pacientes tenían LDCGB/HGBL refractario primario y el 26 % de los pacientes habían recaído dentro de los 12 meses posteriores a la terapia de primera línea. Los pacientes tenían una puntuación IPI ajustada por edad de segunda línea de 0-1 (55%) o 2-3 (45 %) y un estado funcional ECOG de 0 (54 %) o 1 (46 %). La mediana de duración del estudio fue de 24,9 meses.

Los pacientes en los brazos de axicabtagén ciloleucel y terapia estándar de rescate se clasificaron como LDCGB NOS/sin clasificación adicional posible (126 pacientes y 120 pacientes, respectivamente); LDCGB transformado desde linfoma folicular (19 pacientes y 27 pacientes, respectivamente); HGBL con reordenamientos MYC, BCL2 y/o BCL6 (doble y triple hit) (31 pacientes y 25 pacientes, respectivamente) o HGBL NOS, (1 paciente en el brazo de terapia estándar de rescate); los sujetos restantes se clasificaron como no confirmados, perdidos u otros.

De los 180 pacientes aleatorizados para recibir axicabtagén ciloleucel, 178 se sometieron a leucoaféresis y 170 recibieron tratamiento con axicabtagén ciloleucel. De los pacientes tratados, 60 (33%) recibieron corticoterapia puente. No hubo fallos de fabricación. Ocho pacientes (4%) no recibieron tratamiento después de la leucoféresis, principalmente debido

a la progresión de la enfermedad, eventos adversos graves o muerte. La mediana de tiempo desde la leucoféresis hasta la liberación del producto fue de 13 días (10-24 días) y desde la leucoféresis hasta la infusión de axicabtagén ciloleucel fue de 26 días (16-52 días). La mediana de la dosis fue de $2,0 \times 10^6$ células T CAR anti-CD19/kg. De los 179 pacientes aleatorizados para recibir terapia estándar de rescate, el 36 % recibió TASPE mientras que el 56% de estos pacientes recibieron inmunoterapia celular en la siguiente línea de tratamiento al no haber respondido o haber recaído tras la terapia estándar de rescate.

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de eventos (SLE) determinado mediante una revisión centralizada ciega. Los eventos se definieron como fecha de progresión (según los criterios de Lugano), muerte por cualquier causa, inicio de una nueva terapia antilinfoma o que la mejor respuesta fuera enfermedad estable hasta la evaluación del día 150 tras la randomización. Esta definición captura los casos en que se cambia a tratamiento de tercera línea sin que haya ocurrido progresión, como ocurre en los casos de falta de respuesta a la quimioterapia de segunda línea en el brazo control. El resumen de los resultados de eficacia en la población general se muestra en las Tablas 2 y 3 y la curva de Kaplan-Meier para la SLE se muestra en la Figura 1. La SLE estimada a los 24 meses fue del 40,5 % [IC del 95%: 33,2, 47,7] en el brazo de axicabtagén ciloleucel y 16,3% [IC 95%: 11,1, 22,2] en el brazo de terapia de rescate estándar. La mediana de SLE en el brazo de axicabtagén ciloleucel fue de 8,3 meses (95 % IC: 4,5 a 15,8) en comparación con 2,0 meses (95 % IC: 1,6 a 2,8) en el brazo de la terapia de rescate estándar (HR: 0,398 [95 % IC: 0,308, 0,514])[17,21]. Se observó una eficacia constante en subgrupos seleccionados según la respuesta a la terapia de primera línea, la puntuación IPI ajustada por edad de segunda línea, el estado funcional ECOG, la edad, la expresión de doble hit y el subtipo de enfermedad HGBL. La ORR fue del 83 % (IC del 95 %: 77,1 %, 88,5 %) y la tasa de RC fue del 65 % (IC del 95 %: 57,6 %, 71,9 %) en pacientes tratados con axicabtagén ciloleucel en comparación con el 50 % (IC del 95 %: 42,7 %, 57,8 %) y 32 % (IC 95 %: 25,6 %, 39,8 %) respectivamente en el brazo de terapia estándar.

Existen datos actualizados publicados del ensayo clínico pivotal ZUMA-7 [22] con un seguimiento de los datos de 47,2 meses. La mediana de SLE (evaluación por el investigador) en el brazo de axicabtagén ciloleucel fue de 10,8 meses (95 % IC: 5,0 a 25,5) en comparación con 2,3 meses (95 % IC: 1,7 a 3,1) en el brazo de la terapia de rescate estándar con una SLE estimada a 4 años del 38,9% y 17,3% respectivamente (HR: 0,42 [95 % IC: 0,33, 0,55]). Por otro lado, la mediana de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en el brazo de axicabtagén ciloleucel fue de 14,7 meses (95% IC: 5,4 a 43,5) en comparación con 3,7 meses (95% IC: 2,9 a 5,3) en el brazo de la terapia de rescate estándar (HR: 0,51; 95% CI, 0,38 a 0,67) (Tabla 4 y Figura 3).

En términos de Supervivencia Global (SG), axicabtagén ciloleucel demostró un beneficio estadísticamente significativo frente al estándar de tratamiento. La mediana de SG no fue alcanzada en el brazo de axicabtagén ciloleucel vs 31,1 meses con el tratamiento estándar (95% IC: 28,6 meses a NA vs 17,1 meses a NA), con una SG estimada a 4 años del 54,6% en el brazo de axicabtagén ciloleucel vs 46,0% con el tratamiento estándar (Tabla 4 y Figura 2).

Seguridad

El análisis de seguridad se basa principalmente en el ensayo clínico fase III ZUMA-7[19].

Todos los pacientes tuvieron al menos un evento adverso de cualquier grado. Eventos adversos de grado 3 o superior ocurrieron en 155/170 pacientes (91 %) que recibieron axicabtagén ciloleucel y en 140/168 pacientes (83 %) que recibieron tratamiento estándar. El evento adverso más común de grado 3 o superior fue neutropenia, que ocurrió en el 69 % de los pacientes que recibieron axicabtagén ciloleucel y en el 41 % de los que recibieron tratamiento estándar. Los eventos adversos serios de cualquier grado ocurrieron en el 50% de los pacientes que recibieron axicabtagén ciloleucel y en el 46% de aquellos que recibieron atención estándar.

Varias infecciones de cualquier grado ocurrieron en el 41% de los pacientes que recibieron axicabtagén ciloleucel y en el 30% de los que recibieron tratamiento estándar, con infecciones de grado >3 en el 14 % y 11%, respectivamente.

Se observaron citopenias prolongadas de grado 3 o mayores en 49 pacientes (29 %) que recibieron axicabtagén ciloleucel y en 12 pacientes (19%) en el grupo de tratamiento estándar en los 30 días después del inicio de la terapia (desde la infusión de axicabtagén ciloleucel o primera dosis de quimioterapia de dosis alta). No hay casos de infección por retrovirus competentes para la replicación o neoplasias secundarias al tratamiento con axicabtagén ciloleucel. Se produjo hipogammaglobulinemia durante el tratamiento en el 11 % de los pacientes que recibieron axicabtagén ciloleucel y en el 1 % de los que recibieron tratamiento estándar; todos los eventos fueron de grado 1 o 2. Entre 160 pacientes que recibieron axicabtagén ciloleucel el 47 % tuvo aplasia de células B hasta 6 meses después de la infusión y el 36% la tuvo hasta 12 meses después de la infusión.

Ocurrieron 7 fallecimientos (4%) en la cohorte axicabtagén ciloleucel (de las cuales solo 1 caso- reactivación de virus de la hepatitis B- se consideró en relación con axicabtagén ciloleucel) y 2 fallecimientos (1%) en la cohorte de tratamiento estándar (ambos eventos [paro cardíaco y síndrome de dificultad respiratoria aguda] fueron considerados por los investigadores relacionados con la quimioterapia de dosis alta).

El síndrome de liberación de citoquinas (SLC) ocurrió en 157 pacientes (92%) que recibieron axicabtagén ciloleucel, con grado ≥ 3 en 11 pacientes (6%). No hubo muertes relacionadas con SLC. El tiempo medio hasta el inicio del SLC fue de 3 días (1-10 días) después de la infusión, y la mediana de duración fue de 7 días (2-43 días). Se administró tocilizumab al 65 % de los pacientes, glucocorticoides al 24% y vasopresores al 6%. Todos los pacientes se recuperaron del SLC.

Se produjeron eventos neurológicos en 102 pacientes (60%) que recibieron axicabtagén ciloleucel y en 33 (20%) que recibió tratamiento estándar; los eventos neurológicos de grado ≥ 3 ocurrieron en 36 pacientes (21%) y 1 paciente (1%), respectivamente. No se produjeron muertes relacionadas con eventos neurológicos.

En el grupo de axicabtagén ciloleucel, se usaron glucocorticoides en el 32% de los pacientes para el manejo de eventos neurológicos. La mediana de tiempo hasta la aparición de eventos neurológicos fue de 7 días en el grupo de axicabtagén ciloleucel y 23 días en el grupo de atención estándar, y la mediana de duración fue de 9 días y 23 días, respectivamente. Dos pacientes tenían eventos neurológicos en curso en el momento del análisis: 1 paciente que recibió axicabtagén ciloleucel tuvo parestesia de grado 2 y deterioro de la memoria de grado 1 y 1 paciente que recibió tratamiento estándar tenía parestesia de grado 1.

Interacciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas durante o después del tratamiento con axicabtagén ciloleucel. Como medida de precaución, no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante al menos 6 semanas antes del inicio de la quimioterapia linfodepletiva, durante el tratamiento con axicabtagén ciloleucel y hasta la recuperación inmunitaria después del tratamiento con axicabtagén ciloleucel.

Plan de gestión de riesgos y farmacovigilancia: Para minimizar los riesgos asociados al tratamiento con axicabtagén ciloleucel, se ha impuesto un plan de gestión de riesgos que incluye riesgos importantes identificados (EAs neurológicos, SLC, etc.), riesgos importantes potenciales (segundas neoplasias, inmunogenicidad, etc.) e información desconocida (embarazo, lactancia, etc.). Dicho plan consiste en la creación de un registro en el contexto de un programa de distribución controlada a centros con experiencia, de manera que se pueda asegurar que: 1) los facultativos que indican y administran el fármaco han completado un programa educacional y 2) tienen acceso inmediato a tocilizumab. Así pues, el fármaco solo se suministrará a aquellos centros acreditados a tal efecto. Además, se creará un registro de pacientes, que será de obligatorio cumplimiento por parte de los centros.

En la nueva actualización de datos publicada con un seguimiento a 47,2 meses, no se han identificado nuevos eventos adversos relacionados con axicabtagén ciloleucel.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Los participantes en el ensayo ZUMA 7 debían ser candidatos a recibir TASPE en caso de ser asignados al brazo de terapia estándar. Sin embargo, en la población incluida hay un 30% de mayores de 65 años y el rango de edad llega hasta los 81. En nuestro medio, el límite de edad para considerar al paciente candidato a TASPE suele estar entre los 65 y los 70 años, por lo que algunos de los pacientes incluidos no se considerarían candidatos a TASPE. En cualquier caso, en el análisis de subgrupos el tener más de 65 años no es un modificador de efecto en términos de eficacia ni de seguridad con el tratamiento con axicabtagén ciloleucel. Hay pues cierta incertidumbre de si el beneficio encontrado en este ensayo puede extrapolarse a aquellos pacientes que no son candidatos a TASPE aunque puedan recibir axi-cel, ya que estos pacientes estaban excluidos del estudio. Puesto que los resultados terapéuticos en los pacientes no candidatos a TASPE son peores que los esperables en la población candidata a TASPE, parece razonable extrapolar el resultado del ensayo también a la población no incluida al no ser candidata a TASPE por edad, comorbilidades, fallo en la movilización, etc.

En general, el espectro de los efectos desfavorables del axicabtagén ciloleucel es conocido, y actualmente no parece que surjan problemas adicionales de interés.

Valoración del beneficio clínico

La solidez de los hallazgos se debe al hecho de que la nueva indicación propuesta se basa en un ensayo pionero en el campo de las células CAR-T: un ensayo aleatorizado que compara axicabtagene ciloleucel versus terapia estándar de rescate en sujetos adultos con LDCGB/HGBL R/R. ZUMA-7 demostró una eficacia superior de axicabtagene ciloleucel como terapia de segunda línea en sujetos adultos con LDCGB/HGBL R/R en comparación con terapia estándar de rescate. La superioridad observada en la rama de axicabtagene ciloleucel, basada en las tasas de supervivencia libre de eventos (SLE), tasa de Supervivencia Global (SG), tasa de respuesta global (ORR) y respuestas completas (RC) indica que se puede lograr un beneficio clínicamente significativo en segunda línea en pacientes con LDCGB/HGBL R/R. El perfil de seguridad de axicabtagene ciloleucel como tratamiento de segunda línea es aceptable y no se han identificado nuevos problemas de seguridad. En general, los efectos adversos relacionados con el tratamiento (TEAE) y los riesgos son similares a lo que se ha descrito para otras terapias con células CAR T y para axicabtagene ciloleucel en las otras indicaciones, y son manejables con las medidas actuales de minimización de riesgos presentadas en ficha técnica.

La nueva indicación incluye pacientes con HGBL. Las clasificaciones de la OMS de 2016 y 2022 indican HGBL como una entidad independiente dentro de los LDCGB. La inclusión de los subtipos LDCGB y HGBL como entidades patológicas está respaldada por los datos de eficacia y el mecanismo de acción basado en la expresión de CD19.

Es importante destacar que el tamaño de la muestra de pacientes inscritos en el ensayo ZUMA-7 con diagnóstico de HGBL (HGBL: 43 pacientes, 24 %; LDCGB: 110 pacientes, 61 %) se consideró suficiente para respaldar la inclusión de esta indicación.

Algunos pacientes CD19 negativos mediante inmunohistoquímica (IHC) parecen haberse beneficiado de la terapia con axicabtagene ciloleucel, pero no se puede establecer una superioridad definitiva de axicabtagene ciloleucel frente a terapia estándar de rescate para pacientes CD19 IHC negativos.

Discusión

El pronóstico para los pacientes con LDCGB y HGBL R/R después de recibir terapia de primera línea sigue siendo pobre, siendo la mayoría de pacientes no candidatos a quimioterapia en dosis altas y consolidación con TASPE [7-9]. Axicabtagene ciloleucel se ha autorizado en esta indicación a través del EC fase III ZUMA-7, donde se evidencia mejora estadísticamente significativa de SLE y SG en la rama de axicabtagene ciloleucel [23-25]. Los pacientes con LDCGB/HGBL R/R que no obtienen una respuesta a la quimioterapia de rescate (es decir, que tienen enfermedad progresiva o estable) no se beneficiarán de la quimioterapia de dosis alta con trasplante autólogo de células madre [26]. En este escenario, un cambio a una terapia de tercera línea está indicado, a veces en ausencia de enfermedad progresiva [9]. Estas razones subrayan por qué la SLE es un objetivo importante para este ensayo, tal y como se define el evento (ver apartado de eficacia). La terapia con axicabtagene ciloleucel fue superior al tratamiento estándar al contar con una mediana de SLE que fue más larga (8.3 vs 2.0 meses), mayor SLE a los 2 años (41% vs 16%), un porcentaje significativamente mayor de pacientes con algún tipo de respuesta (83% vs. 50%; $P < 0.001$) y la duplicación del porcentaje de pacientes con una respuesta completa (65% vs 32%). Los datos de SLE en la rama de terapia de rescate estándar fueron consistentes con los observados en pacientes con enfermedad refractaria o recidivante temprana que estaban recibiendo tratamiento de segunda línea en la era post-rituximab [7,9,10]. Axicabtagene ciloleucel también consiguió una SLE más prolongada que la terapia de rescate estándar en pacientes con características de alto riesgo, como HGBL (incluidos los linfomas doble/triple hit) y una edad > 65 años, aunque se necesitan mejorar los resultados en estos subgrupos[27]. Aunque el 30% de los pacientes tenían 65 años de edad es posible que estos pacientes mayores no sean candidatos a trasplante en ciertas regiones del mundo[28,29]. Este ensayo demostró que axicabtagene ciloleucel puede ser una opción terapéutica de segunda línea en pacientes de edad avanzada. En los últimos datos de eficacia publicados del ensayo clínico pivotal ZUMA-7 con un seguimiento de los datos de 47,2 meses, el tratamiento con axicabtagén ciloleucel alcanzó una mediana de SLE de 10,8 meses vs 2,3 meses en el tratamiento estándar actual y la mediana de SLP fue de 14,7 meses vs 3,7 con el tratamiento estándar actual. En términos de Supervivencia Global (SG), axicabtagén ciloleucel ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo frente al estándar de tratamiento actual en 2L LDCBG.

Los pacientes que tuvieron progresión de la enfermedad o falta de respuesta en el grupo de atención estándar podían recibir terapia CAR-T fuera del protocolo (que ocurrió en el 56% de los pacientes), dato que puede haber confundido el análisis de supervivencia. La mediana de supervivencia general en el grupo de atención estándar fue mayor de lo que se ha observado en los estudios históricos [10,30]; este hallazgo se debe potencialmente a la disponibilidad de agentes más nuevos, como la terapia CAR-T, que se puede usar en pacientes cuya enfermedad es refractaria o recae después de la terapia de segunda línea. Aunque casi todos los pacientes que habían sido asignados aleatoriamente al grupo axicabtagene ciloleucel recibieron una infusión de axicabtagene ciloleucel, solo una minoría de pacientes (36%) en el grupo de terapia estándar de rescate recibió quimioterapia de dosis alta y consolidación con TASPE; este porcentaje es similar a estudios anteriores, especialmente aquellos con altas proporciones de pacientes con enfermedad refractaria primaria y recaída temprana y de pacientes que habían recibido rituximab previamente [7,10]. Dado que no se conoce a priori qué pacientes tendrán una respuesta a terapia de rescate, y la mayoría de los pacientes no reciben terapia definitiva con quimioterapia de dosis alta y trasplante autólogo de células madre, los resultados con la actual terapia de rescate estándar son deficientes. El ensayo ZUMA-7 asignó pacientes al azar a grupos antes de recibir quimioterapia de rescate y mostró que evitar la quimioterapia de rescate y el uso más temprano de la terapia CAR-T podría resultar en mejoras en la SLE, SG y en las respuestas. El perfil de eventos adversos de axicabtagene ciloleucel en este ensayo incluyó eventos de grado 3 y 4, un hallazgo consistente con otros estudios de tratamiento intensivo para LDCGB R/R [31,32]. La frecuencia de eventos adversos, incluidos los de grado 3 o superior y de eventos adversos graves, fue alta en los dos grupos de tratamiento, aunque el perfil de eventos adversos difirió entre los dos

grupos, siendo la incidencia de SLC y eventos neurológicos mayor en el grupo de axicabtagene ciloleucel. En este ensayo, la terapia puente se restringió a glucocorticoides. Aunque este enfoque limitó potencialmente la inclusión de pacientes con necesidad de terapia de rescate urgente, los pacientes incluidos tenían una enfermedad agresiva, con 74% de los pacientes con enfermedad refractaria primaria.

Sin embargo, debido a que se desconoce la quimiosensibilidad previamente al inicio del tratamiento, el uso de axicabtagene ciloleucel como terapia de segunda línea puede evitar quimioterapia adicional en pacientes que finalmente no se consolidan con un trasplante, puede acortar el tiempo hasta la terapia definitiva, y puede evitar tanto el riesgo de deterioro clínico como el efecto potencial sobre las células CAR-T en el contexto de numerosas líneas previas de terapia [31].

Aunque todos los pacientes con LDCBG que recaen antes de los 12 meses desde la finalización de inmunoquimioterapia de primera línea o son refractarios a ella se benefician de axicabtagén ciloleucel como terapia de segunda línea, el EC ZUMA-7 tiene algunas limitaciones, incluida la ausencia de análisis de expresión de CD19 en tumores en progresión, la determinación de si las células CAR T se vuelven a expandir en sangre en caso de progresión, la evaluación ex vivo de la función de las células CAR-T en progresión o la elucidación de mecanismos de resistencia asociados con el tamaño del tumor o la inflamación [33–35]. Hacen falta más estudios para determinar si las terapias CAR-T pueden ser útiles en pacientes que tienen una recaída después de recibir axicabtagene ciloleucel [36].

Los pacientes incluidos en el ensayo debían ser candidatos a recibir TASPE en el caso de responder a la quimioterapia de segunda línea. Esto hace que en el caso de pacientes que no podrían recibir un TASPE pero sí un CAR-T, el beneficio de axi-cel frente a la quimioterapia de rescate no se ha demostrado de forma directa. Dado que en estos pacientes mayores los resultados de la quimioterapia son peores que en los más jóvenes [23], es razonable extrapolar el beneficio a todos los grupos de edad.

Se han llevado a cabo otros estudios con terapia CAR-T en una población de pacientes similar. El ensayo TRANSFORM incluyó una población de pacientes con LDCGB, HGBL, linfomas transformados, linfomas B mediastínicos o linfomas B ricos en células T que eran refractarios a la quimioterapia de primera línea o habían recaído en menos de 12 meses. Un brazo recibió tratamiento con lisocabtagene maraleucel (terapia CAR-T dirigida frente al antígeno CD19) y el otro fue tratado con un estándar de tratamiento consistente en quimioterapia de segunda línea y TASPE [38]. El uso de la terapia CAR-T proporcionó una ventaja en la SLE (10,1 vs 2,3 meses; HR 0,35; 95% CI 0,23–0,53). Los efectos adversos encontrados en ambos brazos son similares a los del estudio ZUMA-7. El ensayo BELINDA incluyó pacientes con el mismo diagnóstico histológico que el ensayo TRANSFORM y con las mismas características de recaída o refractariedad a la quimioinmunoterapia de primera línea [39]. Nuevamente se comparó el tratamiento con tisagenlecleucel (terapia CAR-T dirigida frente al antígeno CD19) con un tratamiento de quimioterapia de segunda línea y TASPE en el caso de respuesta. En este caso, la SLE fue igual en ambos brazos (mediana de 3 meses; HR 1.07; 95% confidence interval, 0,82 a 1,40; P = 0.61). En este ensayo, los autores indicaron que las diferencias en la definición de la SLE y el retraso en la elaboración de la terapia, con una mayor proporción de pacientes con enfermedad progresiva en el momento de la terapia CAR-T, son posiblemente la causa de que no se objetivara beneficio en la SLE [39]. Un metaanálisis de los tres estudios (ZUMA-7, TRANSFORM y BELINDA) confirma la ventaja en la SLE y también encuentra ventaja en la supervivencia global (HR 0.77; 95% CI 0,60–0,98) [40]

Como la mayoría de los pacientes con DLBCL tiene una recaída < 12 meses después de la terapia de primera línea en la era posterior al rituximab [37,38], este ensayo no incluyó a pacientes con recaída de LDCGB/HGBL que ocurrió más de 12 meses después de la recepción de terapia de inducción. Las recaídas que ocurren más tardíamente después de la terapia de inducción generalmente se asocian con una mayor probabilidad de respuesta a terapia de segunda línea. Sin embargo, la supervivencia libre de eventos (SLE) a los 2 años del 41 % entre los pacientes con enfermedad refractaria o

con recaída temprana en el grupo axicabtagene ciloleucel grupo se compara favorablemente con el de anteriores ensayos de fase 3 [6,39] en pacientes que reciben terapia de rescate estándar y tuvieron una recaída tardía de la enfermedad (> 12 meses después el diagnóstico). No obstante, en este grupo de pacientes con recaídas tardías la superioridad de axicabtagene ciloleucel no se ha comprobado de forma directa y quedan fuera de la indicación aprobada.

El ensayo ZUMA-7 mostró una mejora significativa en términos de eficacia clínica con axicabtagene ciloleucel, en comparación con el tratamiento estándar de segunda línea, en pacientes con LDCGB/HGBL R/R. El tratamiento con axicabtagene ciloleucel indujo eventos adversos de alto grado en la gran mayoría de los pacientes, pero pocos pacientes tuvieron efectos fatales y la toxicidad fue similar a estudios previos en tercera línea, aunque hay efectos adversos inherentes solo a la terapia CAR-T[31].

Conclusión

Axicabtagén ciloleucel está autorizado como tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes y linfoma B de grado alto que recaen en un plazo de 12 meses desde la finalización de inmunoterapia de primera línea o son refractarios a ella. La recomendación se basa en los resultados de un ensayo clínico fase 3 que demuestra SLE a los 2 años estadísticamente significativa (41% vs 16%, HR 0,398) con respecto al comparador (QT estándar de rescate y TASPE si hay respuesta a ésta). Axicabtagene ciloleucel también consiguió una SLE más prolongada que la terapia de rescate estándar en pacientes con características de alto riesgo, como HGBL (incluidos los linfomas doble/triple hit) y una edad > 65 años. Además, los últimos datos de eficacia publicados del ensayo clínico pivotal ZUMA-7 con un seguimiento de los datos de 47,2 meses concluyen que axicabtagén ciloleucel ha demostrado un beneficio clínico en términos de SG estadísticamente significativo frente al estándar de tratamiento actual en 2L LDCG (mediana de SG no alcanzada en el grupo de axi-cel vs 31,1 meses en el grupo de tratamiento estándar. HR 0.73, IC 0.54 a 0.98) [22]. En cuanto a la seguridad, axicabtagén ciloleucel es un fármaco asociado a efectos adversos específicos graves o incluso potencialmente mortales, destacando el SLC.

Axicabtagén ciloleucel ha demostrado ser una opción de tratamiento superior a la terapia de rescate estándar para los pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes y linfoma B de grado alto que recaen en un plazo de 12 meses desde la finalización de inmunoterapia de primera línea o son refractarios a ella.

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Maria Stefania Infante. Médico adjunto de Hematología en el Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid).

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés. El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia (SEHH), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	tafasitamab+ lenalidomida	polatuzumab+rb
Presentación	iv+vo	iv
Posología	TAFASITAMAB: 12MG/KG IV. C1: d1,4, 8,15 y 22, C2-C3: d1,8,15 y 22. C4 hasta progresión: d1,15 (CICLOS 28D) LENALIDOMIDA: 25 MG vo, dia 1-21 del ciclo	POLATUZUMAB: 1,8MG/KG d1 RITUXIMAB: 375 MG/M2 IV d1 BENDAMUSTINA: 90MG/M2 IV d(1-2) (ciclos de 28 días)
Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes recidivante o resistente al tratamiento que no son aptos para trasplante autólogo de células madre	Tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes en recaída o /refractario que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas
Efectos adversos	Reacciones infusionales Mielosupresión	Reacciones infusionales Mielosupresion Neuropatía periférica

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio ZUMA-7

	Axicabtagene Ciloleucel N = 180	Terapia estandar de rescate N = 179
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)		
Numero de eventos (%)	108 (60)	144 (80)
Meses mediana [95% CI]a	8.3 [4.5, 15.8]	2.0 [1.6, 2.8]
Stratified hazard ratio [95% CI]	0.398 [0.308, 0.514]	
Stratified log-rank p-value	<0.0001	
Tasa objetiva de respuesta ORR(%) [95% CI]	83 [77.1, 88.5]	50 [42.7, 57.8]
Odds ratio [95% CI]	5.31 [3.08, 8.90]	

Stratified CMH test p-value	<0.0001	
Respuesta completa (%)	65 [57.6, 71.9]	32 [25.6, 39.8]
Respuesta parcial (%)	18 [13.0, 24.8]	18 [12.6, 24.3]

CI, intervalo de confianza; NE, no estimado; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel.a. Metodo de Kaplan-Meier.

Tabla 3. Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia

	Axicabtagene Ciloleucel (N = 180)	Terapia estándar de rescate (N = 179)
Numero de respuestas objetivas (RC + RP), n (%)	150 (83)	90 (50)
95% CI for ORR	(77.1, 88.5)	(42.7, 57.8)
Difference in ORR (95% CI)	33.1 (23.2, 42.1)	NA1
p-value	<.0001	NA1
Respuesta completa, n (%)	117 (65)	58 (32)
95% CI	(57.6, 71.9)	(25.6, 39.8)
Respuesta parcial, n (%)	33 (18)	32 (18)
95% CI	(13.0, 24.8)	(12.6, 24.3)
Enfermedad estable, n (%)	5 (3)	33 (18)
95% CI	(0.9, 6.4)	(13.0, 24.9)
Enfermedad en progresion, n (%)	21 (12)	38 (21)
95% CI	(7.4, 17.3)	(15.5, 28.0)
No definido, n (%)	0 (0)	4 (2)
95% CI	(0.0, 2.0)	(0.6, 5.6)
No valorable, n (%)	0 (0)	0 (0)
95% CI	(0.0, 2.0)	(0.0, 2.0)
No realizado, n (%)	4 (2)	14 (8)
95% CI	(0.6, 5.6)	(4.3, 12.8)
Supervivencia Global (análisis intermedio)		
Hazard Ratio	0,73	

	Axicabtagene Ciloleucel (N = 180)	Terapia estándar de rescate (N = 179)
95% CI	(0.53, 1.01)	
p-value	0.027	
Mediana KP (95%) tiempo SG (meses)	NA2 (28.3, NE)	35.1 (18.5, NE)

CI, intervalo de confianza; RC, respuesta completa; NA1, no aplicable; ORR, ratio de respuesta objetivo; RP, respuesta parcial; NA2, no alcanzada; NE, no estimable

Tabla 4. Resultados de eficacia del estudio ZUMA-7, seguimiento de 47,2 meses

	Axicabtagene Ciloleucel N = 180	Terapia estandar de rescate N = 179
Supervivencia Global (SG)		
Mediana SG	NA (95% IC, 28.6 - NE)	31,1 meses (95% IC, 17.1 - NE)
SG estimada a 4 años	54.6% (95% IC, 47.0 - 61.6)	46.0% (95% IC, 38.4 - 53.2)
<u>Supervivencia libre de evento (SLE)*</u>		
Mediana SLE	10.8 meses (95% IC, 5.0 - 25.5)	2.3 meses (95% IC, 1.7 - 0 3.1)
SLE estimada a 4 años	38.9%	17.3%
	HR 0.42; 95% IC, 0.33 - 0.55)	
<u>Supervivencia libre de progresión (SLP)*</u>		
Mediana SLP	14.7 meses (95% IC, 5.4 - 43.5)	3.7 meses (95% IC, 2.9 - 5.3)
	HR 0.51; 95% IC, 0.38 - 0.67)	

CI, intervalo de confianza; NA: no alcanzado; NE, no estimado; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel.a. Metodo de Kaplan-Meier.

* Evaluada por el investigador

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de SLE en ZUMA-7

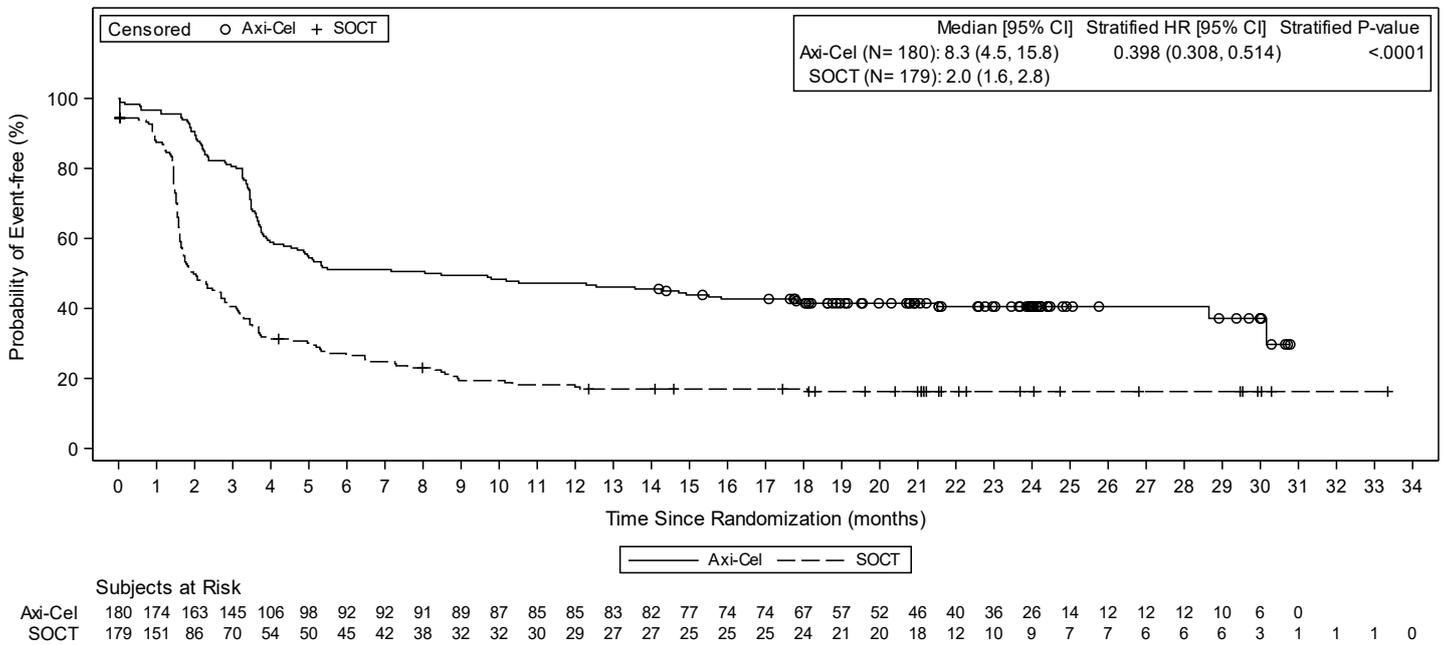


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de SG en ZUMA-7, seguimiento 47,2 meses

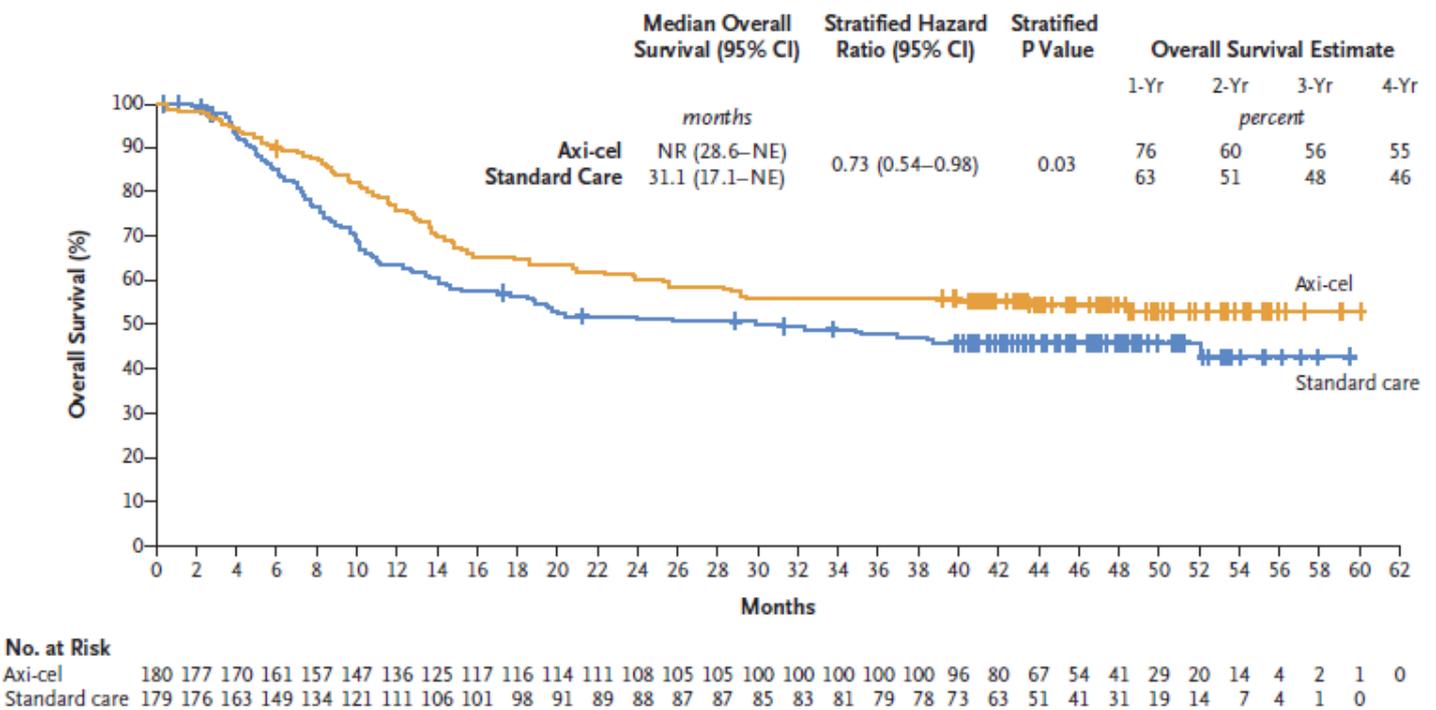
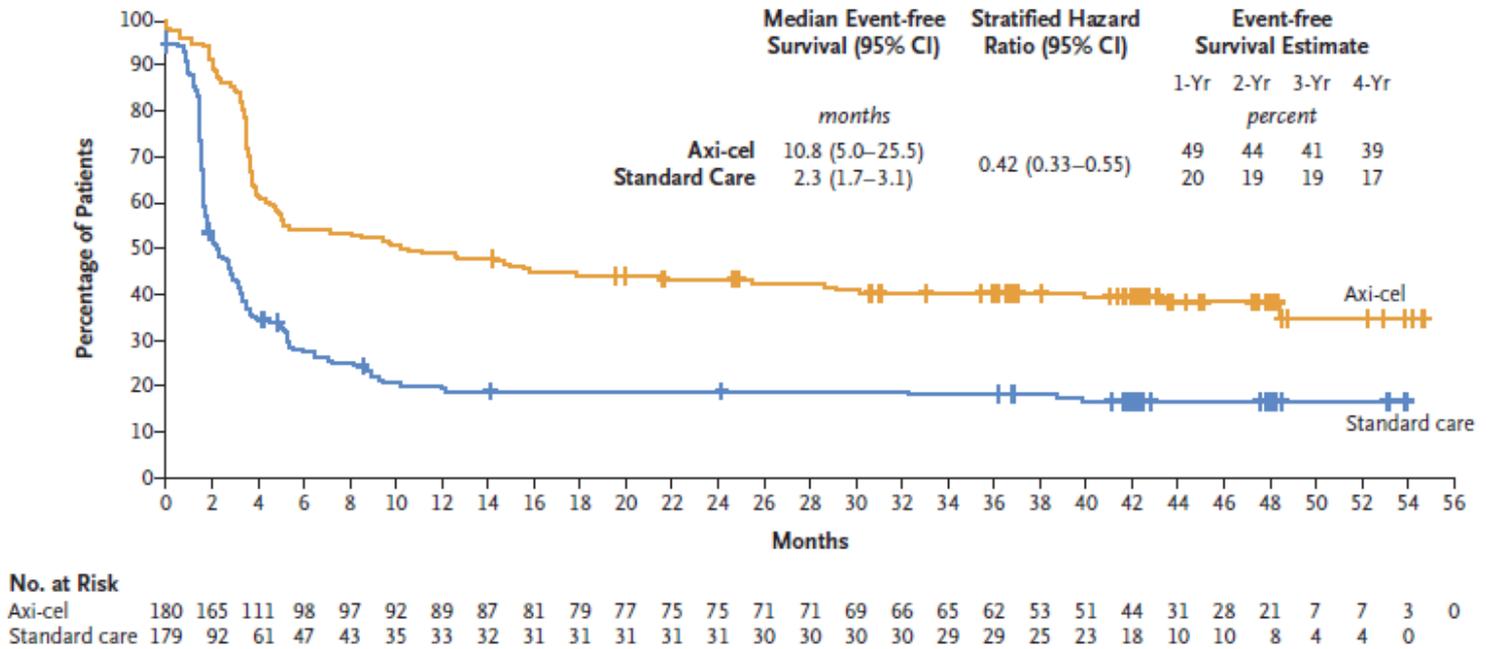


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de SLE* en ZUMA-7, seguimiento 47,2 meses



* Evaluada por el investigador



Referencias

1. Diffuse Large B-Cell Lymphoma - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>
2. European Cancer Information System [Internet]. [cited 2022 Oct 26]. Available from: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?0-0\\$1-All\\$2-All\\$4-1,2\\$3-50\\$6-0,85\\$5-2020,2020\\$7-7,8\\$CEstByCountry\\$X0_8-3\\$X0_19-AE27\\$X0_20-No\\$CEstBySexByCountry\\$X1_8-3\\$X1_19-AE27\\$X1_-1-1\\$CEstByIndiByCountry\\$X2_8-3\\$X2_19-AE27\\$X2_20-No\\$CEstRelative\\$X3_8-3\\$X3_9-AE27\\$X3_19-AE27\\$CEstByCountryTable\\$X4_19-AE27](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?0-0$1-All$2-All$4-1,2$3-50$6-0,85$5-2020,2020$7-7,8$CEstByCountry$X0_8-3$X0_19-AE27$X0_20-No$CEstBySexByCountry$X1_8-3$X1_19-AE27$X1_-1-1$CEstByIndiByCountry$X2_8-3$X2_19-AE27$X2_20-No$CEstRelative$X3_8-3$X3_9-AE27$X3_19-AE27$CEstByCountryTable$X4_19-AE27)
3. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 30];386:351–63. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2115304>
4. 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. *Blood*. 2018;131:587–8.
5. Zahid U, Akbar F, Amaraneni A, Husnain M, Chan O, Riaz IB, et al. A Review of Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12:217–26.
6. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333:1540–5.
7. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28:4184–90.
8. Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T, Qin J, Satagopan JM, Verbel D, et al. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2003;102:1989–96.
9. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:51–7.
10. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshtna KM, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol*. 2017;35:544–51.
11. Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:978–88.
12. Terui Y, Rai S, Izutsu K, Yamaguchi M, Takizawa J, Kuroda J, et al. A phase 2 study of polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2021;112:2845–54.

13. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv.* 2022;6:533–43.
14. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruville J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;130:1800–8.
15. Vardhana SA, Sauter CS, Matasar MJ, Zelenetz AD, Galasso N, Woo KM, et al. Outcomes of primary refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with salvage chemotherapy and intention to transplant in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2017;176:591–9.
16. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med.* 2018;379:64–73.
17. yescarta-epar-medicine-overview_es.pdf [Internet]. [cited 2022 Oct 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/yescarta-epar-medicine-overview_es.pdf
18. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, 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.
19. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386:640–54.
20. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23:91–103.
21. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386:640–54.
22. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales M-A, Ghobadi A, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2023; 389:148-157.
23. Lee L, Wang L, Crump M. Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and overall survival end points. *Ann Oncol.* 2011;22:1392–403.
24. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol.* 2014;32:1066–73.
25. Zhu J, Yang Y, Tao J, Wang S-L, Chen B, Dai J-R, et al. Association of progression-free or event-free survival with overall survival in diffuse large B-cell lymphoma after immunochemotherapy: a systematic review. *Leukemia.* 2020;34:2576–91.
26. Bal S, Costa LJ, Sauter C, Litovich C, Hamadani M. Outcomes of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Diffuse Large B Cell Lymphoma Refractory to Firstline Chemoimmunotherapy. *Transplant Cell Ther.* 2021;27:55.e1-55.e7.

27. Sha C, Barrans S, Cucco F, Bentley MA, Care MA, Cummin T, et al. Molecular High-Grade B-Cell Lymphoma: Defining a Poor-Risk Group That Requires Different Approaches to Therapy. *J Clin Oncol*. 2019;37:202-12.
28. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384:842-58.
29. Morrison VA, Hamlin P, Soubeyran P, Stauder R, Wadhwa P, Aapro M, et al. Approach to therapy of diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position commentary. *Ann Oncol*. 2015;26:1058-68.
30. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*. 2014;32:3490-6.
31. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene CiloleuceL CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:2531-44.
32. Locke FL, Westin JR, Miklos DB, Herrera AF, Jacobson CA, Lee J, et al. Phase 1 Results from ZUMA-6: Axicabtagene CiloleuceL (axi-cel; KTE-C19) in Combination with Atezolizumab for the Treatment of Patients with Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood* [Internet]. 2017 [cited 2022 Oct 30];130:2826. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497119833426>
33. Locke FL, Rossi JM, Neelapu SS, Jacobson CA, Miklos DB, Ghobadi A, et al. Tumor burden, inflammation, and product attributes determine outcomes of axicabtagene ciloleuceL in large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4:4898-911.
34. Plaks V, Rossi JM, Chou J, Wang L, Poddar S, Han G, et al. CD19 target evasion as a mechanism of relapse in large B-cell lymphoma treated with axicabtagene ciloleuceL. *Blood*. 2021;138:1081-5.
35. Jain MD, Zhao H, Wang X, Atkins R, Menges M, Reid K, et al. Tumor interferon signaling and suppressive myeloid cells are associated with CAR T-cell failure in large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021;137:2621-33.
36. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, 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;38:3119-28.
37. Hamadani M, Hari PN, Zhang Y, Carreras J, Akpek G, Aljurf MD, et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemo-immunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:1729-36.
38. Vannata B, Conconi A, Winkler J, Cascione L, Margiotta Casaluci G, Nassi L, et al. Late relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: impact of rituximab on their incidence and outcome. *Br J Haematol*. 2019;187:478-87.
39. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346:235-42.

38. Manali Kamdar, Scott R Solomon, Jon Arnason et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 399: 2294–308
39. M.R. Bishop, M. Dickinson, D. Purtil et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:629-39
40. Liat Shargian, Pia Raanani, Moshe Yeshurun, Anat Gafter-Gvili. Chimeric antigen receptor T-cell therapy is superior to standard of care as second-line therapy for large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2022;198:838–846