



Informe de Posición de la SEHH

Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) en el tratamiento de segunda línea en el linfoma de células grandes B (LCGB)

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Alo-TPH:	Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos
CAR-T:	Chimeric Antigen Receptor T-cell
DH:	Double Hit
DE:	Double Expressor
DOR:	Duración de la Respuesta
EMA:	European Medicine Agency
EMR:	Enfermedad Mínima Residual
FDA:	Food and Drug Administration
IPI:	Índice Pronóstico Internacional
IQT:	Inmunoquimioterapia
LBAG:	Linfoma B de Alto Grado
LCGB:	Linfoma de Células Grandes B
LCGBD:	Linfoma de Células Grandes B Difuso
LCGB-DE:	Linfoma de Células Grandes B- <i>Double Expressor</i>
LCGB-DH:	Linfoma de Células Grandes B- <i>Double Hit</i>
LNH:	Linfoma no Hodgkiniano
PET:	Tomografía por Emisión de Positrones
RC:	Remisión Completa
RG:	Respuesta Global
RO:	Respuesta Objetiva
SG:	Supervivencia Global
SLC:	Síndrome de Liberación de Citocinas
SLE:	Supervivencia Libre de Evento
SLP:	Supervivencia Libre de Progresión
SNT:	Síndrome Neuro-Tóxico
TAPH:	Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos
TE:	Terapia Estándar

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. TRATAMIENTO DE RESCATE DEL LCGD
3. TERAPIA CAR-T EN EL LCGBD
4. AXICABTAGENE CILOLEUCEL (YESCARTA®) EN SEGUNDA LÍNEA
5. DISCUSIÓN
 - a. *Escenario*
 - b. *Análisis crítico*
 - c. *Relación beneficio/coste de la terapia CAR-T en segunda línea frente al TAPH*
 - d. *Perspectiva de mínimos*
6. CONCLUSIONES Y POSICIONAMIENTO
7. REFERENCIAS
8. TABLAS Y FIGURAS
9. ANEXOS

1. INTRODUCCIÓN

El linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) es una entidad heterogénea que engloba varios subtipos de linfoma con características morfológicas, fenotípicas, citogenéticas y moleculares distintas y unos comportamientos clínicos muy dispares y, a veces, bien diferenciados.¹ En ocasiones, y con el fin de englobar algunas nuevas entidades, se habla de forma más amplia de linfoma de células grandes B (LCGB).

El LCGBD es el linfoma más común entre los linfomas no Hodgkinianos (LNH), supone aproximadamente un 30% de los mismos, con una incidencia estimada de 5,3 casos por 100.000 habitantes en EEUU y una incidencia anual bruta comunicada de 3,8 casos por 100.000 habitantes en Europa.²⁻⁴

El tratamiento de inmunoterapia (IQT) más ampliamente utilizado en primera línea es la combinación de rituximab, ciclofosfamida, hidroxirubicina (adriamicina), vincristina y prednisona (R-CHOP).⁵ Esta combinación se utiliza con estrategias diferentes (en cuanto al número de ciclos y su asociación a la radioterapia) en dependencia de si la enfermedad está localizada o diseminada, de su índice pronóstico (IPI) o de algunos subtipos específicos.⁶

Recientemente ha irrumpido, dentro de este panorama, una nueva combinación de IQT con rituximab, ciclofosfamida, adriamicina y prednisona, a la que se ha asociado polatuzumab vedotin, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno componente transmembrana CD79b conjugado con monometil auristatina E, un potente inhibidor microtubular (Pola-R-CHP). En un estudio aleatorizado, fase III, en pacientes con LCGBD de riesgo intermedio/alto, esta combinación obtiene un mayor índice de remisiones completas (RC), del 78 % frente al 74 % del R-CHOP y, tras una mediana de seguimiento de 28,2 meses, el tiempo hasta progresión a los 2 años fue del 76,7 % frente al 70,2 % del grupo control, el perfil de toxicidad fue muy similar en ambos grupos, aunque no se evidenció diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global a los 2 años.⁷ Estos resultados dieron lugar a su autorización provisional por parte de la EMA en septiembre de 2022.⁸

En algunos subtipos de LCGB, como el linfoma B primario de mediastino o el LCGB con reordenamiento de *myc* o de *myc* + *bcl2* (“*double-hit*”) (LCGB-DH), otros esquemas terapéuticos, como el DA-EPOCH-R, tienen su predicamento y son ampliamente seguidos en algunas instituciones, principalmente de EEUU.^{9,10}

2. TRATAMIENTO DE RESCATE DEL LCGD

A pesar de los avances en el tratamiento de primera línea, alrededor del 30 % de los pacientes con LCGBD son refractarios o recaen tras la primera línea.³

Hasta hace poco tiempo, el tratamiento de rescate en estos pacientes consistía en dar IQT de nuevo, generalmente basada en platino, con mayor o menor intensidad, en dependencia de la condición del paciente. En los pacientes más jóvenes y/o con un buen estado general, se ha utilizado la IQT a altas dosis seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), mientras que en los mayores o con un estado vital disminuido, el tratamiento ha sido más contemporalizador, menos tóxico y de mayor contención.

Tratamiento de segunda línea en los pacientes candidatos a trasplante. Los pacientes con un buen índice vital, teniendo en cuenta alguna de los índices publicados al respecto, como el “*Hematopoietic Cell Transplantation–Specific Comorbidity Index*”, serían susceptibles de ser sometidos a TAPH.^{11,12} En estos casos, desde el estudio PARMA, y a pesar de que no existe ningún estudio aleatorizado en la era rituximab, el TAPH sigue siendo el tratamiento de elección, ya que menos del 10 % de los pacientes tratados con IQT, si no va seguida de TAPH obtienen respuestas prolongadas.^{13,14} Dos estudios prospectivos, aleatorizados compararon distintos regímenes de rescate previos al TAPH: el estudio CORAL (francés) y el NCIC CTG LY.12 (canadiense). El estudio CORAL¹⁵ comparó la combinación de rituximab, ifosfamida, etopósido y carboplatino (R-ICE) con otra que consistía en rituximab, dexametasona, Ara-C a dosis altas y cisplatino (R-DHAP) seguido de TAPH en los pacientes que respondieron, y el estudio NCIC CTG LY12¹⁶ comparó la combinación de rituximab, gemcitabina, dexametasona y cisplatino (R-GDP) con el R-DHAP, seguido igualmente de TAPH en los que conseguían una

respuesta. Ambos estudios mostraron que no había diferencia en los resultados obtenidos entre los diferentes regímenes terapéuticos, aunque el R-GDP resultó presentar un perfil de toxicidad más benévolo. Merece la pena destacar que ambos ensayos pusieron de manifiesto que los pacientes quimiorrefractarios o aquellos que recaían dentro de los primeros 12 meses, tras haber completado la IQT de primera línea, presentaron una peor evolución de la enfermedad.

Tratamiento de segunda línea en los pacientes no candidatos a trasplante. En el caso de pacientes no candidatos a TAPH, el objetivo del tratamiento de segunda línea no es la curación del linfoma, sino el control temporal de la enfermedad para mejorar los síntomas, la calidad de vida del paciente y aumentar la supervivencia, aunque son muy raras las remisiones prolongadas.¹⁷ No existe un tratamiento de segunda línea estándar en estos pacientes, por lo que la mejor opción es, generalmente, su inclusión en ensayos clínicos que incorporen nuevos fármacos.³ El régimen más utilizado en España, probablemente haya sido el R-GemOx (rituximab, gemcitabina y oxaliplatino).¹⁸⁻²⁰ Últimamente han aparecido esquemas que se antojan más eficaces, como es la combinación de polatuzumab vedotin, bendamustina y rituximab (Pola-BR),^{21,22} y más recientemente, un régimen libre de quimioterápicos, como la combinación de tafasitamab (un monoclonal anti-CD19) y lenalidomida, con unos resultados sorprendentemente buenos.^{23,24}

3. TERAPIA CAR-T EN EL LCGBD

Uno de los tratamientos que ha cambiado de forma drástica el panorama de los pacientes con LCGB en recaída o resistencia es la terapia CAR-T. Esta terapia consiste en la infusión de linfocitos T modificados genéticamente a través de vectores para que expresen un receptor antigénico quimérico dirigido contra uno de los antígenos de la patología diana, siendo el CD19 la diana más utilizada en el LCGB hasta el momento. La fuente linfocitos T más utilizada en la terapia CAR-T es la autóloga, siendo necesario un procedimiento previo de aféresis y una compleja manufacturación, en la que se produce la activación de estos linfocitos seguida de la modificación genética por retrovirus, lentivirus o transposomas y finalizando con la expansión de estos linfocitos T modificados.²⁵ Este proceso requiere un tiempo que suele variar entre 3 y 8 semanas. Pero, debido a que, en la mayoría de las ocasiones, la rápida progresión clínica de este tipo de linfomas hace que no sea posible mantener al paciente sin tratamiento durante este intervalo, es un procedimiento habitual utilizar una “terapia puente” entre la aféresis de los linfocitos T y la infusión del producto final. Además, previa a la infusión del producto final, será necesario utilizar un tratamiento linfodeplector, habitualmente bendamustina o fludarabina más ciclofosfamida, con el fin de incrementar la persistencia de las células CAR-T infundidas.²⁶

A continuación, haremos una breve exposición de los 3 constructos comerciales que han sido aprobados por los organismos reguladores occidentales (FDA y EMA) para ser utilizados en pacientes con LCGB en recaída o resistencia.

Axicabtagene ciloleucel (KTE-C19, Axi-cel, Yescarta®/Kite-Gilead): en el ensayo clínico pivotal fase II ZUMA-1²⁷ se incluyeron 111 pacientes con el diagnóstico de LCGBD (77), linfoma mediastínico primario (8) y linfoma folicular transformado (16); de ellos, 101 (91 %) recibieron el CAR-T. La edad mediana de los pacientes fue de 58 años (23-76), la mayoría (69 %) fueron tratados con 3 o más líneas convencionales previas, incluyendo el TAPH en el 21 % de las ocasiones. La tasa de respuesta global (RG) fue del 82 %, y la de RC del 54 %. Con un seguimiento medio de 15 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de tan solo 5,9 meses, pero con una supervivencia global (SG) a los 18 meses del 52 %, manteniendo de forma duradera la RC el 40 % de los pacientes. Tres pacientes fallecieron durante el tratamiento. El síndrome de liberación de citocinas (SLC) y los eventos neurológicos tóxicos o síndrome neurotóxico (SNT) grado 3-4 ocurrieron en el 13 % y 28 % de los pacientes respectivamente. Otros efectos adversos grado 3-4 fueron neutropenia (78 %), anemia (43 %) y trombocitopenia (38 %). Tras un seguimiento más prolongado, de 27 meses, la duración de la respuesta (DOR) mediana fue de 11 meses, con una SG mediana de más de 2 años, sin encontrar mayor toxicidad o mortalidad relacionada con el tratamiento con el paso del tiempo.²⁸ En cuanto a las personas mayores, en un estudio posterior, no se encontraron diferencias en los resultados ni en los efectos adversos ocurridos en los pacientes mayores de 65 años, salvo

una mayor incidencia de SNT grado 3-4, que fue del 44 % vs. el 28 % en pacientes menores de 65 años.²⁹

Tisagenlecleucel (CTL019, Tisa-cel, Kymriah®/Novartis): en el ensayo clínico pivotal, fase II JULIET,³⁰ se incluyeron 165 pacientes con LCGBD (de los que el 19 % fueron linfomas foliculares transformados). De ellos, 111 (67%) recibieron la infusión de Tisagenlecleucel. La edad mediana de los pacientes fue de 56 años (22-76), el 49 % había recibido un TAPH previo y el 52 % había recibido 3 o más líneas de terapia convencional. La tasa de RG, en los 93 pacientes incluidos en el análisis de eficacia, fue del 52 %, con una tasa de RC del 40 % a los 3 meses de la infusión (el 23 % en el primer mes). A los 12 meses la SG fue del 49 %, y en los pacientes que alcanzaron una RC, esta SG fue del 90 %. Tres pacientes fallecieron por progresión dentro de los 30 días posteriores a la infusión, pero no se registró mortalidad relacionada con el tratamiento. Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes fueron las citopenias (32 %), el SLC (22 %), las infecciones (20 %) y el SNT (12 %).

Lisocabtagene maraleucel (JCAR017, Liso-cel, Breyanci/BMS), un tercer constructo comercial se ha aprobado más recientemente por la FDA y la EMA basándose en los resultados del estudio pivotal TRANSCEND.³¹ En él se incluyeron 344 pacientes, de los que 269 recibieron al menos una infusión de liso-cel. Se trataron con al menos 2 líneas terapéuticas previas 260 pacientes (un 97 %), 112 (un 42 %) tenían 65 años o más, 181 (67 %) eran refractarios a la IQT y 7 (2,6 %) presentaban afectación secundaria de sistema nervioso central (SNC). La mediana de seguimiento fue de 18,8 meses. De los 256 pacientes incluidos en la evaluación de eficacia, el 73% obtuvieron una respuesta objetiva (RO) con una tasa de RC del 53 %. El efecto adverso más común grado 3 o más fue la neutropenia (60 %), seguida de la anemia (37 %) y la trombocitopenia (27 %). El SLC y el SNT se presentó en el 42 % y 30 % respectivamente, pero en grado 3 o más, tan solo en el 2 % y 10 % respectivamente.

En todos los casos, las líneas de tratamiento recibidas previamente a la terapia CAR-T probablemente tuvieron su impacto en los resultados obtenidos. Así, en un reciente estudio retrospectivo de la Clínica Mayo que analiza 56 pacientes con LCGBD (entre los que había linfomas transformados y primarios mediastínicos), un 33 % recibieron la terapia CAR-T tras 2 líneas de tratamiento sistémico y/o TAPH, y los compara con los pacientes que habían recibido 3 o más líneas de tratamiento previas. Los pacientes tratados de forma más precoz presentaron una SG al año significativamente superior (82 % vs. 62 %, p=0,05). También observaron que los pacientes que recibieron la terapia CAR-T después del TAPH presentaron mejor SG que los tratados con quimioterapia convencional sin TAPH.³²

4. AXICABTAGENE CILOLEUCEL (YESCARTA®) EN SEGUNDA LÍNEA

Recientemente han visto la luz tres ensayos clínicos prospectivos, fase III, en los que se ha comparado cada uno de los 3 CAR-T comerciales frente a la terapia estándar (TE), en pacientes susceptibles de ser sometidos a TAPH: el ZUMA-7 para el axicabtagene ciloleucel, el BELINDA para el tisagenlecleucel y el TRANSFORM para el lisocabtagene maraleucel.³³⁻³⁵ Cada uno de ellos exhibió un diseño diferente y, también puso de manifiesto resultados distintos. Mientras que los ensayos ZUMA-7 y TRANSFORM demostraron una significativa ventaja de los CAR-T sobre la TE, no se observó ningún beneficio en el estudio BELINDA. Pero aquí no vamos a analizar estas diferencias.

Nos vamos a centrar en el estudio fase III ZUMA-7, que compara el CAR-T axicabtagene ciloleucel vs una terapia de rescate convencional seguida de TAPH.³³ El objetivo primario fue supervivencia libre de evento (SLE) evaluada por un comité externo y definida como el tiempo desde la aleatorización hasta el momento de la progresión de la enfermedad, el inicio de una nueva terapia para el linfoma, el fallecimiento por cualquier causa o la enfermedad estable como mejor respuesta en la evaluación realizada en el día +150 tras la aleatorización. Los objetivos secundarios fueron: la SLE evaluado por el investigador, la SG y la SLP definida como el tiempo desde la aleatorización hasta progresión o fallecimiento. Los pacientes fueron sometidos a evaluación de la enfermedad en los días +50, +100 y +150 desde la randomización, y después, de forma periódica. Se reclutaron 180 pacientes en la rama CAR-T (axi-cel) y 179 en la rama de TE. La edad mediana fue de 59 años (límites. 21-81) y el 30 % tenía más de 65 años, el 66 % fueron hombres y el 64 % eran refractarios primarios. El 69 % presentaban un LCGBD y el 16 % un linfoma B de alto grado (LBAG) (en la [Tabla 1](#) se pueden

ver las características de los pacientes). Tras una mediana de seguimiento de 24,9 meses, la SLE fue de 8,3 meses en el grupo tratado con axi-cel y 2 meses en el tratado con TE (Figura 1a). La SLE a los 2 años fue del 41 % y 16 % respectivamente (HR 0,40, IC95%: 0,31-0,51, $p < 0,001$). Esto fue así en todos los grupos especificados (Figura 1b), hecho que demuestra su eficacia también en los grupos de mal pronóstico. Se obtuvo una RO en el 83 % de los pacientes tratados con axi-cel y en el 50 % de los que recibieron la TE, con una tasa de RC del 65 % y 32 % respectivamente. En el análisis intermedio la SG estimada a los 2 años era del 61 % en el grupo del CAR-T y del 52 % en el del TE y la SLP mediana fue de 14,7 meses en el grupo de axi-cel y de 3,7 meses en el grupo de TE (Figura 2). Los efectos adversos grado 3 o más se vieron en el 91 % de los pacientes que recibieron axi-cel y en el 83 % de los que recibieron la TE. El 6 % de los pacientes que recibieron axi-cel desarrollaron un SLC grado 3 o superior y el 21 % un SNT grado 3 o superior (Tabla 2). Ninguno de estos síndromes fueron causantes del fallecimiento de ningún paciente. Solo el 32,5% de los pacientes que recibieron la TE llegaron a recibir posteriormente un TAPH, y el 50,6 % de estos pacientes acabaron recibiendo axi-cel tras una mediana de 4,3 meses (límites: 2,5 a 10,8) después de la randomización. Merece la pena apuntar que en el brazo de axi-cel no se utilizó quimioterapia puente, solo se permitió la utilización de corticosteroides.

5. DISCUSIÓN

a. Escenario

En el LCGBD, a diferencia de lo que ocurre en el linfoma folicular, no se ha podido establecer un corte en el tiempo hasta progresión, como el POD24, que nos permita configurar un valor pronóstico contrastado.³⁶ Pero sí que hay una relación inversamente proporcional entre el tiempo hasta progresión y la evolución de la enfermedad, con lo que se podría utilizar la SLP como un subrogado de la SG, pero ¿dónde establecer el corte?, cualquier sería arbitrario.³⁷

La definición de (inmuno-) quimioresistencia primaria tampoco tiene un escenario muy bien establecido, diferentes autores la delimitan de manera distinta: desde la progresión durante la IQT,³⁸ hasta la no consecución de una RC al final de la IQT,⁵ o hasta la constatación de una recaída dentro de los 3 meses posteriores a haber completado la misma.³⁹ Lo cierto es, que los pacientes que no consiguen una RC con la IQT de primera línea como el R-CHOP, logran unas tasas de RG del 50 % y de RC tan solo del 15 % con la terapia de rescate (basada en platino y altas dosis de quimioterapia). Entre los pacientes que obtienen una RP con la primera línea de tratamiento, toleran bien el tratamiento de rescate y se pueden consolidar con un TAPH, se consiguen unas respuestas duraderas en un 45 % de las ocasiones, mientras que los que obtienen respuestas inferiores a una RP, a pesar de ser trasplantados tras la terapia de rescate, las respuestas duraderas tan solo son del 20 %.⁴⁰

El estudio SCHOLAR-1 define, por consenso, el concepto de resistencia en el LCGBD en un amplio estudio en el que se analizaron los pacientes de 2 ensayos clínicos fase III y 2 cohortes observacionales de dos hospitales de excelencia en el cáncer. Establecen así, como enfermedad refractaria aquella cuya mejor respuesta con el tratamiento de IQT en primera línea es enfermedad progresiva o estable (o sea, menos de una RP) en cualquier evaluación más allá del tercer ciclo del tratamiento de primera línea, o enfermedad estable, como mejor respuesta, tras dos ciclos de terapia de rescate, o bien una recaída acaecida antes de los 12 meses desde el TAPH.⁴¹ Esta definición, probablemente exhibe un concepto más amplio de resistencia primaria en el LCGBD que el que establecen otros autores, como en el estudio CORAL,¹⁵ pero sirvió de base para diseñar los criterios de inclusión en el estudio ZUMA-1.²⁷ Pero ¿qué pacientes son los que entrarían en el concepto de resistencia primaria? Si bien parece claro que entrarían todos aquellos que no han obtenido, al menos, una RP con el tratamiento de primera línea, hasta dónde se podría ampliar en los que obtienen una respuesta de corta duración, ya que cuanto más corta sea esta respuesta, peor pronóstico presenta el linfoma.³⁷

En lo que hay unanimidad es en que los pacientes con resistencia primaria presentan una tasa de respuestas pobre y aún peor tasa de RC,^{40,41} por lo que estamos en un escenario de muy mal pronóstico, independientemente de la firma biológica, genética o molecular del tumor. Luego, es en estos pacientes en los que se necesita un cambio de paradigma en el tratamiento de rescate.

Una de las cosas que merece la pena destacar es el estudio de calidad de vida que se llevó a cabo en el ensayo ZUMA-7, es que se evidenció una mejoría clínica en la calidad de vida de los pacientes tratados con axi-cel en comparación con los sometidos a TAPH en el día +100 comprobado mediante diversos cuestionarios e instrumentos validados al respecto.⁴²

b. Análisis crítico

En el diseño del ensayo ZUMA-7 se incluyeron los pacientes que cumplían criterios para ser sometidos a TAPH,³³ pero ¿qué hacer con los pacientes que no cumplen criterios para ser trasplantados?, ¿se pueden tratar con CAR-T? En el ensayo fase II ZUMA-1 se incluyeron pacientes con un límite de edad de 76 años y en el ZUMA-7 de 81.^{27,33} En un estudio del registro con datos del “*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*”,⁴³ en el que se analizan 1.297 pacientes sometidos a terapia CAR-T, se incluyeron pacientes hasta la edad de 91 años, el 42 % de ellos tenían más de 65 años y 739 pacientes no cumplían los criterios de selección del ensayo ZUMA-1, es decir, presentaban una enfermedad más proliferativa y más comorbilidades que los pacientes seleccionados para el ZUMA-1. Pues bien, las tasas de respuesta fueron solo ligeramente inferiores en el grupo que no cumplía criterios de selección para ZUMA-1: RG del 70,9 % (frente a 75,8 % de los que sí cumplían criterios) y unas tasas de RC del 52,4 %, frente al 59,7 %. La duración de la respuesta a los 2 años fue del 53,7 % en los que no cumplían criterios, frente al 60,4 % entre los que sí y una SG a los 2 años del 45,2 % y del 55,1 % respectivamente. En cuanto a la toxicidad, el SLC fue del 83 % en ambos grupos, siendo de grado 3 o más en el 17 % de los que no cumplían criterios de selección del ZUMA-1 vs en el 10 % de los que sí los cumplían. Y el SNT del 58 % y 52 % (grado ≥ 3 , del 37 % vs 30 %) respectivamente. De esta forma, se puede decir que la terapia CAR-T se puede emplear en pacientes mayores, con comorbilidades y con enfermedad muy proliferativa con una leve disminución de su eficacia y un incremento moderado de sus efectos adversos.

Otro trabajo retrospectivo reciente del mismo registro (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*), compara la evolución de los pacientes que obtienen una RP tras el tratamiento de rescate y son sometidos a TAPH y los que reciben CAR-T. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SLP y sí una menor tasa de recaídas en el grupo del TAPH (40 % vs 53 %) y una mejor SG (69 % vs 47 %) a los 2 años.⁴⁴ Luego, cabría pensar que aquellos pacientes que obtienen una respuesta objetiva a la terapia de rescate y cumplen las condiciones necesarias para ser sometidos a un TAPH, se podrían beneficiar con más garantías de este procedimiento. Pero este trabajo tiene bastantes limitaciones: además de ser retrospectivo, en ambos grupos la mayor parte de pacientes habían recibido más de una línea de tratamiento, las cohortes no estaban equilibradas, el proceso de elección por una u otra modalidad de tratamiento no se pudo contrastar y no se pudo evitar el sesgo de susceptibilidad en la definición de RP. Ahora bien, también es cierto que la mayoría de los pacientes que se incluyeron en el ensayo clínico ZUMA-7 eran resistentes primarios (un 74 %), el 26 % habían recaído dentro de los 12 primeros meses posteriores al tratamiento de primera línea.³³ Si los pacientes que obtienen una RO tienen una probabilidad mayor de responder al tratamiento de rescate y suelen ir bien si son sometidos a TAPH, la decisión debe plantearse y discutirse con el paciente, sobre todo porque es una práctica disponible y bien establecida en una gran mayoría de los centros de nuestro país.

Por otra parte, los pacientes que no cumplen criterios de seguridad para ser sometidos a quimioterapia intensiva seguida de TAPH, parecen tener una oportunidad con la terapia CAR-T. En este sentido, el grupo LYSA está llevando a cabo un estudio fase II, sus resultados preliminares han sido comunicados muy recientemente y son muy alentadores: hay 40 pacientes incluidos que recibieron axi-cel, con una edad mediana de 68 años, el 92,5 % recibió terapia puente con R-GemOx, de los que el 67,5 % fueron resistentes a este esquema terapéutico; pues bien, la tasa de RC a los 3 meses fue del 67,5 % y la de RG del 75 %. El 10 % y el 17,5 % respectivamente presentaron SLC y SNT grado 3-4. Fallecieron 6 pacientes (15 %) y el 35 % presentaron citopenias prolongadas.⁴⁵

Un subgrupo que hay que valorar bien a la hora de elegir la terapia CAR-T de forma precoz es el de los pacientes con *double-hit* (DH) o doble expresión (DE) de *myc* y *bcl2*, ya que, aunque consigan una buena respuesta a la terapia de rescate y puedan ser sometidos a TAPH, el

control posterior de la enfermedad suele ser de corta duración.⁴⁶ Entrarían, por tanto, entre los candidatos ideales a la terapia CAR-T.

Un aspecto que hay que tener en cuenta en el momento de la infusión de linfocitos CAR-T es la situación del paciente. Hay factores desfavorables que pueden disminuir la eficacia de estos constructos. En un estudio en el que se intenta comparar la eficacia de los CAR-T entre EEUU y Europa y los motivos para las diferencias existentes en cuanto a la respuesta, se evidenció que hay varios factores que confieren una peor evolución, como son los parámetros de enfermedad voluminosa (LDH elevadas y la falta de respuesta a la terapia puente), los signos de inflamación sistémica (medida por los niveles séricos de ferritina y proteína C reactiva) y el producto final.⁴⁷

Hay algunos detalles que merece la pena resaltar aquí a la hora de valorar los ensayos pivotaes y fase III de los CAR-T comerciales. Uno es si el diseño de los estudios se ciñe realmente a las situaciones y expectativas de la vida real. El otro es la forma de valorar los resultados. Con frecuencia solo se valoran los pacientes a los que se les llega a infundir el producto, descartando a los que no se les infunde el CAR-T. La vida real nos muestra que el análisis de resultados teniendo en cuenta la intención de tratar (en inglés, ITT) es el que más se asemeja a las situaciones de la práctica clínica cotidiana. A este respecto, hay una revisión extensa llevada a cabo por Surette en LymphomaHub,⁴⁸ en la que analiza 52 estudios con terapia CAR-T y en 28 de ellos hay pacientes reclutados que después no recibieron el CAR-T. En total contabiliza 266 pacientes que, tras ser reclutados, no llegaron a recibir el constructo por diferentes causas (fallecimiento, dificultades de manufacturación, respuesta de la enfermedad previa a su infusión, progresión, complicaciones de la enfermedad, infección o insuficiente seguimiento en el momento del análisis) y 113 fueron descartados del análisis tras recibir el CAR-T por motivos como insuficiente tiempo para evaluar la respuesta, recepción de un producto no apto, fallecimiento, falta de PET/CT de evaluación previo, PET o EMR negativa antes de la infusión, etc. Esto lleva a unas diferencias en las tasas de respuesta entre un 8 % y un 12 % superiores en las evaluaciones de los estudios con respecto a las que se darían si el cálculo se hiciera con ITT. Por este motivo, hay que estimular y valorar los estudios prospectivos en vida real e incluir en la valoración todos los posibles candidatos evitando el sesgo de exclusión.

Aproximadamente el 40 % de los pacientes tratados con axi-cel en segunda línea permanecen en remisión a los dos años,³³ lo que significa que la mayoría de los pacientes (alrededor del 60 %) recaen tras esta segunda línea y van a necesitar un nuevo rescate o terapia de consolidación. Esto hecho vuelve a poner en primer plano la necesidad en estos pacientes del TAPH o el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), que había sido, de alguna forma, relegado a un segundo plano ante el empuje de las nuevas inmunoterapias.^{49,50} Ahora bien, en el caso de neutropenias prolongadas tras la terapia CAR-T es poco probable que se pueda conseguir una adecuada movilización para llevar a cabo un TAPH. El problema estriba en la dificultad de obtener una respuesta suficiente y necesaria para que estos pacientes puedan ser sometidos a un TAPH o a un alo-TPH. La incorporación de nuevos agentes y estrategias terapéuticas han mostrado una mayor eficacia como terapia de rescate tras la utilización de los CAR-T.⁵¹ De esta forma, la generalización de estos tratamientos podría hacer más factible la práctica de un alo-TPH tras el fracaso de los CAR-T en estos pacientes y aumentar así la posibilidad de una respuesta prolongada.

c. Relación beneficio/coste de la terapia CAR-T en segunda línea frente al TAPH

Uno de los debates más desafiantes es el impacto presupuestario de las nuevas terapias y, en el caso que nos ocupa, de las terapias CAR-T. Debemos considerar dos tipos de coste, el del producto en sí y el de los derivados de los cuidados por el centro y el personal sanitario especializado. En este último apartado se incluye el sobre coste del SLC y del SNT, así como de las posibles complicaciones a largo plazo.

Parece claro que la terapia CAR-T no solo prolonga la SLE y la SLP, sino la calidad de vida de estos pacientes, como se ha visto antes.⁴² Además, en el ensayo ZUMA-7, el 56 % de los pacientes de la rama del TAPH que sobrevivieron lo suficiente, acabaron recibiendo axi-cel de forma cruzada.³³

En un análisis fármaco-económico llevado a cabo por Perales y cols.⁵² teniendo en cuenta los resultados del ensayo ZUMA-7, los años de vida ajustados a la calidad (QALY) fueron de 7,08 para axi-cel y de 5,56 para el TAPH, con un incremento de la relación coste/eficacia (ICER) de 66.381 USD per QALY para axi-cel frente al TAPH. Los posteriores costes debidos a la utilización cruzada de la terapia CAR-T en los pacientes con fracaso del TAPH hicieron que el incremento de costes se compensase con el tiempo. En el último Congreso de la ASH, Kambhampati y cols.⁵³ apuntaron que el coste/eficacia de axi-cel en segunda línea en el LCGBD depende de la evolución a largo plazo, es decir, si a los 5 años la SLE no baja del 24,6 %, axi-cel se considera con una buena relación eficacia/coste.

Esto haría del tratamiento con axi-cel en segunda línea una opción rentable, ya que aborda una necesidad no satisfecha en los pacientes con LCGB en recaída y, sobre todo, refractarios. Teniendo en cuenta la incidencia de esta enfermedad en nuestro país, solo entre 7 y 12 personas por cada millón de habitantes y año serían susceptibles de ser tratados con CAR-T en segunda línea por un LCGB.

Pero, si tenemos en cuenta los datos de los ensayos comerciales y la posibilidad de corregir, en la vida real, el sesgo de exclusión, uno de los mejores sistemas para la financiación de estos tratamientos sería el de riesgos compartidos mediante el acuerdo de pago por resultados. Otra cosa sería poder detectar biológica y clínicamente qué pacientes más se beneficiarían *a priori* de los CAR-T en segunda línea.

d. Perspectiva de mínimos

Probablemente con un diseño no tan amplio y más adecuado a la vida real, el ensayo ZUMA-7 habría dado respuesta a algunas preguntas no contestadas. Uno de sus defectos ha sido acotar a los pacientes susceptibles de ser sometidos a TAPH como grupo control y no al resto de pacientes que se podrían beneficiar de forma singular de la terapia CAR-T. Tampoco ha podido diferenciar y analizar por separado a los pacientes con resistencia primaria (aquellos que progresan o no consiguen una respuesta objetiva con el tratamiento de primera línea) de los que recaen tras obtener, al menos, una RP; aunque esto hubiera requerido un cálculo del tamaño muestral diferente. Ni siquiera se ha hecho ningún subestudio (quizás porque el tamaño muestral no lo permita) que nos diferencie la evolución de aquellos pacientes con muy mal pronóstico a la recaída, como los LCGB-DH o, en menor medida, los LCGBD-DE.

Tal vez, si tras la inclusión en el estudio, en ambos grupos se hubiera dado un tratamiento de rescate y posteriormente se hubieran aleatorizado, como sugieren el panel de expertos de la Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular, nos hubiera permitido tener una visión más amplia de las diferencias en la evolución en dependencia de la respuesta a este tratamiento común de rescate y de la rama asignada (axi-cel o TAPH).⁵⁴ No sabemos tampoco si, de haber permitido la terapia puente en la rama de axi-cel, los resultados hubieran sido diferentes o, como mínimo, más reales.

En este sentido, y aunque se utilice el CAR-T de una forma mucho más precoz, parece más adaptado a la problemática e inquietud cotidiana el ensayo fase II de axi-cel en primera línea tras la resistencia a dos ciclos de tratamiento con inmunoterapia: el ZUMA-12.⁵⁵ En él, se evalúa el axi-cel como parte del tratamiento de primera línea en 40 pacientes con LCGB de alto riesgo (IPI ≥ 3 o DH/TH), que presentan un PET + (Deauville 4 o 5) tras 2 ciclos de IQT (principalmente R-CHOP y DA-EPOCH-R). Se pudo valorar la eficacia en 37 pacientes, de ellos 33 (89 %) obtuvieron una RO y 29 (78 %) una RC. Con una mediana de seguimiento todavía corta (15,9 meses) la DOR, SLE, SLP y SG a los 2 años es de 80,8 %, 72,5 %, 74,6 % y 90,6 % respectivamente. El SLC y el SNT grado ≥ 3 ocurrió en el 8 % y 23 % de los casos respectivamente. No hubo ningún fallecimiento relacionado con el tratamiento. Al llevar a cabo la recolección de forma precoz, la expansión linfocitaria fue bastante robusta en todos los pacientes y con un pico medio a los 8 días. Merece la pena destacar que un paciente que obtuvo una RP con esta terapia fue sometido posteriormente a un TAPH y entró en RC. También merece la pena mencionar que, aunque el seguimiento no es prolongado, no hubo ningún paciente que hiciera una recaída en SNC.

Por tanto, la cuestión no es si se debería utilizar la terapia CAR-T en segunda línea, sino qué pacientes probablemente se benefician en mayor medida de esta práctica dadas las

limitaciones de los recursos de cada país. Los pacientes más susceptibles de tener la oportunidad de beneficiarse de forma más precoz de la terapia CAR-T, en lo que podría ser una ley de mínimos, serían aquellos de mal pronóstico inicial: a) los pacientes con LCGB-DH/TH en recaída o resistencia, b) los pacientes con LCGBD-DE e IPI elevado (≥ 3) y c) los pacientes en recaída o resistentes a la primera línea, que no tienen opciones de ser sometidos a TAPH.

6. CONCLUSIONES Y POSICIONAMIENTO

- Axicabtagene ciloleucel (Yescarta® o axi-cel) es un tratamiento muy eficaz en pacientes con LCGD en 2ª línea. Los resultados obtenidos con axi-cel en un ensayo fase III (el ZUMA-7) mejoran sustancialmente los resultados frente a la terapia estándar seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Axicabtagene ciloleucel (Yescarta® o axi-cel) presenta un perfil de seguridad aceptable y no muy alejado de la terapia estándar, aunque se requiere que el paciente sea tratado en centros especializados y con experiencia en el manejo de efectos adversos característicos como el SLC y el SNT con el fin de evitar un exceso de morbilidad y mortalidad.
- La SEHH opina que axicabtagene ciloleucel representa hoy una necesidad terapéutica en segunda línea en los pacientes con LCGB de mal pronóstico clínico (resistencia primaria, recaída precoz y especialmente en algunos subtipos específicos con muy mala evolución en la recaída, como los LCGB-DH) y en aquellos en los que una terapia de rescate agresiva, como el TAPH, no es una alternativa. En estos pacientes la terapia CAR-T se encarama como la única estrategia terapéutica con garantías de resultados en términos de supervivencia.

Por este motivo consideramos que el Sistema Nacional de Salud debe incluir y proporcionar esta alternativa terapéutica para este tipo de pacientes, si bien, es aconsejable su valoración previa y ágil por un comité de expertos con el fin de comprobar y asegurar la idoneidad de la indicación.

7. REFERENCIAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-2390.
2. Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. Cancer stat facts: non-Hodgkin lymphoma, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>
3. Tilly H, Da Silva MG, Vitolo U, *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26: v116–v125.
4. Bastos-Oreiro M, Muntañola A, Panizo C *et al.* RELINF: prospective epidemiological registry of lymphoid neoplasms in Spain. A project from the GELTAMO group. *Ann Hematol* 2020; 99: 799-808.
5. Coiffier B, Lepage E, Briere J, *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(4): 235-42.
6. González-Barca E, and López A (Eds). Guía de GELTAMO. Tratamiento del linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) 2022 (V.1.1). <https://www.geltamo.com/actividades-cientificas/guias-terapeuticas/153-nueva-guia-lcgbd-2022>.
7. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, *et al.* Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386:351-63.
8. EMEA/H/C/004870. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/polivy>.
9. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, *et al.* Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013; 368(15): 1408-16.
10. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, *et al.* Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018; 5(12): e609-e617.
11. Berro M, Arbelbide JA, Rivas MM, *et al.* Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index Predicts Morbidity and Mortality in Autologous Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23(10):1646–50.
12. Berro M, Chhabra S, Piñana JL, *et al.* Predicting Mortality after Autologous Transplant: Development of a Novel Risk Score. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(10): 1828–32.
13. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, *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(23): 1540-5.
14. Duarte RF, Labopin M, Bader P, *et al.* Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transpl.* 2019; 54(10): 1525–52.
15. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, *et al.* Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4184.
16. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, *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: 3490–3496.
17. Morrison VA, Hamlin P, Soubeyran P, *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(6):1058–68.
18. Lopez A, Gutierrez A, Palacios A *et al.* GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol* 2008; 80(2): 127-132.
19. Mounier N, El Gnoui T, Tilly H, *et al.* Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica.* 2013; 98(11): 1726-31.
20. Obrador-Hevia A, Serra-Sitjar M, Rodríguez J, *et al.* Efficacy of the GemOx-R regimen leads to the identification of Oxaliplatin as a highly effective drug against Mantle Cell Lymphoma. *Br J Haematol.* 2016; 174(6): 899-910.

21. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, *et al.* Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020; 38(2): 155–65.
22. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, *et al.* Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/ refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv* 2022; 6(2): 533-543.
23. Salles G, Duell J, González Barca E, *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(7): 978–88.
24. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, *et al.* Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2021; 106(9): 2417–2426.
25. Wang X, Rivière I. Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. *Mol Ther Oncolytics.* 2016; 3: 16015.
26. Mohty M, Dulery R, Gauthier J, *et al.* CAR T-cell therapy for the management of refractory/relapsed highgrade B-cell lymphoma: a practical overview. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(8): 1525-1532.
27. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, *et al.* Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Eng J Med.* 2017; 377(26): 2531-2544.
28. 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(1): 31-42.
29. Neelapu SS, Jacobson CA, Oluwole OO, *et al.* Outcomes of patients (pts) ≥ 65 years of age in ZUMA-1, a pivotal phase 1/2 study of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in refractory large B-cell lymphoma (LBCL). *J Clin Oncol.* 2020; 38(23): 2106-2109.
30. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, *et al.* Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Eng J Med.* 2019; 38(1): 45-56.
31. Abramson JS; Palomba ML, Gordon LI, *et al.* Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet.* 2020; 396(10254): 839-852.
32. Khurana A, Hathcock M, Habermann TM, *et al.* Lines of therapy before autologous stem cell transplant and CAR-T affect outcomes in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol.* 2021; 96(10): E386-E389.
33. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, *et al.* Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2022; 386(7): 640-654.
34. Bishop MR, Dickinson MB, Purtil D, *et al.* Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386(7): 629-639.
35. Kamdar, M., Solomon, S. R., Arnason, J., *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. *The Lancet*, 2022; 399(10343): 2294-2308.
36. Sortais C, Lok A, Tessoulin B, *et al.* Progression of disease within 2 years (POD24) is a clinically relevant endpoint to identify high-risk follicular lymphoma patients in real life. *Ann Hematol.* 2020;99(7): 1595-1604.
37. Shi Q, Schmitz N, Ou F-S, *et al.* Progression-Free Survival as a Surrogate End Point for Overall Survival in First-Line Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Individual Patient–Level Analysis of Multiple Randomized Trials (SEAL). *J Clin Oncol* 2018; 36(25): 2593-2602.
38. Mills W, Chopra R, McMillan A, *et al.* BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 588–595.
39. Hitz F, Connors JM, Gascoyne RD, *et al.* Outcome of patients with primary refractory diffuse large B cell lymphoma after R-CHOP treatment. *Ann Hematol* 2015; 94: 1839–1843.
40. Vardhana SA, Sauter CS, Matasar MJ, *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(4): 591-599.
41. 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.

42. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, *et al.* Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood*. 2022; 140(21): 2248-2260.
43. Jacobson CA, Locke FL, Ma L, *et al.* Real-World Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B Cell Lymphoma in the United States. *Transplant Cell Ther*. 2022; 28(9): 581.e1-581.e8.
44. Shadman M, Pasquini M, Ahn KW, *et al.* Autologous transplant vs chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed DLBCL in partial remission. *Blood*. 2022; 139(9): 1330-1339.
45. Houot R, Bachy E, Cartron G, *et al.* Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma in Transplant-Ineligible Patients: Primary Analysis of Alycante, a Phase 2 Lysa Study. *Blood* 2022; ASH #166.
46. Herrera AF, Mei M, Low L, *et al.* Relapsed or refractory double-expressor and double-hit lymphomas have inferior progression-free survival after autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 24–31.
47. Buecklein VL, Perez-Perez A, Iacoboni G, *et al.* Inferior Outcomes of EU vs US Patients with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma after CD19 CAR T-Cell Therapy Are Impacted by Baseline Risk Factors and CAR Product Choice. [Hemasphere](#) 2022; 6(Suppl): 1330-1331.
48. Surette E. Does current reporting on CAR T-cell therapy in clinical trials overestimate efficacy? Why the distinction between ITT and mITT populations is important. *LymphomaHub*. Sept 6, 2021.
49. Dholaria B, Savani BN, Huang XJ, *et al.* The evolving role of allogeneic haematopoietic cell transplantation in the era of chimaeric antigen receptor T-cell therapy. *Br J Haematol*. 2021; 193: 1060–1075.
50. Dreger P, Dietrich S, Schubert ML, *et al.* CAR T cells or allogeneic transplantation as standard of care for advanced large B-cell lymphoma: an intent-to-treat comparison. *Blood Adv*. 2020; 4: 6157–6168.
51. Iacoboni G, Iraola-Truchuelo J, Mussetti A *et al.* Salvage Treatment with Novel Agents Is Preferable to Standard Chemotherapy in Patients with Large B-Cell Lymphoma Progressing after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *Blood* 2022; 140(Suppl. 1): 378-380
52. Perales MA, Kuruvilla J, Snider JT, *et al.* LBA2 - cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for patients large B-cell lymphoma (LBCL) in the United States. *Transplant Cell Ther*. 2022; 28 (S475): 750e1-750e6.
53. Kambhampati S, Saumoy M, Schneider Y, *et al.* Cost-effectiveness of second line axicabtagene ciloleucel in relapsed refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2022; 140(19): 2024-2036.
54. Perales MA, Anderson Jr LD, Jain T *et al.* Role of CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells in Second-Line Large B Cell Lymphoma: Lessons from Phase 3 Trials. An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther*. 2022; 28: 546-559.
55. Neelapu SS, Dickinson M, Munoz J *et al.* Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial. *Nature Medicine* 2022; 28: 735-742.

8.TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*			
Characteristic	Axi-cel (N=180)	Standard Care (N=179)	Total (N=359)
Age			
Median (range) — yr	58 (21–80)	60 (26–81)	59 (21–81)
≥65 yr — no. (%)	51 (28)	58 (32)	109 (30)
Male sex — no. (%)	110 (61)	127 (71)	237 (66)
Race or ethnic group — no. (%)†			
American Indian or Alaska Native	0	1 (1)	1 (<1)
Asian	12 (7)	10 (6)	22 (6)
Black	11 (6)	7 (4)	18 (5)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	2 (1)	1 (1)	3 (1)
White	145 (81)	152 (85)	297 (83)
Other	10 (6)	8 (4)	18 (5)
Hispanic or Latino ethnic group — no. (%)†			
Yes	10 (6)	8 (4)	18 (5)
No	167 (93)	169 (94)	336 (94)
Not reported	3 (2)	2 (1)	5 (1)
ECOG performance-status score of 1 — no. (%)‡	85 (47)	79 (44)	164 (46)
Disease stage — no. (%)			
I or II	41 (23)	33 (18)	74 (21)
III or IV	139 (77)	146 (82)	285 (79)
Second-line age-adjusted IPI of 2 or 3 — no. (%)§	82 (46)	79 (44)	161 (45)
Molecular subgroup according to central laboratory — no. (%)¶			
Germinal center B-cell–like	109 (61)	99 (55)	208 (58)
Activated B-cell–like	16 (9)	9 (5)	25 (7)
Unclassified	17 (9)	14 (8)	31 (9)
Not applicable	10 (6)	16 (9)	26 (7)
Missing data	28 (16)	41 (23)	69 (19)
Response to first-line therapy at randomization — no. (%)			
Primary refractory disease	133 (74)	131 (73)	264 (74)
Relapse at ≤12 mo after the initiation or completion of first-line therapy	47 (26)	48 (27)	95 (26)
Disease type according to central laboratory — no. (%)			
Diffuse large B-cell lymphoma‖	126 (70)	120 (67)	246 (69)
High-grade B-cell lymphoma, not otherwise specified	0	1 (1)	1 (<1)
High-grade B-cell lymphoma, including rearrangement of MYC with BCL2 or BCL6 or both	31 (17)	25 (14)	56 (16)
Not confirmed or missing data	18 (10)	28 (16)	46 (13)
Other	5 (3)	5 (3)	10 (3)
Disease type according to the investigator — no. (%)			
Large B-cell lymphoma, not otherwise specified	110 (61)	116 (65)	226 (63)
T-cell– or histiocyte–rich large B-cell lymphoma	5 (3)	6 (3)	11 (3)
High-grade B-cell lymphoma, including rearrangement of MYC with BCL2 or BCL6 or both	43 (24)	27 (15)	70 (19)
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	1 (1)	0	1 (<1)
Other	0	3 (2)	3 (1)
Prognostic marker according to central laboratory — no. (%)			
High-grade B-cell lymphoma, double- or triple-hit	31 (17)	25 (14)	56 (16)
Double-expressor lymphoma	57 (32)	62 (35)	119 (33)
MYC rearrangement	15 (8)	7 (4)	22 (6)
Not applicable	74 (41)	70 (39)	144 (40)
Missing data	3 (2)	15 (8)	18 (5)
CD19+ status on immunohistochemical testing — no. (%)**	144 (80)	134 (75)	278 (77)
Bone marrow involvement — no. (%)††	17 (9)	15 (8)	32 (9)
Elevated lactate dehydrogenase level — no. (%)‡‡	101 (56)	94 (53)	195 (54)
Median tumor burden (range) — mm ³ §§	2123 (181–22,538)	2069 (252–20,117)	2118 (181–22,538)

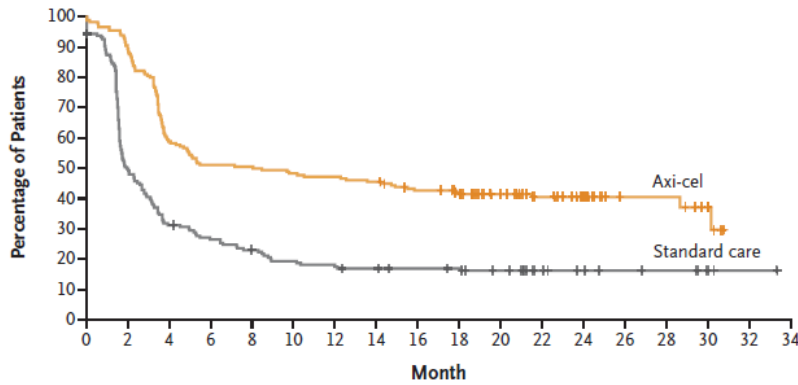
Tabla 2

Table 2. Most Common Adverse Events, Cytokine Release Syndrome, and Neurologic Events.*

Event	Axi-cel (N= 170)		Standard Care (N= 168)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Any adverse event — no. (%)	170 (100)	155 (91)	168 (100)	140 (83)
Pyrexia	158 (93)	15 (9)	43 (26)	1 (1)
Neutropenia†	121 (71)	118 (69)	70 (42)	69 (41)
Hypotension	75 (44)	19 (11)	25 (15)	5 (3)
Fatigue	71 (42)	11 (6)	87 (52)	4 (2)
Anemia	71 (42)	51 (30)	91 (54)	65 (39)
Diarrhea	71 (42)	4 (2)	66 (39)	7 (4)
Headache	70 (41)	5 (3)	43 (26)	2 (1)
Nausea	69 (41)	3 (2)	116 (69)	9 (5)
Sinus tachycardia	58 (34)	3 (2)	17 (10)	1 (1)
Leukopenia‡	55 (32)	50 (29)	43 (26)	37 (22)
Thrombocytopenia§	50 (29)	25 (15)	101 (60)	95 (57)
Chills	47 (28)	1 (1)	14 (8)	0
Hypokalemia	44 (26)	10 (6)	49 (29)	11 (7)
Hypophosphatemia	45 (26)	31 (18)	29 (17)	21 (12)
Cough	42 (25)	1 (1)	18 (11)	0
Decreased appetite	42 (25)	7 (4)	42 (25)	6 (4)
Hypoxia	37 (22)	16 (9)	13 (8)	7 (4)
Dizziness	36 (21)	2 (1)	21 (12)	1 (1)
Constipation	34 (20)	0	58 (35)	0
Vomiting	33 (19)	0	55 (33)	1 (1)
Febrile neutropenia	4 (2)	4 (2)	46 (27)	46 (27)
Cytokine release syndrome — no. (%)	157 (92)	11 (6)	—	—
Pyrexia — no./total no. (%)	155/157 (99)	14/157 (9)	—	—
Hypotension — no./total no. (%)	68/157 (43)	18/157 (11)	—	—
Sinus tachycardia — no./total no. (%)	49/157 (31)	3/157 (2)	—	—
Chills — no./total no. (%)	38/157 (24)	0/157	—	—
Hypoxia — no./total no. (%)	31/157 (20)	13/157 (8)	—	—
Headache — no./total no. (%)	32/157 (20)	2/157 (1)	—	—
Neurologic event — no. (%)	102 (60)	36 (21)	33 (20)¶	1 (1)
Tremor	44 (26)	2 (1)	1(1)	0
Confusional state	40 (24)	9 (5)	4 (2)	0
Aphasia	36 (21)	12 (7)	0	0
Encephalopathy	29 (17)	20 (12)	2 (1)	0
Paresthesia	8 (5)	1 (1)	14 (8)	0
Delirium	3 (2)	3 (2)	5 (3)	1 (1)

Figura 1

A Event-free Survival



	No. of Patients	Median Event-free Survival (95% CI) mo
Axi-cel	180	8.3 (4.5–15.8)
Standard Care	179	2.0 (1.6–2.8)

Stratified hazard ratio for event or death, 0.40 (95% CI, 0.31–0.51)
P<0.001

No. at Risk

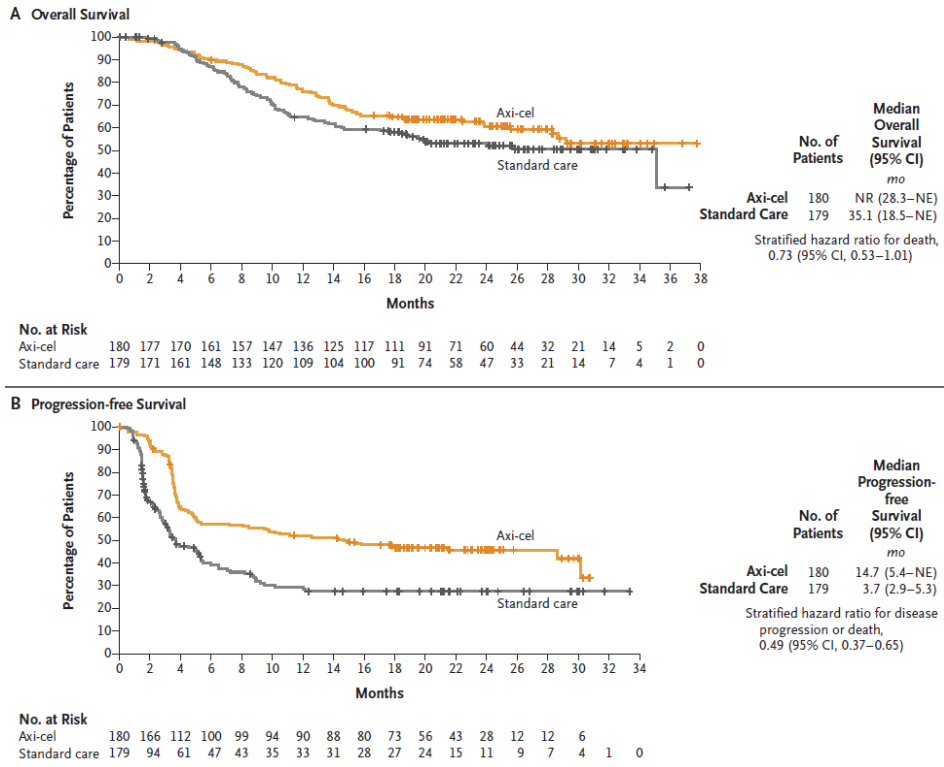
Axi-cel	180	163	106	92	91	87	85	82	74	67	52	40	26	12	12	6		
Standard care	179	86	54	45	38	32	29	27	25	24	20	12	9	7	6	3	1	0

B Subgroup Analysis

Subgroup	Axi-cel no. of patients with event/total no.	Standard Care no. of patients with event/total no.	Hazard Ratio for Event or Death (95% CI)
Overall	108/180	144/179	0.40 (0.31–0.51)
Age			
<65 yr	81/129	96/121	0.49 (0.36–0.67)
≥65 yr	27/51	48/58	0.28 (0.16–0.46)
Response to first-line therapy at randomization			
Primary refractory disease	85/133	106/131	0.43 (0.32–0.57)
Relapse ≤12 mo after initiation or completion of first-line therapy	23/47	38/48	0.34 (0.20–0.58)
Second-line age-adjusted IPI			
0 or 1	54/98	73/100	0.41 (0.28–0.58)
2 or 3	54/82	71/79	0.39 (0.27–0.56)
Prognostic marker according to central laboratory			
HGBL, double- or triple-hit	15/31	21/25	0.28 (0.14–0.59)
Double-expressor lymphoma	35/57	50/62	0.42 (0.27–0.67)
Molecular subgroup according to central laboratory			
Germinal center B-cell-like	64/109	80/99	0.41 (0.29–0.57)
Activated B-cell-like	11/16	9/9	0.18 (0.05–0.72)
Unclassified	8/17	12/14	—
Disease type according to investigator			
DLBCL, not otherwise specified	68/110	97/116	0.37 (0.27–0.52)
Large-cell transformation from follicular lymphoma	10/19	24/27	0.35 (0.16–0.77)
HGBL, including rearrangement of MYC with BCL2 or BCL6 or both	23/43	18/27	0.47 (0.24–0.90)
Disease type according to central laboratory			
DLBCL	79/126	95/120	0.44 (0.32–0.60)
HGBL, including rearrangement of MYC with BCL2 or BCL6 or both	15/31	21/26	0.28 (0.14–0.59)

0.01 0.1 0.2 0.5 1.0 2.0 5.0
Axi-cel Better Standard Care Better

Figura 2



9. ANEXOS

1. Anexo 1.

Artículo 15 de la Constitución Española: Todos los ciudadanos tienen derecho a la vida y a la integridad física y moral, sin que, en ningún caso, puedan ser sometidos a tortura ni a penas o tratos inhumanos o degradantes.

2. Anexo 2.

Artículo 5.3 del Código Deontológico Médico: La principal lealtad del médico es la que debe a su paciente y la salud de este debe anteponerse a cualquier otra conveniencia.

3. Anexo 3.

Artículo 4.2. de la Ley de Autonomía del Paciente: La información clínica forma parte de todas las actuaciones asistenciales, será verdadera, se comunicará al paciente de forma comprensible y adecuada a sus necesidades y le ayudará a tomar decisiones de acuerdo con su propia y libre voluntad.