

Informe de Posición de la SEHH

Tabelecleucel (Ebvallo®) en el tratamiento de enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada al virus de Epstein-Barr (ELPT-VEB+) en recaída o refractaria

INTRODUCCIÓN

La enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (ELPT) se define como una neoplasia linfoide que ocurre después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico o de órgano sólido (TOS). Los pacientes trasplantados tienen un mayor riesgo de neoplasias relacionadas con la inmunosupresión y el virus de Epstein-Barr (VEB), especialmente linfomas (1,2).

El VEB es un virus DNA de la familia de los herpesvirus con capacidad oncogénica. La infección primaria suele producirse durante la infancia o la adolescencia y sigue aumentando posteriormente, de forma que, en la población adulta, más del 95 % es seropositiva (3). El virus puede insertar su genoma en los linfocitos B, que actúan como reservorio ya que, una vez resuelta la infección primaria, el virus persiste de por vida en los linfocitos B (4). En individuos inmunocompetentes, las respuestas de linfocitos T CD8+ y CD4+ anti-VEB específicas frente a antígenos virales evitan la infección activa y proporcionan protección a largo plazo frente a posibles reactivaciones (4).

Epidemiología y factores de riesgo de la ELPT

En la última década se ha demostrado que no son infrecuentes, ya que la ELPT representa el 21% de todas las neoplasias en receptores de TOS, frente al 4-5 % en población inmunocompetente (5,6,7). Su incidencia ha aumentado en las últimas dos décadas debido al mayor número de trasplantes, la mayor edad de donantes y receptores, el uso de nuevos inmunosupresores, la introducción del TPH haploidéntico y un mejor diagnóstico.

La incidencia estandarizada (SIR) de ELPT en la población receptora de trasplantes en TOS es de 10 para el linfoma no Hodgkin y 4 para el linfoma de Hodgkin y de 3,2% en TPH, aunque, depende del tipo de donante (2).

La ELPT suele aparecer poco después del trasplante, normalmente en los primeros meses tras el TPH y en los primeros 2 años tras el TOS (2,8,9,10) debido al tiempo necesario para la reconstitución inmunitaria (en el caso del TPH) o debido a una mayor inmunosupresión tras el trasplante (en el caso del TOS). Sin embargo, el patrón de incidencia es ligeramente distinto en el TOS, con una curva bimodal. Un pico inicial (generalmente en receptores VEB seropositivos) durante el 1º-2º año y un pico tardío (generalmente en receptores VEB negativos), entre los 5 y los 20 años después del trasplante (11-18).

Los factores de riesgo para el desarrollo de ELPT incluyen:

1. **En el TOS, el tipo de órgano trasplantado modifica el riesgo de forma significativa**, con una incidencia más baja en el trasplante de riñón (0.8 a 2.5 %), seguida por la incidencia en receptores de trasplantes de páncreas (0,5 a 5,0 %), trasplante de hígado (1,0 a 5,5 %), trasplante de corazón (2,0 a 8,0 %), trasplantes de pulmón (3,0 a 10,0 %) y trasplantes multiorgánicos e intestinales trasplantes (≤ 20 %) (9,19).
2. **En el TPH alogénico**, la incidencia depende principalmente en el grado de compatibilidad HLA y la utilización y tipo de depleción linfocitaria, con riesgo relativo entre 8,4 y 15,8, en el caso de depleción exclusivamente T, e incidencia más baja cuando se utilizan depleción T y B (riesgo relativo de 3,1) (20). En el TPH haploidéntico la incidencia varía desde 0%, con el uso de ciclofosfamida postrasplante, a $>20\%$ en caso de depleción T extensa. En receptores de trasplante de donante no emparentado (TDNE) la incidencia es de 4 a 10%, en el trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU) es de 4 a 5%, y de 1-3% en el trasplante de donante familiar HLA idéntico (2,19-23).

La seronegatividad VEB pre-trasplante en receptores de TOS es un importante factor predisponente de ELPT, que se desarrolla generalmente a partir de los linfocitos del receptor, que hace que el riesgo sea 10-75 veces mayor que en receptores seropositivos (23,24). Este es el motivo de la mayor frecuencia de ELPT en niños que en adultos.

Patogenia

Hasta el 50 % de los casos de ELPT post-TOS no están asociados con VEB. La patogenia de los casos positivos para VEB es clara y relacionada con la reactivación de antígenos VEB latentes en células B, en el contexto de una respuesta T disminuida por la inmunosupresión postrasplante, promoviendo su proliferación y transformación (25).

Estudios genómico-moleculares en las variantes LBDCG han revelado claras diferencias entre ELPT VEB-positivo y VEB-negativo. Mientras que los casos negativos para VEB comparten muchas características genómicas y transcriptómicas con el LBDCG en pacientes inmunocompetentes, los casos VEB-positivos tienen menos alteraciones genómicas (26-28). A pesar de la clara separación genética molecular entre casos VEB positivos y negativos, esto, no parece tener implicación pronóstica o predictiva con respecto a la respuesta al tratamiento en adultos (29,30).

Características clínicas y clasificación histológica

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la ELPT en 4 tipos: lesiones tempranas (hiperplasia plasmocítica, tipo mononucleosis infecciosa e hiperplasia folicular florida), ELPT polimórfica, ELPT monomórfica y ELPT tipo linfoma de Hodgkin (LH) (Tabla 1) (31). La ELPT monomórfica es la histología más frecuente en receptores de trasplantes adultos. Dentro de este grupo, los más frecuentes son los linfomas B difusos de células grandes (LBDCG), en la mayoría de los casos con expresión de antígenos asociados a células B (CD19, CD20 y CD79a). Los pacientes pueden presentar más de un tipo de ELPT en un área específica o en zonas diferentes.

Las localizaciones más frecuentes son la ganglionar, el tracto gastrointestinal, los pulmones y el hígado. En pacientes con TOS, la ELPT también puede afectar al propio órgano trasplantado (14). La ELPT podría estar relacionada con una infección por VEB en casi todos los receptores de trasplantes con ELPT no destructiva, en >90 % de los pacientes con ELPT polimórfica, ELPT similar al linfoma de Hodgkin, y en solo 50 % de ELPT monomórfica (2). Esto se debe a que, con la evolución de la enfermedad, las formas polimórficas tienden a evolucionar a tipos monomórficas (10).

Tabla 1. Clasificación y características de la ELPT

Clasificación de la ELPT				
	Lesiones tempranas	Polimórfica	Monomórfica ^a	Linfoma de Hodgkin
Alteración de arquitectura ganglionar	No destructiva	Destructiva	Generalmente, destructiva	Destructiva
Características histológicas	-Hiperplasia plasmocítica -Mononucleosis infecciosa -Hiperplasia folicular florida Incluye Células plasmáticas, linfocitos pequeños, inmunoblastos	Espectro completo de maduración B	-LBDCG -Linfoma de Burkitt -Mieloma de células plasmáticas -Plasmocitoma -Otros: linfoma de zona marginal VEB+ Los LNH de células del manto y los foliculares no se consideran ELPT	Cumple criterios específicos del linfoma de Hodgkin clásico

Características inmunohistoquímicas	Sin valor diagnóstico	Mezcla de linfocitos B y linfocitos T	oblación monoclonal 90% LBDCG, mayoritariamente CD20+ (mayoría tipo ABC)	CD20-, CD30+; la mayoría de los casos CD15+
Causada por la asociación del VEB	~100%	>90%	Tanto VEB-positivo y VEB-negativo (~50%)	>90%
Hallazgos genéticos moleculares	Ninguno	Variable (hipermutaciones somáticas de BCL6)	Diferencias entre VEB+ positivo (genómicamente estable) y VEB-negativo (similar a LBDCG en pacientes inmunocompetentes)	No información disponible

^a Clasificado de acuerdo al tipo de linfoma al que tiene semejanza.

LBDCG: Linfoma B difuso de células grandes.

Presentación clínica, diagnóstico y estadiaje

La presentación clínica de la ELPT es heterogénea, ya que va desde el hallazgo incidental asintomático a una presentación fulminante. El diagnóstico diferencial incluye el rechazo del órgano trasplantado y la infección o sepsis. Es frecuente la afectación extraganglionar, incluyendo el tracto gastrointestinal (20-30 % de los casos), el órgano trasplantado (10-15 %), y sistema nervioso central (5-20 %) (8,11,32-34).

El diagnóstico de la ELPT debe realizarse en biopsia de la linfadenopatía o de otros tejidos afectados. En el diagnóstico inicial y en la evaluación de respuesta se recomienda utilizar tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET/TC), al ser una patología con avidéz por la glucosa.

Monitorización y estrategia de tratamiento anticipado

Aunque no está bien definido por consenso, en pacientes de alto riesgo (basado en el tipo de órgano trasplantado, el estado serológico VEB del receptor y donante y el intervalo desde el trasplante) (24) está indicada la monitorización semanal o cada 2 semanas de la carga viral mediante PCR VEB en sangre periférica (35-36) durante al menos los 6 primeros meses tras el trasplante. La principal limitación es la falta de estandarización de la técnica, la definición de la matriz más adecuada y el punto de corte para iniciar tratamiento anticipado (37-39). En caso de aumentar el número de copias y alcanzar un umbral considerado significativo (establecido en

algunos centros en > 5000 copias/mL) se recomienda iniciar tratamiento anticipado reduciendo la inmunosupresión y administrar 1-4 dosis de rituximab en función de la respuesta de la carga viral. En caso de no respuesta, se valoraría inmunoquimioterapia y la transferencia adoptiva específica de VEB (40-41).

Tratamiento de la ELPT establecida

Existen varias guías internacionales desarrolladas específicamente para el manejo y tratamiento de la ELPT tras el TPH o TOS: Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) de Estados Unidos (42), la Sexta Conferencia Europea sobre Infecciones en Leucemia (ECIL-6) (8), las guías clínicas de la Comunidad de Práctica de Enfermedades Infecciosas (IDCOP) de la Sociedad Americana de Trasplantes (AST) (43,44), y las guías desarrolladas por el Comité Británico de Estándares en Hematología (BCSH) y la Sociedad Británica de Trasplantes (BTS) (45).

En España se dispone de guías para el manejo y tratamiento del linfoma de células B que incluyen una mención específica a la ELPT. La Guía del Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO) para el tratamiento del linfoma B difuso de células grandes (46) y la Guía de linfomas de la Sociedad de Hematología y Hemoterapia de Castilla y León, avalada por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) (47)

A continuación, se resumen las principales recomendaciones recogidas en estas guías:

- Reducción de la inmunosupresión gradual para evitar el rechazo del órgano o el EICR. Adicionalmente, rituximab a una dosis de 375 mg/m², 1 dosis por semana, 4-8 dosis. Si el paciente logra una respuesta completa, se recomienda seguimiento clínico y de carga VEB en sangre frecuente.
- En caso de que no se alcance la respuesta completa (50 % de los pacientes con TPH y de un 33 % en caso de TOS), valorar inmunoquimioterapia tipo R-CHOP, 4 ciclos. Si no respuesta, evaluar alternativas tipo R-ESHAP (etopósido, metilprednisolona, citarabina y cisplatino) o R-GEMOX (gemcitabina y oxaliplatino).
- Además, se puede considerar la radioterapia (RT), cirugía, Infusión de Linfocitos de Donante (ILD) o terapia celular anti-VEB.
- En la ELPT monomórfica, histológicamente diferente del linfoma B difuso de células grandes o del linfoma primario del SNC, el tratamiento se adaptará al tipo de linfoma (p.ej., linfoma de Burkitt o linfoma de Hodgkin).

Carga clínica y mortalidad de la EPLT VEB+

La carga clínica de la ELPT VEB+ es significativa, con altas tasas de mortalidad y cortos periodos de supervivencia. Aunque, la incidencia se ha reducido al utilizar acondicionamientos en TPH con menor inmunosupresión y estrategias de monitorización del VEB y terapia anticipada en pacientes de alto riesgo, los resultados de la enfermedad establecida siguen siendo insuficientes. Aunque, estos han mejorado en los últimos años con la optimización del tratamiento, la carga

clínica es elevada y la mortalidad sigue mayor del 30 % y mucho mayor en pacientes que fracasan a las líneas iniciales de tratamiento.

Estudios en España han mostrado una tasa de SG a 1 año es del 6,7 % para pacientes no tratados, y entre el 14,6 % y el 66,7 % en pacientes que recibieron rituximab o rituximab más otros tratamientos. La mediana de la SG oscila entre 0,8 y 1,7 meses desde el momento del diagnóstico de la ELPT. La supervivencia tras el fracaso del tratamiento inicial es de una mediana de 0,7 meses (60-62).

Por tanto, la ELPT es una neoplasia hematológica rara y grave, que se desarrolla como una complicación de un trasplante. Los pacientes refractarios o en recaída tienen una carga clínica y un pronóstico extremadamente adverso. La mediana de supervivencia es de 0,8-1,7 meses desde el diagnóstico en pacientes TPH, y de 3-4 meses en los pacientes TOS. La ELPT se asocia con una elevada carga económica y utilización de recursos sanitarios, tanto por comprometer el trasplante realizado (30.000-135.000€ por trasplante), como por el coste asociado con las hospitalizaciones e ingresos en UCI de los pacientes. Por tanto, existe una necesidad médica no cubierta de un tratamiento eficaz y baja toxicidad en pacientes con ELPT VEB+ refractarios o en recaída tras el tratamiento inicial.

TABELECLEUCEL

Tabelecleucel (tab-cel) es una inmunoterapia alogénica con linfocitos T específicos del VEB que se dirige y elimina las células que expresan el VEB con restricción de HLA (48,49) desarrollados por Atara Biotherapeutics, bajo licencia del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, para el tratamiento de procesos linfoproliferativos, incluido el ELPT VEB+ y otras neoplasias hematológicas o tumores sólidos VEB+ (50). En virtud del acuerdo de licencia con Atara, Pierre Fabre liderará todas las actividades de comercialización y distribución en Europa y otros mercados, además de las actividades médicas y regulatorias.

Tab-cel reconoce los linfocitos B infectados por el VEB y ejerce actividades de linfocitos T citotóxicos mediante la unión del receptor de linfocitos T a la molécula HLA de clase I de la superficie de los linfocitos B que presentan el antígeno VEB. Al unirse a otros correceptores necesarios para la activación, los linfocitos T citotóxicos específicos eliminan a los linfocitos B liberando perforina y granzima en la célula infectada, lo que conduce a la apoptosis.

Para que reconozca y ataque a las células infectadas por el VEB es necesaria una compatibilidad parcial de alelos HLA entre el producto seleccionado y neoplásicas y, por tanto, el lote de tab-cel se selecciona de forma individualizada para cada paciente conociendo su HLA. El proceso de fabricación de este producto permite esperar la máxima especificidad de la lisis de las dianas VEB+, y una baja aloreactividad. Para cada paciente se selecciona un lote de tab-cel de entre el inventario de productos existente, en base a una restricción del HLA adecuada.

Indicación terapéutica aprobada

Tab-cel está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 2 o más años y adultos con enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada al virus de Epstein-Barr (ELPT VEB+) en recaída o refractaria tras al menos un tratamiento previo. En el caso de los pacientes con trasplante de órganos sólidos, el tratamiento previo incluye quimioterapia, a menos que no sea adecuada (51).

Tab-cel fue designado medicamento huérfano en la UE por la EMA en 2016 para la ELPT VEB+ y clasificado como medicamento de terapia avanzada (ATMP) (52,53). Tab-cel es la primera terapia avanzada de células T alogénicas autorizada por la UE, y es la primera opción terapéutica aprobada para su uso en pacientes con ELPT VEB+ refractaria o en recaída tras la terapia inicial.

Proceso de fabricación y selección de lote

Tab-cel se produce a partir de la leucaféresis de un donante no emparentado VEB seropositivo, tipificado HLA por alta resolución para locus HLA -A, -B, -C, -DQ y -DR y evaluados como eventuales donantes de productos hemoterápicos.

Los linfocitos T obtenidos se exponen a antígenos del VEB para expandir selectivamente los precursores de células T anti-VEB en condiciones de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP). Posteriormente se almacenan criopreservados en fase vapor de nitrógeno líquido a $\leq -150^{\circ}\text{C}$ hasta su uso. La selección del lote adecuado para cada paciente la realiza el laboratorio farmacéutico teniendo en cuenta la restricción de clase I, la compatibilidad HLA (paciente y donante deben coincidir en al menos 2 alelos) y la serológica CMV de paciente y donante de tab-cel si el paciente es seronegativo. En este caso se da prioridad a los lotes fabricados a partir de donantes CMV seronegativos.

Presentación y posología

Cada vial de tab-cel contiene 1 mL de volumen administrable a una concentración de $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$ células T viables/mL de dispersión inyectable.

La dosis recomendada de tab-cel es de 2×10^6 linfocitos T viables por kg de peso corporal. Se administra como inyección intravenosa durante 5 a 10 minutos.

Durante cada ciclo de 35 días, los pacientes reciben tab-cel los días 1, 8 y 15, seguido de observación hasta el día 35. La respuesta se evalúa aproximadamente en el día 28.

El número de ciclos de tab-cel a administrar viene determinado por la respuesta al tratamiento. Si no se obtiene una respuesta completa o parcial, se puede cambiar a los pacientes a un lote de tab-cel con una restricción HLA diferente (hasta 2 restricciones diferentes en el grupo SOT y hasta 4 restricciones diferentes en el grupo TPH) seleccionado del inventario de productos existente.

Farmacodinámica

Tab-cel tiene un mecanismo de acción similar al de los CTL-VEB endógenos circulantes en los donantes de los que se deriva, ya que se dirige y elimina las células que expresan antígenos VEB con restricción HLA (48,49). En el ensayo fase 3 ALLELE (NCT03394365) y el programa de acceso expandido de EE. UU. (NCT02822495)], tras la administración de tab-cel no se observaron cambios significativos de niveles sistémicos basales de citoquinas de IL-1 β , IL-2, IL-6 y TNFa (48, 49).

Farmacocinética

Después de la administración de tab-cel, el número de CTL-VEB circulantes aumentó de forma significativa especialmente en los respondedores [8]. Es muy poco probable que la insuficiencia renal o hepática afecte la farmacocinética de tab-cel (49).

Programa de desarrollo clínico

La evidencia clínica de la eficacia y seguridad de tab-cel en el tratamiento de pacientes con ELPT VEB+ que han recibido al menos una terapia previa se basa en el ensayo fase III pivotal ALLELE (NCT03394365) (ATA129-EBV-302), tres ensayos fase I y/o II de apoyo (EBV-CTL-201; 11-130; 95-024) y tres programas de acceso expandido (PAE) (ATA129-PAE-901; ATA129-PAE-902; ATA-129-SPU). Los cuatro estudios clínicos (ALLELE, EBV-CTL-201, 11-130 y 95-024) tienen un diseño abierto de un solo brazo, que fue aceptado por la EMA y la FDA dada la definición de enfermedad ultra-rara de la ELPT VEB+ y la ausencia de un comparador apropiado.

Estudio pivotal fase III: ALELLE (ATA129-EBV-302)

El ensayo de fase 3 ALLELE (NCT03394365) demostró la eficacia de tab-cel en el tratamiento de pacientes con EPLT VEB+ que habían fracasado a monoterapia con rituximab post TPH (cohorte 1), a rituximab (cohorte 2) o a rituximab + quimioterapia (cohorte 3) post TOS (49,54).

El criterio de inclusión era el diagnóstico de un EPLT VEB+ tras un TPH alogénico o un TOS (riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, intestino delgado o cualquier combinación), demostrado en biopsia y con enfermedad medible radiológicamente que hubiera fallado al tratamiento con monoterapia con rituximab o rituximab + quimioterapia. Se excluyeron pacientes con enfermedad de injerto contra receptor (EICR) grado ≥ 2 , afectación de sistema nervioso central activa, linfoma Burkitt, linfoma de Hodgkin clásico o cualquier linfoma de células T. Los pacientes recibieron tab-cel en dosis de $2,0 \times 10^6$ células/kg en los días 1, 8 y 15 en ciclos de 35 días. La respuesta la evaluó un comité de evaluación oncológica independiente usando los criterios de Lugano con la modificación de respuesta de linfoma a inmunomoduladores (LYRIC).

El objetivo primario de respuesta global (ORR) se valoró después de la administración de tab-cel con hasta 2 restricciones HLA diferentes (49). Tiene previsto seguimiento de enfermedad y supervivencia de hasta 5 años.

La mediana de edad de los pacientes al inicio del estudio fue de 48,5 años (3,2–81,5 años) (48,54).

En el momento del último corte de datos (noviembre de 2021) (48), la tasa de respuesta global (ORR; criterio principal de valoración) en la población general fue 51,2 % (22 de 43 pacientes); 27,9 % y 23,3 % de los pacientes logró una respuesta completa (CR) y una respuesta parcial (PR), respectivamente. La mediana del tiempo de respuesta (TTR) fue de 1,0 meses y la mediana de la duración de la respuesta (DOR) de 23,0 meses (48, 54). En las cohortes de TPH (n = 14) y TOS (n = 29), la ORR fue 50 % y 51,7 %, la mediana de TTR fue de 1,0 y 1,1 meses y la mediana de DOR de 23,0 y 15,2 meses, respectivamente (54).

La mediana de SG en la cohorte global fue de 18,4 meses y la tasa de SG a 1 año fue del 61,1 %. En los respondedores, la tasa de SG a 1 año fue del 84,4 %, en comparación con un 34,8 % en no respondedores. La mediana de SG no se había sido alcanzado en la cohorte TPH y fue 16,4 meses en la cohorte TOS y la tasa de SG al año fue 70,1 % y 56,2 %, respectivamente (54). La tasa de SG al año en respondedores en la cohorte TPH (7/14) fue de 100%, en comparación con un 35,7% en los 7 pacientes no respondedores; en la cohorte TOS, la tasa de SG al año en los que respondieron (15/29) fue de 75,2 % comparado con el 33,6 % en los 14 pacientes no respondedores. La mediana de seguimiento fue de 11,0 meses en la población total (14,1 meses en la cohorte TPH y 6,0 meses en la cohorte TOS (54).

Ensayos fase 1/2

Tab-cel fue eficaz en el tratamiento de pacientes con ELPT VEB+ refractario a rituximab post TPH (n = 33) o rituximab ± quimioterapia post TOS (n = 13), según los datos combinados de un ensayo de fase 1/2 (NCT00002663) y un ensayo de fase 2 (NCT01498484), que reclutaron pacientes con distintos tumores VEB+ (55).

Cada ciclo de tratamiento constaba de 3 infusiones semanales de 1×10^6 (protocolo 1) o 2×10^6 (protocolo 2) células/kg, seguido de un período de observación de 3 semanas.

Los pacientes que no lograron una RC podrían recibir ciclos adicionales. La mediana de edad de los pacientes al inicio del estudio fue de 23,7 años en la cohorte TPH y 19,1 años en la cohorte TOS (55).

Tras un primer ciclo de tratamiento de tab-cel se obtuvo RC o RP en el 45 % de los receptores de TPH (15/33 pacientes) y el 23 % de receptores TOS (3/13). Las tasas de respuesta aumentaron con la adición de ciclos de tratamiento, con una respuesta máxima después de una mediana de 2 (rango 1-5) ciclos [68 % (21/33) en el grupo TPH y 54 % (7/13) en el grupo TOS]. La tasa de SG a 2 años fue del 57 % en el grupo TPH y del 54 % en el grupo TOS. Nueve de los 11 pacientes con afectación del SNC logró una respuesta (55).

Programa de acceso expandido

En el programa de acceso expandido de tab-cel en EE. UU. (NCT02822495) en pacientes con enfermedad VEB+ que habían fracasado tratamiento inicial (incluyendo rituximab ± quimioterapia) (56), la ORR fue de 50 % en la cohorte TPH (n = 14) y 83 % en la cohorte TOS (n = 12), con tasas de SG a 2 años del 60 % y el 83 %, respectivamente. La SG a 1 año en respondedores en las cohortes TPH y TOS fueron de 85,7 % y 100 %, respectivamente.

En el subgrupo de pacientes que hubieran cumplido los criterios de elegibilidad para ALLELE (n= 11 receptores de TPH y 11 de TOS), la ORR en las cohortes TPH y TOS fueron 55 % y 82 %, respectivamente, y las tasas de SG a 2 años fueron del 79 % y el 81 %, respectivamente (56). Los pacientes recibieron tab-cel en dosis de 1,0–2,0 × 10⁶ células/kg en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 5 semanas (56).

Un análisis combinado de datos de los ensayos fase 1 y fase 2 y el programa de acceso expandido de EE. UU. (NCT01498484, NCT00002663 y NCT02822495) en pacientes con ELPT VEB+ refractarios a rituximab post TPH (n = 50) o rituximab ± quimioterapia post TOS (n = 26) (57) mostró una tasa de respuesta del 63,2 % (48/76 pacientes) y una mediana de SG de 54,6 meses [mediana de seguimiento de 14,8 meses (rango 0,4-115,0 meses)]. Las tasas de SG estimada a 1 y 2 años fueron 65,8 % y 57,5 % en la población general y 91,3 % y 86,2 % en respondedores. La SG estimada a 2 años en aquellos con RC (n = 32) o PR (n = 16) fueron similares (86,2 % y 86,5 %) (57).

En un programa europeo de acceso expandido que reclutó pacientes con ELPT VEB+ recidivante/refractario post TPH o post TOS (mediana de edad 48,5 años), el 60 % de los pacientes (9/15) que recibieron tab-cel respondieron (CR o RP); 8 de las 9 respuestas ocurrieron después del primer ciclo de tratamiento (58).

Tab-cel mostró eficacia en el subgrupo de pacientes con leiomioma VEB + (n = 18) que fueron reclutados en los ensayos de fase 1/2 y fase 2 y el programa de acceso expandido en EE.UU. (NCT01498484, NCT00002663 y NCT02822495) (59). Tras una mediana de seguimiento de 18,9 meses (rango 1,5-109,3 meses), la ORR fue 22,2 % (4/18 pacientes), la mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) de 12,5 meses (la tasa de SLP a 1 año fue del 54,3 %) y la mediana de DOR fue de 6,2 meses (la tasa de DOR de 1 año fue del 37,5 %). La mediana de SG estimada fue de 77,4 meses y la estimación de SG a 1 y 2 años fueron del 86,7 % y el 78,0 %, respectivamente (59).

Eventos adversos

Las reacciones adversas más comunes (todos los grados) notificadas con tab-cel (datos combinados de ALLELE y el programa de acceso expandido de EE.UU; n = 103) fueron pirexia (31,1 %), diarrea (26,2 %), fatiga (23,3 %), náuseas (18,4 %), anemia (16,5 %), disminución del apetito (15,5 %), hiponatremia (15,5 %), dolor abdominal (14,6 %), neutropenia (14,6 %), leucopenia (14,6 %), elevación de aspartato aminotransferasa (AST; 13,6 %), estreñimiento (12,6

%), elevación de alanina aminotransferasa (ALT: 11,7 %), fosfatasa alcalina aumentada (11,7 %), hipoxia (11,7 %), deshidratación (10,7 %), hipotensión (10,7 %), congestión nasal (10,7 %) y erupción (10,7 %) (49). Las reacciones adversas graves fueron poco frecuentes: 1 síndrome de crecimiento tumoral en 1 paciente (1 %) que posteriormente se recuperó e EICR en 5 pacientes (4,9 %). La EICR se evaluó como posiblemente relacionado con tab-cel en 2 pacientes en programa de acceso expandido de EE. UU. y ninguno en el ensayo ALLELE. La EICR fue de grado 1 en 2 pacientes, grado 2 en 1 paciente, grado 3 en 1 paciente y grado 4 en 1 paciente; 4 de los 5 pacientes se resolvieron sin secuelas (48,49). Aunque, los datos en pacientes pediátricos de 2 a < 18 años son limitados (n = 41), la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas con tab-cel fueron similares a los observados en adultos (54).

Resumen de la eficacia de tabelecleucel

La eficacia de tab-cel en pacientes con EPLT VEB+ que han fracasado a monoterapia con rituximab post TPH o a rituximab ± quimioterapia post TOS, es similar en los ensayos fase I-II, fase III y los programas de acceso expandido. La tasa de ORR es de aproximadamente el 50 % y, de ellas, el 50 % son RC. La ORR llega hasta el 68 % cuando se administran ciclos adicionales. Las respuestas son rápidas ya que la mediana de tiempo hasta la respuesta es de 1 mes. La mediana de duración de las respuestas es de 23 meses en el grupo global y, llamativamente se observan RP mantenidas de larga duración a diferencia de las observadas con tratamientos convencionales.

Con estas respuestas tab-cel consigue SG a 1 año o más de aproximadamente el 60 %, más elevadas en los pacientes que responden (84 %) que en los que no consiguen respuesta (34 %).

Resumen de datos de seguridad de tabelecleucel

Los datos disponibles muestran que tab-cel tiene un perfil de seguridad muy adecuado. Los efectos adversos más frecuentes son poco frecuentes (<20 %) y leves, incluyendo los hematológicos, neutropenia (14,6 %) y leucopenia (14,6 %). Únicamente se observó un caso transitorio de crecimiento paradójico tumoral y 5 casos de EICR agudo (4,9 %), de los que dos se evaluaron como posiblemente relacionados con tab-cel en el programa de acceso expandido de EE.UU. y ninguno en el ensayo ALLELE. La EICR fue generalmente no extensa [grado 1 (n=2), grado 2 (n=1), grado 3 (n=1) y grado 4 (n=1) y en cuatro de ellos se resolvió sin secuelas (48,49). Aunque los datos en pacientes pediátricos de 2 a < 18 años son limitados (n = 41), la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas con tab-cel fueron similares a los observados en adultos.

Discusión en contexto clínico

La carga clínica de la ELPT VEB+ es significativa, con altas tasas de mortalidad y cortos periodos de supervivencia en los pacientes que no responden a rituximab ± quimioterapia. Aunque, la incidencia de ELPT se ha reducido y los resultados de la enfermedad establecida han mejorado, siguen siendo insuficientes. La mortalidad sigue siendo mayor del 30 % y alcanza en algunos

estudios el 80 % a < 1 año. La mediana de la SG oscila entre 0,8 y 1,7 meses desde el momento del diagnóstico de la ELPT. La mediana de supervivencia tras el fracaso del tratamiento inicial es de 0,7 meses (60-62).

Por tanto, la ELPT es una neoplasia hematológica rara y grave, que se desarrolla como una complicación de un trasplante. Los pacientes refractarios o en recaída tienen una carga clínica y un pronóstico extremadamente adverso. La mediana de supervivencia es de 0,8 meses desde el diagnóstico en pacientes TPH, y de 4 meses en los pacientes TOS. La ELPT se asocia con una elevada carga económica y utilización de recursos sanitarios, tanto por comprometer el trasplante realizado (30.000-135.000€ por trasplante), como por el coste asociado con las hospitalizaciones e ingresos en UCI de los pacientes. Por tanto, existe una necesidad médica no cubierta de un tratamiento eficaz y con baja toxicidad en pacientes con ELPT VEB+ refractarios o en recaída tras el tratamiento inicial.

Valoración del beneficio clínico

El beneficio clínico de tab-cel en la indicación aprobada es valorable, con tasas de respuesta de al menos el 50 %, generalmente mantenidas y con toxicidad escasa. En ausencia de otros tratamientos con resultados mínimamente comparables, la inmunoterapia adoptiva con CTL-VEB específicos alogénicos es una opción de terapia adecuada para pacientes que, aunque en número escaso, tienen un pronóstico muy adverso.

Limitaciones

Los cuatro estudios clínicos (ALLELE, EBV-CTL-201, 11-130 y 95-024) tienen un diseño abierto de un solo brazo, que fue aceptado por la EMA y la FDA dada la definición de enfermedad ultrarara de la ELPT VEB+ y la ausencia de un comparador apropiado.

Posicionamiento terapéutico

Tab-cel es una inmunoterapia alogénica con linfocitos T específicos del VEB que se dirige y elimina las células que expresan el VEB con restricción de HLA, autorizada para el tratamiento de ELPT VEB+ refractarios a al menos una terapia previa (rituximab o rituximab + quimioterapia).

En este contexto, tab-cel aporta un beneficio clínico valorable sustentado en un ensayo fase 3, tres ensayos fase 1 o fase 2 y los resultados de 3 programas de acceso expandido, sin alternativa terapéutica establecida. El posicionamiento de tab-cel frente a otras terapias futuras como CAR-T o anticuerpos biespecíficos, será complejo en ausencia de experiencia con estas alternativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Feb 8 [cited 2022 Oct 3];378(6):549–62. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1702693>
2. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2013 Sep [cited 2022 Oct 18];8(3):173–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23737188/>
3. Nijland ML, Kersten MJ, Pals ST, Bemelman FJ, ten Berge IJM. Epstein-Barr Virus-Positive Posttransplant Lymphoproliferative Disease After Solid Organ Transplantation: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management. *Transplant Direct* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Oct 18];2(1):E48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27500242/>
4. Long HM, Meckiff BJ, Taylor GS. The T-cell Response to Epstein-Barr Virus—New Tricks From an Old Dog. *Front Immunol*. 2019 Sep 18;10:2193.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:7-30.
6. Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, et al. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders: ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. *Transplantation* 1999; 68: 1517-25.
7. Glotz D, Chapman JR, Dharnidharka VR, et al. The Seville expert workshop for progress in posttransplant lymphoproliferative disorders. *Transplantation* 2012; 94: 784-93.
8. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de La Camara R, Cordonnier C, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica* [Internet]. 2016 [cited 2022 Oct 18];101(7):803–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27365460/>
9. Barlev A, Xu H, Fulcher N, Watson C, Sruti I, Sudhindra A. Risk of Patients Developing Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder within the First Year after an Allogeneic Hemopoietic Stem Cell Transplant, 2011 to 2016: A US Claims Database Analysis. *Blood* [Internet]. 2018 Nov 29 [cited 2022 Oct18];132(Supplement 1):5840–5840. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement1/5840/263047/Risk-of-Patients-Developing-Post-Transplant>
10. Dharnidharka VR, Green M, Webber SA, Trappe RU. Post-transplant lymphoproliferative disorders. 2nd edition. Switzerland: Springer Nature 2021. 310
11. Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed

posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 2433-40.

12. Quinlan SC, Pfeiffer RM, Morton LM, Engels EA. Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States. *Am J Hematol* 2011; 86:206-9.

13. Evens AM, David KA, Helenowski I, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1038-46.

14. Allen UD, Preiksaitis JK. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant* [Internet]. 2013 Mar [cited 2022 Oct 18];13 Suppl 4(SUPPL.4):107–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23465004/>

15. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM, et al. Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Dec 19 [cited 2022 Oct 18];35(5):536–43. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/27992268>

16. Jagadeesh D, Tsai D, Wei W, Wagner-Johnston N, Xie E, Berg S, et al. POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER (PTLD) AFTER SOLID ORGAN TRANSPLANT (SOT): SURVIVAL AND PROGNOSTICATION AMONG 570 PATIENTS (PTS) TREATED IN THE MODERN ERA. *undefined*. 2019 Jun;37:159–60.

17. Govantes MAG, Esteve AF, Ramos MT, Gracia De Guindo MC, Sánchez LF, Blanca MAM, et al. Incidence of post-transplantation lymphoproliferative disease in Andalusia (1990-2009). *Transplant Proc* [Internet]. 2013 Dec [cited 2022 Oct 18];45(10):3592–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24314968/>

18. Sanz J, Storek J, Socié G, Thirumalai D, Guzman-Becerra N, Xun P, et al. Clinical Outcomes of Patients with Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disease Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation Who Fail Rituximab: A Multinational, Retrospective Chart Review Study. *Blood* [Internet]. 2021 Nov 23 [cited 2022 Oct 20];138(Supplement 1):1454–1454. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement 1/1454/480552/Clinical-Outcomes-of-Patients-with-Epstein-Barr>

19. Naik S, Riches M, Hari P, Kim S, Chen M, Bachier C, et al. Survival outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplants with EBV-positive or EBV-negative post-transplant lymphoproliferative disorder, A CIBMTR study. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Oct 18];21(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31301099/>

20. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009; 113: 4992-5001.
21. Uhlin M, Wikell H, Sundin M, Blennow O, Maeurer M, Ringden O, et al. Risk factors for Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2022 Oct 18];99(2):346. Available from: [/pmc/articles/PMC3912966/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24912966/)
22. García-Cadenas I, Yáñez L, Jarque I, Martino R, Pérez-Simón JA, Valcárcel D, et al. Frequency, characteristics, and outcome of PTLD after allo-SCT: A multicenter study from the Spanish group of blood and marrow transplantation (GETH). *Eur J Haematol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Oct 18];102(6):465–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30828868/>
23. Allen UD, Preiksaitis JK. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant* [Internet]. 2013 Mar [cited 2022 Oct 18];13 Suppl 4(SUPPL.4):107–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23465004/>
24. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1346-53.
25. Thorley-Lawson DA, Gross A. Persistence of the Epstein–Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med* 2004; 350: 1328-37.
26. Fink SE, Gandhi MK, Nourse JP, et al. A comprehensive analysis of the cellular and EBV-specific microRNAome in primary CNS PTLD identifies different patterns among EBV-associated tumors. *Am J Transplant* 2014; 14: 2577-87.
27. Ferreiro JF, Morscio J, Dierickx D, et al. EBV-positive and EBV-negative posttransplant diffuse large B cell lymphomas have distinct genomic and transcriptomic features. *Am J Transplant* 2016; 16: 414-25.
28. Menter T, Juskevicius D, Alikian M, et al. Mutational landscape of B-cell posttransplant lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol* 2017; 178: 48-56.
29. Luskin MR, Heil DS, Tan KS, et al. The impact of EBV status on characteristics and outcomes of posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant* 2015; 15: 2665-73.
30. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, et al. Response to rituximab induction is a predictive marker in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder and allows successful stratification into rituximab or R-CHOP consolidation in an international, prospective, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 536-43.
31. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues WHO Classification of Tumours, revised 4th edition, Volume 2. Edited by Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J.

32. Aull MJ, Buell JF, Trofe J, et al. Experience with 274 cardiac transplant recipients with posttransplant lymphoproliferative disorder: a report from the Israel Penn International Transplant Tumor Registry. *Transplantation* 2004; 78: 1676-82.
33. Caillard S, Porcher R, Provot F, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder after kidney transplantation: report of a nationwide French registry and the development of a new prognostic score. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1302-9.
34. Kinch A, Baecklund E, Backlin C, et al. A population-based study of 135 lymphomas after solid organ transplantation: the role of Epstein-Barr virus, hepatitis C and diffuse large B-cell lymphoma subtype in clinical presentation and survival. *Acta Oncol* 2014; 53: 669-79.
35. Cho YU, Chi HS, Jang S, Park SH, Park CJ. Pattern analysis of Epstein-Barr virus viremia and its significance in the evaluation of organ transplant patients suspected of having posttransplant lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 2014; 141: 268-74.
36. Semenova T, Lupo J, Alain S, et al. Multicenter evaluation of whole-blood Epstein-Barr viral load standardization using the WHO international standard. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 1746-50.
37. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica* 2016; 101: 803-11.
38. Kanakry JA, Hegde AM, Durand CM, et al. The clinical significance of EBV DNA in the plasma and peripheral blood mononuclear cells of patients with or without EBV diseases. *Blood* 2016; 127: 2007-17.
39. Worth A, Conyers R, Cohen J, et al. Pre-emptive rituximab based on viraemia and T cell reconstitution: a highly effective strategy for the prevention of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease following stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2011; 155: 377-85.
40. Choquet S, Varnous S, Deback C, Golmard JL, Leblond V. Adapted treatment of Epstein-Barr virus infection to prevent posttransplant lymphoproliferative disorder after heart transplantation. *Am J Transplant* 2014; 14: 857-66.
41. Rasche L, Kapp M, Einsele H, Mielke S. EBV-induced post-transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 163-7.
42. Network NCC [Internet]. NCCN guidelines [cited 2022 Oct 20]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/category_1
43. Shah N, Eyre TA, Tucker D, Kassam S, Parmar J, Featherstone C, et al. Front-line management of post-transplantation lymphoproliferative disorder in adult solid organ recipient patients — A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* [Internet]. 2021 May 1

[cited 2022 Oct 20];193(4):727–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.17421>

44. Allen UD, Preiksaitis JK. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Oct 20];33(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31230381/>

45. Parker A, Bowles K, Bradley JA, Emery V, Featherstone C, Gupte G, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol*. 2010;149(5):693–705.

46. Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). Guía de GELTAMO para Tratamiento del Linfoma de Células Grandes B Difuso (LCGBD). 2022;

47. Albarrán B, Caballero MD, Cabezudo M, del Cabo E, Cidoncha B, Díaz FJ, et al. Guía de Linfomas 2020. 2020;2507(February):1–9.

48. European Medicines Agency. Tabelecleucel: EPAR—public assessment report. 2022. <https://www.ema.europa.eu/>. Accessed 22 Jan 2023

49. European Medicines Agency. Tabelecleucel: EU prescribing information 2022. <https://www.ema.europa.eu/>. Accessed 23 Jan 2023.

50. Atara Biotherapeutics Inc. Atara Biotherapeutics' Ebvallo™ (tabelecleucel) receives European Commission Approval as first ever therapy for adults and children with EBV + PTLD [media release]. 19 Dec 2022. <https://investors.atarabio.com/>.

51. CHMP Summary of opinion (initial authorisation) for Ebvallo (tabelecleucel). Issued 13 October 2022. Available in: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/ebvallo>.

52. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: allogeneic Epstein-Barr virus specific cytotoxic T lymphocytes for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/docum>.

53. Scientific recommendations on classification of advanced therapy medicinal products | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Sep 28]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/advanced-therapy-classification/scientific-recommendations-classification-advanced-therapy-medicinal-products>

54. Mahadeo KM, Baiocchi R, Beitinjaneh A, et al. New and updated results from a multicenter, open-label, global phase 3 study of tabelecleucel (tab-cel) for Epstein-Barr virus-positive post-transplant lymphoproliferative disease (EBV+ PTLD) following allogeneic hematopoietic cell

(HCT) or solid organ transplant (SOT) after failure of rituximab or rituximab and chemotherapy (ALLELE) [abstract no. 4658]. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):10374–6.

55. Prockop S, Doubrovina E, Suser S, et al. Off-the-shelf EBV-specific T cell immunotherapy for rituximab-refractory EBV-associated lymphoma following transplantation. *J Clin Invest*. 2020;130(2):733–47

56. Prockop SE, Reshef R, Tsai DE, et al. Long-term outcomes of patients with Epstein-Barr virus-driven post-transplant lymphoproliferative disease following solid organ transplant or allogeneic hematopoietic cell transplant treated with tanezumab in a multicenter expanded access program study [abstract no. 81]. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(3 Suppl):S61–2.

57. Prockop S, Gamelin L, Dinavahi R, et al. Overall survival by best overall response with tanezumab in patients with Epstein-Barr virus-driven post-transplant lymphoproliferative disease following solid organ or allogeneic hematopoietic cell transplant [abstract no. 887]. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):887.

58. Choquet S, Chaganti S, Uttenthal B, et al. Demographics and treatment outcomes in patients with EBV+ PTLD treated with off-the-shelf EBV-specific CTL under an ongoing expanded access program in Europe: first analyses [abstract no. 7530]. *J Clin Oncol*. 2022;40(16 Suppl):7530.

59. Jiménez-Kurlander L, Behr G, Bunin N, et al. Updated efficacy and safety of tanezumab in patients with Epstein-Barr virus-positive (EBV+) leiomyosarcomas (LMS) [abstract no. 3349]. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):7524–6.

60. García-Cadenas I, Yáñez L, Jarque I, Martino R, Pérez-Simón JA, Valcárcel D, et al. Frequency, characteristics, and outcome of PTLD after allo-SCT: A multicenter study from the Spanish group of blood and marrow transplantation (GETH). *Eur J Haematol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Oct 18];102(6):465–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30828868/>

61. Sanz J, Storek J, Socié G, Thirumalai D, Guzman-Becerra N, Xun P, et al. Clinical Outcomes of Patients with Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disease Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation Who Fail Rituximab: A Multinational, Retrospective Chart Review Study. *Blood* [Internet]. 2021 Nov 23 [cited 2022 Oct 20];138(Supplement 1):1454–1454. Available from: Available from: https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement_1/1454/480552/Clinical-Outcomes-of-Patients-with-Epstein-Barr

62. Romero S, Montoro J, Guinot M, Almenar L, Andreu R, Balaguer A, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(1):142–50