

AXICABTAGÉN CILOLEUCEL (▼YESCARTA®, KITE PHARMA) EN LINFOMA DIFUSO Y LINFOMA PRIMARIO MEDIASTÍNICO DE CÉLULAS GRANDES B

Carlos Fernández Moriano

RESUMEN

Axicabtagén ciloleucel es un novedoso tratamiento de inmunoterapia consistente en células T autólogas modificadas genéticamente *ex vivo* –a través de un vector lentiviral– para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19. Tras la unión de los linfocitos T reprogramados a las células que expresan CD19 (células del linaje B desde etapas tempranas de su desarrollo a células plasmáticas, tanto malignas como normales), la proteína quimérica transmite las señales intracelulares necesarias para la activación, proliferación, secreción de citosinas y quimiocinas proinflamatorias de las células T y la adquisición de funciones efectoras como la citotoxicidad. En base a ello, el medicamento, designado como **huérfano**, ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento, en perfusión intravenosa única, de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes refractario o en recaída y linfoma B primario mediastínico de células grandes, tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. Se trata de la segunda terapia génica CAR-T disponible comercialmente en España.

Su eficacia clínica ha sido contrastada en un ensayo de fase 2 (ZUMA-1), abierto y de un único brazo, que sigue en marcha a día de hoy. En el análisis a 24 meses (mediana de seguimiento de 27,1 meses), el fármaco ha inducido una tasa de respuesta objetiva del 74% en pacientes tratados, con un 54% de respuestas completas y un 20% de respuestas parciales (68%, 50% y 18%, respectivamente, en la población ITT). Dichas tasas de respuesta se acompañan de prometedores resultados de supervivencia, puesto que aún no se ha alcanzado la mediana de supervivencia global en pacientes perfundidos y no se puede determinar aún con precisión la duración de la respuesta; se ha estimado una SG del 50,5% de pacientes a los 24 meses. A falta de comparaciones directas y con las limitaciones propias de las comparaciones indirectas, un meta-análisis retrospectivo ha verificado la superioridad de los resultados de eficacia del nuevo fármaco en comparación con las escasas opciones quimioterapéuticas hasta ahora disponibles (tasa de respuesta objetiva: 26%; tasa de respuesta completa: 7%; supervivencia global: mediana de 6,3 meses) en una patología y situación clínica de pobre pronóstico que representa una laguna terapéutica.

Por otra parte, el perfil toxicológico de axicabtagén ciloleucel es muy importante, si bien se considera clínicamente manejable y aceptable dada la gravedad de la patología. Se ha descrito una elevada incidencia de eventos adversos graves (grado ≥ 3) o potencialmente mortales en el periodo posperfusión (55% de pacientes), siendo los más frecuentes la encefalopatía (31%), las infecciones (28%) y el síndrome de liberación de citocinas (11%). La toxicidad neurológica y, sobre todo, el SLC son las reacciones adversas más probablemente asociadas con el fármaco, que requerirán su manejo específico por profesionales sanitarios especialmente capacitados para el uso de estas terapias.

A pesar de que todavía no puede considerarse un tratamiento curativo (por el limitado periodo de seguimiento y número de pacientes tratados) y es conveniente esperar a nuevos datos, la elevada relevancia clínica de los resultados de eficacia posiciona a axicabtagén ciloleucel como una alternativa terapéutica muy prometedora en su indicación autorizada, en pacientes con buen estado funcional. No se dispone de una comparación fiable con la otra alternativa de terapia CAR-T anti-CD19 (tisagenlecleucel), pero parece que podría dar lugar a tasas de respuesta superiores con un perfil de seguridad al menos similar, redundando en la innovación disruptiva –en términos de mecanismo y resultados clínicos– que han supuesto estos medicamentos en el área de la onco-hematología.

- **Fernández Moriano C.** Abxicabtagén ciloleucel (Yescarta®) en linfoma difuso y linfoma primario mediastínico de células grandes B. Panorama Actual Med. 2019; 43(426): XXX-XXX

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Los **linfomas** son neoplasias hematológicas del sistema linfoide que constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades definidas por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos, que tienen su origen en los sistemas mononuclear fagocítico y linfático. Se diferencian dos grandes grupos:

- Los **linfomas de Hodgkin** consisten en una proliferación, localizada o diseminada, de células tumorales que se originan en el sistema linforreticular y que afecta principalmente los ganglios linfáticos y la médula ósea.
- Los **linfomas no-Hodgkin (LNH)**, por su parte, incluyen a todos los linfomas que no encajan dentro de la definición de linfoma de Hodgkin; por tanto, son neoplasias linfoides que pueden originarse en los linfocitos B, T y *natural killer* (NK; citotóxicas naturales).

Además, los linfomas se pueden clasificar por la célula maligna de origen: centro germinal o no centro germinal, y zona del manto o zona marginal. También es muy importante la manera en que se infiltra el ganglio; por ejemplo: el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es un linfoma de linfocitos B de tamaño grande (por su estado de maduración) que infiltra el ganglio de forma difusa y puede infiltrarlo tanto en el centro germinal como fuera del mismo (no centro germinal).

En los **LNH**, una célula linfoide inmadura, detenida en un determinado estadio madurativo, se reproduce de forma incontrolada, causando con el tiempo el aumento de tamaño del órgano en el que se producen. Dado que el tejido linfático se encuentra en todo el cuerpo, los linfomas pueden aparecer en cualquier parte del organismo y, a partir de allí, diseminarse a otros órganos y tejidos. En la mayoría de los casos empiezan con una infiltración en un ganglio linfático (formas ganglionares), pero otras veces pueden aparecer en otros órganos como el aparato digestivo, la piel, el cerebro, el bazo, el riñón u otros órganos (formas extraganglionares).

En España se registran en torno a 7.500 nuevos casos de linfoma cada año, lo que supone la 6ª (mujeres) o 7ª (varones) causa más común de cáncer. Según datos del *Instituto Nacional de Estadística*, murieron en 2016 un total de 4.910 personas, un 10,3% más que en 2008 (4.451) por tumores malignos del tejido linfático (excepto leucemias), de las que un 54% eran varones y un 46% mujeres. Según el *Instituto Nacional del Cáncer (INH)*, en 2018 los linfomas de Hodgkin constituyeron el 0,5% de todos los nuevos casos y un 0,2% de los fallecimientos por cáncer en Estados Unidos; en el caso de los linfomas no-Hodgkin, supusieron el 4,3% de los nuevos casos de cáncer y el 3,3% de los fallecimientos por esta causa. Las tasas de supervivencia a cinco años entre 2008 y 2014 son del 86,6% para el linfoma de Hodgkin y del 71,4% para los no-Hodgkin. En las últimas décadas se ha registrado un aumento en las tasas de incidencia y de mortalidad de los linfomas no Hodgkin, principalmente en países industrializados; específicamente, el aumento más acusado de las tasas de incidencia de los linfomas no-Hodgkin ha tenido lugar en España e Italia.

En global, los LNH representan el 4-5% de los nuevos casos de cáncer diagnosticados al año (con una tasa anual próxima a los 20 casos/100.000 habitantes), ocupando el quinto lugar en frecuencia. Entre los casos de LNH, los de células B representan el 80-85% y los T el 15-20%, mientras que los de NK tienen una frecuencia marginal.

La **etiopatogenia** de los LNH varía en los distintos tipos, aunque tienen en común ciertos factores de riesgo, siendo más común entre hombres, en edades avanzadas, en pacientes con enfermedades del sistema inmune (SIDA, inmunodeficiencias, receptores de trasplantes de órganos, enfermedades autoinmunes), infecciones por algunos virus (virus de la inmunodeficiencia humana, virus de Epstein-Barr) y bacterias (*Helicobacter pylori*), pacientes tratados con quimioterapia o

radioterapia o con exposición a agentes tóxicos (pesticidas) o radiación UV. Aunque de forma mucho menos frecuente que la leucemia linfoblástica aguda, es un tipo de cáncer que también puede afectar a los niños, si bien la mediana de presentación se sitúa en torno a los 50 años.

Los **signos y síntomas** de los LNH son muy variables y dependen de cada tipo específico de linfoma y de los órganos que estén afectados. Un gran porcentaje de pacientes son diagnosticados al detectarse una adenopatía. De forma característica, los pacientes sintomáticos pueden presentar fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, fatiga e infecciones de repetición. También pueden producirse manifestaciones como consecuencia del crecimiento del tamaño del bazo (molestias abdominales), de la compresión de un órgano por un tumor de gran tamaño (tos o problemas respiratorios, dolor lumbar o abdominal) o del mal funcionamiento de un órgano por su infiltración por las células cancerosas. Cuando se presentan al mismo tiempo fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso, este grupo de síntomas se denomina *síntomas B*.

Desde un punto de vista clínico, los LNH se pueden dividir en dos grandes grupos en función de su velocidad de crecimiento (Cuéllar, 2018):

- Linfomas agresivos, de crecimiento rápido o de alto grado, que tienden a crecer y extenderse rápidamente y suelen provocar síntomas graves.
- Linfomas indolentes, de crecimiento lento o de bajo grado, que tienen un comportamiento menos agresivo, con adenopatías de años de evolución y con estado general conservado, incluso aunque puedan hallarse muy extendidos (estadios III y IV).

El **linfoma difuso de células B grandes (LDCGB)** es el tipo más común de linfoma de células B, suponiendo el 30-40% de todos los casos de linfomas No Hodgkin, por delante del linfoma folicular (20-25%) —el cual puede transformarse en LDCGB después de que los pacientes reciben tratamiento para el linfoma folicular—, del linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (7-10%), el linfoma linfocítico pequeño o leucemia linfocítica crónica (6-8%), el linfoma de células del manto (5-7%), el linfoma de Burkitt (2-3%), el linfoma primario mediastínico (tímico) de células B grandes (2-4%) y otros subtipos minoritarios.

El LDCGB surge de células B maduras en diferentes etapas de su diferenciación¹, en las cuales varias mutaciones genéticas promueven cambios en la expresión génica y promueven una transformación neoplásica. Ésta puede estar relacionada con alteraciones en vías moleculares de proliferación y diferenciación de células B, por ejemplo, con la activación de oncogenes como BCL2, BCL6 y MYC o la inactivación de genes supresores de tumores como p53 e INK4, así como otros factores de transcripción importantes como OCT-1 y OCT-2.

Se trata de un LNH agresivo cuya incidencia media es de 50-60 nuevos casos por millón de habitantes y año (se han descrito tasas concretas de 7 casos/100.000 en EEUU y 3,44 casos/100.000 en la Unión Europea) y aumenta con la edad. Aunque se observa a cualquier edad, la edad mediana de los pacientes con linfomas de células grandes es de >60 años (70). La evolución de este tipo de linfoma es agresiva y su pronóstico depende mucho de la edad del paciente, su estado general, la extensión del tumor y la respuesta al tratamiento. Dentro de los LDCGB, se han descrito dos subtipos: el linfoma difuso de tipo centro germinal y el de célula B activada; este último tiene peor pronóstico.

¹ Durante su desarrollo, los linfocitos B abandonan la médula ósea y viajan a los tejidos linfoides secundarios, donde el contacto con sus respectivos antígenos promueve el desarrollo de los folículos secundarios, en cuyo centro germinal las células B se transforman en centroblastos. Éstos tienen una alta capacidad proliferativa mientras que ocurren frecuentes mutaciones somáticas de genes de la cadena variable de inmunoglobulina, lo que promueve la maduración y diferenciación en centrocitos y posteriormente en células plasmáticas o en las células B de la memoria.

Es importante mencionar que hasta el 80% de los pacientes jóvenes se pueden curar, disminuyendo esta probabilidad con el aumento de edad. Sin tratamiento, la supervivencia media en pacientes con LDCGB sin tratar es menor a un año.

Por su parte, el **linfoma primario mediastínico de células B grandes (LPMB)** en ocasiones se considera un subtipo de linfoma difuso de células grandes B (LDCGB). Constituye aproximadamente del 2% al 4% de todos los LNH, y supone alrededor del 6% de los LDCGB. La principal diferencia es que esta enfermedad afecta principalmente a adultos jóvenes (mediana de edad de 35 años), predominantemente mujeres (proporción mujer/hombre 1,7-2/1), aunque también hay casos de LPMB en niños y adolescentes. No se han identificado factores de riesgo para este tipo de linfoma.

El **tratamiento** estándar del LDCGB y del LPMB² se basa en la **asociación de quimioterapia y radioterapia** sobre áreas afectas localizadas o de gran tamaño (masa mediastínica). El esquema quimioterápico más empleado en la actualidad es el **CHOP+R** (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona, más rituximab) con una frecuencia de administración y un número de ciclos individualizado y variable; en algunos casos, se añade etopósido. La radioterapia puede ser efectiva para tratar áreas afectas localizadas. Con estas terapias, algo menos del 40% de los pacientes presentarán remisión completa de larga duración de la patología, alcanzándose cifras de supervivencia global a 5 años de, aproximadamente, el 60%.

En los casos de **LDCGB o LPMB recidivante/refractario** tras una primera línea de tratamiento, que pueden representar hasta el 60% de los casos de LNH de células B agresivo, el pronóstico es aún más desfavorable y las opciones de éxito con el tratamiento son mucho más limitadas, con menores tasas de respuesta (0-23%) y acortamiento de la supervivencia (<10 meses). El tratamiento suele consistir en **quimioterapia de rescate basada en platino: DHAP** (dexametasona, citarabina, cisplatino), **GDP** (gemcitabina, dexametasona, cisplatino), **ICE** (ifosfamida, carboplatino, etopósido) o **IVE** (ifosfamida, etopósido, epirrubicina); la adición de rituximab ha mejorado las respuestas clínicas. El **trasplante de precursores hematopoyéticos**, en este caso **TPH autólogo**, suele ser utilizado, posteriormente a tales regímenes, como elección en pacientes refractarios al tratamiento de primera línea o en recaída siempre que la enfermedad permanezca quimiosensible (algunos pacientes no responde lo suficientemente bien a la quimioterapia de rescate como para proceder al TPH autólogo). Se ha estimado que solo el 10% de pacientes refractarios/en recaída sobrevivirán a largo plazo (Friedberg, 2011).

No obstante, la mitad de los pacientes no son candidatos al trasplante autólogo por su edad (>65 años), comorbilidades importantes o rápida recaída a la quimioterapia de rescate, presentando un pobre pronóstico; las principales guías clínicas (ESMO y NCCN) sugieren que los pacientes que recaen tras un tratamiento de segunda línea no son candidatos a TPH autólogo por la escasa probabilidad de respuesta. De entre aquellos que sí reciben el trasplante, más de la mitad vuelven a sufrir una nueva recaída (si se produce antes de los 12 meses postrasplante, es un factor pronóstico especialmente negativo para la supervivencia del paciente). Ante esa situación, quedan muy pocas opciones terapéuticas, habiéndose descrito tasas de supervivencia libre de eventos a los 4 años de 46%-56% (Gisselbrecht *et al.*, 2012). Un nuevo trasplante autólogo sólo es posible en una minoría, y con resultados muy pobres de eficacia.

² La mayoría de los pacientes con LPMB responderán inicialmente al tratamiento con una disminución rápida de la masa tumoral, pero no es infrecuente la rápida progresión de la enfermedad durante los ciclos de tratamiento. Las estrategias de tratamiento de segunda línea son como las que se usan para la LDCGB, que intentan la reinducción de la remisión con agentes quimioterapéuticos no resistentes, seguida de la consolidación con TPH autólogo en las personas con una enfermedad sensible a la quimioterapia.

El único fármaco disponible en España para casos de LDCGB con múltiples recaídas o refractarios al tratamiento es la **pixantrona** (Pixuvri®), que en monoterapia en pacientes adultos proporciona un aumento de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global medianas de 2,7 meses y 2,6 meses, respectivamente, en comparación con otras quimioterapias monofármaco (Pettengell *et al.*, 2012).

En resumen, los datos de la literatura indican que bajo el paradigma de tratamiento actual, donde prácticamente todos los pacientes recibirán rituximab y una antraciclina como tratamiento de primera línea, aquellos que son refractarios a cualquier línea de tratamiento, no son candidatos al trasplante posrecaída o bien recaen en un breve periodo de tiempo postrasplante tienen tasas de supervivencia uniformemente bajas y no tienen opciones curativas (EMA, 2018).

Así pues, los casos de recaída o refractariedad de pacientes con LDCGB o LPMB que han sido sometidos a dos o más líneas de tratamiento (y no son candidatos a TPH autólogo) representan una necesidad médica no cubierta: no se dispone de ningún tratamiento estándar y la calidad de vida de los pacientes suele ser pobre. En tales casos, hasta este mismo año, si no se recurría a un tratamiento experimental, solo se podía hacer tratamiento paliativo. Parece que esa laguna terapéutica podría ser cubierta por las novedosas terapias de células con receptores antigénicos quiméricos (CAR-T). Hace unos meses se ha comercializado en España la primera de ellas, el **tisagenlecleucel** (Kymriah®), con resultados muy prometedores en LDCGB (Fernández-Moriano, 2019). Aún no se conoce el periodo de duración de la respuesta que inducen estos fármacos, por lo que aún se debe esclarecer si representan una cura (¿definitiva?) para esta patología.

ACCIÓN Y MECANISMO

Axicabtagén ciloleucel es una inmunoterapia consistente en células T CD3+ autólogas modificadas genéticamente *ex vivo* mediante el empleo de un vector lentiviral para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) anti-CD19. Dichas células T se unirán a las células B cancerosas que expresen CD19, provocando en último término su apoptosis o necrosis. El medicamento ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) refractario o en recaída y linfoma B primario mediastínico de células grandes (LBPM), después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Así pues, este medicamento de terapia génica³ autóloga antineoplásica implica la reprogramación de las células T del paciente con un transgén que codifica un receptor antigénico quimérico que les permite identificar y eliminar las células que expresan CD19. Se ha descrito que, una vez que los linfocitos T reprogramados se unen a sus dianas, la proteína quimérica transmite (a través de sus dominios coestimuladores) las señales intracelulares necesarias para desencadenar cascadas de señalización, que dan lugar a la activación, proliferación, secreción de citocinas y quimiocinas inflamatorias de las células T y adquisición de funciones efectoras como la citotoxicidad. Esta secuencia de acontecimientos provoca la apoptosis y necrosis de las células diana CD19+.

El antígeno CD19 humano es una glucoproteína de 95 kD que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Se trata de una proteína transmembrana tipo I que está presente en la

³ A grandes rasgos, el procedimiento de uso de axicabtagén ciloleucel se establece en 3 etapas: 1) extracción de la sangre del paciente y obtención de las células T mediante leucoaféresis; 2) manipulación celular mediante transducción del vector viral y posterior expansión clonal; y 3) perfusión del medicamento al paciente.

membrana de linfocitos B, tanto normales como neoplásicos, desde etapas tempranas de su desarrollo a células plasmáticas; también se expresa en células dendríticas foliculares pero no en células madre plasmáticas pluripotenciales. CD19 tiene un rol crítico en la modulación de la señalización intrínseca de células B como el componente dominante de un complejo multimolecular que forma en la superficie de las células B maduras junto CD21 (receptor del complemento), CD81 (proteína de membrana tetraspanina) y CD225.

La elección de CD19 como diana de la inmunoterapia se basa en sus características específicas y, específicamente, en su expresión uniformemente distribuida (en células B de leucemias/linfomas y células B normales pero no en otros tejidos), y la aceptable toxicidad que supone la aplasia de células B, que puede manejarse clínicamente con administración parenteral de inmunoglobulinas (Vairy *et al.*, 2018). Se estima que la recuperación de los pacientes a la aplasia de células B generada con el tratamiento se inicia al mes 9 tras la perfusión, manteniéndose esa tendencia de recuperación con el tiempo y, al menos, hasta el mes 24.

En el desarrollo clínico del medicamento, se ha demostrado que la elevación de los niveles sanguíneos de citocinas y quimiocinas –tales como interleucina (IL)-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ e IL2R α – es máxima en los primeros 14 días posteriores a la perfusión, volviendo al valor basal a los 28 días. Los análisis enfocados a hallar una relación entre la concentración de citocinas y la incidencia de eventos de seguridad demostraron que niveles elevados de IL-15 y de IL-6 se asocian con reacciones adversas neurológicas y síndrome de liberación de citocinas graves (AEMPS, 2018).

Si bien hay grandes limitaciones en la extrapolación de conclusiones a humanos, en estudios en modelos animales de linfoma (ratón singénico) se ha demostrado una limitada supervivencia las células T CAR específicas anti-CD19 murino, que podían ser halladas a partir del día 8 en el bazo, pero no más allá del día 63 posinfusión; sin embargo, el efecto anti-linfoma y la aplasia de células B se prolongaban hasta al menos 209 días en estos animales, por lo que los autores sugirieron que las células T CAR podían persistir en tejidos como la médula ósea a pesar de ser indetectables (Kochenderfer *et al.*, 2010).

La investigación clínica en seres humanos ha demostrado que los niveles de células T CAR anti-CD19 declinaron tras el día 28 posinfusión, cayendo hasta niveles indetectables tras 3 meses. Además, el número de células T CAR en sangre se ha asociado en parte con la respuesta objetiva al tratamiento, detectándose que los pacientes que presentaron respuesta tenían mayores niveles que los no-respondedores (la mediana de AUC fue 5 veces superior respecto a no-respondedores y la mediana de la C_{máx} fue aproximadamente 4 veces mayor); no se ha establecido ninguna relación con la persistencia de axicabtagén ciloleucel y la duración de la respuesta a largo plazo. Mayores niveles de C_{máx} de las células T CAR anti-CD19 se asociaron con la aparición de eventos neurológicos.

ASPECTOS CELULARES Y MOLECULARES

El **receptor de antígeno quimérico (CAR)** que expresan los linfocitos T genéticamente modificados en axicabtagén ciloleucel está formado por un fragmento variable de cadena simple derivado de anticuerpo (anti-CD19scFv o FMC63) –dominio extracelular que reconocerá al CD19 y es responsable de dirigir la respuesta hacia las células que lo expresen–, que se une, mediante una región bisagra y un dominio transmembrana, al dominio proteico CD28, situado ya a nivel intracelular citoplasmático y que estabiliza el receptor. Éste está unido a su vez al segundo y último

dominio citoplasmático CD3 ζ (zeta), que suele estar presente de forma natural en los linfocitos T (Figura 1).

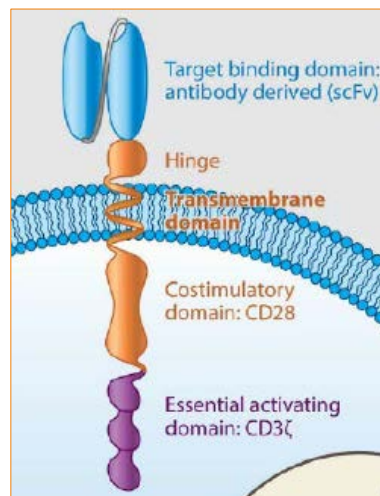


Figura 1. Estructura del receptor de antígeno quimérico que portan las células T de axicabtagén ciloleucel. Tomada del EPAR (EMA, 2018).

El vector encargado de portar el transgén que codifica para el citado CAR e introducirlo en el genoma de las células T extraídas al paciente es un vector retroviral no autoinactivador basado en un virus de células madre murinas pseudotipado con la cubierta del virus de la leucemia Gibbon ape. Un dominio de repetición terminal larga (5' LTR) es la región que actúa como promotor de la expresión del trasgén, controlando o dirigiendo la expresión del CAR anti-CD19, la cual contiene también un péptido receptor de la señal del factor humano estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Así pues, la transferencia genética en las células T se produce mediante transducción retroviral.

Es importante señalar que, según se ha descrito para el anterior fármaco CAR-T anti-CD19 – tisagenlecleucel– (Fernández-Moriano, 2019), el componente CD3 ζ es crítico para la transducción de la señal e iniciar la activación de la célula T y la actividad antitumoral (a través de un inmunorreceptor intracelular con un motivo de activación basado en tirosina). Los receptores quiméricos CAR que portan los dominios de señalización CD3 ζ son suficientes para desencadenar la activación y proliferación de las células T, pero no para impulsar la expansión *in vivo* y la persistencia de las células T modificadas. Por tanto, la adición del dominio coestimulador citoplasmático CD28 mejora la activación, expansión y persistencia de las células T en comparación con los linfocitos que expresan receptores equivalentes que carecen de él.

Abxicabtagén ciloleucel se presenta en dispersión en una suspensión translúcida u opaca y de color blanquecino a rojo, lista para su infusión intravenosa. Es un producto indicado únicamente para uso autólogo, y la concentración de células CAR+ por cada bolsa de 68 ml se adapta a una dosis objetivo de aproximadamente 2×10^6 células viables por cada kg de peso corporal del paciente (intervalo: 1×10^6 - 2×10^6 células/kg; máximo 2×10^8 células/kg). Los análisis inmunofenotípicos sugieren que el medicamento final presenta tanto células T CD4+ como CD8+. Además de las células T, también pueden estar presentes en el medicamento pequeños porcentajes de células *Natural Killer* (NK) o con fenotipo característico de células T NK (EMA, 2018).

La eficacia y seguridad de axicabtagén ciloleucel han sido evaluadas en sus indicaciones y dosis autorizadas en el **ensayo clínico** principal de fase 2 **ZUMA-1**, multicéntrico (desarrollado en 23 centros de EEUU y 1 de Israel), abierto y de un solo brazo que está aún en marcha y que, hasta el punto de corte de agosto de 2018, había enrolado a un total de 111 pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo de células B (población por intención de tratar o *ITT*). La eficacia se investigó en los 101 pacientes de la fase 2 del estudio que recibieron finalmente la infusión intravenosa del fármaco⁴ (población por intención de tratar modificada o *ITTm*), los cuales se clasificaron, según confirmación histológica y en base a la clasificación de la OMS, en 77 pacientes con LDCGB (bien LDCGB sin otra especificación, otros subtipos de LDCGB o bien linfoma B de célula de alto grado) que conformaban la *cohorte 1*, y 8 pacientes con LBPM y 16 pacientes con LDCGB derivado de linfoma folicular que formaban la *cohorte 2*.

Entre los criterios de inclusión del estudio, se pueden destacar los siguientes: edad >18 años, índice ECOG de 0-1, funcionalidad hepática, renal, pulmonar y cardíaca adecuadas, enfermedad refractaria tras una primera línea de tratamiento o sin respuesta a una segunda –o sucesiva– línea de tratamiento o progresión de la enfermedad antes de 12 meses tras un TPH⁵ autólogo, un tratamiento previo con anticuerpos anti-CD20 (rituximab) y un tratamiento con antraciclinas. Sin embargo, se excluyeron pacientes que habían sido tratados previamente con cualquier tipo de células T modificadas, historial de TPH alogénico en cualquier momento o TPH autólogo en las 6 semanas previas a la infusión, pacientes con afectación por el linfoma u otros trastornos bien del sistema nervioso central (crisis convulsivas, demencia, isquemia cerebrovascular) o bien del sistema cardiovascular (historial de enfermedad isquémica), o inmunodeficiencia primaria.

En base a ello, las principales características demográficas y de la patología de los pacientes incluidos (casi idénticas en ITT y mITT) fueron: una mediana de edad de 58 años (23-76), con un 24% de pacientes >65 años, una mayoría de hombres (69%) y de raza blanca (86%), índice ECOG de 1 (58%), enfermedad en estadio III/IV (85%), una mediana de tratamientos previos de 3 (1-10), un 76% de pacientes con refractariedad a 2 o más líneas de tratamiento y un 21% de pacientes en recaída en el año posterior al TPH autólogo.

El tratamiento experimental se administró en forma de perfusión única con una dosis objetivo de 2×10^6 células/kg tras un régimen intravenoso de quimioterapia linfodepletiva (500 mg/m² de ciclofosfamida más 30 mg/m² de fludarabina) los días 5, 4 y 3 antes de la perfusión. La mediana del tiempo entre la leucoaféresis y la infusión del fármaco fue de 23 días (15-72) y no se permitió el empleo de quimioterapia puente entre leucoaféresis y linfodepleción. La desviación del protocolo del estudio –modificado hasta 5 veces por la complejidad del tratamiento– más frecuente (11/17) fue la ausencia de evaluación del tumor por PET-CT en los 28 días previos a la quimioterapia de acondicionamiento.

Si bien se han publicado los resultados de un análisis primario de los datos a los 12 meses (Neelapu *et al.*, 2017), que son los recogidos en el EPAR y los conducentes a la autorización del fármaco (EMA, 2018), los principales resultados de eficacia resumidos en la siguiente tabla (**Tabla 1**)

⁴ Hubo 10 pacientes que no pudieron recibir el tratamiento con las células T CAR experimentales: 9 por progresión de la enfermedad o reacciones adversas graves tras la leucoaféresis o quimioterapia, o debido a enfermedad indetectable, y un único paciente no recibió la infusión del medicamento por problemas en el proceso de su fabricación.

⁵ Por lo general, los pacientes que fueron refractarios a la quimioterapia de primera línea o que, habiendo tenido respuesta inicialmente, sufrieron una recaída después de dos o más líneas de tratamiento sistémico no se consideraron aptos para el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

se refieren a los datos más actualizados, tras el análisis a 24 meses y la revisión por un comité independiente (Locke *et al.*, 2019), por considerarse éste un análisis más preciso que el realizado por los investigadores. La mediana de seguimiento del estudio es de 27,1 meses, sigue actualmente en curso y se prevé que finalice en 2034.

TABLA 1. Resultados provisionales del ensayo ZUMA-1 (fase 2). Análisis a 24 meses.

	Pacientes tratados (mITT)	Total de pacientes sometidos a leucoaféresis (ITT)
Número de pacientes	101	111
Variable primaria		
Tasa de respuesta objetiva (%)	74% (IC _{95%} 65-82)	68% (IC _{95%} 58-76)
- Respuesta completa	54%	50%
- Respuesta parcial	20%	18%
Variables secundarias		
Duración de la respuesta (meses, mediana)	No alcanzada (0,4-29,5)	No alcanzada (0,4-29,5)
- En pacientes con RC	No alcanzada (0,4-29,5)	No alcanzada (0,4-29,5)
Supervivencia global (mediana, meses)	No alcanzada (12,8-NA)	17,4 (11,6-NA)
- SG a los 6 meses (%)	79,2 (69,9-85,9)	81,1 (72,5-87,2)
- SG a los 9 meses (%)	69,3 (59,3-77,3)	69,4 (59,9-77,0)
- SG a los 12 meses (%)	60,4 (50,2-69,2)	59,5 (49,7-67,9)
- SG a los 24 meses (%)	50,5 (40,4-59,7)	47,7 (38,2-56,7)

NA: no alcanzado.

Adicionalmente, en la evaluación por el investigador, la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) se situó en 5,9 meses (IC_{95%} 3,3-15). En estudios *post-hoc*, la proporción estimada de pacientes con SLP a los 24 meses entre aquellos pacientes con respuesta completa a los 3 meses fue del 72,0% (IC_{95%} 56,0-83,0), del 75% (IC_{95%} 31,5-93,1) entre aquellos con respuesta parcial a los 3 meses y del 22,2% (IC_{95%} 3,4-51,3) entre aquellos con enfermedad estable (o ausencia de respuesta) a los 3 meses.

Estos hallazgos no vienen sino a confirmar los resultados obtenidos en el análisis a los 12 meses para la población de pacientes tratados con abxicabtagén ciloleucel (ITTm), similares a los de la población ITT. En ese punto temporal, la TRO fue del 72% (con un 51% de tasa de RC) según la evaluación por el comité independiente, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1 mes (0,8-6,3) y la duración de esta respuesta fue mayor en pacientes que alcanzaron una RC respecto a los que tuvieron RP. En los subgrupos según tipo de enfermedad, la TRO en pacientes con LBPM y el LDCGB derivado de linfoma folicular fueron del 88% en ambos casos, con tasas de RC del 75% y del 56%, respectivamente.

Ambos análisis (a 12 y 24 meses) demuestra que la tasa de respuesta fue consistente entre los distintos subgrupos evaluados, siendo la eficacia del fármaco independiente de factores como la edad (<65 vs. ≥65 años), el tipo de LNH, o el nivel de refractariedad (a una primera o siguiente línea de tratamiento o recaída en los 12 meses tras TPH autólogo). Un alto porcentaje de los pacientes (85%) con enfermedad avanzada –en estadios III/IV– mostró valores más bajos de TRO (69%) que los pacientes en estadios I/II (TRO de 93%), aunque sin cambios en la tasa de RC (45% en ambos casos).

Por otra parte, se debe mencionar que en la fase 1 de ZUMA-1, 7 pacientes fueron también tratados con axicabtagén ciloleucel, de entre los cuales 5 pacientes alcanzaron respuesta (TRO de

71%), siendo 4 de ellas respuestas completas (tasa RC de 57%). En el análisis a los 12 meses, 3 pacientes continuaban en RC tras 24 meses desde la perfusión, y en el análisis de seguimiento a los 24 meses, estos 3 pacientes continuaban en RC de 30 a 35 meses después de la perfusión.

En relación a la **seguridad clínica** del fármaco, los datos derivan de los 108 pacientes perfundidos en las fases 1 y 2 del estudio ZUMA-1 (mediana de seguimiento: 27,4 meses). Todos los pacientes sufrieron algún evento adverso desde el inicio de la quimioterapia de acondicionamiento y hasta 30 días tras la perfusión del medicamento. Las reacciones adversas más importantes y notificadas con mayor frecuencia fueron el síndrome de liberación de citocinas (SLC; 93%), encefalopatía (58%), infecciones (39%) y neutropenia febril (35%).

Del conjunto de pacientes, 59 de ellos (55%) experimentaron algún evento adverso grave. Las reacciones adversas de grado ≥ 3 notificadas de forma más frecuente fueron encefalopatía (31%), infecciones por patógenos inespecíficos (19%), SLC (11%), infección bacteriana (9%), confusión (9%), afasia (7%), infección vírica (6 %), delirio (6 %), hipotensión (6 %), hipertensión (6 %) y pirexia (5%). Las citopenias graves también fueron muy frecuentes, aconteciendo neutropenia, anemia y trombocitopenia de grado ≥ 3 en el 31%, 27% y 17% de los pacientes. Prácticamente todos los eventos adversos fueron transitorios o reversibles y manejables clínicamente. No obstante, por la gravedad de la situación clínica, 61 de los 108 pacientes tuvieron progresión de la enfermedad o murieron (44) durante el estudio.

Por último, 3 pacientes fueron positivos para anticuerpos anti-FMC63 (la región del CAR que reconoce el antígeno CD19), si bien el impacto sobre la eficacia y seguridad clínicas del fármaco no pudo discernirse. No se han detectado diferencias significativas en el perfil de seguridad 2 años después de la infusión en comparación con el descrito en el análisis tras 12 meses.

ASPECTOS INNOVADORES

El **axicabtagén ciloleucel** es un novedoso fármaco de inmunoterapia consistente en células T CD3+ autólogas modificadas genéticamente *ex vivo* para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) anti-CD19. Tras la unión de los linfocitos T reprogramados a las células que expresan CD19 –células del linaje B desde etapas tempranas de su desarrollo a células plasmáticas, tanto malignas como normales–, la proteína quimérica transmite las señales intracelulares necesarias que dan lugar a la activación, proliferación, secreción de citocinas y quimiocinas inflamatorias de las células T y adquisición de funciones efectoras como la citotoxicidad. En base a ello, el medicamento, designado como **huérfano**, ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento, en perfusión intravenosa única, de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes refractario o en recaída y linfoma B primario mediastínico de células grandes, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

La eficacia clínica de axicabtagén ciloleucel ha sido contrastada en su indicación y dosis autorizadas en un ensayo de fase 2 (ZUMA-1), abierto y de un único brazo (diseño no comparativo), que está aún en marcha. En el análisis a 24 meses, con una mediana de seguimiento de 27,1 meses, el fármaco ha inducido una tasa de respuesta objetiva del 74% en pacientes tratados (68% si se incluyen pacientes no tratados), con un 54% de los pacientes en respuesta completa y un 20% en respuesta parcial (50% y 18%, respectivamente, en la población ITT); estos resultados están refrendados por los similares hallazgos de la fase 1 del estudio (TRO de 71% y RC de 57%). El impacto

de la eficacia clínica del fármaco se ve reflejado en los prometedores resultados de supervivencia: todavía no se ha alcanzado la mediana de supervivencia global en pacientes perfundidos y asciende a 17,4 meses en el global de la población ITT (sin conocerse el límite superior del intervalo); a día de hoy no se puede determinar con precisión la duración de la respuesta. Se ha estimado una SG del 50,5% de pacientes a los 24 meses.

Al tratarse de un estudio de un solo brazo, las variables como la SG y la SLP podrían verse condicionadas por diversos factores, por lo cual la selección de la TRO como variable primaria (y su duración) se considera adecuada a fin de establecer el efecto del fármaco. No obstante, la falta de comparador activo dificulta la evaluación del impacto real de axicabtagén ciloleucel en el tratamiento de LDCGB y LBPM.

Para poder interpretar los resultados de eficacia del estudio ZUMA-1 en el contexto histórico, hay que aludir a un meta-análisis retrospectivo (SCHOLAR-1) que ha combinado los datos – procedentes de 2 estudios randomizados de fase 3 y dos bases de datos observacionales– relativos a 636 pacientes con LDCGB refractarios a la última línea de tratamiento o con recaída en los 12 meses post-TPH autólogo. La quimioterapia estándar hasta ahora disponible aporta unas tasas de TRO del 26% (IC_{95%} 21-31) y de RC del 7% (IC_{95%} 3-15), con una mediana de supervivencia global de 6,3 meses (Crump *et al.*, 2017). Estos datos aportan una visión global de la relevancia clínica y la superioridad de axicabtagén ciloleucel sobre las opciones terapéuticas hasta ahora disponibles.

En cuanto a la seguridad, su perfil toxicológico es muy importante, aunque se considera clínicamente manejable y aceptable dada la gravedad de la patología. Se asocia con una elevada incidencia (55% de pacientes) de eventos adversos graves (grado ≥ 3) o potencialmente mortales en el periodo posperfusión, siendo los más frecuentes (>10%) la encefalopatía (31%), las infecciones (28%) y el síndrome de liberación de citocinas (11%). Se ha postulado que el SLC y la toxicidad neurológica son aquellas reacciones adversas más notorias y probablemente asociadas con el fármaco, mientras que las citopenias –y las subsecuentes infecciones– se relacionan en mayor medida con la quimioterapia de acondicionamiento u otros tratamientos previos.

Muchas de las reacciones adversas descritas (por ejemplo, pirexia, taquicardia, escalofríos, cambios electrolíticos, cefalea, etc.) son debidas al SLC –que se asoció incluso con 2 muertes en el ensayo clínico–, principalmente en las dos primeras semanas posinfusión. Por ello, se ha determinado la necesidad de que los hospitales donde se administren las terapias CAR-T deben disponer de tocilizumab para su rápido tratamiento. A fin de minimizar los riesgos derivados del empleo de estas novedosas terapias génicas, el Ministerio ha publicado un *Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud* (MSSSI, 2018), que define una serie de requisitos y medidas para atenuar y manejar la toxicidad clínica por parte de profesionales sanitarios especialmente entrenados en centros capacitados.

De manera interesante, se debe mencionar que en el congreso de la *American Society of Hematology* dos grupos de investigación independientes han comunicado sus datos en práctica clínica de vida real con axicabtagén ciloleucel (Jacobson *et al.*, 2018; Nastoupil *et al.*, 2018), demostrándose en ambas publicaciones que se reproducen los datos de eficacia y toxicidad del ensayo clínico aquí comentadas.

Por otro lado, hace muy pocos meses, se comercializó en España tisagenlecleucel (Kymriah®), el primer fármaco a base de linfocitos T CAR anti-CD19, también indicado en el tratamiento de LDCGB en recaída o refractario tras ≥ 2 líneas de tratamiento. Una comparación entre los resultados

de ambos fármacos (**Tabla 2**) puede facilitar la comprensión de su posicionamiento, aunque con grandes limitaciones y sesgos por las diferentes poblaciones de pacientes incluidas en los ensayos clínicos⁶ que impiden conclusiones sólidas (AEMPS, 2019). Parece que el perfil de seguridad de ambos fármacos es similar, aunque ligeramente más benigno para axicabtagén ciloleucel, como se refleja en el número de pacientes con eventos adversos graves (55% vs. 64,9%).

TABLA 2. Principales resultados de eficacia y seguridad de los estudios C2201 (tisagenlecleucel) y ZUMA-1 (acicabtagén ciloleucel) en pacientes perfundidos (ITm) con LDCGB en recaída/refractoriedad.

	Tisagenlecleucel	Axicabtagén ciloleucel
Periodo de seguimiento	14 meses	12 meses
Edad mediana (años)	56 (22-76)	58 (23-76)
Líneas de tratamiento (mediana)	2,5 (1-6)	3 (1-10)
TPH autólogo previo	48%	21%
Tasa global de respuesta (%)	52%	72%
- Respuesta completa	40%	51%
Duración de la respuesta a los 6 meses	68%	-
Supervivencia global a 6 meses	62%	79,2%
Supervivencia global a 12 meses	49%	60,4%
Seguridad clínica (% pacientes)		
- Eventos adversos	84%	100%
- Eventos adversos graves	64%	55%
- Síndrome de liberación de citocinas	58%	93%

En definitiva, los resultados de eficacia de axicabtagén ciloleucel parecen clínicamente muy relevantes –tasas de respuesta superiores a los controles históricos (aunque las comparaciones indirectas tienen muchas limitaciones)– en una indicación que representa una necesidad médica no cubierta, con pronóstico grave y pobres resultados para las terapias existentes (no curativas), especialmente en pacientes no candidatos a TPH autólogo o quienes recaen tras el mismo. En este momento no puede considerarse un tratamiento curativo, a expensas de datos más maduros para comprobar si se confirma el beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. Al tratarse de un estudio en curso, del que se conocen datos para un número de pacientes y periodo de seguimiento limitados, resulta necesario esperar a conocer nuevos resultados para analizar su impacto real en la práctica clínica.

A falta de conocer las consideraciones del IPT de la AEMPS, axicabtagén ciloleucel representa la segunda terapia génica CAR-T disponible comercialmente en España, y redonda en la innovación disruptiva en términos mecanísticos, de concepto y de resultados clínicos que éstas han abierto en la onco-hematología. Sin tener en cuenta criterios económicos, puede posicionarse como una

⁶ El ensayo clínico de tisagenlecleucel en LDCGB incluyó pacientes que al menos habían recibido 2 o más líneas de tratamiento sistémico previo y habían fracasado postrasplante o no eran elegibles, se permitió el uso de quimioterapia puente y no se incluyeron pacientes con LBPM. En el ensayo de axicabtagén ciloleucel se incluyeron pacientes sin respuesta tras una primera línea de tratamiento o posteriores, o refractarios a trasplante, no se permitió el uso de terapia puente y sí se incluyeron pacientes con LBPM. El tiempo de manipulación/procesamiento del producto y, en consecuencia, el número de pacientes no tratados con axicabtagén ciloleucel fue menor en comparación con el ensayo de tisagenlecleucel (aproximadamente el 9% vs. 30% de pacientes).

prometedora alternativa terapéutica –de elección sobre regímenes quimioterapéuticos– en su indicación aprobada en pacientes con buen estado funcional que no dispongan de otras alternativas farmacológicas adecuadas; no se dispone de una comparación fiable de la eficacia con la otra nueva alternativa de terapia génica autorizada (tisagenlecleucel), aunque previsiblemente axicabtagén ciloleucel podría dar lugar a tasas de respuesta superiores.

VALORACIÓN

AXICABTAGÉN CILOLEUCEL

▼ Yescarta® (Kite Pharma)

Grupo Terapéutico (ATC): L01XX. OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) refractario o en recaída y linfoma B primario mediastínico de células grandes (LBPM), después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

INNOVACIÓN IMPORTANTE ().** Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Tisagenlecleucel	Kymriah	Novartis	2018

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica Yescarta® (axicabtagén ciloleucel). 2018. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181299001/FT_1181299001.pdf
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de tisagenlecleucel (Kymriah®) en el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria, en recaída post-trasplante, o en segunda recaída o posterior; y de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico). IPT, 7/2019. V1. Publicación a 25 de febrero de 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf
- **Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al.** Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017; 130(16): 1800-08. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Linfomas. Panorama Actual Med 2018; 42(414): 511-531.
- **European Medicines Agency (EMA).** Yescarta®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMEA/H/C/004480/0000. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf
- **Fernández-Moriano C.** Tisagenlecleucel (Kymriah®) en leucemia linfoblástica aguda de células B y linfoma difuso de células grandes B. Panorama Actual Med. 2019; 43(422): 339-51.
- **Friedberg JW.** Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011: 498-505. DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.498.
- **Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al.** Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. J Clin Oncol. 2012; 30(36): 4462-9. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.9416.
- **Jacobson CA, Hunter B, Armand P, et al.** Aggressive lymphoma (diffuse large B-cell and other aggressive B-cell Non-Hodgkin lymphomas)—results from retrospective/observational studies: outcomes with CD19 CAR T therapy and checkpoint blockade in the real-world setting. In: Proceedings from the American Society of Hematology; 2018; San Diego, CA. Abstract 92.
- **Kochenderfer JN, Yu Z, Frasher D, Restifo NP, Rosenberg SA.** Adoptive transfer of syngeneic T cells transduced with a chimeric antigen receptor that recognizes murine CD19 can eradicate lymphoma and normal B cells. Blood. 2010; 116(19): 3875-86. DOI: 10.1182/blood-2010-01-265041.
- **Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al.** Long-term safety and activity of axicabtagén ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2019; 20(1): 31-42. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
- **Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSSSI).** Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: medicamentos CAR. Noviembre de 2018. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf

- **Nastoupil L, Jain MD, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, Dahiya S, et al.** Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Real World Experience. *Blood*. 2018; 132(Suppl 1): 91.
- **Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al.** Axicabtagéne Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017; 377(26): 2531-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447.
- **Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, et al.** Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 696-706.
- **Roberts ZJ, Better M, Bot A, Roberts MR, Ribas A.** Axicabtagéne ciloleucel, a first-in-class CAR T cell therapy for aggressive NHL. *Leuk Lymphoma*. 2018; 59(8): 1785-96. DOI: 10.1080/10428194.2017.1387905.
- **Vairy S, Garcia JL, Teira P, Bittencourt H.** CTLo19 (tisagenlecleucel): CAR-T therapy for relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Drug Des Devel Ther*. 2018; 12: 3885-98. DOI: 10.2147/DDDT.S138765.