



Protocolo clínico del uso de axicabtagén ciloleucel en el tratamiento de pacientes con linfoma B difuso de células grandes y linfoma B de alto grado refractario o en recaída en los 12 meses después de haber completado inmunoterapia de primera línea en el Sistema Nacional de Salud

25 de marzo de 2024

*Desarrollado por el grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR del "Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR"
Remitido a la Comisión Permanente de Farmacia*



Componentes del grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR del “Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR”

(ordenados alfabéticamente por primer apellido):

Antonia Agustí Escasany	Especialista en Farmacología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Gonzalo Calvo Rojas	Especialista en Farmacología Clínica. Representante de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Hospital Clínic Barcelona
Rafael F. Duarte Palomino	Especialista en Hematología. Representante del Comité de Expertos de Trasplantes de Progenitores Hematopoyéticos de la Organización Nacional de Trasplantes. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
Dolores Hernández Maraver	Especialista en Hematología. Representante de la Organización Nacional de Trasplantes
Inmaculada Concepción Herrera Arroyo.	Especialista en Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba
Manuel Juan Otero	Especialista en Inmunología. Representante de la Sociedad Española de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona
Mi Kwon Kim	Especialista en Hematología. Hospital Gregorio Marañón, Madrid
Armando López Guillermo	Especialista en Hematología. Hospital Clínic Barcelona
Javier López Jiménez	Especialista en Hematología. Hospital Ramón y Cajal, Madrid
Ana Lozano Blázquez	Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Central de Asturias
Alejandro Martín García-Sancho	Especialista en Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca
Adrián Mosquera Orgeira	Especialista en Hematología. Complejo Universitario de Santiago
José Antonio Pérez Simón	Especialista en Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla
José Luis Poveda Andrés	Especialista en Farmacia Hospitalaria. Representante de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Hospital La Fe, Valencia
Mariano Provencio Pulla	Especialista en Oncología Médica. Representante de la Sociedad Española de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
Joaquín Sáez Peñataro	Especialista en Farmacología Clínica. Hospital Clínic Barcelona
Antonia Sampol Mayol	Especialista en Hematología. Hospital Universitari Son Espases, Palma
Fermín Sánchez-Guijo Martín	Especialista en Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca
Carlos Solano Vercet	Especialista en Hematología. Representante del Comité de Expertos de Trasplantes de Progenitores Hematopoyéticos de la Organización Nacional de Trasplantes. Hospital Clínico Universitario de Valencia
Joan Vinent Genestar	Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

Coordinado por la Subdirección General de Farmacia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.



Índice

1. Introducción.....	4
2. Objetivo de tratamiento	5
3. Criterios de selección de pacientes	5
4. Consideraciones generales para el tratamiento con axicabtagén ciloleucel.....	5
5. Evaluación y seguimiento	7
6. Seguridad	9
7. Bibliografía.....	9



1. Introducción

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas linfoproliferativas con diferentes modelos de comportamiento y respuestas terapéuticas, la mayoría derivadas de linfocitos B y T y de sus precursores¹. Su incidencia anual se sitúa en torno a 30 casos por cada 100.000 habitantes². En la mayoría de los casos, no existe una causa conocida e identificable, si bien se han identificado algunos factores de riesgo, tales como la inmunosupresión crónica, la exposición a radiación o a ciertos químicos o la infección por VIH, entre otros.

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) constituye el tipo más frecuente, representando alrededor del 25-35% de los LNH en los países desarrollados¹. Su incidencia aumenta progresivamente con la edad, siendo la edad mediana superior a los 60 años. Se define como una neoplasia linfoide de fenotipo B compuesta por células de tamaño mediano a grande (es decir, el núcleo de una única célula neoplásica es al menos dos veces el de un linfocito normal o mayor que el núcleo de un macrófago) que infiltran de forma difusa el tejido. Este tipo de linfoma puede ocurrir en localizaciones ganglionares o extraganglionares^{3,4}.

Existe un subgrupo de casos de LBDCG, clasificados como linfomas B de alto grado (LBAG) que muestran reordenamientos (translocaciones) concurrentes de MYC y BCL2, MYC y BCL6 o MYC, BCL2 y BCL6 (doble hit/triple hit [DH/ TH]) y suponen del 3 al 14% de los casos de LBDCG. Asimismo, más del 30% de los casos con diagnóstico morfológico de LBAG con rasgos intermedios entre linfoma de Burkitt y linfoma difuso de célula grande, muestran esta misma combinación de eventos moleculares. Este tipo de linfomas suelen presentarse en estadios avanzados, con índice pronóstico internacional (IPI) y lactato deshidrogenasa (LDH) altos, frecuente afectación de médula ósea y sistema nervioso central (SNC), y un pronóstico adverso^{3,5-7}.

El tratamiento estándar consiste en una combinación de rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) seguida o no de radioterapia; algunas veces se añade etopósido a este régimen. Una gran parte de los pacientes responde inicialmente al tratamiento, consiguiendo tasas de respuestas globales del 83,8% y 74% de respuestas completas⁸. El tratamiento de segunda línea con finalidad curativa para pacientes con LBDCG en recaída o refractario (R/R) es la quimioterapia a altas dosis con posterior trasplante autólogo de células madre (TASPE) si la enfermedad responde a la inmunquimioterapia de rescate⁹⁻¹¹. Ciertas características de la enfermedad, como la refractariedad al tratamiento de primera línea, un IPI en segunda línea ajustado por edad alto, o alteraciones genéticas doble o triple hit limitan la probabilidad de respuesta^{12,13}.

Los pacientes cuya enfermedad no responde a la quimioterapia de rescate y aquéllos que no se consideran candidatos para quimioterapia de dosis alta con trasplante autólogo de células madre tienen malos resultados^{12,14,15}. Las tasas de respuesta publicadas para la quimioterapia de segunda línea en pacientes con enfermedad refractaria o con recaída temprana oscilan entre el 14 % y el 55 %. Para los pacientes que no responden a la quimioterapia de rescate, se notificó una mediana de supervivencia global (SG) de 4,4 meses en un estudio¹⁴.

Axicabtagén ciloleucel es una inmunoterapia de células T autólogas modificadas genéticamente dirigidas contra CD19 que ha sido autorizado para el tratamiento del LBDCG y el LBAG que recaen dentro de los 12 meses posteriores a la finalización de la inmunquimioterapia de primera línea o son refractarios a ella^{16,18-21}.

Este medicamento se ha de administrar en los centros designados para la administración de CAR-T en el Sistema Nacional de Salud (SNS), por Resolución del Secretario General de Sanidad.^a

^a La red de centros designados para el uso de medicamentos CAR-T en el SNS se encuentra publicada en la página web del Ministerio de Sanidad, accesible a través del siguiente enlace: <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/home.htm>



Con el fin de garantizar la utilización equitativa, segura y eficiente del fármaco en el SNS, así como para poder realizar seguimiento de los pacientes y una evaluación a largo plazo del resultado del tratamiento en la práctica real, es necesario establecer un protocolo farmacoclínico y un registro de monitorización farmacoterapéutica.

La recogida de información en el registro y el análisis de los resultados permitirán responder a las incertidumbres existentes después de los ensayos clínicos. Ambos se enmarcan en las acciones contempladas en el Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS¹⁷.

2. Objetivo de tratamiento

Mejorar la supervivencia global a largo plazo debida al tratamiento con este medicamento.

3. Criterios de selección de pacientes^{16,18-21}

Se consideran pacientes candidatos a iniciar el tratamiento aquéllos que cumplan con todos los siguientes criterios:

- Edad ≥ 18 años
- Diagnóstico histológico confirmado de LBDCG o LBAG
- Enfermedad refractaria o en recaída en los 12 meses después de haber completado inmunoterapia de primera línea
- Haber recibido un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (salvo que el tumor sea CD20 negativo) y un régimen de quimioterapia con antraciclinas
- ECOG 0-1

No se consideran candidatos al tratamiento:

- Pacientes con infección por VIH
- Pacientes con hepatitis B o C con carga viral detectable
- Pacientes que hayan recibido una terapia CAR previa

Los pacientes deben tener una función renal, hepática, pulmonar y cardíaca adecuada para poder tolerar el tratamiento.

Además, deben tener una reserva adecuada de médula ósea, definida como: recuento de neutrófilos $\geq 1.000/uL$ y recuento de plaquetas $\geq 50.000/uL$.

No se recomienda utilizar axicabtagén ciloleucel durante el embarazo ni en pacientes en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

No existe experiencia de uso de axicabtagén ciloleucel en pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central (SNC). Por lo tanto, no se ha establecido la relación beneficio/riesgo de axicabtagén ciloleucel en esta población.

Este medicamento contiene dimetilsulfóxido (DMSO) y gentamicina residual, que pueden provocar reacciones de tipo alérgico graves, por lo que su uso está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de estos agentes.

4. Consideraciones generales para el tratamiento con axicabtagén ciloleucel

Todos los pacientes o sus representantes legales deben ser informados de los beneficios y riesgos y deben firmar un consentimiento informado.



El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contiene una dispersión para perfusión de células T CAR positivas viables en una bolsa para perfusión. La dosis objetivo es de 2×10^6 células T CAR positivas viables por kg de peso corporal (dentro de un intervalo de 1×10^6 a 2×10^6 células/kg), con un máximo de 2×10^8 células T CAR positivas viables para pacientes que pesen 100 kg o más.

Se debe confirmar la disponibilidad de axicabtagén ciloleucel antes de comenzar el tratamiento de linfodepleción.

Antes de la perfusión debe estar disponible al menos una dosis de tocilizumab y un equipo para emergencias. El centro donde se administra el tratamiento debe tener acceso a una dosis adicional de tocilizumab en un plazo de 8 horas después de cada dosis previa. En el caso excepcional de que tocilizumab no esté disponible debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, deben estar disponibles medidas alternativas adecuadas para tratar el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) en lugar de tocilizumab antes de la perfusión.

Tratamiento previo (quimioterapia de linfodepleción)

Se debe administrar un tratamiento quimioterápico de linfodepleción que consiste en 500 mg/m² de ciclofosfamida y 30 mg/m² de fludarabina por vía intravenosa antes de la perfusión de axicabtagén ciloleucel. Los días recomendados son el quinto, cuarto y tercer día previo a la perfusión de axicabtagén ciloleucel.

Medicación previa

Se recomienda la administración de medicación previa con 500-1.000 mg de paracetamol por vía oral y de 12,5 a 25 mg de difenhidramina por vía intravenosa u oral, o medicamentos equivalentes, aproximadamente 1 hora antes de la perfusión de axicabtagén ciloleucel para reducir la posibilidad de una reacción a la perfusión. No se recomienda el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos debido a que puede interferir en la actividad de axicabtagén ciloleucel.

Monitorización del paciente

Se debe monitorizar a los pacientes a diario durante los primeros 10 días después de la perfusión, para detectar signos y síntomas de un posible SLC, de acontecimientos neurológicos y otras toxicidades. Los médicos deben considerar la hospitalización durante los primeros 10 días después de la perfusión o ante los primeros signos o síntomas de SLC y/o acontecimientos neurológicos. Tras los primeros 10 días después de la perfusión, se monitorizará al paciente a criterio del médico. Se debe pedir al paciente que permanezca en un lugar próximo al centro médico cualificado, al menos durante las 4 semanas posteriores a la perfusión.

Motivos para retrasar el tratamiento

Debido a los riesgos asociados al tratamiento con axicabtagén ciloleucel, se debe retrasar la perfusión si el paciente presenta alguna de las siguientes afecciones:

- Reacciones adversas graves no resueltas (en especial reacciones pulmonares, reacciones cardíacas o hipotensión), que incluyen las de quimioterapias previas.
- Infección activa no controlada.
- Enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) activa.



5. Evaluación y seguimiento

El/La médico/a que sea responsable del paciente en cada una de las etapas del proceso deberá registrar la siguiente información en VALTERMED.

Datos generales del paciente (se recogerán en VALTERMED antes de iniciar el tratamiento para realizar la evaluación):

- Código SNS^b
- Código CIP/CITE
- NIF/NIE^b
- Nº Tarjeta Sanitaria^b
- Código de identificación anonimizado:
- NHC:
- Sexo^c
- Fecha de nacimiento^c

Caracterización de la enfermedad hematológica al diagnóstico

- Fecha del diagnóstico:
- Estadio clínico (criterios Lugano):

Caracterización del paciente y de la enfermedad hematológica en la recaída/progresión

- Fecha de la recaída:
- Estadio clínico (criterios Lugano):
- LBDCG/LBAG en recaída o refractario^d:
 - LBDCG refractario en los 12 meses después de haber completado inmunoterapia de primera línea
 - LBDCG en recaída en los 12 meses después de haber completado inmunoterapia de primera línea
 - LBAG refractario en los 12 meses después de haber completado inmunoterapia de primera línea
 - LBAG en recaída en los 12 meses después de haber completado inmunoterapia de primera línea
- Estado funcional ECOG. Fecha:
- Pruebas analíticas. Fecha:
 - Función hepática: bilirrubina (mg/dl), GOT (UI/mL), GPT (UI/mL).
 - Función renal: creatinina sérica (mg/dl) y filtrado glomerular (ClCr: l/min/1,73m²).
 - Hemograma: recuento leucocitario ($\times 10^9/L$).
 - Linfocitos T CD 3 (mm³)
 - IgG (mg/dL)
 - Serología:
 - Hepatitis B: HBs Ag: positivo/negativo

^b Es obligatorio rellenar al menos uno de estos campos

^c Campos obligatorios

^d Antes de considerar la terapia con axicabtagén ciloleucel, se debe confirmar la presencia de enfermedad mediante biopsia.



- HBs Ac positivo/negativo
- HBc Ac: positivo/negativo
- Hepatitis C: Anti-VHC: positivo/negativo
- En caso de Anti-VHC positivo RNA-VHC:
- Anticuerpos VIH negativos: sí/no
- LDH (UI/L)
- β 2 microglobulina (mg/L)
- % de fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Fecha:
- Saturación de oxígeno en sangre (SaO₂) por pulsioximetría:
- Antecedentes de neoplasias: sí/no. Situación de remisión:
- Embarazo: sí/no. Lactancia: sí/no. Uso de anticonceptivos: sí/no.

Leucoaféresis, producción del CAR-T

- Fecha de aprobación del tratamiento por el Grupo de expertos del SNS:
- Fecha de la leucoaféresis:
- Se obtiene suficiente celularidad: sí/no
- Fecha de envío de material de leucoaféresis:

Previo a la infusión se realizará valoración del paciente y se asegurará que cumple las condiciones clínicas para su administración.

Administración de axicabtagén ciloleucel

- Fecha recepción en el hospital:
- Cumple las especificaciones: sí/no
- Fecha de infusión:
- Dosis:
- No se realizó la infusión. Especificar causa:

Seguimiento

- Supervivencia global (SG) a los 18 meses: sí/no
 - Fecha:
- Éxitus: sí/no. En caso de éxitus indicar:
 - Fecha:
 - Enfermedad activa en fecha de éxitus: sí/no
- Alcanza una respuesta completa (RC) por PET-TC: sí/no. En caso afirmativo indicar:
 - Fecha que alcanza la RC:
 - Recaída en pacientes con RC previa: sí/no. Fecha recaída:
 - Mantiene la RC a mes 18: sí/no
- El paciente ha recibido TPH durante los 18 meses post-infusión de axicabtagén ciloleucel: sí/no. En caso afirmativo indicar:
 - Fecha:
- El paciente ha recibido tratamiento farmacológico antineoplásico durante los 18 meses post-infusión de axicabtagén ciloleucel: sí/no. En caso afirmativo indicar:
 - Fecha:
 - Tratamiento:



6. Seguridad

Axicabtagén ciloleucel está sujeto a seguimiento adicional. Deben seguirse todas las obligaciones legales en materia de monitorización de la seguridad, incluyendo la notificación de las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV): www.notificaram.es

El registro de reacciones adversas en VALTERMED no exime de la obligación de su notificación a través del SEFV de acuerdo a lo establecido en la legislación vigente.

A los efectos del presente protocolo, los acontecimientos adversos potencialmente relacionados con el tratamiento o con el procedimiento de administración serán registrados siempre que se consideren relevantes. En particular deberán registrarse:

- Ingreso en UCI: sí/no
- Desarrollo de SLC: sí/no
 - Fecha inicio:
 - Grado máximo de SLC:
 - Requiere tocilizumab: sí/no
- Desarrollo de síndrome de activación macrofágica/linfocitosis hemofagocítica: sí/no
- Desarrollo de neurotoxicidad atribuida a CAR-T: sí/no
 - Grado máximo de neurotoxicidad:
- Desarrollo de síndrome de lisis tumoral (SLT): sí/no
- Citopenias grado 3-4:
- Desarrollo de hipogammaglobulinemia atribuida a CAR-T: sí/no.
- Desarrollo de segundas neoplasias: sí/no. En caso afirmativo especificar:
- Muerte relacionada con toxicidad por CAR-T: sí/no
- Otros eventos adversos potencialmente relacionados con CAR-T (especificar):

7. Bibliografía

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBDO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–48.
2. Sociedad Española de Oncología médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2023. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf [Acceso 16/02/2024].
3. Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTALMO). Guía de GELTAMO para el tratamiento del Linfoma de Células Grandes B Difuso (LCGBD). 2022. Disponible en: <https://www.geltamo.com/descargas/documentos-publicos/114-nueva-guia-para-el-tratamiento-del-lcgbd-20/file> [Acceso 16/02/2024].
4. Montes-Moreno S, Mollejo M, Fraga M, et al. Recomendaciones para el estudio histopatológico, inmunohistoquímico, citogenético y molecular e informe diagnóstico de los procesos neoplásicos linfoides. Consenso SEAP-SEHH-GOTEL. Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España. 7th ed. SEAP; 2021.
5. Rosenwald A, Bens S, Advani R, et al. Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol*. 2019;37(35):3359-3368.



6. Scott DW, King RL, Staiger AM, et al. High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood*. 2018;131(18):2060-2064.
7. González-Farre B, Ramis-Zaldívar JE, Salmerón-Villalobos J, et al. Burkitt-like lymphoma with 11q aberration: a germinal center-derived lymphoma genetically unrelated to Burkitt lymphoma. *Haematologica*. 2019;104(9):1822-1829.
8. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386:351-363.
9. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-1808. *Blood*. 2018;131:587-8.
10. Zahid U, Akbar F, Amaraneni A, Husnain M, Chan O, Riaz IB, et al. A Review of Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12:217-26.
11. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333:1540-5.
12. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28:4184-90.
13. Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T, Qin J, Satagopan JM, Verbel D, et al. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2003;102:1989-96.
14. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:51-7.
15. Van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshtna KM, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol*. 2017;35:544-51.
16. Yescarta®. Ficha técnica autorizada. Información disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230724159647/anx_159647_es.pdf [Acceso 16/02/2024].
17. Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el sistema nacional de salud: medicamentos CAR. Aprobado por el Consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 15 de noviembre de 2018. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/docs/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf [Acceso 16/02/2024].
18. Yescarta®. European Public Assessment report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Acceso 16/02/2024].
19. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole O, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022; 386(7): 640-654.



20. Houot R, Bachy E, Cartron G, Gros FX, Morschhauser F, Oberic L, et al. Publisher Correction: Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. *Nature Medicine*. 2023; 29(10): 2665.
21. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales M-A, Ghobadi A, et al Survival with axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2023;389(2):148 – 157.