Protocolo clínico del uso de axicabtagén ciloleucel en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular refractario o en recaída después de tres o más líneas de tratamiento sistémico en el Sistema Nacional de Salud

03 de marzo de 2025

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):

Arantzazu Alfranca González	Especialista en Inmunología. Hospital Universitario La Princesa, Madrid
Antonia Agustí Escasany	Especialista en Farmacología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Izascun Alonso Aldama	Especialista en Hematología. Hospital Universitario de Toledo
Leyre Bento de Miguel	Especialista en Hematología. Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca
Gonzalo Calvo Rojas	Especialista en Farmacología Clínica. Representante de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Hospital Clínic Barcelona
María Luisa Casanovas Moreno-Torres	Especialista en Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Gran Canarias Dr. Negrín
Haridian De la Nuez Melián	Especialista en Hematología. Complejo Hospitalario Universitario de Gran Canarias Dr. Negrín
Joaquín Gómez Espuch	Especialista en Hematología. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia
Azucena González Navarro	Especialista en Inmunología. Hospital Clínic Barcelona
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
Víctor Higuero Saavedra	Especialista en Hematología. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres
Ana Jiménez Ubieto	Especialista en Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
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, A Coruña
José Antonio Pérez Simón	Especialista en Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla
Mariano Provencio Pulla	Especialista en Oncología Médica. Representante de la Sociedad Española de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
María José Ruiz Caldes	Especialista en en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia
Antonia Sampol Mayol	Especialista en Hematología. Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca
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
Izaskun Zeberio Etxetxipia	Especialista en Hematología. Hospital Universitario Donostia

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 6
6. Seguridad 8
7. Bibliografía 9

1. Introducción

El linfoma folicular (LF) es un tipo de linfoma B de origen centrofolicular que representa el 20% de todos los linfomas[1]. Su diagnóstico es más frecuente entre los varones, siendo la mediana de edad al diagnóstico de entre los 60-65 años. Se calcula que su incidencia se sitúa en torno a 2,2-5 casos por 100.000 habitantes/año en los países occidentales[2,3].

El LF constituye el paradigma de linfoma indolente y presenta un curso clínico caracterizado por múltiples recaídas y remisiones, cada vez de menor duración[4,5].

Con los tratamientos actuales, a menudo se logran remisiones prolongadas con tasas de supervivencia que se acercan a los 20 años[6-8]. Sin embargo, los pacientes que progresan durante los primeros dos años después de la inmunoquimioterapia de primera línea (POD 24), que suponen el 15-20 % del total de pacientes, tienen un pronóstico pobre con una probabilidad de supervivencia a los 5 años desde el inicio del tratamiento de entre el 38 y 50 %[9-12].

Además, los pacientes pueden sufrir una transformación a un linfoma de alto grado más agresivo en alrededor de un 3 % por año, lo que conduce a una disminución de la supervivencia [13,14]. Por otro lado, la refractariedad también se ha asociado con una mayor probabilidad de transformación histológica y un mayor fracaso del tratamiento de rescate[15].

El abordaje terapéutico del LF en recaída o refractario depende, entre otros factores, de la presencia o no de síntomas, la edad y las comorbilidades del paciente, la duración de la respuesta previa, la cantidad y el tipo de los tratamientos anteriores, así como de la carga tumoral. En el momento de la recaída o progresión se recomienda volver a biopsiar para descartar transformación histológica. Si se confirma que se trata de una recaída localizada en ausencia de otros factores de riesgo, la radioterapia local es una opción terapéutica. En pacientes asintomáticos, la observación sin tratamiento farmacológico es una opción válida. Los casos sintomáticos y aquéllos con progresión precoz (POD 24) que han sido tratados con inmunoquimioterapia de primera línea, podrían recibir un esquema de inmunoquimioterapia distinto al de la inducción. Si responden al mismo, podría considerarse un mantenimiento con un anti CD20, consolidación con trasplante autólogo en los pacientes candidatos o radioinmunoterapia. El tratamiento con lenalidomida combinado con rituximab supone una alternativa aprobada para estos pacientes[16].
Aquéllos que han recibido ≥2 líneas previas tienen un pronóstico especialmente desfavorable con medianas de SLP que oscilan entre 1-1,1 años tras la tercera línea y 6 meses tras la sexta[4].

Axicabtagén ciloleucel es una inmunoterapia de células T autólogas modificadas genéticamente dirigidas contra CD19 que ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con LF en recaída o refractario después de tres o más líneas de tratamiento sistémico[17].

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]

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 SNS [18].

[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

2. Objetivo de tratamiento

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

3. Criterios de selección de pacientes[17,19-21]

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

- Edad ≥18 años
- Diagnóstico histológico confirmado de linfoma folicular
- Enfermedad en recaída o refractaria tras al menos tres líneas de tratamiento
- POD 24: progresión de la enfermedad antes de los 24 meses de la primera línea de tratamiento que debía incluir un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (salvo que el tumor sea CD20 negativo) combinado con un agente alquilante
- ECOG 0-1

No se consideran candidatos al tratamiento:

- Pacientes con infección por VIH con carga viral detectable
- Pacientes con infección por 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 cardiaca adecuada para poder tolerar el tratamiento.

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

Los pacientes con LF de grado 3b fueron excluidos del estudio.
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 1 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/m^2 de ciclofosfamida y 30 mg/m^2 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.

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

- Código SNS[b]

[b] Es obligatorio rellenar al menos uno de estos campos

- 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):
- LF en recaída o refractario[d]
- Tres o más líneas previas de tratamiento
- POD 24: progresión de la enfermedad antes de los 24 meses de la primera línea de tratamiento que debía incluir un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (salvo que el tumor sea CD20 negativo) combinado con un agente alquilante.

- TPH previo: sí/no
    - En caso afirmativo indicar
        - Tipo:
        - Fecha:

- 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/1,73m^2).
    - Hemograma: recuento leucocitario (x10^9/L).
    - Linfocitos T CD 3 (mm^3)
    - IgG (mg/dL)
    - Serología:
        - Hepatitis B: HBs Ag: positivo/negativo
            - 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)
    - β2 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:

[c] Campos obligatorios

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

- 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:
    - Mantiene la RC a mes 18: sí/no
    - Recaída en pacientes con RC previa: sí/no. Fecha recaída:
- 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/linfohistiocitosis 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. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Bartlett N, Bellam N, et al. Non-Hodkin´s lymphomas. J Natl Compr Canc Netw. 2011; 9:484-560.
2. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M, et al; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v83-v90.
3. Mounier M, Bossard N, Remontet L, Belot A, Minicozzi P, De Angelis R, et al. Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCARE-5). The Lancet Haematology. 2015; 2(11): 481-491.
4. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. Br J Haematol. 2019;184(5):753-759.
5. Salles G, Schuster SJ, Fischer L, Kuruvilla J, Patten PEM, vonTresckow B, et al. A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes of Adult Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (ReCORD-FL). Hemasphere. 2022;6(7):e745.
6. Cheah CY, Chihara D, Ahmed M, Davis RE, Nastoupil LJ, Phansalkar K, et al. Factors influencing outcome in advanced stage, lowgrade follicular lymphoma treated at MD Anderson Cancer Center in the rituximab era. Ann Oncol 2016; 27:895-901.
7. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández-Garcia MT, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. Biol Blood Marrow Transplant. 2017; 23:1631-1640.
8. Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, Levy R, Rosenberg SA, Sigal BM, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. Blood. 2013; 122:981- 987.

9. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National Lympho-Care Study. J Clin Oncol. 2015; 33:2516- 2522.

10. Seymour JF, Marcus R, Davies A, et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. Haematologica. 2019; 104:1202-1208.

11. Freeman CL, Kridel R, Moccia AA, Savage KJ, Villa DR, Scott DW, et al. Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. Blood. 2019; 134:761-764.

12. Moccia AA, Schär S, Hayoz S, Pirosa MC, Taverna C, Novak U, et al. Prognostic value of POD24 validation in follicular lymphoma patients initially treated with chemotherapy-free regimens in a pooled analysis of three randomized trials of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Br J Haematol. 2021; 192:1031-1034.

13. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, et al. Progression-free survival at 2 years postautologous transplant: a surrogate end point for overall survival in follicular lymphoma. Cancer Med. 2017; 6:2766-2774

14. Alonso-Álvarez S, Magnano L, Alcoceba M, Andrade-Campos M, Espinosa-Lara N, Rodríguez G, et al. Risk of, and survival following, histological transformation in follicular lymphoma in the rituximab era. A retrospective multicentre study by the Spanish GELTAMO group. Br J Haematol. 2017; 178:699-708.

15. Sorigue M, Mercadal S, Alonso S, Fernández-Álvarez R, García O, Moreno M. Refractoriness to immunochemotherapy in follicular lymphoma: Predictive factors and outcome. Hematol Oncol. 2017;35(4):520-527.

16. Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTALMO)- Comité de linfomas indolentes. Guía clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Linfoma Folicular. 2022. Disponible en: https://www.geltamo.com/actividades-cientificas/guias-terapeiuticas [Acceso el 20/02/2024].

17. Yescarta®. Ficha técnica autorizada. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230724159647/anx_159647_es.pdf [Acceso el 20/02/2024].

18. 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 el 20/02/2024].

19. Yescarta®. European Public Assessment Report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0042-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Acceso el 20/02/2024].

20. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022;23(1):91-103.

21. Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, Epperla N, Ulrickson M, Bachy E, et al.Three -year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). Blood. 2024;143(6):496-506.