

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-260/V1/22042024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de axicabtagen ciloleucel (Yescarta®) en tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) refractario o en recaída después de tres o más líneas de tratamiento sistémico

Fecha de publicación: 22 de abril de 2024

Índice

Introducción	1
Axicabtagén Ciloleucel (Yescarta ®).....	3
Farmacología	4
Eficacia.....	5
Estudio principal.....	5
Estudio de soporte.....	7
Seguridad.....	8
Poblaciones especiales y subgrupos:.....	9
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	10
Valoración del beneficio clínico	10
Discusión	10
Conclusión	16
Grupo de expertos	18
Anexo.....	19
Referencias.....	24

Introducción

Los linfomas son neoplasias originadas por la proliferación tumoral de células linfoides en los órganos linfáticos primarios y secundarios (ganglios linfáticos, bazo, etc). El Linfoma Folicular (LF) es un tipo de linfoma no Hodgkin (LNH) de origen B, con comportamiento clínico indolente que se caracteriza por un patrón de remisiones y recaídas continuas cada vez más frecuentes y precoces ¹.

El diagnóstico de los linfomas es algo más frecuente entre los varones y la edad mediana se sitúa sobre los 60 años. Se calcula que la prevalencia en Europa es de 4,9 casos por cada 10 000 personas ². La incidencia global es de 5 por 100 000/año ³, y en España, con datos del año 2020, en el caso de los LNH es de 12,3 casos por cada 100 000 varones/año, y



10,8 casos por cada 100 000 mujeres/año ⁴. Los LNH incluyen un espectro heterogéneo de entidades, desde linfomas indolentes de lento crecimiento (aproximadamente un tercio del total de LNH) hasta formas más agresivas. El LF constituye el 20 % de todos los LNH ⁵.

Se considera una enfermedad incurable, apareciendo con frecuencia recidivas. Tradicionalmente la Supervivencia Global (SG) de los pacientes con LF se situaba alrededor de los 8-10 años, sin embargo, gracias probablemente a la inmunoterapia, estos datos han mejorado, y la mediana se encuentra sobre los 20 años, que se estima en un 74,3 % a los 5 años ⁶. Pese a esta supervivencia relativamente prolongada, las recidivas son frecuentes y cuando tienen lugar antes de 24 meses tras el inicio de la inmunoterapia (POD24, Progresión de la Enfermedad en 24 meses) dan lugar a peores resultados en supervivencia ⁷. Con una incidencia de 1-3 % de los casos por año, se produce transformación histológica del LF a un linfoma de alto grado lo que representa un factor de mal pronóstico a corto plazo ¹. Existen varios índices pronósticos utilizados en el LF, el primero de los cuales fue el Índice Pronóstico Internacional para el linfoma folicular (FLIPI, del inglés, *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) que tiene en cuenta 5 variables: edad, estadio de *Ann Arbor*, hemoglobina, número de localizaciones ganglionares afectadas y niveles de lactato deshidrogenasa sérica ⁸.

La ausencia de un tratamiento curativo, la supervivencia relativamente prolongada y la edad avanzada tanto al diagnóstico como en la recidiva son factores que condicionan el tratamiento. En la elección del tratamiento se consideran el estadio de la enfermedad (según la clasificación de *Ann Arbor*) y la carga tumoral, determinada según los criterios GELF (del francés, *Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires*), definida como la presencia de síntomas, masa tumoral "bulky" (de más de 7 cm), lesiones nodales de más de 3 cm en 3 áreas nodales o más, esplenomegalia sintomática, síntomas de compresión de órganos, y ascitis o derrame pleural ⁹. El algoritmo terapéutico, según las principales guías de práctica clínica de referencia y revisiones, es el que se describe a continuación ^{10, 11, 12, 13, 14, 15, 16}.

Para las infrecuentes formas localizadas, el tratamiento más común es la radioterapia local sobre los ganglios afectados ¹⁷, seguida o no del anticuerpo anti-CD20 rituximab. Por otro lado, dado el curso indolente de la enfermedad, en pacientes asintomáticos y con baja carga tumoral, se puede comenzar con una actitud conservadora de observación sin tratamiento farmacológico o "*watch and waiting*", ya que existen estudios realizados que demuestran que el tratamiento inmediato no se acompaña de una mejora en la supervivencia ¹⁸. En pacientes en estadios avanzados, III o IV, con una elevada carga tumoral y/o sintomatología, la terapia no va a ser curativa, pero permite aliviar la sintomatología asociada y prolongar la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y/o la SG. En estos pacientes se puede iniciar tratamiento con un anti-CD20 en monoterapia o con inmunoterapia (la combinación más frecuente es la de rituximab (R) con diferentes regímenes de quimioterapia, como R-CHOP, acrónimo que incluye rituximab en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona, R-COP o R-Bendamustina). El uso de obinutuzumab en lugar de rituximab en la inducción y el mantenimiento también puede utilizarse, ambos medicamentos han mostrado eficacia, sin embargo, con obinutuzumab se ha observado una mayor frecuencia de Eventos Adversos (EA). Si el paciente alcanza una respuesta (completa o parcial) tras este tratamiento, está indicado hacer tratamiento de mantenimiento con rituximab (cada 8 semanas hasta 12 dosis), ya que prolonga sustancialmente la duración de la respuesta un periodo máximo de dos años.

En segunda línea de tratamiento, si no hay respuesta al tratamiento inicial o la enfermedad recidiva puede plantearse un esquema quimioterápico distinto, que podrá elegirse en función de la respuesta, la edad y estado general del paciente y de la posibilidad de realización de un Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos autólogo (TPH auto). Como ya se ha indicado, las recaídas/progresiones tempranas (antes de los 24 meses, POD24, es el límite más popular para esta consideración) son signo de mal pronóstico para el paciente. Por ese motivo, en estos casos, si el paciente es candidato y si ha respondido a la inmunoterapia de rescate, el TPH auto es una opción a considerar,

particularmente en los pacientes primariamente refractarios¹⁹. La situación se complica en ulteriores recaídas/progresiones. En este sentido, encontrar medicamentos que no se hayan utilizado en pacientes refractarios a líneas de tratamiento previo puede resultar particularmente difícil. El TPH alogénico (TPH alo) también puede considerarse en algunos pacientes jóvenes con elevado riesgo, y recidivas tardías, o que han recibido previamente un TPH auto, aunque es un tratamiento que se encuentra en desuso debida a su asociada mortalidad. La bendamustina está actualmente aprobada en monoterapia para el tratamiento de pacientes con linfoma indolente que han progresado durante, o en los 6 meses siguientes al tratamiento con rituximab o combinaciones que contengan rituximab²⁰. Obinutuzumab ha sido autorizado en combinación con bendamustina en pacientes refractarios a rituximab²¹. La combinación de rituximab (obinutuzumab) con lenalidomida muestra datos de eficacia similar a la inmunoquimioterapia en primera línea, y es una de las opciones más populares en pacientes en recaída. El Ac conjugado con el radioisótopo itrio-90, ibritumomab tiuxetan^{22, 23} está además indicado en pacientes con NHL folicular de células B en en recaída o refractario (R/R) a rituximab.

Otros tratamientos disponibles en líneas subsecuentes, son los que se basan en los inhibidores de PI3K (del inglés, *phosphatidylinositol 3-kinase*) como idelalisib^{24, 25}, o duvelasib^{26, 27}, o los basados en células CAR-T (del inglés, *Chimeric Antigen Receptor T cells*), como tisagecleleucel (tisa-cel)^{28, 29}, o los Anticuerpos Biespecíficos (AcBi) como mosunetuzumab^{30, 31}. Hay que tener en cuenta que las sucesivas recaídas empeoran el pronóstico del paciente, de modo que la expectativa de vida se reduce drásticamente³². Encontrar terapias que mejoren la supervivencia de los pacientes con LF de peor pronóstico es considerado como uno de los retos actuales del tratamiento del LF, y en este entorno las terapias CAR-T se están posicionando como terapias con resultados esperanzadores, una de ellas es el medicamento objeto de evaluación en este IPT, axicabtagén ciloleucel (axi-cel). Ver Tabla 1 del Anexo, de opciones terapéuticas similares.

Axicabtagén Ciloleucel (Yescarta®)

Axicabtagén ciloleucel (Yescarta®) (a lo largo del documento también se abreviará como axi-cel) es una terapia avanzada, terapia génica que contiene linfocitos T del propio paciente. Estos linfocitos han sido reprogramados genéticamente *ex vivo* usando un vector viral. De esta forma se introduce un transgén que codifica un receptor antigénico quimérico (CAR), el cual permite a estos linfocitos T identificar y eliminar células que expresen el antígeno CD19. Dichas células no solo incluyen los linfocitos malignos, sino también los linfocitos B normales. El transgén contiene un fragmento de cadena única de la región variable de un anticuerpo monoclonal murino anti-CD19 (FMC63) unido a los dominios intracelulares CD28 y CD3zeta³³. El procedimiento de uso de axi-cel se establece en tres etapas: 1) extracción de la sangre del paciente y obtención de las células T mediante leucoaféresis; 2) manipulación celular mediante transducción del vector viral (terapia génica) y expansión celular; 3) e infusión del producto al paciente.

Axicabtagén ciloleucel (Yescarta®) está indicado en pacientes adultos con LF R/R tras tres o más líneas de tratamiento sistémico^{34, 35}. Además, presenta otras dos indicaciones en:

- Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG) y linfoma B de Alto Grado (LBAG) Refractario o en Recaída (R/R) en los 12 meses después de haber completado inmunoquimioterapia de primera línea.
- LDCGB y Linfoma Primario Mediastínico de Células Grandes B (LPMCGB) R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico.

La dosis recomendada es 2×10^6 células CAR+ /kg, con una dosis máxima de 2×10^8 células CAR+ en los pacientes de 100 Kg o más. Axi-cel se presenta en forma de una suspensión para su infusión intravenosa de unos 68 ml aproximadamente. Se presenta como una dispersión celular transparente o levemente opaca que además contiene 34 ml de Cryostor CS10 (DMSO, Dimetil Sulfoxido al 5 %), 27,2 ml de cloruro sódico al 0,9 %, y 6,8 ml de albúmina sérica

humana. Es un producto indicado únicamente para uso autólogo (es un producto único para cada paciente). Las células se infunden en una única administración intravenosa ¹⁴.

Previamente a su infusión, es necesario que el paciente reciba quimioterapia linfodeplectiva. Axi-cel deberá administrarse al menos 3 días después de finalizar dicho tratamiento. Los medicamentos y las dosis recomendadas son: fludarabina 30 mg/m² diario durante 3 días (en los días -5, -4 y -3, considerando como día 0, el día de la administración de axi-cel) y ciclofosfamida 500 mg/m² diario durante 3 días (en los días -5, -4 y -3, considerando como día 0 el día de la administración de axi-cel). Premedicación: para minimizar el riesgo de reacciones infusionales agudas se recomienda la administración de paracetamol (0,5-1 g) y difenhidramina (12,5 mg) aproximadamente 60 minutos antes de la infusión de axi-cel. Por razones de seguridad debe retrasarse la administración de axi-cel en pacientes con EA graves no resueltos debidos a la quimioterapia previa, infecciones activas no resueltas y Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH).

Farmacología

Axi-cel es una terapia génica que contiene células autólogas modificadas de forma que se reprograman los linfocitos T del paciente. Estos linfocitos se unen a las células que expresan CD19 (células tumorales, pero también linfocitos B normales), de manera que la proteína quimérica transmite las señales intracelulares necesarias para activar la citotoxicidad frente a las células CD19+, así como la expansión y persistencia *in vivo* de las células. No se han realizado estudios de absorción. La distribución se ha estudiado en un modelo de ratón, observándose que las células CAR+ solo se detectan en el bazo de los ratones en el día +8. Por ser un producto celular, no existen modelos adecuados para evaluar el metabolismo, la excreción o las interacciones farmacocinéticas del axi-cel.

En cuanto a los estudios toxicológicos, no se han realizado estudios de toxicidad tras infusión única o infusiones repetidas.

Tras el análisis de la literatura, y la experiencia clínica se ha considerado que la probabilidad de mutagénesis por inserción del gamma-retrovirus es muy baja ^{36, 37, 38}.

En cuanto a los estudios clínicos, la información farmacocinética proviene fundamentalmente de los ensayos NCI-09-C-082 ³⁹ y ZUMA-1 ⁴⁰. En el ensayo 082 se incluyeron 13 pacientes, y todos presentaban células CAR+ en los días +7 y +14, alcanzándose un pico (C_{máx}) de 86 células CAR+ /μl. En el ensayo ZUMA-1 también se detectaron células CAR+ en los primeros 14 días en todos los pacientes, con una tendencia hacia la desaparición a los 3 meses. La C_{máx} en este ensayo fue 42 células CAR+ /μl, que se obtuvo en los primeros 8-15 días posteriores a la infusión. La farmacodinamia del axi-cel se ha estudiado indirectamente midiendo los cambios en los niveles de una serie de citocinas, quimiocinas, y moléculas efectoras inmunes tras la infusión del tratamiento. Tanto en el estudio 082 como en ZUMA-1 se constató un aumento de al menos 2 veces en la concentración de 9 de estas sustancias (por ejemplo, IFN-γ, IL-6, IL-8, IL-10, IL-15) en al menos el 30 % de los pacientes. En el ensayo ZUMA-1 se observó un efecto similar, y además se pudo correlacionar el aumento de IL-6 e IL-15 con la incidencia de SLC y neurotoxicidad grado ≥ 3. También se ha analizado la desaparición de los linfocitos B normales en sangre periférica. Tanto en el estudio 082 como en ZUMA-1 (fase I) se evaluó el efecto dosis-respuesta y la seguridad del axi-cel (a una dosis de 2 x 10⁶ células/kg), tras quimioterapia linfodeplectiva con fludarabina (dosis total de 90 mg/m²) y ciclofosfamida (dosis total de 1500 mg/m²), concluyéndose que el esquema era tolerable y adecuado para la realización de un ensayo fase II.

De los 113 pacientes con LF con muestras evaluables al inicio del estudio ZUMA-5, el 75 % tenía células B detectables. Después del tratamiento, la proporción de pacientes con células B detectables disminuyó hasta el 40 % en el mes 3. El inicio de la recuperación de las células B se observó a lo largo del tiempo, de forma que el 61 % de los pacientes tenía células B detectables en el mes 24.

Eficacia

Estudio principal

La autorización de axi-cel para el tratamiento del LF R/R está basada en los resultados del estudio ZUMA-5 (KTE-C19-105)⁴¹, un estudio de fase II, multicéntrico, abierto, de un solo brazo, cuyo objetivo principal fue determinar la eficacia y seguridad del medicamento en pacientes con linfoma R/R de histología folicular y de la zona marginal.

El estudio ZUMA-5, incluyó pacientes de 15 centros de los Estados Unidos (EE.UU.) y 2 de Francia. Los criterios de inclusión fueron: pacientes adultos (≥ 18 años) con linfoma no Hodgkin indolente confirmado, histológicamente incluido el linfoma folicular de grado 1-3a o el Linfoma De Zona Marginal (LZM) nodal o extranodal; enfermedad recidivante o refractaria (según los criterios de Lugano⁴²) después de dos o más líneas de tratamiento previas (este criterio se actualizó en una modificación del protocolo el 29 de agosto de 2017, a partir del criterio original que permitía menos tratamientos previos para los pacientes de alto riesgo), donde se incluía el haber recibido un anticuerpo monoclonal anti CD20 combinado con un agente alquilante; sin antecedentes conocidos ni sospecha de afectación del sistema nervioso central; y con un estado funcional ECOG (del inglés, *Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 a 1. La progresión de la enfermedad dentro de los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento anterior más reciente se definió como refractaria. Se excluyeron los pacientes que se sometieron a un TPH auto previo dentro de las 6 semanas a la infusión de axi-cel, TPH alo, terapia dirigida frente a CD19 o terapia con CAR-T. También se excluyeron los pacientes con cualquier afección médica que pudiera interferir con la evaluación de la seguridad o la actividad del tratamiento del estudio.

En el procedimiento, los pacientes fueron sometidos a leucaféresis para obtener células T (con las que fabricar las CAR-T). Antes de la infusión, se administró quimioterapia linfodeplectiva de acondicionamiento con ciclofosfamida a 500 mg/m² y fludarabina a 30 mg/m² los días -5, -4 y -3. El día 0 (infusión de axi-cel), los pacientes recibieron una única infusión intravenosa de axi-cel a una dosis objetivo de 2×10^6 células T-CAR/kg. Se admitió el uso de terapia puente según criterio del investigador antes de la quimioterapia de acondicionamiento.

Las evaluaciones de la enfermedad mediante tomografía por emisión de positrones/computarizada (PET-TC, del inglés, *Positron Emission Tomography/Computed Tomography*) se realizaron al inicio del estudio (es decir, antes de comenzar la terapia de acondicionamiento) y en la semana 4 después de la infusión, cada 3 meses durante los meses 3-24, y ante sospecha de progresión. En el caso de los pacientes que recibieron quimioterapia puente, se realizó una PET-TC para establecer una nueva línea de base antes del inicio de la quimioterapia linfodeplectora, lo que garantizó que la quimioterapia puente no influyese en la interpretación de los datos.

La variable principal del estudio ZUMA-5 fue la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) definida como el sumatorio de las Respuestas Completas (RC) + Respuestas Parciales (RP) evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) radiológico según la clasificación de Lugano.

Las variables secundarias estudiadas fueron:

- Supervivencia Libre Progresión (SLP).
- Duración de la respuesta (DR): tiempo transcurrido desde la primera respuesta objetiva hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa.
- Supervivencia Global (SG) (tiempo desde la infusión hasta la muerte por cualquier causa).
- Incidencia de EA y cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio.
- PK/PD.

La asociación entre los resultados clínicos y los niveles de células CAR-T, células B, citocinas y características del producto, axi-cel fueron criterios de valoración exploratorios pre-especificados.

En el estudio ZUMA-5 fueron seleccionados un total de 181 pacientes, y se incluyeron 153 que presentaban linfoma no Hodgkin indolente (iNHL, del inglés, indolent Non Hodgkin Lymphoma) (127 [83 %] con LF, 25 [16 %] con LZM y uno [1 %] que posteriormente se determinó que tenía LBDCG) y fueron sometidos a leucaféresis.

Para el análisis en toda la población FAS (del inglés, Full Analysis Set) se incluyeron todos aquellos pacientes que fueron sometidos a leucaféresis. Esta población es la equivalente a la población por Intención de Tratar (ITT, del inglés, Intention To Treat). El análisis IAS (del inglés, Inferential Analysis Set) incluye a todos los pacientes tratados con axi-cel. Esta población es la equivalente a la población modificada por Intención de Tratar (mITT)

De los 127 pacientes que fueron diagnosticados con LF (según un criterio histo-patológico), 101 pacientes fueron finalmente incluidos en el estudio FAS. Es decir, en 26 pacientes no se pudo confirmar el diagnóstico de LF por evaluación central debido a, entre otras cosas porque: 1) el protocolo no exigía que los patólogos locales y centrales revisaran las mismas muestras de tejido; la mayoría de los LF no confirmados por evaluación central se debieron a insuficiencia de tejido; 3) insuficiencia de tumor en las muestras proporcionadas.

Entre los pacientes con LF (con un diagnóstico central), en el análisis FAS, hubo 122 pacientes y, 81 en el análisis IAS. En el conjunto FAS, 75 habían recibido 3 o más líneas de terapia previas (esta es la población representativa de la indicación que ha sido autorizada) y en el conjunto IAS, 55 habían recibido 3 o más líneas de terapia previas.

Los 122 con LF incluidos en el EC, y que fueron sometidos a leucaféresis (del conjunto de datos FAS, ITT) presentaban una mediana de 60 años (intervalo: 34 a 79 años), con el 30 % \geq 65 años. El 60 % eran hombres, y el 93 % de raza blanca. El 63 % presentaba un estado funcional ECOG 0, y el 37 % ECOG 1. Además, la mayoría de los pacientes presentaba un FLIPI 2 y 3-5 (\geq 82 %), y el 86 % presentaban LF en estadio III/IV. La mediana de tratamientos previos fue de 3 (intervalo: 1-10), el 25 % habían recibido un TPH auto y el 26 % había recibido un tratamiento con PI3K.

En los pacientes sometidos a leucaféresis, con LF confirmado centralmente y que recibieron \geq 3 líneas de terapia previa (del conjunto de datos FAS, ITT) (lo cual corresponde con la población de la indicación autorizada) (n = 75), la mediana de edad de los pacientes fue de 60 (34-79) años, con el 31 % de los pacientes \geq 65 años. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (93 %). Por otro lado, estos pacientes tenían un estado funcional de ECOG 0 (59 %) o ECOG 1 (41 %), un 40 % estadio intermedio (puntuación total FLIPI de 2, n = 30), y un 45 % alto riesgo (puntuación total FLIPI de 3-5; n = 34) y un 45 % una enfermedad en estadio grado III (n = 34) y el 41 % en grado IV (n = 31). La mediana del número de líneas de terapia previas fue de 4 (intervalo: 3-10) y 45 sujetos (60 %) habían recibido 4 o más líneas de terapia. Veintidós sujetos (29 %) habían recibido previamente un TPH auto, y 30 sujetos (40 %) habían sido tratados previamente con un inhibidor de PI3K. Con respecto a la expresión de CD19, de 69 sujetos evaluables por evaluación central, 56 sujetos (90,3 %) fueron confirmados como CD19 positivos, 6 sujetos eran CD19 negativos y el estado del antígeno CD19 de 7 sujetos faltaba o no era concluyente al inicio del estudio. La mayoría de los pacientes (91 %) presentaba al menos 1 factor pronóstico de alto riesgo (progresión dentro de los 24 meses posteriores a la primera terapia combinada de quimioterapia anti-CD20, o dentro de los 6 meses posteriores a la última línea de terapia previa o después del TPH auto).

La mediana del tiempo transcurrido desde la leucaféresis hasta la salida del producto del centro de fabricación fue de 12,0 días (10-37 días). Axi-cel se entregó en el hospital en una mediana de 17,0 días (13-72 días) después de la leucaféresis y se administró al sujeto una mediana de 27,0 días (19-330 días) después de la leucaféresis.

Los resultados de la eficacia se han evaluado en varias fechas de corte de datos (12, 18 y 24 meses). Se presentan los datos de seguimiento durante al menos 24 meses ya que se consideran los más relevantes. Ver principales resultados de eficacia en Tabla 2 del Anexo.

En el conjunto de datos FAS, ITT, pacientes sometidos a leucaféresis, la TRO y las RC fueron del 91 % (68 de 75 sujetos, IC 95 %: 82; 96) y 77 % (58 de 75 sujetos, IC 95 %: 66; 86) respectivamente. La mediana de tiempo hasta la primera respuesta objetiva fue de 0,99 meses (intervalo: 0,8-3,1), y entre los que lograron la RC, fue de 1,05 meses (intervalo: 0,8-12,1 meses).

Con respecto a DR, la mediana de Kaplan Meier (KM) fue de 38,6 meses (IC 95 %: 24,7; No Estimable, NE). La mediana de KM para la SLP fue de 40,2 meses (IC 95 %: 26,6; NE). No se alcanzó la mediana de KM para la SG (IC 95 %: 40,2 meses; NE), con una mediana del tiempo de seguimiento de 29,7 meses (IC 95 %: 26,9; 31,87 meses). La mediana de SG no se alcanzó (IC 95 %: 40,2; NE).

Con respecto a los análisis de DR y SLP, se censuraron los pacientes que recibieron otras terapias contra el cáncer (incluido TPH y retratamiento con axi-cel). Como este tipo de análisis podría ser propenso a la censura informativa, se realizaron análisis de sensibilidad para DR y SLP en la población ITT con LF que recibieron ≥ 3 líneas de terapia previas, excluyendo a los pacientes con LF no confirmado centralmente. Aunque se observó una diferencia mayor en la mediana de la SLP entre el análisis primario (a los 12 meses de seguimiento) y el de sensibilidad (40,2 meses y 28,9 meses, respectivamente), los resultados para la DR fueron muy similares (tanto la mediana como los gráficos KM) y las curvas KM para la SLP también siguieron un patrón similar. En conclusión, la censura de estos pacientes no se consideró importante a la hora de interpretar los datos.

La mediana del tiempo de seguimiento para el tiempo hasta el siguiente tratamiento (TTNT, del inglés, Time To Next Treatment) fue de 29,3 meses (IC 95 %: 25,7; 33,6 meses). La mediana de TTNT de KM fue de 40,2 meses (IC 95 %: 26,6, NE). El TTNT más largo fue de 43,3 meses en la fecha límite de datos.

Los resultados proporcionados para los conjuntos de análisis revisados a los 24 meses indican tanto en los sujetos con LF que recibieron 3 o más líneas de terapia en FAS e IAS (ITT y mITT respectivamente), (excluyendo a los no confirmados centralmente) que ambos grupos de pacientes presentaron buenas TRO y RC que fueron similares: TRO: 91 % versus 95 % respectivamente; y tasas de RC: 77 % versus 78 %, respectivamente. Las estimaciones medianas de KM de DR, SLP, SG y TTNT en las poblaciones FAS e IAS también fueron similares: DR: 38,6 meses en cada conjunto de análisis; SLP: 40,2 versus 28,0 meses, respectivamente; SG: no estimable en cada conjunto de análisis; y TTNT: 40,2 versus 39,6 meses, respectivamente.

De los 122 sujetos con LF del conjunto de datos FAS (ITT), excluyendo los pacientes con LF no confirmado centralmente, 113 sujetos tenían muestras disponibles al inicio del estudio; de estos, 95 sujetos tenían el estado del antígeno CD19+ confirmado, 8 sujetos tenían el estado del antígeno CD19- confirmado, y el estado del antígeno CD19 de 10 sujetos faltaba o no fue concluyente al inicio del estudio.

Estudio de soporte

Se diseñó el estudio retrospectivo SCHOLAR-5^{43, 44 43} que comparaba los resultados de ZUMA-5 con una cohorte internacional de pacientes con los mismos criterios que ZUMA-5, con el objetivo de reducir la incertidumbre existente debida a la carencia de un brazo control en el estudio principal con un control externo. El estudio SCHOLAR-5 se realizó utilizando una puntuación de propensión, teniendo en cuenta factores de pronóstico relevantes como edad, carga de enfermedad, respuesta a la última terapia, tiempo desde el último tratamiento, refractariedad a la última terapia, POD24, y TPH previo. Los datos de SCHOLAR-5 se extrajeron de datos de vida real de pacientes con LF R/R que iniciaron una tercera o más línea de tratamiento, de instituciones de 5 países, y de 1 registro histórico de pacientes en

tratamiento entre 2014 hasta 2020, así como del ensayo DELTA de idelalisib. Siguiendo los criterios de exclusión de ZUMA-5, la terapia previa con anti-CD20, la radioterapia, la cirugía y la actitud de “*watch and waiting*” no eran elegibles como una línea de terapia y no se contaban como líneas de terapia anteriores. La muestra efectiva de pacientes que habían recibido más de 3 líneas de terapias previas, antes de la puntuación de propensión fue de 82 y 60 pacientes en SCHOLAR-5 y en ZUMA-5 (mediana de líneas previas recibidas era de 3 en SCHOLAR-5 y de 4 en ZUMA-5). En el análisis primario ⁴³, la mediana del tiempo de seguimiento fue de 25,4 y 23,3 meses para SCHOLAR-5 y ZUMA-5. Los resultados comparados de un EC de un solo brazo, con un brazo externo deben considerarse como de soporte, ya que presentan muchos sesgos y asunciones. Las medianas de la SG y de la SLP en SCHOLAR-5 fueron de 59,8 y 12,7 meses y en ZUMA-5 no se pudieron estimar. Los cocientes del riesgo (HR, del inglés, *Hazard Ratio*) para la SG y la SLP fueron de 0,42 (IC 95 %: 0,21;0,83) y de 0,30 (IC 95 %: 0,18; 0,49). La TRO y las RC fueron del 49,9 % y del 29,9 % en SCHOLAR-5 y del 94,2 % y del 79,1 % en ZUMA-5, con unas razones de probabilidad (OR, del inglés, *Odds Ratio*) de 16,2 (IC 95 %: 5,6;46,9) y 8,9 (IC95 %: 4,3;18,3). Los datos de seguimiento a más largo plazo ⁴⁴ confirmaron los datos observados en el primer análisis del estudio retrospectivo. Así en comparación con las terapias disponibles, axi-cel podría presentar una mejoría en los principales criterios de valoración clínica.

Seguridad

Los datos de seguridad proceden principalmente del estudio principal ZUMA-5 (124 pacientes con LF tratados con axi-cel, y 119 pacientes con LF R/R), pero también de EC de soporte procedentes de pacientes con linfoma B de células B agresivo, de los EC: KTE-C19-101 (ZUMA-1), KTE-C19-109 (ZUMA-9), y KTE-C19-112 (ZUMA-12). Los datos indicados en este informe proceden principalmente de la Ficha Técnica (FT), con un seguimiento a 24 meses en el que la mediana de la duración real de seguimiento fue de 25,9 meses (intervalo: 0,3-44,3). También hay datos procedentes del Informe de Evaluación Europeo (EPAR, del inglés, *European Public Assessment Report*), con un seguimiento de 18 meses (ya que el análisis preespecificado primario se realizó cuando, al menos 80 pacientes habían tenido un seguimiento de 18 meses, con una mediana la de seguimiento de 20,3 meses).

Los EA derivados del tratamiento con axi-cel son los que se han identificado previamente en este tipo de tratamientos CAR-T, sin que parezca que exista ninguno específico del medicamento. Sin embargo, las incidencias y la gravedad de tales acontecimientos sí son característicos de dicho medicamento. Los EA identificados más importantes han sido el Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), la neurotoxicidad, las citopenias, las infecciones y las hipogammaglobulinemias.

Los EA más importantes y notificados con mayor frecuencia fueron SLC (77 %), infecciones (59 %) y encefalopatía (47 %).

Se notificaron EA graves en el 45 % de los pacientes. Los EA graves notificados de forma más frecuente (≥ 5 %) fueron encefalopatía (16 %), infecciones por patógenos inespecíficos (12 %), SLC (12 %) e infección bacteriana (5 %).

Los EA no hematológicos de grado 3 o superior notificados de forma más frecuente (≥ 5 %) fueron encefalopatía (14 %), infecciones por patógenos inespecíficos (11 %), SLC (6 %) e infección bacteriana (5 %). Los EA hematológicos de grado 3 o superior notificadas de forma más frecuentes fueron linfopenia (99 %), leucopenia (94 %), neutropenia (92 %), trombocitopenia (34 %) y anemia (33 %).

- **SLC:** el 77 % de los pacientes mostraron un SLC relacionado con axi-cel (6 % de grado ≥ 3 y 1 % grado 5). La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas fue de 4 días (intervalo: de 1 a 11 días) y la mediana de la duración fue de 6 días (intervalo: de 1 a 27 días). El 99 % de los pacientes se recuperó del SLC 35.

Relacionado con el SLC, los síntomas más frecuentes fueron: pirexia en el 97 % casos (6 % de grado ≥ 3), hipotensión en el 40 % de los casos (3 % de grado ≥ 3), escalofríos en el 26 % de los casos, hipoxia en el 24 % de los casos (6 % de grado ≥ 3), taquicardia sinusal en el 26 % (2 % de grado ≥ 3), y cefalea en el 20 %.

- **Eventos neurológicos:** se observaron eventos en el 57 % de los pacientes. El 16 % de los pacientes presentó \geq de grado 3 (graves o potencialmente mortales). Se observaron toxicidades neurológicas en los primeros 7 días después de la perfusión en el 65 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición del evento fue de 7 días (1-177). Seis pacientes con LF tuvieron eventos neurológicos con un inicio $>$ 80 días después de la infusión de axi-cel. El 96 % de los eventos neurológicos se resolvieron; el 59 % en las 3 primeras semanas y dentro de las 8 semanas el 77 %. La duración media de los eventos neurológicos fue de 14,0 días (1-452). Tres pacientes tuvieron eventos neurológicos que estuvieron presentes más allá del día 200 del estudio.

Los EA neurológicas más frecuentes (≥ 5 %) fueron encefalopatía (51 %), temblores (28 %) y delirio (14 %). Se han comunicado EA neurológicas graves en pacientes, incluidos encefalopatía (18 %), temblores (2 %), delirio (2 %), hemiparesia (1 %) y crisis convulsivas (1 %).

- **Citopenias:** entre los pacientes con LF el 73 % tuvieron algún EA de citopenia y 69 % \geq de grado 3: 64 % neutropenia (60 % neutropenia ≥ 3), 35 % trombocitopenia (23 % trombocitopenia ≥ 3), 35 % anemia (23 % anemia ≥ 3). La mediana de la duración de las citopenias fue de 27,0 (1-769) días.
- **Infecciones:** el 52 % de los pacientes con LF tuvieron alguna infección (15 % \geq grado 3). Las infecciones bacterianas más frecuentes fueron la estafilocócica (2 %) y colitis por clostridium difficile e infección por haemophilus (2 %); el resto de infecciones bacterianas fueron notificadas por 1 paciente cada una (1 %). Las infecciones víricas más frecuentes fueron la gripe (5 %), rinovirus (3 %) y el herpes zoster (2 %); el resto de infecciones víricas fueron notificadas por 1 paciente cada una (1 %).
- **Hipogammaglobulinemia:** el 19 % de los pacientes presentaron un EA de hipogammaglobulinemia.

Entre los riesgos potenciales importantes, al tratamiento con axi-cel no se le atribuyeron neoplasias malignas secundarias, ni se identificaron casos confirmados de inmunogenicidad, ningún sujeto dio positivo en RCR, no se identificaron casos de Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) o EICH.

Poblaciones especiales y subgrupos:

Se dispone de experiencia limitada con axi-cel en pacientes ≥ 75 años de edad. Los pacientes ≥ 65 años presentaron una mayor incidencia de EA y EA graves, en particular los neurológicos. Las mujeres presentaron una incidencia mayor de hipogammaglobulinemia, EA graves, e infecciones. Entre los sujetos que habían recaído y los sujetos con enfermedad refractaria, y entre los no doble refractarios y los que sí, se observó una mayor incidencia de EA graves.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

A pesar de las elevadas tasas de respuesta observadas en el EC ZUMA-5 (TRO del 92 % y 91 % en la población ITT, en la población global con LF, y en la población objeto de indicación, respectivamente, LF R/R a 3 líneas previas), no se puede conocer, ni cuantificar, el impacto clínico real por carecer de brazo control. Este hecho genera incertidumbre sobre el beneficio real del medicamento.

En este sentido, únicamente disponemos de los datos indirectos aportados por un estudio de soporte, el estudio observacional SCHOLAR-5 ^{43, 44}, donde, se compara la eficacia del tratamiento con axi-cel en los pacientes LF R/R (grado 1-3a) de los pacientes procedentes del EC ZUMA-5 (mediana de líneas previas 4) respecto a un control externo que comprendía varias cohortes de pacientes que habían recibido una mediana de 3 líneas previas. Las TRO y las RC fueron más bajas en SCHOLAR-5 que en ZUMA-5. No obstante, este estudio, a su vez, presenta distintos sesgos, principalmente, debido a las diferencias entre las poblaciones analizadas.

El estudio ZUMA-5 no fue diseñado para estudiar la eficacia en subgrupos de peor pronóstico, como son los pacientes POD24, sin embargo, este grupo estaba bien representado en la muestra (n = 34; 56,7 %). Por otro lado, en el análisis de la TRO y las RC en los distintos subgrupos analizados, no se observaron diferencias en eficacia, incluyendo subgrupos con factores de mal pronóstico.

En relación con los análisis de DR y SLP se censuraron los pacientes que recibieron otros tratamientos oncológicos (incluyendo trasplante y retratamiento con axi-cel). Sin embargo, este hecho no se consideró significativo para la interpretación de los datos ³⁴.

Para finalizar, la validez externa del ZUMA-5 podría verse comprometida por ser mayoritarios los pacientes de EE.UU. frente a los europeos. Como diferencia significativa se observó un mayor número TPH previo en los pacientes de EE.UU. (65 % frente 25 %). Sin embargo, las RC y el perfil de seguridad mostraron ser consistentes entre los pacientes de EE.UU. y los europeos ³⁴.

Valoración del beneficio clínico

Hasta la fecha, axi-cel es una terapia génica que ha mostrado en su estudio ZUMA-5, en el análisis a 24 meses, una TRO del 91 %, con RC del 77 % en pacientes con LF con una mediana de 4 tratamientos previos, con DR superiores a los 38 meses. En términos absolutos de respuesta, estos resultados no han sido observados anteriormente con otras terapias, aunque no se puede obviar que su indicación está basada en un estudio con carencia de brazo comparador que no permite cuantificar, de forma relativa, el beneficio clínico comparado de la terapia.

En lo referente al perfil de seguridad, es muy similar al reportado con otras terapias CAR-T, y con lo indicado en otras indicaciones de axi-cel. El seguimiento del estudio realizado se puede considerar el apropiado para identificar los EA tempranos e inmediatos, pero no para determinar y elucidar otros posibles riesgos como la carcinogénesis y el riesgo de RCR.

Discusión

Axicabtagén ciloleucel ha obtenido una autorización de comercialización para el tratamiento de pacientes adultos con LF R/R después de tres o más líneas de tratamiento sistémico basado en los resultados del EC ZUMA-5 (KTE-C19-105) ⁴¹, un estudio fase II, de un solo brazo, multicéntrico y abierto. Al carecer de un brazo comparador, los resultados obtenidos dificultan la valoración relativa de los mismos, y, por consiguiente, la evaluación del impacto y beneficio real del tratamiento en estos pacientes. Otra de las limitaciones de este estudio es el corto periodo de seguimiento, lo cual

sugiere que para extraer conclusiones definitivas y sólidas es conveniente esperar a los resultados a largo plazo. En la parte de eficacia, con respecto a las respuestas en supervivencia, SLP y SG que son difíciles de contextualizar con datos de seguimiento de solo 24 meses; y con respecto a la seguridad, en particular en lo referente al desarrollo de neoplasias malignas y de RCR que serán convenientemente evaluados en un estudio de registro post-autorización.

El objetivo primario del estudio fue la TRO según la clasificación de Lugano. Con respecto a la SLP y/o SG, son variables difíciles de considerar en el contexto de un estudio abierto.

La población de estudio era una población muy pretratada y refractaria, con un buen estado funcional, pero una enfermedad muy avanzada y con al menos un factor pronóstico de alto riesgo, lo cual hace que sea considerada una población con una necesidad médica sin cubrir.

Los resultados de este estudio en la población objeto de indicación, pacientes con LF que recibieron ≥ 3 líneas de terapia previa ($n = 75$), han sido una TRO del 91 % (IC 95 %: 82; 96), con RC en el 77 % de los pacientes (IC 95 %: 66;96). Además, se ha observado una mediana SLP de 40,2 meses (IC 95 %: 26,6; NE). Por último, la SG no fue alcanzada (IC 95 %: 40,2 meses, NE).

Los resultados obtenidos a los 24 meses indican que la TRO y las RC en la población ITT y mITT, son similares (TRO: 91 % frente al 95 %, respectivamente; RC: 77 % frente al 78 %, respectivamente). Al igual que las estimaciones realizadas con la mediana de DR, SLP, SG y TTNT en ambos conjuntos de datos (ITT y mITT) (DR: 38,6 meses en cada conjunto de análisis; SLP: 40,2 frente a 28,0 meses, respectivamente; SG: no estimable en cada conjunto de análisis; TTNT: 40,2 frente a 39,6 meses, respectivamente en cada conjunto).

Aunque el número de sujetos con un estado CD19 - al inicio fue pequeño y, por lo tanto, los resultados deben interpretarse con cautela, los resultados de eficacia y PK en pacientes con un estado inicial de CD19 - parecían ser al menos no inferiores. en comparación con los resultados de eficacia y farmacocinética en pacientes con estado CD19 +. Además, aunque los datos sobre el estado confirmado del antígeno CD19 en el momento de la recaída son pocos, no hay evidencia de escape del antígeno CD19-.

Los datos de seguridad proceden principalmente de la población del estudio ZUMA-5, 124 pacientes con LF del estudio ZUMA-5, con un seguimiento que vario de 18-24 meses. Esencialmente, los EA y los riesgos son similares a los descritos con otras terapias CAR-T y con axi-cel en las demás indicaciones. No se pudieron identificar otros riesgos y EAs que fueran específicos de axi-cel. Los EA más importantes y notificados con mayor frecuencia fueron SLC, infecciones y encefalopatía.

En general, se observó una menor incidencia de SLC (78 %) y el peor grado de SLC (6 %) en los pacientes con LF del estudio ZUMA-5 (frente al 93 % y el 9 %, respectivamente, que en los pacientes con linfoma agresivo; ZUMA-1 Fase I y Fase II Cohortes 1 y 2, ZUMA-9 Cohorte 1 y ZUMA-12). Este aspecto podría atribuirse al tipo indolente de la enfermedad, que, en general presenta un bajo grado de malignidad y las células proliferan más despacio, pero también a la mayor concienciación en los centros clínicos y a la experiencia en el manejo de pacientes con SLC.

El número de pacientes con EA neurológicos (56 %) \geq grado 3 (15 %) en el estudio ZUMA-5 parece ser un poco más bajo de lo que se conoce para esta clase de medicamentos, aunque carecemos de estudios comparativos. Tres pacientes con LF tuvieron eventos neurológicos que estuvieron presentes más allá del día 200 del estudio, dos de los cuales se consideraron relacionados con axi-cel. Por lo tanto, podría haber una tendencia a la neurotoxicidad tardía en este entorno, motivo por el que se espera que el TAC (Titular de Autorización de Comercialización) profundice en este tema, para analizar las posibles causas e incidencia de tales toxicidades tardías, en todos los pacientes tratados. La neurotoxicidad tardía es un EA que también se ha descrito con otros tratamientos basados en CAR-T como es ciltacabtagén autoleucel en el tratamiento del mieloma múltiple ⁴⁵.

Con respecto a otros EA relevantes y potencialmente mortales, que se han observado tras el tratamiento con otros CAR-T en enfermedades hematológicas ^{46,47}, al tratamiento con axi-cel no se le atribuyeron neoplasias secundarias, ni casos confirmados de inmunogenicidad, además, ningún sujeto dio positivo a RCR (del inglés, Replication-Competent Retrovirus), ni se identificaron casos de SLT o EICH.

Con respecto a los datos en subgrupos, hubo una mayor incidencia de hipogammaglobulinemia (14 % frente a 27 %), EA de grado 3 o superior relacionados con axi-cel (52 % frente a 65 %), infecciones (47 % frente a 59 %) e infecciones de grado 3 o superior (10 % frente a 24 %) en las mujeres. Esta tendencia ya se observó otra indicación con axi-cel; sin embargo, hasta ahora no se han identificado las posibles causas, y parece ocurrir independientemente de la indicación. Otro aspecto relevante de los análisis de subgrupos en términos de seguridad, sugiere que la mayor incidencia de EA en los pacientes más refractarios es dependiente del estado de la enfermedad.

El tratamiento de elección en pacientes con LF refractario avanzado no está establecido, siendo heterogéneo de acuerdo a los tratamientos previos, comorbilidades del paciente y disponibilidad de medicamentos autorizados. En pacientes con LF refractario en tercera línea, ibritumomab tiuxecan, idelalisib, duvelisib, mosunetuzumab, y tisa-cel pueden considerarse las opciones disponibles para esta población, junto con el medicamento objeto de evaluación, axi-cel. Copanlisib es otro medicamento para esta indicación (en pacientes que han recibido al menos 2 terapias sistémicas previas), pero en la actualidad no está autorizado en la Unión Europea (U.E.) ⁴⁸. Dentro de los tratamientos disponibles, no todos están autorizados para exactamente la misma indicación, aunque las poblaciones de los estudios son muy similares entre ellas y por eso se han considerado posibles comparadores ⁴⁹. Ibritumomab tiuxecan está indicado en pacientes que con LNH R/R a una línea previa con anti-CD20. Idelalisib y duvelisib están indicados para pacientes refractarios a dos líneas de tratamiento previas. Mosunetuzumab y tisa-cel están indicados para el tratamiento de pacientes que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previas. Axi-cel está indicado en pacientes con LF R/R tras tres o más líneas de tratamiento sistémico.

Ibritumomab tiuxetan es un AcMo anti-CD20 murino que está conjugado con el radioisótopo itrio-90. Los datos relevantes para la comparación con tisa-cel son los datos procedentes de la indicación autorizada en el tratamiento de pacientes con LF R/R, incluidos pacientes refractarios a anti-CD20 como rituximab, en particular el estudio 106-06, estudio 1 (ya que como parte de la autorización de comercialización hay datos de otros 5 estudios) ²³. El estudio 106-06 se trata de un estudio de soporte de fase II, abierto, de dosis fija ^{50, 51}. Los pacientes de este estudio presentaban LF R/R y habían recibido una mediana de líneas de tratamiento previas de 4 (intervalo: 1,0-9,0), por lo que son pacientes que R/R a líneas posteriores a la explícitamente indicada en la indicación. Conviene recordar que con tisa-cel, el número de líneas previas fue de 4,0 (intervalo: 2,0 – 13,0). La mayoría de los pacientes habían recibido un AcMo anti-CD20. La eficacia de ibritumomab tiuxetan se probó en 54 pacientes con NHL folicular. La mitad de los pacientes eran mujeres (50,19 %), presentaban una mediana de edad de 54 años. La mayoría de los pacientes (89,5 %) presentaban un estadio III o IV de iNHL. El 43,9 % presentaba un índice IPI de riesgo bajo, con el resto siendo de intermedio a elevado, y un FLIPI elevado del 19 %, y el 94,7 % de los pacientes tenía un estado funcional ECOG de 0 o 1. Las respuestas fueron evaluadas por el investigador, pero también por un grupo de evaluación independiente. La TRC en la población ITT en la evaluación según IWRC (del inglés, *International Workshop Response Criteria*) fueron del 74 %, con el 15 % de los pacientes con RC. La TRC en la población ITT en la evaluación llevada a cabo por el CRI fueron del 59,3 %, con el 3,7 % de los pacientes con RC. La mediana de la DR fue de 6,4 meses (0,5-a más de 49,9 meses). Los datos del estudio principal de fase III, 106-04, permiten contextualizar los datos de seguridad, usando como comparador rituximab ⁵², aunque el perfil de seguridad global de ibritumomab tiuxetan está basado en los resultados de todos los EC realizados y experiencia post-comercialización con ibritumomab tiuxetan ²². Los principales EA asociados a ibritumomab tiuxetan han sido trombocitopenia, leucocitopenia, neutropenia, anemia, infecciones, pirexia, náuseas, astenia, escalofríos, petequias y fatiga. Las neoplasias secundarias requieren de una monitorización, en particular los

síndromes mielodisplásicos y las leucemias mieloides agudas. En FT se insiste en que la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y el desarrollo de defectos hereditarios.

La inhibición de la señalización de PI3K ha sido un enfoque en gran medida exitoso. Idelalisib (inhibidor de la isoforma δ) fue el primero de estos agentes en ser autorizado para el LF R/R. La eficacia y seguridad de idelalisib se evaluó en el estudio 101-09 (DELTA), un EC de fase II, de brazo único, abierto ⁵³. De los 125 sujetos reclutados, 80 (64 %) eran varones, la mediana de la edad era de 64 años (intervalo: 33 a 87) y 110 (89 %) eran blancos. La mayoría de los pacientes (89 %) presentaban un estadio III o IV de iNHL. Entre los pacientes con LF, el 79 % presentaba un índice FLIPI de riesgo intermedio o elevado, y a nivel histológico, 17 % presentaba una enfermedad de grado 3a. La mediana de líneas previas fue de 4 (intervalo: 2-12). Ciento doce (89,6 %) sujetos habían sido resistentes a su última pauta terapéutica antes de la entrada en el ensayo. La TRG en la población global de pacientes con iNHL fue del 57 % (con RC del 6 %), con una mediana de DR de 12,5 meses, y una mediana de SLP de 11 meses en pacientes. En el subgrupo de pacientes con LF (n = 72; 58 %), la TRG fue del 54,2 % y la DR de alrededor de 7,4 meses. Los EA más frecuentes de este medicamento fueron diarrea, fatiga, náuseas, pirexia, y catarras. Otros EA graves importantes fueron la neutropenia, la transaminitis, la disnea, y la neumonía ^{24, 25}. Idelalisib es un medicamento del que se ha retirado la autorización de comercialización en EE.UU. por parte de la FDA ya que no se han podido confirmar los datos del estudio *DELTA* (de un solo brazo), en un estudio confirmatorio ⁵⁴.

Duvelisib (inhibidor de isoformas δ y γ) también está autorizado en LF R/R. La eficacia y la seguridad de duvelisib fueron evaluadas en el EC IPI-145-06 (DYNAMO), un EC de fase II, de brazo único, abierto ⁵⁵ en 129 pacientes con iNHL, que incluía LF, n = 83; LLCP, n = 28; y LZM, n = 18. El ensayo excluyó a los pacientes con LF de grado 3b, transformación a linfoma de células grandes, trasplante alogénico previo y exposición previa a un inhibidor de PI3K y a un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton. De 129 pacientes, 88 (68,2) eran hombres, la mediana de edad era de 65 años (intervalo: 30 a 90 años), y 116 (89,9 %) eran de raza blanca. La mayoría de los pacientes (84,5 %) presentaban un estadio III o IV de iNHL. El 85,6 % presentaba un índice FLIPI de riesgo intermedio o elevado, y la mayoría de los pacientes (95 %) tenía un estado funcional de ECOG de 0 o 1. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 líneas previas de tratamiento (intervalo: 1-18), siendo el 96 % resistente al último tratamiento y el 77 % a 2 o más líneas previas de tratamiento. En el subgrupo de población con LF (n = 73), la TRG fue de alrededor del 40 %, con una mediana de la DR de 10,01 meses y una mediana de la SLP de 8,3 meses. Los EA graves notificados con mayor frecuencia fueron diarrea o colitis, neutropenia, erupción, fatiga, pirexia, tos, náuseas, infección de las vías respiratorias altas, neumonía, dolor musculoesquelético y anemia ^{26, 27}. Duvelisib retiró, al igual que idelalisib, la solicitud de autorización en EE.UU. de manera voluntaria ⁵⁶.

La autorización de tisa-cel en LF R/R se basa en el estudio ELARA ^{29, 57, 58}, un EC de fase II, abierto, de un solo brazo, multicéntrico. El estudio excluyó a los pacientes con infecciones activas o graves, linfoma transformado u otros linfomas agresivos, incluidos los pacientes con LF de grado 3b, los que habían recibido un trasplante previo de progenitores hematopoyéticos o los que tenían una enfermedad con afectación activa del SNC. De 98 pacientes incluidos, 65 (66,3) eran hombres, y la mediana de edad era de 57,5 años (intervalo: 29 a 73 años). La mayoría de los pacientes (85,7 %) presentaban un estadio III o IV de iNHL. El 60,2 % presentaba un índice FLIPI de riesgo elevado, a nivel histológico, el 10,2 % presentaba una enfermedad de grado 3a, y la mayoría de los pacientes (96,9 %) tenía un estado funcional de ECOG de 0 o 1. Los pacientes habían recibido una mediana de 4 líneas previas de tratamiento (intervalo: 2 a 13), siendo el 68,4 refractario a 2 o más líneas previas de tratamiento. El 62,2 % de los pacientes sufrió una recaída temprana (falta de respuesta al tratamiento o progresión de la enfermedad o intervalo de tiempo hasta el siguiente tratamiento inferior a 2 años) tras la primera pauta de tratamiento. En los pacientes perfundidos y que presentaban enfermedad medible al inicio según el CRI, se obtuvo una TRO del 86,2 % y RC del 69,1 %. Con una mediana de seguimiento de 16,9 meses, las medianas de la DR, SLP y SG no se habían alcanzado. Los EA no

hematológicas más frecuentes (>25 %) fueron SLC, infecciones, y dolor de cabeza. Las anomalías de laboratorio hematológicas más frecuentes fueron disminución de hemoglobina, de linfocitos, de glóbulos blancos, de neutrófilos y de plaquetas^{28,29}. Los EA graves más frecuentes fueron infecciones, y reducción del recuento de células sanguíneas y hemoglobina.

Mosunetuzumab es un AcBi CD20-CD3, posee una autorización condicional su indicación para LF R/R. Esta autorización está basada en los resultados de un estudio abierto, multicéntrico, de multi-cohortes (GO29781)⁵⁹ en pacientes con LNH de células B en R/R para los cuales no había tratamiento disponible para mejorar la supervivencia^{30,31}. En la cohorte de LF (n = 90), se requería que los pacientes con LF en recaída o refractario (histológicamente grado 1-3a) hubieran recibido al menos dos terapias sistémicas previas, incluyendo un AcMo anti-CD20 y un agente alquilante. Los pacientes con LF grado 3b y los pacientes con LF transformado a la entrada del estudio no fueron elegibles; aquellos con una historia de LF transformado, pero LF de grado 1-3a a la entrada del estudio fueron incluidos en la cohorte de LF. Sesenta y uno por ciento eran varones, la mediana de edad fue de 60 años (intervalo: 29 a 90 años) y el 82 % eran blancos. La mayoría de los pacientes (76,7 %) presentaban un estadio III o IV de iNHL. El 71,1 % presentaba un índice FLIPI de riesgo intermedio-elevado, y el 100 % tenía un estado funcional de ECOG de 0 o 1. La mediana del número de terapias previas fue 3 (intervalo: 2 a 10), con el 38 % recibiendo 2 terapias previas, el 31 % recibiendo 3 terapias previas y el 31 % recibiendo más de 3 terapias previas. Con una mediana de seguimiento de 18,3 meses, se obtuvo TRG del 80 % y una RC del 60 %. Con una mediana de seguimiento de 14,9 meses, la mediana de la DR fue de 22,8 meses. Los EA más frecuentes (≥ 20 %) fueron SLC, neutropenia, pirexia, hipofosfatemia y cefalea. Los EA graves observados más frecuentes (≥ 2 %) incluyeron SLC, pirexia y neumonía.

Hasta la fecha no existen comparaciones directas de estos medicamentos, donde se incluya en el algoritmo a las CAR-T. Como parte de las condiciones de mantenimiento de la designación de medicamento huérfano de axi-cel, y también para el caso de tisa-cel y monutuzumab, se realizaron comparaciones descriptivas en términos absolutos de estos tratamientos con respecto a ibritumomab tiuxetan. Estas comparaciones se consideran muy inciertas en vista de las grandes diferencias en el diseño y los criterios de respuesta entre los períodos de estudio de los medicamentos, en particular en lo referente a ibritumomab tiuxetan que es el medicamento que cuenta con una autorización más antigua.

La comparación de los resultados de los EC de axi-cel (ZUMA -5) frente a ibritumomab tiuxetan⁶⁰ reportó una diferencia de más de 5 veces en las TRC (77 % frente 15 %). Las TRG también fueron mayores (91 % frente a 74 %) y la DR reportada fue mayor también con axi-cel, con 38,6 meses tras un período de seguimiento de una mediana de 24 meses. En la comparación de los resultados de los EC de tisa-cel e ibritumomab tiuxetan², la TRC de tisa-cel fue sustancialmente mayor (> 4 veces mayor) que la informada para ibritumomab tiuxetan en el estudio 106-06 (69,1 % frente a 15 %). La TRG de tisa-cel (86,2 %) fue superior, y el límite inferior del IC 95 % de la misma magnitud (77 %) que la TRG de ibritumomab tiuxetan (74 %). Además, la respuesta asociada con tisa-cel parece más duradera que la de ibritumomab tiuxetan (mediana de 6,4 meses para este último y no alcanzada para tisa-cel después de 12 meses de seguimiento mínimo para todos los pacientes). Por último, la comparación de los resultados de los EC de mosunetuzumab frente a ibritumomab tiuxetan⁶¹ presento diferencias de hasta 4 veces en las TRC (58 % frente a 15 %), con TRG superiores pero de la misma magnitud (80 % frente a 74 %) y DR superiores con mosunetuzumab de 10,7 meses.

La contextualización de los resultados de tisa-cel procede de los datos de soporte del estudio A2101J, con los datos de los pacientes agrupados. Los resultados de este estudio permiten obtener evidencia que respalda las TRC y las DR tras un seguimiento de los pacientes de este estudio durante 5 años, no obstante, no se puede olvidar el pequeño tamaño muestral de este estudio. En una mediana de seguimiento de 28,6 meses, no se alcanzaron la DR ni la SG ni la SLP. La TRC fue del 71 % y la TRG del 79 % a los 6 meses. La probabilidad de permanecer en respuesta fue del 60 % a los 5 años.

Con tisa-cel como parte de la documentación de evaluación de autorización, también se presentaron dos estudios de datos de la práctica clínica habitual (también conocido como RWD, del inglés, *Real World Data*), ReCORD-FL ⁶² y Flatiron ⁶³ y las comparaciones indirectas de estos estudios con ELARA. Tras la ponderación de los resultados, se obtuvieron diferencias clínicamente significativas en TRC, TRG y SLP a favor de tisa-cel en sus resultados en *ELARA*. Los análisis sin ajustar mostraron consistencia. También se han proporcionado otros análisis de sensibilidad, con datos de 2014 y 2020, basados en asesoramiento científico, de modo que las opciones de tratamiento fuesen similares a las del estudio *ELARA*, y mostraron también resultados similares. No obstante, entre las principales limitaciones de estos estudios se encuentra que estos estudios no mimetizan algunas de las características basales más importantes de *ELARA* o había datos faltantes, y las variables de estudio no eran las mismas, lo cual dificulta la comparabilidad e interpretación de los resultados. Además, no en todos los casos se incluyeron datos sobre la calidad de vida.

Y por último, en la evaluación de tisa-cel ²⁹, también se realizó una revisión sistemática de la literatura de 24 estudios posteriores a 2014 (no se realizó una comparación indirecta ajustada de los resultados, se trata solo de un análisis descriptivo), basada en una cohorte histórica. En esta revisión, 6 tratamientos se identificaron como comparadores de tisa-cel (inhibidores de PI3K, terapias de rescate post-TPH auto y axi-cel). De esta revisión, se puede concluir que se observó un tamaño de efecto similar con axi-cel que utiliza la misma tecnología que tisa-cel.

El mismo tipo de estudio de soporte se proporcionó con axi-cel, el estudio SCHOLAR-5 ^{4334, 35} que compara los resultados de ZUMA-5 con una cohorte internacional de pacientes con los mismos criterios que el ZUMA-5, incluyendo pacientes del EC con idelalisib (DELTA) que habían recibido este tratamiento. Este estudio de soporte, permite contextualizar la eficacia observada con axi-cel en los principales criterios de valoración clínica, pero no debería de utilizarse como base de una comparación entre tratamientos.

En este sentido, y a pesar de que las limitaciones indirectas no están exentas de sesgos y asunciones, ya que el diseño de los estudios, y las poblaciones incluidas en los estudios son diferentes entre sí, se puede observar que los resultados obtenidos con las terapias CAR-T (axi-cel y tisa-cel), así como con el AcBi, mosunetuzumab parecen algo superiores a los obtenidos con los inhibidores de PI3K (idelalisib y duvelisib) e ibrutumomab tiuxetan, con mayores tasas de RC y de mayor duración, además, estos últimos son medicamentos menos utilizados en la práctica clínica habitual. Con respecto al perfil de seguridad, se podría decir que el perfil de seguridad de mosunetuzumab frente a las terapias CAR-T es más favorable con EA más manejables y de menor gravedad. Las poblaciones incluidas en los ensayos de estos tres medicamentos presentan muchas similitudes, población muy refractaria, con buen estado funcional, mediana de edad alrededor de los 60 años, puntuación FLIPI alta y la mayoría de los pacientes con estadios elevados de gravedad. La mediana de líneas previas es de 4 en los medicamentos de CAR-T y de 3 con mosunetuzumab. En general, se puede decir que, estas terapias han demostrado un beneficio clínico, con unos periodos de seguimiento razonables (por encima de los 15 meses). En cualquier caso, es necesario un seguimiento más prolongado de todas estas terapias para confirmar el efecto a nivel de supervivencia y confirmar el perfil de seguridad.

El tratamiento con CAR-T frente a otras terapias disponibles en esta situación clínica, presenta entre sus ventajas, su aplicación de forma personalizada para cada paciente. Además, se trata de un tratamiento de una única administración, al contrario de lo que ocurre con otros medicamentos que son de administración hasta progresión o toxicidad inaceptable. Sin embargo, entre las desventajas de las células CAR-T, se incluye el elevado tiempo y cantidad de recursos para su fabricación, la necesidad de tratamiento puente en la mayoría de los casos, el tiempo desde la leucaféresis hasta tener disponibles las células modificadas para administrar, así como la necesidad de un ingreso hospitalario programado en centros especializados con infraestructura adecuada para el manejo potenciales riesgos de EA graves. Por otro lado, con respecto a los AcBi, aunque requieren múltiples administraciones, pueden realizarse de forma ambulatoria, y, por lo tanto, la logística y disponibilidad suele ser más sencilla y rápida frente a las CAR-T, pero se requiere, en la mayoría de los casos, al igual que las terapias con CAR-T, tratamiento puente y pre-medicación.

Los resultados de los pacientes con POD24 siguen siendo malos, incluso con la terapia con CAR-T. Las estrategias para mejorar los resultados de estos pacientes podrían incluir terapias combinadas con terapia de CAR-T para mejorar la expansión de CAR-T y mejorar su persistencia. Está en curso un estudio que combina acalabrutinib y axi-cel en pacientes con linfoma de células B R/R, incluidos pacientes con LF (NCT04257578). El estudio ZUMA-22 evaluará la eficacia de axi-cel en comparación con las terapias de atención estándar en LF R/R después de al menos una línea de terapia si es POD24, o después de dos líneas (NCT05371093). Un ensayo en curso de fase I/II está evaluando actualmente células T con CAR-CD20 para pacientes con linfoma de células B (NCT03277729) y otro ensayo está evaluando el uso de la terapia de células T con CAR anti-CD20/19 (NCT04186520). Por otro lado, las células CAR-T alogénicas se están explorando especialmente para pacientes que necesitan tratamiento rápidamente (NCT03939026). Aún se desconoce el resultado de los pacientes que reciben inhibidores de puntos de control después de la terapia con CAR-T. Actualmente, un estudio está evaluando nivolumab para pacientes que recaen después de la terapia con CAR-T en pacientes con linfoma de células B (NCT04205409).

Los resultados mostrados por las terapias CAR-T se muestran prometedores y se presentan como una alternativa a los resultados obtenidos con AcBi en tercera línea, en un tipo de pacientes con LF R/R, altamente pretratados^{64, 65}, y con un perfil de seguridad aceptable. Los inhibidores de PI3K como idelalisib o duvelisib, así como ibritumomab tiuxetan representan opciones terapéuticas en este contexto, aunque su uso en la práctica clínica es limitado, ya que los resultados obtenidos son menos relevantes en pacientes con LF R/R muy avanzado. Queda por determinar cómo los resultados obtenidos con células CAR-T afectan a la mejora real en la SG, y el potencial impacto en la evolución de la enfermedad. Además, son necesarios más estudios que permitan identificar, por un lado, cuáles son los pacientes que más se beneficiarían de cada uno de los tratamientos, así como, cuál es la secuencia adecuada para el tratamiento del LF R/R.

Conclusión

Axicabtagén ciloleucel está indicado para el tratamiento sistémico de pacientes adultos del linfoma folicular en recaída o refractario después de tres o más líneas de terapias sistémicas previas, basado en los resultados del ensayo clínico ZUMA-5, un EC de fase II, sin brazo comparador, en el que se han demostrado unas TRO y RC del 91 % y del 77 % respectivamente, tras un análisis a los 24 meses de seguimiento. La mediana de la DR ha sido de 38,6 meses y la mediana de SG no ha sido alcanzada. Queda por determinar si los resultados de eficacia se traducen en una mejor SG y el potencial impacto en la evolución de la enfermedad.

En cuanto a la seguridad, no han surgido nuevos EA adicionales al tratamiento con axi-cel. Los EA asociados a axi-cel ya han sido descritos en otras indicaciones, y con otros tratamientos basados en CAR-T, destacando el SLC, la neurotoxicidad, las citopenias, las infecciones y las hipogammaglobulinemias. Los EA más importantes y notificados con mayor frecuencia fueron SLC, infecciones, y encefalopatía, EA que requieren una especial consideración y monitorización.

Por el momento no existen estudios comparativos directos de los principales tratamientos disponibles para la población de estudio de axi-cel. Esto dificulta establecer la eficacia y seguridad comparadas de las distintas opciones disponibles frente a axi-cel, en particular de tisa-cel y monusetuzumab, y extraer una conclusión sobre su posicionamiento terapéutico.

Axicabtagén ciloleucel es una terapia génica que se posiciona como una nueva opción terapéutica en el LF R/R, en pacientes particularmente pre-tratados, con al menos 3 líneas de tratamiento previo. En este escenario, tisa-cel y mosunetuzumab también serían opciones de tratamiento, pero en este caso, están indicados en pacientes con LF R/R que han recibido al menos 2 o más líneas de tratamiento previo.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

M^a Micaela Viña Romero. Farmacéutica Especialista del Hospital Nuestra Señora de la Candelaria.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia (SEHH), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas de axi-cel con otras opciones terapéuticas similares.

Nombre	Axicabtagén ciloleucel (axi-cel)	Tisagenlecleucel (tisa-cel)	Mosunetuzumab
Presentación	Dispersión celular para infusión intravenosa.	Dispersión celular para infusión intravenosa.	Viales de 1 mg y 30 mg de solución para perfusión.
Posología	<p>Uso autólogo, infusión única de células CAR-T positivas viables. La dosis objetivo es de 2×10^6 células CAR-T por kg de peso corporal (intervalo de $1-2 \times 10^6$ células/kg), con un máximo de 2×10^8 células CAR-T positivas viables para pacientes que pesen ≥ 100 kg o más.</p> <p>Los pacientes pueden necesitar medicación para la linfodepleción, medicación puente, y medicación previa antes de la infusión.</p>	<p>Uso autólogo, infusión única de células CAR-T positivas viables. Para el LF R/R, la dosis se encuentra en el intervalo de $0,6-6 \times 10^8$ linfocitos CAR-T positivos viables (no basado en el peso).</p> <p>Los pacientes pueden necesitar medicación para la linfodepleción, medicación puente, y medicación previa antes de la infusión.</p>	<p>Mosunetuzumab se debe administrar durante 8 ciclos, a menos que el paciente desarrolle toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.</p> <p>Para los pacientes que alcanzan una respuesta completa tras recibir 8 ciclos, no se requiere continuar con el tratamiento. Para los pacientes que alcanzan una respuesta parcial o tienen enfermedad estable en respuesta al tratamiento después de 8 ciclos, se deben administrar 9 ciclos adicionales de tratamiento (17 ciclos en total), a menos que el paciente desarrolle toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.</p> <p>Las dosis recomendadas son en el primer ciclo, de 1 mg el día 1, 2 mg el día 8, 60 mg el día 15, de 60 mg en el ciclo 2 y en ciclos posteriores de 30 mg.</p>
Indicación aprobada en FT o no	<p>Axi-cel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LF R/R después de tres o más líneas de tratamiento sistémico.</p> <p>Además, posee otras dos indicaciones, por un lado, para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG) y Linfoma B De Alto Grado (LBAG) refractario o en recaída en los 12 meses después de haber completado inmunoterapia de primera línea. Por otro lado, para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG R/R y Linfoma B Primario Mediastínico de células</p>	<p>Tisa-cel está indicado para el tratamiento del LF R/R después de dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos.</p> <p>Además, posee otras dos indicaciones, por un lado, para el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B refractaria, en recaída post-trasplante o en segunda o posterior recaída en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad, inclusive. Por otro lado, para el tratamiento del LBDCG R/R después de dos o</p>	<p>Mosunetuzumab está indicado para en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LF R/R que han recibido al menos dos terapias sistémicas previas.</p>

	grandes (LBPM), después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.	más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos.	
Eventos adversos	<p>Los EA más frecuentes fueron: SLC, infecciones y encefalopatía.</p> <p>Los EA graves notificados de forma más frecuente ($\geq 5\%$) fueron encefalopatía, infecciones por patógenos inespecíficos, SLC e infección bacteriana.</p> <p>Es probable que los pacientes con un trastorno activo del SNC o función renal, hepática, pulmonar o cardíaca inadecuada sean más vulnerables a las consecuencias de los EA descritos y necesiten especial atención.</p>	<p>Las EA más frecuentes fueron síndrome de liberación de citoquinas, infecciones, y dolor de cabeza, disminución de hemoglobina, de linfocitos, de glóbulos blancos, de neutrófilos, y de plaquetas.</p> <p>Los EA graves notificados de manera más frecuente fueron las infecciones, disminución del recuento de linfocitos, de glóbulos blancos, de neutrófilos, de plaquetas y de hemoglobina.</p>	<p>Los EA más frecuentes fueron SLC, neutropenia, pirexia, hipofosfatemia y cefalea.</p> <p>Los EA graves más frecuentes incluyeron SLC, pirexia, y neumonía.</p>
Utilización de recursos	<p>Se deben implementar los requisitos de trazabilidad que apliquen para los medicamentos de terapia avanzada basados en células.</p> <p>Requiere hospitalización.</p>	<p>Se deben implementar los requisitos de trazabilidad que apliquen para los medicamentos de terapia avanzada basados en células.</p> <p>Requiere hospitalización.</p>	<p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.</p> <p>Tratamiento ambulatorio en hospital de día.</p>
Conveniencia	<p>Se deben considerar las contraindicaciones de la quimioterapia de linfodepleción.</p> <p>Se dispone de experiencia clínica limitada en pacientes con infección activa por el VIH, VHB o VHC. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad. No se ha establecido por falta de datos, la seguridad y eficacia de axi-cel en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.</p> <p>No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos durante o después del tratamiento con axi-cel. Como medida de precaución,</p>	<p>Se deben considerar las contraindicaciones a la quimioterapia reductora de linfocitos.</p> <p>No se requieren ajustes de dosis en pacientes mayores de 65 años de edad. No se ha establecido, por falta de datos, la seguridad y eficacia de tisa-cel en pacientes pediátricos ni adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.</p> <p>No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas durante o después del tratamiento. Como medida de precaución, no se recomienda la vacunación</p>	<p>No se requiere ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años de edad. No se ha estudiado mosunetuzumab en pacientes con insuficiencia renal grave, ni en pacientes con insuficiencia hepática. Basado en la farmacocinética, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada y en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha establecido, por falta de datos, la seguridad y eficacia de mosunetuzumab en pacientes pediátricos ni adolescentes menores de 18 años.</p> <p>No se deben administrar vacunas vivas y/o atenuadas simultáneamente con mosunetuzumab. No se han realizado estudios en pacientes que recibieron recientemente vacunas</p>

	<p>no se recomienda la administración de vacunas con virus vivos durante por lo menos las 6 semanas previas al comienzo de la quimioterapia de linfodepleción, durante el tratamiento con axi-cel y hasta la recuperación del sistema inmunológico después del tratamiento.</p> <p>No hay datos suficientes sobre la exposición para poder proporcionar una recomendación respecto a la duración del uso de métodos anticonceptivos después del tratamiento con axi-cel. no se recomienda la administración de axi-cel a mujeres embarazadas, o en edad fértil que no utilicen anticonceptivos. Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre los posibles riesgos para el feto. debe consultar al médico sobre la posibilidad de embarazo después del tratamiento con axi-cel. No se puede excluir un riesgo para el lactante.</p> <p>La influencia de axi-cel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante, los pacientes que reciban el tratamiento deben abstenerse de conducir o manejar maquinaria pesada durante las 8 semanas después de la perfusión.</p>	<p>con vacunas vivas durante al menos 6 semanas antes del inicio de la quimioterapia reductora del número de linfocitos, durante el tratamiento y hasta la recuperación inmunitaria después del tratamiento.</p> <p>No se recomienda su uso durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Se debe advertir a las mujeres que están dando pecho del posible riesgo para el lactante.</p> <p>La influencia de tisa-cel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante, los pacientes que reciban el tratamiento deben abstenerse de conducir o manejar maquinaria pesada durante las 8 semanas después de la perfusión.</p>	<p>vivas.</p> <p>No se recomienda su uso durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Se debe advertir a las mujeres que están dando pecho del posible riesgo para el lactante.</p> <p>La influencia de mosunetuzumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes que sufran acontecimientos que perjudiquen la consciencia deben ser evaluados y advertidos de no conducir y evitar manejar máquinas pesadas o potencialmente peligrosas hasta que los acontecimientos se hayan resuelto.</p>
--	---	---	--



Tabla 2. Resultados de eficacia tras un seguimiento de 24 meses. Fecha de corte de datos: 31 de Marzo de 2021.

Conjunto de análisis	Pacientes con LF sometidos a leucaféresis (FAS, ITT) (N = 122)	Pacientes con LF R/R tratados con 3 o más líneas de terapias previas que fueron sometidos a leucaféresis (FAS, ITT) (N = 75)	Pacientes con LF tratados con axi-cel (IAS, mITT) (N = 81)	Pacientes con LF R/R tratados con 3 o más líneas de terapias previas, que fueron tratados con axi-cel (IAS, mITT) (N = 55)
Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) (RC+ RP), n (%), (IC 95 %) ¹	112 (92), (85; 96)	68 (91), (82; 96)	76 (94), (86; 98)	52 (95), (85; 99)
Respuesta Completa (RC), n (%), (IC 95 %)	94 (77), (69; 84)	58 (77), (66; 86)	63 (78), (67; 86)	43 (78), (65; 88)
Duración de la Respuesta (DR), mediana en meses, (IC 95 %)	38,6, (NE; NE)	38,6, (24,7; NE)	38,6, (24,7; NE)	38,6, (22,7; NE)
Supervivencia Libre de Progresión (SLP), mediana en meses, (IC 95 %)	40,2, (28,9; NE)	40,2, (26,6; NE)	39,6, (25,7; NE)	28,0, (23,5; NE)
Supervivencia Global (SG), mediana en meses, (IC 95 %)	NE, (40,2; NE)	NE, (40,2; NE)	NE, (39,6; NE)	NE, (39,6; NE)
Tiempo hasta el siguiente tratamiento (TTNT), mediana en meses, (IC 95 %)	NE, (40,2; NE)	40,2, (26,6; NE)	39,6, (28,0; NE)	39,6, (22,8; NE)

Notas: Los resultados presentados provienen de análisis en FAS e IAS en sujetos con FL o en sujetos con FL y 3 o más líneas de tratamiento previas, excluyendo los pacientes con LF no confirmado centralmente mediante un Comité de Revisión Independiente (CRI) de la enfermedad basada en la Clasificación de Lugano (Cheson 2014).

Abreviaturas: FAS = Conjunto de datos completo (del inglés, *Full Analysis Set*), pacientes sometidos a leucaféresis; IAS = Conjunto de datos de pacientes tratados (del inglés, *Inferential Analysis Set*), pacientes tratados con axi-cel; IC = Intervalo de Confianza; TTNT = Tiempo hasta el siguiente tratamiento (del inglés, *Time To Next Treatment*); NE = No Estimable.

¹ Intervalo de confianza calculado a través del método Clopper-Pearson.

Referencias

1. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Bartlett N, Bellam N, et al. Non-Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011 May;9(5):484-560.
2. Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application. Kymriah (tisagenlecleucel). Treatment of follicular lymphoma. EU/3/21/2464. Sponsor: Novartis Europharm Limited.
3. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, et Ladetto M. ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v83-v90.
4. Datos de la Sociedad Española de Oncología Médica. 2020. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-no-hodgkin?start=1>
5. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997 Jun 1;89(11):3909-18.
6. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2020 Mar;95(3):316-327.
7. Penalba RL, Fiad L, Otero V, Korin L, Pavlovsky MA, Mahuad C, et al. (2022). Linfoma folicular: evaluación de índices pronósticos, variables clínicas y metabólicas al diagnóstico como predictores de progresión de enfermedad antes de los 2 años de iniciada la inmunoterapia (POD24). *Revista Hematología*. 2022. 26(1).
8. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4555-62.
9. Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, Haioun C, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*. 2006 Oct 15;108(8):2540-4..
10. Zoellner A, Herfarth K, Herold M, Klapper W, Skoetz N, et Hiddemann W. Clinical Practice Guideline: Follicular Lymphoma—Diagnosis, Treatment, and Follow-up. *Dtsch Arztebl Int*. 2021 Apr 30;118(Forthcoming):320–5..
11. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):298-308.
12. Ladetto M, et Dreyling M. EHA Endorsement of ESMO Clinical Practice Guidelines for Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma. *Hemasphere*. 2021 Apr 21;5(5):e559.
13. Croxall H. Updated ESMO guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up of newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma. 2021.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas Version 6.2023 — October 10, 2023.
15. Arnold S Freedman, AS, et Friedberg JW. Treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma. *UpToDate*. 2023. Oct.
16. Cahill KE, et Smith SM. Follicular Lymphoma: a Focus on Current and Emerging Therapies. *Oncology (Williston Park)*. 2022 Feb 8;36(2):97-106.
17. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, Flowers C, Taylor M, Hainsworth J, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 20;30(27):3368-75. .
18. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3848-53.

19. Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica*. 2013 Jul;98(7):1014-21.
20. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, Chen L, Ganjoo K, Williams ME, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkinlymphoma: results from a Multicenter Study. *Cancer*. 2010;116(1):106-14.
21. Ficha Técnica de Gazyvaro ®. International non-proprietary name: INN-obinutuzumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf
22. Ficha técnica de Zevalin ®. International non-proprietary name: ibritumomab tiuxetan. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/zevalin-epar-product-information_es.pdf
23. EPAR. Zevalin ®. International non-proprietary name: ibritumomab tiuxetan. Scientific Discussion. 2006.
24. Ficha técnica de Zydelig ®. International non-proprietary name: idelalisib. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf.
25. CHMP Assessment Report. Zydelig ®. International non-proprietary name: idelalisib Procedure No.: EMEA/H/C/003843/0000
26. Ficha técnica de Copiktra ®. International non-proprietary name: duvelisib. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/copiktra-epar-product-information_es.pdf
27. EPAR Copiktra ®. International non-proprietary name: duvelisib Procedure No. EMEA/H/C/005381/0000.
28. Ficha técnica de Kymriah ®. International non-proprietary name: tisagenlecleucel. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_es.pdf
29. EPAR Variation. Kymriah ®. International non-proprietary name: tisagenlecleucel. Procedure No. EMEA/H/C/004090/II/0044.
30. Ficha técnica de Lunsumio ®. International non-proprietary name: mosunetuzumab. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information_es.pdf
31. EPAR. Lunsumio ®. International non-proprietary name: mosunetuzumab. Procedure No. EMEA/H/C/005680/0000
32. 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 Mar;184(5):753-759.
33. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*. 2018; 379:64-73
34. European Public Assessment Report (EPAR). Variation. Yescarta ®. International non-proprietary name: axicabtagene ciloleucel. Procedure No. EMEA/H/C/004480/II/0042I.
35. Ficha técnica de Yescarta ®. International non-proprietary name: axicabtagén ciloeucel.. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_es.pdf.
36. Newrzela S, Cornils K, Li Z, Baum C, Brugman MH, Hartmann M, et al. Resistance of mature T cells to oncogene transformation. *Blood*. 2008 Sep 15;112(6):2278-86.
37. Biasco L, Ambrosi A, Pellin D, Bartholomae C, Brigida I, Roncarolo MG, et al. Integration profile of retroviral vector in gene therapy treated patients is cell-specific according to gene expression and chromatin conformation of target cell. *EMBO Mol Med*. 2011 Feb;3(2):89-101.
38. Aiuti A, Cossu G, de Felipe P, Galli MC, Narayanan G, Renner M, Stahlbom A, Schneider CK, Voltz-Girolt C. The committee for advanced therapies' of the European Medicines Agency reflection paper on management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2013 Jun;24(2):47-54.

39. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, Somerville RP, Carpenter RO, Stetler-Stevenson M, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):540-9.
40. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, et al. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol Ther*. 2017 Jan 4;25(1):285-295.
41. 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 Jan;23(1):91-103.
42. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059-68.
43. Ghione P, Palomba ML, Patel AR, Bobillo S, Deighton K, Jacobson CA, et al. Comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cel) vs SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood*. 2022 Aug 25;140(8):851-860.
44. Palomba ML, Ghione P, Patel AR, Nahas M, Beygi S, Hatswell AJ, et al. A 24-month updated analysis of the comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cel) vs. SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2023 Feb;23(2):199-206.
45. EPAR Carvykti®. International non-proprietary name: ciltacabtagene autoleucel. Procedure No. EMEA/H/C/005095/0000.
46. Miao L, Zhang Z, Ren Z, et Li Y. Reactions Related to CAR-T Cell Therapy. *Front Immunol*. 2021 Apr 28;12:663201.
47. Wagner DL, Fritsche E, Pulsipher MA, Ahmed N, Hamieh M, Hegde M, et al. Immunogenicity of CAR T cells in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Jun;18(6):379-393.
48. Ficha técnica de FDA de Aliqopa®, copanlisib. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/209936s0101bl.pdf.
49. Takiar R, Karimi Y, et Phillips TJ. Divergent paths: management of early relapsed follicular lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022 Dec 9;2022(1):666-675.
50. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002 Aug 1;20(15):3262-9.
51. Alcindor T, et Witzig TE. Radioimmunotherapy with yttrium-90 ibritumomab tiuxetan for patients with relapsed CD20+ B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2002 Aug;3(4):275-82.
52. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002 May 15;20(10):2453-63.
53. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):1008-18.
54. Gilead statement on Zydelig® U.S. indication for follicular lymphoma and small lymphocytic leukemia. News release. Gilead. January 18, 2022. Accessed January 18, 2022.
55. Flinn IW, Miller CB, Ardeshta KM, Tetreault S, Assouline SE, Mayer J, et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 Apr 10;37(11):912-922.
56. Secura Bio announces Copiktra (duvelisib) strategic focus on T-cell lymphoma and voluntary US withdrawal of the relapsed or refractory follicular lymphoma indication. News release. Secura Bio, Inc.; December 3, 2021. Accessed December 6, 2021.
57. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*. 2022 Feb;28(2):325-332.

58. Fukuhara N, Kato K, Goto H, Takeshi T, Kawaguchi M, Tokushige K, et al. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in adult Japanese patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: results from the phase 2 ELARA trial. *Int J Hematol.* 2023 Feb;117(2):251-259.
59. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022 Aug;23(8):1055-1065.
60. Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application. Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Treatment of follicular lymphoma. EU/3/15/1579. Sponsor: Kite Pharma EU B.V.
61. Orphan Maintenance Assessment Report. Lunsumio (mosunetuzumab). Treatment of follicular lymphoma. EU/3/21/2517 Sponsor: Roche Registration GmbH.
62. Salles G, Schuster SJ, Fischer L, Kuruvilla J, Patten PEM, von Tresckow B, et al. A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes of Adult Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (ReCORD-FL). *Hemasphere.* 2022 Jun 21;6(7):e745.
63. Hao Y, Hsu WC, Parzynski CS, Degtyarev E, Hampson LV, Masood A, et al. Effectiveness of tisagenlecleucel versus real-world standard of care in relapsed/refractory follicular lymphoma. *J Comp Eff Res.* 2023 Jul;12(7):e220173.
64. Mohty R, Kharfan-Dabaja MA, et Chavez JC. Axicabtagene Ciloleucel in the Management of Follicular Lymphoma: Current Perspectives on Clinical Utility, Patient Selection and Reported Outcomes. *Cancer Manag Res.* 2023 Apr 19;15:367-375.
65. Lopedote P, et Shadman M. Targeted Treatment of Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: Focus on the Therapeutic Potential of Mosunetuzumab. *Cancer Manag Res.* 2023 Mar 14;15:257-264.