

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-261/VI/22042024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Mosunetuzumab (Lunsumio®) en el tratamiento de linfoma folicular (LF) en recaída o refractario que han recibido al menos dos terapias sistémicas previas

Fecha de publicación: 22 de abril de 2024

Índice

Introducción.....	1
Mosunetuzumab (Lunsumio®)	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	6
Evaluaciones por otros organismos.....	6
Seguridad.....	7
Valoración del beneficio clínico.....	7
Discusión.....	8
Conclusión.....	11
Grupo de expertos.....	13
Referencias.....	17

Introducción

El linfoma folicular (LF) es un tipo de linfoma no Hodgkin (LNH) de origen B indolente que se caracteriza por presentar un patrón de remisiones y recaídas continuas cada vez más frecuentes y cortas (1).

El diagnóstico de los linfomas es más frecuente entre los varones y en pacientes con una edad avanzada (65 años de media). Se calcula que la incidencia global es de 5/100.000 (2), y en España de 12,3 casos por cada 100.000 varones/año y 10,8 en el caso de las mujeres (3). 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 (4).

El LF se considera una enfermedad incurable, apareciendo con frecuencia recidivas. La supervivencia global de los pacientes con LF es de alrededor de 8-10 años, habiendo mejorado en los últimos años debido a los avances farmacoterapéuticos con inmunoterapia, logrando una supervivencia global del 80% a 10 años (5). En un 20% de los pacientes con LF, se produce transformación histológica a linfoma de alto grado lo que representa un factor de mal pronóstico a corto plazo (1) así como la progresión antes de 24 meses tras el inicio de la inmunoterapia



(POD24) condiciona peores resultados en supervivencia (6). La supervivencia relativamente prolongada y la edad avanzada tanto al diagnóstico como en la recidiva, son factores que condicionan el tratamiento. La elección del esquema de tratamiento se basa en el estadio de la enfermedad (según la clasificación de Ann Arbor) y la carga tumoral, determinada según los criterios GELF (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 (7) teniendo en cuenta las condiciones previas del paciente y el objetivo del tratamiento.

Se ha establecido el Índice Pronóstico Internacional para el linfoma folicular (FLIPI2) mediante 5 factores pronósticos adversos (edad, ganglio > 6 cm, hemoglobina, beta2-microglobulina y médula ósea afectada) (8).

Dado el curso indolente de este tipo de linfomas, se puede comenzar con un esquema conservador de observación sin tratamiento farmacológico o *"watch-and-wait"*, ya que existen estudios realizados que demuestran que el tratamiento inmediato no se acompaña de una mejora en la supervivencia (9). En estadios localizados (I/II, 10-15 % del total de pacientes), se puede considerar la radioterapia sobre los ganglios afectados (10). En pacientes con factores de riesgo y/o carga tumoral elevada, aunque presenten un estadio I/II en el momento del diagnóstico, se debe comenzar con quimioterapia sistémica aplicando las recomendaciones indicadas para linfomas foliculares en estadio III/IV (5).

En pacientes sintomáticos con LF estadio III/IV se puede iniciar tratamiento con rituximab en monoterapia según el pronóstico vital y las condiciones del paciente. En los casos de alta carga tumoral el tratamiento de primera línea de inducción es comúnmente un régimen de quimioterapia con o sin un agente alquilante asociado a rituximab y se puede considerar tratamiento de mantenimiento con rituximab (cada 2 meses hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años). 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 autólogo (ATPH) (del propio paciente) o alogénico (aloTPH) (de donante compatible) de intensidad reducida. El trasplante es una opción a considerar especialmente en pacientes con recidiva temprana (antes de los 2-3 años tras un régimen que incluye rituximab) y en pacientes refractarios (con recidiva durante o en los 6 meses siguientes al tratamiento) (11). En este sentido, encontrar fármacos que no se hayan utilizado en pacientes refractarios a líneas de tratamiento previo puede resultar particularmente difícil. La bendamustina está actualmente aprobada en monoterapia para el tratamiento de pacientes con LNHi (linfoma no Hodgkin indolente) que han progresado durante o en los 6 meses siguientes al tratamiento con rituximab o combinaciones que contengan rituximab (12). Idelalisib está aprobado en España en monoterapia en pacientes refractarios a dos líneas de tratamiento previas (13). Obinutuzumab ha sido aprobado en combinación con bendamustina en pacientes refractarios a rituximab (14). Axicabtagen ciloleucel ha sido aprobado en pacientes refractarios o en recaída después de tres o más líneas de tratamiento sistémico (15). Compartiendo la indicación propuesta para mosunetuzumab, se encuentra tisagenlecleucel (16). Ver Tabla 1 en el Anexo, de opciones terapéuticas.

Encontrar terapias que mejoren las supervivencias de los pacientes con peor pronóstico es considerado como uno de los retos actuales del tratamiento del LF.

Mosunetuzumab (Lunsumio®) (17)

Mosunetuzumab ha sido aprobado como medicamento huérfano, mediante un procedimiento de evaluación acelerado ha obtenido la autorización condicional en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LF en recaída o refractario (R/R) que han recibido al menos dos terapias sistémicas previas.

Se presenta como viales de 1 mg y 30 mg con una concentración de 1 mg/ml. El primer ciclo de mosunetuzumab se debe administrar durante un mínimo de 4 horas como perfusión intravenosa. Si la perfusión es bien tolerada en el ciclo 1, los ciclos siguientes deben administrarse durante una perfusión de 2 horas.

El tratamiento con mosunetuzumab se administra de acuerdo al siguiente esquema:

Ciclo	Día	Dosis
Ciclo 1	Día 1	1 mg
	Día 8	2 mg
	Día 15	60 mg
Ciclo 2	Día 1	60 mg
Ciclo 3 y sucesivos	Día 1	30 mg

Se requiere la administración de premedicación para minimizar la aparición de síndrome de liberación de citoquinas (SLC), que consiste en la administración de corticoides (dexametasona 20 mg o metilprednisolona 80 mg), antihistamínicos (50-100 mg de difenhidramina o equivalente) y paracetamol (500-1000 mg) al menos en los ciclos 1 y 2 y en los sucesivos únicamente si se ha producido SLC.

Mosunetuzumab se debe administrar durante 8 ciclos con una duración de 21 días, a menos que el paciente desarrolle toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

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 con mosunetuzumab 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.

Farmacología

Mosunetuzumab es un anticuerpo biespecífico anti-CD20/CD3 dirigido a las células B que expresan CD20. La muerte celular dirigida a las células B se observa solamente con la unión simultánea de CD20 en las células B y CD3 en las células T. La unión resulta en la formación de una sinapsis inmunológica entre una célula B diana y una célula T citotóxica que conduce a una activación de las células T. La liberación subsecuente de perforina y granzimas de la activación de células T a través de la sinapsis inmunológica que induce la lisis de células B conduce a la muerte celular.

Eficacia

Los datos de eficacia de mosunetuzumab proceden de un estudio abierto fase I/II (fase I/II por protocolo v12) (GO29781) (18) de multi-cohortes, en el que se evaluó la seguridad, eficacia y farmacocinética de mosunetuzumab sólo o en combinación con atezolizumab en el tratamiento de pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin de célula B y leucemia linfocítica crónica en R/R.

Los pacientes se incluyeron en dos grupos independientes de tratamiento A (n=33) y B (n=410) formando la cohorte de escalada de dosis y de expansión respectivamente.

Una vez identificada la dosis recomendada en el estudio para fase II, se reclutaron pacientes diagnosticados de diferentes tipos de neoplasias hematológicas. El grupo de interés para este análisis lo compone la cohorte de pacientes adultos diagnosticados de LF grados 1-3a tratados con al menos dos líneas de tratamiento incluyendo un agente anti-CD20 y un agente alquilante y en situación de recaída o refractariedad conformando la población de estudio que fueron tratados con mosunetuzumab en monoterapia (cohorte B11 FL, n=90).

Los pacientes incluidos en el estudio debían presentar una adecuada función hepática, hematológica y renal y no haber recibido tratamiento previo para su enfermedad en las 4 semanas previas (anticuerpos monoclonales o conjugados, quimioterapia) ni con fármacos que impliquen un mecanismo de acción mediado por células T (anti-CTLA4, anti-PD1, anti-PDL1, citoquinas...) en las 12 semanas previas o CAR-T en el mes previo. Los pacientes no debían ser candidatos a trasplante autólogo ni haber recibido trasplante alogénico previo o de órgano sólido. Se hacía cribado de enfermedades infecciosas y se descartaban pacientes con antecedentes de comorbilidades graves o autoinmunes. No cumplían criterios de inclusión pacientes con antecedentes de linfoma con afectación del sistema nervioso central.

Los pacientes recibieron el fármaco de acuerdo a las condiciones especificadas en el protocolo previamente indicadas. Se realizaron pruebas de imagen, incluyendo PET/TAC, al inicio del ensayo, a las 6 semanas (opcional), a los 3 meses, y posteriormente, una vez cada 3 meses durante el tratamiento. Se valoró la respuesta obtenida a los 6 meses de inicio del tratamiento \pm 2 semanas con el fin de interrumpir el fármaco si se había obtenido respuesta completa o continuar hasta un total de 17 ciclos si la respuesta obtenida era evaluada como respuesta parcial o enfermedad estable.

Entre mayo del 2019 y septiembre de 2020 se reclutaron un total de 90 pacientes que recibieron la dosis finalmente aprobada y que conforman la población para el análisis de la eficacia y seguridad (cohorte B11 FL). Los 90 pacientes pertenecían a la cohorte B del estudio.

El objetivo primario de eficacia en la cohorte B11 FL fue la tasa de respuesta completa (TRC) medida por un comité independiente de acuerdo a los criterios de respuesta de Cheson et al. 2007 (19). Otros objetivos secundarios fueron medir la tasa de respuesta completa evaluada por el investigador, tasa de respuesta global (TRG), duración de la respuesta completa (DRC), duración de la respuesta (DR), supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). Asimismo, se evaluó la calidad de vida medida mediante los cuestionarios QLQ-C30, FACT-Lym, estado de salud de acuerdo al index utility score y el cuestionario EQ-5D-5L.

Los pacientes tenían una mediana de edad de 60 años (rango 29 a 90 años) siendo un 31,1% mayores de 65 años. El 61,1% eran hombres y el 82,2% de raza blanca con ECOG entre 0-1. El 48,9% presentaba al diagnóstico un estadio Ann Arbor IV siendo el 27,8%, 17,8% y 5,6 estadios III, II y I respectivamente mientras que el grupo de riesgo según FLIPI fue del 44,4% para alto riesgo, 26,7% para riesgo intermedio y 28,9% para riesgo bajo. La mediana de tratamientos previos para el linfoma fue de 3 (incluyendo anti-CD20 y alquilantes) con un 21,1% de pacientes que habían recibido un autotrasplante, 18,9% un inhibidor de PI3K y 3,3% un CAR-T. Hasta un 52,2% de los pacientes habían progresado de forma temprana (<24 meses) al tratamiento inicial siendo el 53,3% del total de pacientes doble refractarios a agentes alquilantes y anti-CD20. El 69% de los pacientes era refractario a la última terapia y el 79% refractario a tratamiento con antiCD20.

Los pacientes recibieron una mediana de 8 ciclos de tratamiento. El 60% de los pacientes completó la fase inicial del tratamiento mientras que el 28% lo suspendió por progresión de la enfermedad, 4% por decisión del investigador, 4% por eventos adversos, 2% por uso de otro tratamiento para el linfoma y un 1% por decisión del paciente.

Los resultados se muestran en la tabla 1 (fecha de corte agosto 2021).

Tabla 1. Resultados estudio GO29781

Variable	Evaluación por comité independiente	Evaluación por investigador
Tasa de respuesta global (n, % [95% IC])	72 (80,0% [70,3–87,7])	70 (77,8% [67,8–85,9])
Tasa de respuesta completa (n, % [95% IC])	54 (60,0% [49,1–70,2])	54 (60,0% [49,1–70,2])
Tiempo hasta la primera respuesta (meses)	1,4 (1,2–2,9)	1,4 (1,2–2,8)
Tiempo hasta la primera respuesta completa (meses)	3,0 (1,4–5,7)	3,0 (1,4–5,7)
Duración de la respuesta		
Pacientes con evento (n, %)	29/72 (40%)	27/70 (39%)
Mediana, meses (IC 95%)	22,8 (9,7–NR)	22,8 (18,7–NR)
Tasa libre de evento a los 12 meses (IC 95%)	61,8% (50,0–73,7)	64,8% (53,1–76,5)
Tasa libre de evento a los 18 meses (IC 95%)	56,9% (44,1–69,6)	62,5% (50,4–74,7)
Duración de la respuesta en pacientes con respuesta completa		
Pacientes con evento (n, %)	16/54 (30%)	12/54 (22%)
Mediana, meses (IC 95%)	22,8 (18,7–NR)	22,8 (19,9–NR)
Tasa libre de evento a los 12 meses (IC 95%)	76,4% (64,6–88,1)	84,3% (74,3–94,3)
Tasa libre de evento a los 18 meses (IC 95%)	70,2% (56,7–83,8)	81,3% (70,0–92,5)
Duración de la respuesta completa		
Pacientes con evento (n, %)	16/54 (30%)	12/54 (22%)
Mediana, meses (IC 95%)	NR (14,6–NR)	NR (17,8–NR)
Tasa libre de evento a los 12 meses (IC 95%)	71,4% (57,9–84,9)	80,4% (68,8–92,0)
Tasa libre de evento a los 18 meses (IC 95%)	63,7% (48,0–79,4)	66,6% (45,5–87,8)
Supervivencia libre de progresión		
Pacientes con evento (n, %)	42 (47%)	41 (46%)
Mediana, meses (IC 95%)	17,9 (10,1–NR)	21,1 (11,8–NR)
Tasa libre de evento a los 12 meses (IC 95%)	57,7% (46,9–68,4)	57,6% (46,8–68,4)
Tasa libre de evento a los 18 meses (IC 95%)	47,0% (34,4–59,6)	51,0% (38,9–63,0)
Tiempo hasta el siguiente tratamiento		
Pacientes con evento (n, %)	33 (37%)	
Mediana, meses (IC 95%)	NR (16,2–NR)	
Tasa libre de evento a los 12 meses (IC 95%)	68,1% (58,3–77,9)	
Tasa libre de evento a los 18 meses (IC 95%)	61,0% (50,0–72,0)	

<i>Supervivencia global</i>	
Pacientes con evento (n, %)	8 (9%)
Mediana, meses (IC 95%)	NR (NR–NR)
Tasa libre de evento a los 12 meses (IC 95%)	93,0% (87,6–98,4)
Tasa libre de evento a los 18 meses (IC 95%)	89,6% (82,5–96,6)

Las respuestas completas fueron confirmadas con PET-TC y biopsia de médula ósea si se confirmó afectación inicial en el cribado del estudio.

Entre los 16 pacientes que recibieron tratamiento más allá de los 8 ciclos iniciales (18% de pacientes), se observó una mejora de la profundidad de la respuesta en 6 de ellos siendo 5 respuestas completas.

El análisis de subgrupos para la variable de respuesta completa, en general demuestra consistencia del efecto del tratamiento en las subpoblaciones relevantes definidas por demografía, tratamiento previo (número y estado refractario; POD24) y factores pronósticos (FLIPI).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

El estudio presenta un diseño de fase I/II cuyo objetivo principal es conocer la TRC por lo que el impacto en variables como SLP o SG aunque contemplado como variables secundarias no permite extraer conclusiones robustas sobre la correlación con la supervivencia.

La cohorte analizada presenta un único brazo de tratamiento, a pesar de existir de alternativas disponibles comercializadas e indicadas en el mismo escenario. El beneficio obtenido por los inhibidores de PI3K en este contexto clínico sirvió de base para el desarrollo estadístico del estudio por lo que no contemplarlo como brazo control no se considera adecuado.

Los pacientes con linfoma grado 3b y pacientes con comorbilidades importantes no están representados en el estudio por lo que se desconoce el impacto del tratamiento en estos grupos de pacientes.

La población de pacientes incluida es semejante a la población en la práctica habitual en cuanto a características demográficas, pronósticas, líneas y esquemas de tratamiento recibidos. Existe una necesidad terapéutica en este contexto ya que las opciones terapéuticas disponibles son de bajo beneficio clínico.

Los criterios de respuesta empleados en la evaluación de la respuesta en el ensayo (Cheson 2007) no son los recomendados actualmente pudiendo diferir los resultados empleando los criterios recomendados.

La duración del tratamiento condicionada a la respuesta evita el exceso de tratamiento, pudiendo disminuir la toxicidad y el uso de recursos.

Evaluaciones por otros organismos

El NICE ha publicado un borrador sobre la evaluación de mosunetuzumab en el que indica que no recomienda el uso de mosunetuzumab en el Sistema Nacional Salud. Los motivos para la decisión se basan en el diseño del ensayo, manifestando que el brazo único de tratamiento impide conocer el beneficio frente a otras alternativas o placebo, así como la falta de datos maduros.

Seguridad

Los datos de seguridad presentados para la dosis de mosunetuzumab aprobada corresponden a 218 pacientes diagnosticados de diferentes neoplasias hematológicas incluidos los 90 pacientes con LF.

Los eventos adversos más frecuentes son el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) que se produjo en el 39,4% de los pacientes, seguido de fatiga (32,1%), neutropenia (27,5%), pirexia (24,3%), hipofosfatemia (22,5%) y diarrea/náusea con un 17,4%. En la cohorte de seguridad 4 pacientes fallecieron; 1 sepsis considerada relacionada con el tratamiento con mosunetuzumab, y 3 no relacionados con mosunetuzumab (neumonía, colangitis y muerte sin especificar). (20)

Los eventos adversos grados 3-5 más frecuentes fueron el SLC con un 2,8%, seguido de neumonía (2,3%), derrame pleural (1,9%), neutropenia febril (1,4%), y elevación de transaminasas (1,4%). El resto de los eventos graves representaba menos de un 1%.

De los 86 pacientes que experimentaron SLC, los signos y síntomas más frecuentes de SLC incluyeron pirexia (98%), escalofríos (36%), hipotensión (35%), taquicardia (24%), hipoxia (22%) y cefalea (16%).

En el 16% de los pacientes se usó tocilizumab y/o corticosteroides para manejar el episodio de SLC: 6% recibieron sólo tocilizumab, 6% recibieron sólo corticosteroides, y 4% recibieron tanto tocilizumab como corticosteroides.

El 4,1% de los pacientes suspendió el tratamiento como consecuencia de eventos adversos.

Como eventos de especial interés además del SLC, destacan los eventos adversos neurológicos que se presentaron como dolor de cabeza (20,2%), insomnio (10,6%) o mareo (9,6%). También fueron eventos de interés a nivel hematológico, la neutropenia que se presentó en grado 3-4 en el 24,3%, la trombopenia que ocurrió en el 6,9% de los casos en grado 3-4 así como la anemia que se presentó en grado 3 en el 8,3% de los pacientes. Se produjeron 2 muertes como consecuencia de infecciones, siendo grado 3-4 en el 15,1% de los pacientes.

En la cohorte de pacientes con LF los datos de seguridad son consistente con la población analizada. Los eventos adversos más frecuentes fueron el SLC que tuvo lugar en un 44% de los pacientes, fatiga (37%) y dolor de cabeza (31%). Entre los eventos adversos de mayor gravedad (grado 3-4) se encuentra la neutropenia que se presentó en un 27% de los pacientes, hipofosfatemia en el 17% de los pacientes e hiperglucemia y anemia en un 8% de los pacientes. Se produjeron 2 muertes durante el estudio, una debida a la progresión de la enfermedad y las otras de causa desconocida, ambas consideradas como no relacionadas con el tratamiento. El SLC se produjo de forma preferente en el primer ciclo de tratamiento siendo de grado 1-2 en el 95% de los casos llevando a la interrupción del tratamiento en 2 pacientes¹⁸.

Valoración del beneficio clínico

El tratamiento de pacientes diagnosticados de LF tratados con mosunetuzumab en un EC fase I/II sin comparador ha mostrado una TRG del 80% y una TRC del 60%.

En un contexto en el que no se disponía de alternativas terapéuticas eficaces para la población analizada, se tuvo en cuenta para el diseño del estudio los datos procedentes de los ensayos clínicos con inhibidores de PI3K como idelalisib y copanlisib en los que se obtuvieron respuestas completas del 8% y 14% respectivamente, en una población similar.

El tratamiento con mosunetuzumab presenta un perfil de seguridad aceptable, con eventos adversos manejables. La calidad de vida de los pacientes no ha empeorado durante el tratamiento de acuerdo a los cuestionarios de calidad cumplimentados (cumplimentación superior al 70%), si bien se carece de comparador que permita evaluar de forma adecuada este aspecto.

El tratamiento es de duración finita y adaptado a la respuesta al tratamiento por lo que se selecciona a los pacientes evitando el sobretratamiento y los posibles efectos adversos asociados al mismo.

Discusión

El tratamiento del LF en recaída o refractario en la actualidad es de carácter paliativo, sin disponer de tratamiento que ofrezca la curación de los pacientes, presentando una evolución caracterizada por remisiones y posteriores recaídas o refractariedad al tratamiento.

Los tiempos de respuesta tras una primera línea de tratamiento son cada vez menores asociando un peor pronóstico tras cada tratamiento.

En el grupo de población estudiado consistente en pacientes en R/R a al menos dos líneas de tratamiento se estima que la SLP es de aproximadamente un año reduciéndose progresivamente con cada tratamiento posterior presentando una SG estimada de entre 4,8 y 8,8 años (21).

El tratamiento de elección en la tercera línea de tratamiento para el LF no está establecido, siendo heterogéneo de acuerdo a los tratamientos previos, comorbilidades del paciente y disponibilidad de fármacos aprobados. Los inhibidores de PI3K como idelalisib o copanlisib (no aprobado en España) son una opción terapéutica en este contexto de la enfermedad, aunque su uso en la práctica clínica ha sido muy limitado. Otros tratamientos tales como alquilantes o lenalidomida en combinación antiCD20 han sido las alternativas más empleadas. Más recientemente, han surgido otros tratamientos con un mecanismo de acción distinto, las terapias CAR-T, como tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel, tratamientos d. El trasplante alogénico puede considerarse una alternativa en pacientes considerados candidatos con recaídas tempranas o transformación a linfomas más agresivos con el objetivo de conseguir remisiones más prolongadas (22).

Mosunetuzumab ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con LF en R/R a al menos dos líneas de tratamiento sistémico basado en los resultados de la cohorte B11 RP2D LF del estudio fase I/II (GO29781).

En el estudio se incluyeron pacientes grado 1-3a, excluyendo pacientes con linfomas grado 3b. Esta diferenciación es relevante, ya que el comportamiento de la enfermedad 3b es diferente, indicando un peor pronóstico en aquellos casos con diferentes alteraciones genéticas (BCL6) y un comportamiento más análogo a un linfoma difuso de célula grande B y su manejo suele ser acorde a las recomendaciones a este tipo de linfoma (23). Por tanto, la población incluida podría presentar mejor pronóstico que la globalidad de pacientes con LF incluyendo a la enfermedad grado 3B.

Los pacientes incluidos en el estudio representan el perfil de pacientes tratados habitualmente en cuanto a características demográficas, estadio Ann Arbor y FLIPI. Encontramos un 52,2% de pacientes POD24 y un 44,4% presentaba un FLIPI de riesgo alto, además la mediana de tratamientos previos es de 3 y con tasas de refractariedad al tratamiento previo elevadas por lo que los sujetos incluidos son en general de mal pronóstico.

El ensayo presenta un brazo único de tratamiento a pesar de disponer de alternativas aprobadas en el contexto de la enfermedad cuando se diseñó el estudio, si bien su utilización en la práctica clínica habitual es limitada. La falta de un brazo control limita la comparación entre las diferentes opciones de tratamiento empleadas hasta la actualidad.

El objetivo principal del estudio fue conocer la TRC por un comité independiente. Al tratarse de un estudio fase I/II, el objetivo puede considerarse adecuado y permite generar hipótesis que se deberían verificar en un estudio confirmatorio al entender un beneficio en TRC como una posible variable subrogada de la SLP o SG cuyo valor pronóstico aún no se ha confirmado. Si bien, en las variables secundarias se mide la SLP o SG para estimar el impacto en la supervivencia en este grupo de pacientes, el estudio no estaba diseñado con este objetivo. Se preespecificó un análisis descriptivo de subgrupos atendiendo a la TRC y TRG.

El tamaño muestral se calculó de acuerdo a estimar una potencia del 90% para demostrar una TRC del 28%, siendo un 14% superior al control histórico disponible que era copanlisib. El incremento del 14% se considera adecuado y clínicamente relevante.

La valoración de la respuesta sigue los criterios de Cheson et al. 2007 actualmente no considerados el estándar de tratamiento para la evaluación de la enfermedad según las guías actuales (2, 21). Sin embargo, el promotor ha aportado datos sobre la evaluación de la respuesta teniendo en cuenta los criterios de Lugano (Cheson 2014) (24). La eficacia del tratamiento con estos nuevos criterios se ha mantenido de forma homogénea identificando TRC y TRG similares incluso mayores con el nuevo criterio para la DR y la SLP a 12 meses. El seguimiento de la respuesta con PET-TC o TC cada 3 meses hasta los 18 meses, a los 24 y anualmente desde ese momento permite valorar de forma apropiada la duración de la respuesta y las recaídas tempranas.

El análisis de la médula ósea se realizó al inicio del estudio y sólo se reevaluaba si se presentaba afectación inicial, por lo que la información proporcionada es muy limitada.

Se produjeron desviaciones mayores del protocolo hasta en un 33,3% de los pacientes, pero analizadas las desviaciones por parte de la EMA, no se considera que tengan una repercusión relevante en el resultado del estudio.

En otros tratamientos como copanlisib e idelalisib se ha observado una TRG del 59% y 56% y una mediana de duración de la respuesta de 12 y 13 meses, respectivamente.

El beneficio en TRC y TRG es consistente en los subgrupos planteados como exploratorios incluso en pacientes de especialmente mal pronóstico como pacientes refractarios, pacientes con POD24, enfermedad bulky o con FLIPI de riesgo alto/intermedio aunque, debería tenerse en cuenta el bajo número de pacientes en algunos de estos subgrupos.

La mediana de SLP de 17,9 es también superior a la obtenida con idelalisib (11 meses) y copanlisib (13 meses). No se disponen de datos maduros de SG que permitan conocer el impacto en esta variable.

Respecto a la seguridad de mosunetuzumab, el perfil de eventos adversos requiere de especial atención al SLC para el que se recomienda el uso de premedicación y medidas específicas como tocilizumab en casos graves. Hay que destacar los casos de hipofosfatemia que fueron controlados con suplementos orales y que fueron en grado leve. Los eventos adversos graves (grado 3-4) se produjeron en un bajo porcentaje y fueron en general manejables. No se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento en la población con LF y el porcentaje de suspensiones e interrupciones fue bajo. No parece con los datos disponibles hasta la actualidad que el uso de mosunetuzumab presente un perfil de seguridad desfavorable o que requiera un manejo diferente a otros fármacos dirigidos contra CD20.

Tan solo 16 pacientes recibieron más de 8 ciclos de tratamiento con mosunetuzumab, desconociendo el impacto en la seguridad de un tratamiento de 17 ciclos en una población superior de pacientes.

Tisagenlecleucel está aprobado para el tratamiento del LF en el mismo escenario que mosunetuzumab. Tisagenlecleucel ha sido estudiado en el ensayo clínico ELARA (25) en una población similar a la del estudio con mosunetuzumab, incluyendo pacientes con LF grados 1-3A con dos o más líneas de tratamiento (incluyendo terapia con anticuerpos anti-CD20 y un agente alquilante) o recaída en los 6 meses siguientes a la finalización de una segunda línea o línea posterior de terapia sistémica o recaída durante el mantenimiento con anticuerpos anti-CD20 (tras al menos dos líneas de terapias) o en los 6 meses siguientes a la finalización del mantenimiento o recaída tras un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. En dicho estudio los criterios de inclusión/exclusión fueron también muy similares a los del estudio de mosunetuzumab. Los pacientes recibieron tras una quimioterapia linfolectiva entre $0,6-6 \times 10^8$ células CAR⁺.

Los pacientes incluidos (n=94) presentaron factores asociados a un peor pronóstico en un porcentaje superior respecto al estudio con mosunetuzumab como son: 63,9% presentaron una enfermedad voluminosa, 85,6% una enfermedad en estadio III-IV, 78,4% era refractario al tratamiento anterior y un 62,9% POD24.

La TRC fue del 69,1% (IC95%, 58,8-78,3) y la TRG fue del 86,2% (IC95%, 77,5-92,4) según la evaluación del comité independiente. La RC fue comparable en todos los subgrupos pronósticos, incluidas las características de la enfermedad de alto riesgo, como el grado histológico, trasplante previo y la enfermedad bulky. No se alcanzaron las medianas de duración de la respuesta, SLP, SG y tiempo hasta el siguiente tratamiento.

Entre los pacientes que alcanzaron la RC, la tasa de duración de la respuesta a los 9 meses fue del 86,5% (IC 95%, 74,7-93,1) y la tasa de SLP a los 12 meses fue del 85,5% (IC95%, 74,0-92,2).

Respecto de la seguridad del tratamiento, la neutropenia fue el evento adverso más frecuente (42,3%). El 78,4% de los pacientes presentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado y el 46% de grado 3 o superior. El SLC se produjo en el 49% de los 97 pacientes, sin embargo, ninguna fue de grado 3 o superior. 4 pacientes requirieron el ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

Los acontecimientos neurológicos fueron identificados en el 37,1% de los pacientes y en el 4,1% se produjeron síndromes de neurotoxicidad asociada a células efectoras (ICANS). Tres pacientes desarrollaron acontecimientos neurológicos de grado ≥ 3 y uno desarrolló un ICANS de grado 4 en el día 10 relacionado con tisagenlecleucel concurrente con una posible encefalitis por herpes virus tipo VI (HHV6). Se produjeron un total de 7 muertes durante el estudio que no fueron consideradas como consecuencia del tratamiento.

El axicabtagen ciloleucel tiene indicación en el tratamiento sistémico en pacientes adultos del linfoma folicular en recaída o refractario después de tres o más líneas, basado en los resultados del ensayo clínico ZUMA-5 (25), un fase II sin brazo comparador en el que se incluyeron pacientes diagnosticados de linfoma folicular grados 1-3a así como pacientes con linfoma de la zona marginal en recaída o refractarios tras 2 o más líneas de tratamiento que incluyesen al menos un antiCD20 en combinación con agente alquilante. En el grupo de pacientes con linfoma folicular, se obtuvieron una TRO y TRC del 92% y del 77% respectivamente, en un análisis a los 24 meses de seguimiento. La mediana de la duración de la respuesta ha sido de 38,6 meses y la mediana de SG no ha sido alcanzada. (26)

En este sentido, con mosunetuzumab, los datos obtenidos son superiores en TRC, TRG, DOR, y SLP a los obtenidos con los inhibidores de PI3K, sin disponer aun de datos de SG para mosunetuzumab. Asimismo, el perfil de seguridad es más favorable para mosunetuzumab por lo que podría considerarse una opción preferente respecto al uso de inhibidores de PI3K.

Los datos disponibles respecto a otras alternativas empleadas en la actualidad tales como la combinación de lenalidomida/rituximab o bendamustina/obinutuzumab no reflejan el mismo escenario que el estudiado para mosunetuzumab al tratarse de estudios que incluían a pacientes en líneas de tratamiento más tempranas y diferentes características para la inclusión en el estudio (refractoriedad, tratamientos previos).

Se dispone de una comparación indirecta formal con otras opciones terapéuticas en el artículo de Bosch, F. et al (27). En dicho artículo, se valoran como posibles alternativas al tratamiento del LF en tercera línea los inhibidores de PI3K (idelalisib, duvelisib, umbralisib), la combinación rituximab/obinutuzumab y bendamustina o lenalidomida, tazemetostat, axicabtagene ciloleucel y tisagenlecleucel. Los autores concluyen que las variables de eficacia analizadas favorecen con menor incertidumbre el uso de tisagenlecleucel frente a mosunetuzumab, siendo más controvertida la ventaja en el caso de axicabtagene ciloleucel. Se indica que es más favorable el análisis para mosunetuzumab cuando es comparado con los inhibidores de PI3K y frente a tazemetostat en pacientes sin mutaciones de EZH2. Los resultados son controvertidos en demostrar mayor beneficio cuando mosunetuzumab es comparado con regímenes de tratamiento que incluyen antiCD20. Las conclusiones, tal como reflejan los autores,

sobre las comparaciones deben interpretarse en el contexto de una comparación indirecta, con poblaciones que no son completamente análogas y con diseños de estudios que pueden diferir entre los diferentes ensayos clínicos.

Respecto a las terapias CAR-T indicadas en comparación con mosunetuzumab, los datos parecen superiores con TRC y TRG más elevadas y con respuestas duraderas si bien la población estudiada no es exactamente igual, con un perfil de seguridad diferente. No se dispone de datos sobre el impacto en la SG para ninguna de las dos opciones.

La falta de estudios comparativos impide la elección de una opción preferente entre mosunetuzumab y tisagenlecleucel para el tratamiento en la 3ª línea (ya que estos dos medicamentos son lo que tienen la indicación en pacientes que han recibido dos o más líneas de tratamiento, y axicabtagen ciloleucel en pacientes que han recibido tres o más líneas de tratamiento) del LF en cuanto a eficacia siendo el perfil de seguridad de mosunetuzumab frente a tisagenlecleucel más favorable con eventos adversos más manejables y de menor gravedad. En líneas posteriores, axicabtagen ciloleucel se considera también una opción terapéutica al tratamiento con mosunetuzumab o tisagenlecleucel.

La disponibilidad de terapias CAR-T puede suponer una limitación en caso de necesidad de un inicio de tratamiento rápido debido al proceso de manufactura o precisar de una terapia puente, así como el requerimiento de un centro acreditado para la administración de dicha terapia mientras que la administración de mosunetuzumab podría considerarse más rápida y sin necesidad actualmente de acreditación para su administración.

La administración de mosunetuzumab puede realizarse de forma ambulatoria, sin requerir hospitalización y con un esquema de tratamiento de duración finita, de 8 o 17 ciclos, en función de la respuesta. Esta situación presenta diferencias con el tratamiento hasta progresión de los inhibidores de PI3K o la hospitalización en el caso de tisagenlecleucel o axicabtagen ciloleucel.

La aprobación de mosunetuzumab en el tratamiento del LF presenta un carácter condicional lo cual requiere ampliar los datos de eficacia y seguridad con nuevos estudios que avalen los resultados obtenidos.

Conclusión

El tratamiento con mosunetuzumab en pacientes con LF estadio 1-3a en recaída o refractario que han recibido al menos dos terapias sistémicas previas ha demostrado TRC y TRG del 60,0% [49,1-70,2] y 80,0% [70,3-87,7] respectivamente. El estudio GO29781 no presentaba como objetivo principal determinar tasas de supervivencia medidas como SLP o SG. Los datos obtenidos en SLP son superiores a los controles históricos desconociendo actualmente si los resultados de eficacia se traducen en una mejor SG y el potencial impacto en la evolución de la enfermedad. Este estudio presenta limitaciones importantes, específicamente el diseño de un solo brazo y la falta de un control, que contribuyen a la incertidumbre en los beneficios observados en relación a los resultados.

El perfil de seguridad es aceptable con un porcentaje bajo de eventos adversos graves (grado 3-4) y manejables de acuerdo a la práctica habitual.

Los datos ofrecidos por los cuestionarios de calidad de vida indican que no se ha producido un deterioro de esta, pero fueron reportados de forma descriptiva, sin comparador y no permiten extrapolar conclusiones al respecto.

No se disponen de estudios comparativos frente a tisagenlecleucel que pongan de manifiesto diferencias en la eficacia del tratamiento, mientras que el tratamiento con mosunetuzumab presenta un perfil de seguridad más favorable.

El tratamiento con mosunetuzumab se realiza de forma ambulatoria entre 8 y 17 ciclos según respuesta, mientras que tisagenlecleucel requiere de hospitalización para una única administración y los inhibidores de PI3K están indicados hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Hasta que existan más datos disponibles de su eficacia y seguridad a largo plazo, y comparaciones directas adecuadas con otras alternativas terapéuticas, no se puede definir el lugar de mosunetuzumab frente a otras opciones de tratamiento.

Mosunetuzumab se posiciona como una nueva opción terapéutica (en particular frente a tisagenlecleucel), en el LF R/R en tercera línea o posterior, en pacientes particularmente pre-tratados, que han recibido al menos dos terapias sistémicas previas. En líneas posteriores, axicabtagen ciloleucel se considera también una opción terapéutica al tratamiento con mosunetuzumab o tisagenlecleucel.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Javier Létellez. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Asociación Española de afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras opciones terapéuticas.

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</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</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>

	<p>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 grandes (LBPM), después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.</p>	<p>años de edad, inclusive. Por otro lado, para el tratamiento del LBDCG R/R después de dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos.</p>	
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</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</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</p>

<p>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, 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 o después del tratamiento. Como medida de precaución, no se recomienda la vacunación 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>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 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>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



Referencias

1. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH et al. Non-Hodkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011; 9:484-560.
2. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, Herfarth K, Seymour JF, Jerkeman M; Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):298-308. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.008. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33249059.
3. Datos de la Sociedad Española de Oncología Médica Octubre 2016. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/infotipos-cancer/linfomas-y-mieloma/linfoma-no-hodgkin?start=1#content>
4. A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood*, 89 (11):3909-3918.
5. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2020 Mar;95(3):316-327. doi: 10.1002/ajh.25696. Epub 2019 Dec 22. PMID: 31814159.
6. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, Hoster E, Hochster HS, Hiddemann W, Marcus R, Kimby E, Herold M, Sebban C, Gyan E, Foon K, Nielsen T, Vitolo U, Salles GA, Shi Q, Flowers CR. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood*. 2022 Mar 17;139(11):1684-1693. doi: 10.1182/blood.2020010263. PMID: 34614146; PMCID: PMC9974165.
7. Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, 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; 108:2540-2544.
8. Federico M, Bellei M, Marcheselli L 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; 27: 4555- 4562.
9. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3848-3853.
10. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3368-3375.
11. Montoto S, Corradini P, Dreyling M et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013; 98: 1014-1021
12. 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-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. *Cancer*. 2010;116(1):106-14.
13. Ficha técnica de idelalisib. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf.
14. Ficha Técnica de Gazyvaro. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf
15. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, Munshi PN, Casulo C, Maloney DG, de Vos S, Reshef R, Leslie LA, Yakoub-Agha I, Oluwole OO, Fung HCH, Rosenblatt J, Rossi JM, Goyal L, Plaks V, Yang Y, Veza R, Avanzi MP, Neelapu SS. 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. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34895487.
16. Ficha Técnica de Kymriah. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181297001/FT_1181297001.html
17. Ficha Técnica de Lunsumio. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221649002/FT_1221649002.html
18. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, Kuruvilla J, Canales M, Dietrich S, Fay K, Ku M, Nastoupil L, Cheah CY, Wei MC, Yin S, Li CC, Huang H, Kwan A, Penuel E, Bartlett NL. 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. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35803286.
19. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579-86. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403. Epub 2007 Jan 22. PMID: 17242396.



20. Matasar M, Bartlett NL, Shadman M, Budde LE, Flinn I, Gregory GP, Kim WS, Hess G, El-Sharkawi D, Diefenbach CS, Huang H, To I, Parreira J, Wu M, Kwan A, Assouline S. Mosunetuzumab Safety Profile in Patients With Relapsed/Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: Clinical Management Experience From a Pivotal Phase I/II Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023 Dec 12:S2152-2650(23)02194-8. doi: 10.1016/j.clml.2023.12.005. Epub ahead of print. PMID: 38195322.
21. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, Soumerai JD, Caron PC, Falchi L, Hamilton A, Hamlin PA, Horwitz SM, Joffe E, Kumar A, Matasar MJ, Moskowitz AJ, Moskowitz CH, Noy A, Owens C, Palomba LM, Straus D, von Keudell G, Zelenetz AD, Seshan VE, Younes A. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*. 2020 Jul 17;10(7):74. doi: 10.1038/s41408-020-00340-z. PMID: 32678074; PMCID: PMC7366724.
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 5.2022 — July 12, 2022. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
23. Katzenberger T, Ott G, Klein T, et al. Cytogenetic alterations affecting BCL6 are predominantly found in follicular lymphomas grade 3B with a diffuse large B-cell component. *Am J Pathol* 2004;165:481-490.
24. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. 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. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800. PMID: 25113753; PMCID: PMC4979083.
25. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, Ghosh M, Popplewell L, Chavez JC, Bachy E, Kato K, Harigae H, Kersten MJ, Andreadis C, Riedell PA, Ho PJ, Pérez-Simón JA, Chen AI, Nastoupil LJ, von Tresckow B, Ferreri AJM, Teshima T, Patten PEM, McGuirk JP, Petzer AL, Offner F, Viardot A, Zinzani PL, Malladi R, Zia A, Awasthi R, Masood A, Anak O, Schuster SJ, Thieblemont C. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*. 2022 Feb;28(2):325-332. doi: 10.1038/s41591-021-01622-0. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34921238.
26. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, Munshi PN, Casulo C, Maloney DG, de Vos S, Reshef R, Leslie LA, Yakoub-Agha I, Oluwole OO, Fung HCH, Rosenblatt J, Rossi JM, Goyal L, Plaks V, Yang Y, Veza R, Avanzi MP, Neelapu SS. 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. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34895487.
27. Bosch F, Kuruvilla J, Vassilakopoulos TP, Maio DD, Wei MC, Zumofen MB, Nastoupil LJ. Indirect Treatment Comparisons of Mosunetuzumab With Third- and Later-Line Treatments for Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2024 Feb;24(2):105-121. doi: 10.1016/j.clml.2023.09.007. Epub 2023 Sep 28. PMID: 37981564.

