

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-262/V1/22042024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tisagenlecleucel (Kymriah®) en el tratamiento de linfoma folicular (LF) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos

Fecha de publicación: 22 de abril de 2024

Índice

Introducción.....	1
Tisagenlecleucel (Kymriah®).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia.....	5
Estudio principal, <i>ELARA</i>	5
Estudio de soporte <i>A2101J</i>	8
Real World Data (RWD).....	8
Estudios <i>ReCORD-FL</i> y base de datos <i>Flatiron</i>	8
Revisión sistemática de literatura.....	9
Seguridad.....	9
Discusión.....	12
Conclusión.....	18
Grupo de expertos.....	20
Anexo.....	21
Referencias.....	27

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 refractarios 19. 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 rituximab 20. Obinutuzumab ha sido autorizado en combinación con bendamustina en pacientes refractarios a rituximab 21. La combinación de rituximab (obinutuzumab) con lenalidomida muestra datos de eficacia similar a la inmunoterapia 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 axicabtagén ciloleucel (axi-cel) 28, 29, y 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 drásticamente ³². 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, tisagenlecleucel (tisa-cel) ^{33, 34}. Ver Tabla 1 del Anexo, de opciones terapéuticas similares.

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Tisagenlecleucel (tisa-cel) (Kymriah®) está indicado para el tratamiento del linfoma folicular en R/R después de dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos ^{33, 34}.

Tisa-cel tiene además de la indicación en LF R/R otras 2 indicaciones:

- Pacientes pediátricos y adultos jóvenes hasta 25 años con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B refractaria, en recaída post-trasplante, o en segunda recaída o posterior.
- Pacientes adultos con Linfoma Difuso de Células Grandes B (LDCBG) R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico.

En lo que respecta a este IPT, se reflejarán los aspectos relacionados con la indicación evaluada.

Se trata de un medicamento de terapia avanzada, una terapia génica que contiene linfocitos T extraídos del propio paciente que son reprogramados genéticamente *ex vivo* usando un vector lentiviral que introduce un transgén codificando un receptor antigénico quimérico (CAR, del inglés), el cual permite a estos linfocitos T identificar y eliminar células que expresen el antígeno CD19, sean linfocitos malignos o, linfocitos B normales. El transgén contiene un fragmento de cadena única de la región variable de un anticuerpo monoclonal (AcMo) murino anti-CD19 (FMC63) unido a los dominios intracelulares 4-1BB (CD137) y CD3zeta ³⁵.

El procedimiento de uso de tisa-cel se establece en tres etapas: (1) obtención de las células T mediante leucoaféresis de la sangre del paciente, (2) manipulación celular mediante transducción del vector viral y expansión celular, y, (3) administración del producto CAR-T al paciente.

Tisa-cel se presenta en forma de dispersión celular para perfusión vía intravenosa (IV) (la dispersión es incolora ligeramente amarillenta) y requiere una única administración. Es un producto indicado únicamente para uso autólogo, y la concentración de células CAR-T+ viables por bolsa dependerá del peso del paciente. El medicamento se acondiciona en una o más bolsas de perfusión que contienen una dispersión de $1,2 \times 10^6$ a 6×10^8 de linfocitos CAR-T+ viables suspendidos en una solución de crioprotector.

La dosis recomendada para pacientes con LF R/R se encuentra en el intervalo de 0,6 a 6×10^8 linfocitos CAR-T+ viables (no basado en el peso).

- **Acondicionamiento pretratamiento (quimioterapia reductora de linfocitos):** antes de iniciar el tratamiento de reducción de linfocitos se ha de confirmar la disponibilidad de tisa-cel. Se recomienda administrar tisa-cel de 2 a 6 días después de haber completado la quimioterapia reductora de linfocitos. Si el paciente experimenta una citopenia significativa en la semana anterior a la perfusión, como número de glóbulos blancos $\leq 1\ 000$ células/ μ l, podría omitirse la quimioterapia reductora de linfocitos. Si hubiera un retraso de más de 4 semanas entre la finalización de la quimioterapia reductora de linfocitos y la perfusión, y el recuento de glóbulos blancos fuera $>1\ 000$ células/l, el paciente deberá recibir de nuevo la quimioterapia reductora de linfocitos para poder recibir el tratamiento con tisa-cel. El tratamiento recomendado para la quimioterapia reductora de linfocitos es fludarabina (25 mg/m² IV al día durante 3 días) y ciclofosfamida (250 mg/m² IV al día durante 3 días, empezando con la primera dosis de fludarabina). Si el paciente presentó previamente una cistitis hemorrágica de grado 4 asociada a ciclofosfamida, o demostrara un estado quimiorrefractario a un tratamiento que contiene ciclofosfamida administrado poco antes de la quimioterapia reductora de linfocitos, entonces debería seguir el siguiente tratamiento con bendamustina (90 mg/m² IV al día durante 2 días).
- **Premedicación:** se recomienda administrar premedicación con paracetamol y difenhidramina u otro antihistamínico H1 aproximadamente de 30 a 60 minutos antes de la perfusión de tisa-cel para reducir la posibilidad de una reacción a la perfusión.

No se deben utilizar corticoides excepto en caso de emergencia potencialmente mortal. Por razones de seguridad se debe retrasar la administración de tisa-cel en pacientes con Eventos Adversos (EA) graves no resueltos a la quimioterapia previa, infecciones activas no resueltas, Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) activa o con empeoramiento clínico significativo de la leucemia o linfoma después de la quimioterapia de linfodepleción.

Se debe realizar una vigilancia después de la perfusión, en particular los 10 primeros días después de la perfusión, y posteriormente a criterio médico. No se requieren ajustes de dosis en pacientes mayores de 65 años de edad. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de tisa-cel en pacientes pediátricos ni adolescentes menores de 18 años porque no se dispone de datos.

Tisa-cel dispone de una autorización completa en esta indicación ³⁴ y es un medicamento que ha mantenido su designación de medicamento huérfano en LF R/R ².

Farmacología

Tisa-cel es una terapia génica que contiene células autólogas modificadas y que implica la reprogramación de 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* del tisa-cel. Dicha expansión, si es muy rápida, puede provocar Síndrome de Liberación de Citocinas (SLC) como efecto secundario ³⁵ y posteriormente puede aparecer neurotoxicidad.

En pacientes adultos con LF (estudio *ELARA*) con Respuesta Completa (RC) se detectó tisa-cel hasta 18 meses en sangre periférica y hasta el mes 3 en médula ósea. No existe una relación aparente entre la dosis y el AUC_{0-28d} o C_{máx}. El perfil de eliminación de tisa-cel incluye una disminución bi-exponencial en sangre periférica y médula ósea.

Eficacia

Estudio principal, *ELARA*

La eficacia de tisa-cel LF R/R, se basa en particular, en los resultados del estudio principal *ELARA, E2202*, n = 97³⁶. Se trata de un Ensayo Clínico (EC) de fase II, abierto, de un solo brazo, multicéntrico, llevado a cabo en pacientes adultos (≥ 18 años).

El estudio incluyó pacientes con LF en grado 1, 2 o 3: a) en R/R después de dos o más líneas de tratamiento (incluyendo terapia con anticuerpos anti-CD20 y un agente alquilante), b) en 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 c) en recaída tras un TPH auto. Fueron excluidos los pacientes con LF de grado 3b y/o histología de transformación, los que tuvieron una terapia previa anti-CD19, terapia génica o terapia de células T. También fueron excluidos los pacientes con TPH alo, afectación central, pacientes con hepatitis B activa o latente o C activa, con test positivo de VIH, así como pacientes en tratamiento con determinados medicamentos (profilaxis de enfermedad del SNC o inmunosupresores entre otros) según el caso.

El estudio *ELARA* fue llevado a cabo de forma secuencial con las siguientes fases: cribado, pretratamiento, tratamiento y seguimiento. Durante la fase de cribado se valoraban los criterios de inclusión y de exclusión y, en los pacientes que cumplían todos los requisitos, se recogían sus glóbulos blancos mediante leucaféresis. En la fase de pretratamiento, el paciente podía someterse a una terapia puente opcional. La fase de tratamiento y seguimiento incluía la infusión de tisa-cel y el seguimiento de la seguridad y la eficacia.

El variable primaria de eficacia fue la Tasa de Respuesta Completa (TRC) determinada por un Comité de Revisión Independiente (CRI), según los criterios de Lugano 2014³⁷. El estudio se consideraba positivo si el límite inferior de la razón de probabilidades, *Odds Ratio* (OR) era >15 %. La TRC de referencia del 15 % se aplicó sobre la base de la RC observada (14 %) para idelalisib en el LF R/R después de dos líneas de tratamiento³⁸. Las variables secundarias fueron la Tasa de Respuesta Global (TRG), la Duración Respuesta (DR), la Supervivencia Libre de Progresión (SLP), la Supervivencia Global (SG), así como resultados reportados por los pacientes (PRO, del inglés, *Patient Reported Outcomes*).

La fecha de corte de datos del análisis principal fue el 29 de marzo de 2021, además se han proporcionado datos de una fecha de corte posterior, el 3 de agosto de 2021.

Para la realización del estudio se reclutaron a 119 pacientes de los que el 17,6 % no superaron la fase de cribado, de forma que, hasta la fecha de corte de los datos, se incluyeron en los análisis 98 pacientes, de los cuales 97 recibieron una infusión de tisa-cel. De los 97 pacientes infundidos con tisa-cel, 94 pacientes presentaban enfermedad medible al inicio según el CRI y se han incluido en el conjunto de análisis de eficacia.

Las características demográficas y basales de los pacientes incluidos e infundidos se presentan en la Tabla 2 del Anexo. En los pacientes incluidos (n = 98), la mediana de edad de los pacientes fue de 57,5 (29-73) años, con un 24,5 % de los pacientes ≥ 65 años. La mayoría de los pacientes (66,3 %) eran varones. Por otro lado, estos pacientes tenían un estado funcional de ECOG 0 (57,1 %) o ECOG 1 (39,8 %), un 60,2 % estadio de alto riesgo (puntuación total FLIPI de ≥ 3), y el 85,7 % presentaba enfermedad de grado III/IV al inicio del estudio. El 77,6 % de los pacientes eran refractarios y el

17,3 % eran resistentes a la última línea de tratamiento. La mediana del número de líneas de terapia previas fue de 4,0 (2,0 – 13,0), y el porcentaje de sujetos que habían recibido 2, 3, 4 o ≥ 5 líneas estaba más o menos homogéneamente repartido. Treinta y seis sujetos (36,7 %) habían recibido previamente un TPH auto y 21 sujetos (21,4 %) habían sido tratados previamente con un inhibidor de PI3K. El 62,2 % de los sujetos había presentado progresión dentro de los 24 meses posteriores a la primera terapia combinada de quimioterapia anti-CD20.

La mayoría de los pacientes (95,9 %) recibieron la dosis especificada en el protocolo de entre $0,6 \times 10^8$ y $6,0 \times 10^8$ células CAR-T viables. Cuatro pacientes recibieron una dosis inferior de entre $0,1 \times 10^8$ y $0,46 \times 10^8$ células CAR-T viables. Además, dos pacientes recibieron células CAR-T fuera de lo especificado por la agencia reguladora americana, FDA (del inglés, *Food and Drug Administration*), uno debido a la baja viabilidad de las células y el otro a un recuento elevado de células; a ambos pacientes se les infundieron células dentro del intervalo de dosis especificado en el protocolo (de $0,8$ a $6,0 \times 10^8$ células CAR-T viables), respectivamente. La mediana de dosis de células CAR-T viables administradas fue de $2,06 \times 10^8$ células. La mediana del tiempo transcurrido desde la inclusión hasta la infusión fue de 46 días (rango intercuartílico 38–57). La mediana del tiempo de seguimiento desde la infusión hasta el corte de datos fue de 16,59 meses (rango intercuartílico, 13,8-20,21) para los pacientes infundidos.

El análisis por protocolo (PP, del inglés, *Per Protocol*) consistió en un subgrupo de pacientes ($n = 85$) sin ninguna de las siguientes desviaciones del protocolo: a) diagnóstico de enfermedad distinta de la LF al inicio del estudio, b) documentación ausente o incompleta de la enfermedad al inicio del estudio y c) recepción de una dosis inferior a la recomendada de $0,6 \times 10^8$ células viables CAR-T+.

De los 97 que fueron infundidos, 44 pacientes (45 %) recibieron quimioterapia antineoplásica puente opcional para la estabilización de la enfermedad, donde los agentes más utilizados (en ≥ 5 % de los pacientes) fueron: rituximab (22 %), dexametasona (11 %), gemcitabina (10 %), oxaliplatino (7 %), prednisolona (7 %), etopósido (6 %), ciclofosfamida (5 %) y vincristina (5 %). Un paciente recibió bendamustina y dos recibieron sólo radioterapia.

Todos los pacientes que recibieron la infusión, recibieron quimioterapia linfodeplectiva antes de la infusión de tisa-cel. Noventa y dos (94,8 %) de los pacientes recibieron fludarabina + ciclofosfamida y los 5 pacientes restantes (5,2 %) recibieron bendamustina.

En la población evaluable para la eficacia (pacientes infundidos con enfermedad medible), el objetivo primario del estudio se cumplió en el análisis intermedio (26 de mayo de 2020) cuando al menos el 50 % de los pacientes había completado 6 meses de seguimiento o ininterrumpido el tratamiento (en 34 de 52; TRC = 65,4 % [Intervalo de Confianza, IC 99,5 %: 45,1; 82,4], valor de $p < 0,0001$). Este resultado fue estadísticamente significativo con un nivel alfa crítico unilateral de 0,0025 para rechazar la hipótesis nula de $TRC \leq 15$ %.

De los pacientes infundidos con enfermedad medible, 94 pacientes fueron evaluables. Los análisis principales de eficacia se llevaron a cabo cuando al menos 90 pacientes habían completado 12 meses de seguimiento desde la infusión o habían interrumpido el tratamiento de forma anticipada. En la fecha de corte de datos de 29 de mayo de 2021, con una mediana de seguimiento de 16,9 meses (intervalo= 10,3; 25,7), la TRC evaluada por un CRI fue del 69,1 % (65/94; IC 95 %: 58,8; 78,3) y la TRG fue del 86,2 % (81/94; IC 95 %: 77,5; 92,4) según la evaluación del CRI. De los 31 pacientes que habían logrado una Respuesta Parcial (RP) inicial a los 3 meses, 15 (48,4 %) se convirtieron en RC. Ningún paciente que recibió la perfusión de tisa-cel precisó un trasplante mientras estaba en respuesta (RC o RP). Dos de los cuatro pacientes que recibieron una dosis inferior de tisa-cel fueron respondedores: uno alcanzó la RP y finalmente progresó (70 días) mientras que el otro estuvo en RC y finalmente progresó (476 días). Ver Tabla 3 del Anexo con resultados de eficacia del análisis principal del estudio *ELARA*.

En el análisis PP, la TRC fue del 72,9 % (62/85; IC 95 %: 62,2-82,0) y la TRG del 87,1 % (74/85; IC 95 %: 78,0-93,4).

En el momento de la fecha de corte de datos (29 de marzo de 2021) no se alcanzó la mediana de la DR evaluada por un CRI. Las respuestas (RC o RP) evaluadas por un CRI se alcanzaron en 81 pacientes, siendo la probabilidad estimada de permanecer en respuesta durante 9 meses del 76,2 % (IC 95: 64,6, 84,2) y a los 12 meses del 71,8 % (IC 95 %: 58,9; 80,9). De los 81 que respondieron, 59 pacientes fueron censurados. En una fecha de corte posterior (3 de agosto de 2021), con una mediana de seguimiento de 21 meses, no se había alcanzado la mediana evaluada por un CRI, y las estimadas a los 9 y 12 meses permanecieron iguales

De los 65 pacientes que lograron RC, 11 experimentaron una recaída de la enfermedad. De los 16 pacientes que lograron RP, 11 pacientes experimentaron una recaída de la enfermedad. La probabilidad estimada de permanecer en respuesta para los pacientes que alcanzaron la RC fue del 86,5 % (IC 95 %: 74,7-93,1) en el mes 9 frente al 25,9 % para los pacientes que lograron la RP. No se alcanzó la mediana de DR para pacientes con RC.

En el momento de la fecha de corte de datos del 29 de marzo de 2021, la mediana de SLP evaluada por un CRI fue de 18,4 meses (IC 95 %: 12,3; No Estimado, NE); sin embargo, esto debe interpretarse con cautela ya que había un número de pacientes que permanecían en riesgo tras el mes 18. En esta fecha de corte de datos, 34 pacientes presentaron un evento de muerte o progresión. En la fecha de corte de datos posterior (3 de agosto de 2021), la mediana de SLP aumentó de 18,4 meses a 29,5 meses, aunque en este caso, no quedaban pacientes en riesgo después del mes 25.

La mediana de la SG no se alcanzó en el momento de la fecha de corte de datos, 29 de marzo de 2021. En el estudio se produjeron siete muertes. La probabilidad estimada de supervivencia en la población de eficacia fue del 95,3 % (IC 95 %: 88,0, 98,2) en el mes 12 y del 91,6 % (IC 95 %: 81,7, 96,2) en el mes 18. En la fecha de corte posterior, la mediana de la SG se mantuvo.

Los resultados informados por los pacientes (PRO) también se evaluaron como parte del estudio mediante tres cuestionarios validados de calidad de vida (en particular, versión 2 de cuestionario acortado de calidad de vida SF-36, el cuestionario EuroQoL de 5 dimensiones y 3 niveles, EQ-5D-3L, y el cuestionario validado para linfomas no Hodgkin, FACT-Lym QoL). Se llevaron a cabo medidas a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses, y dos visitas más tras la recaída o progresión. Todos los pacientes de la población que recibió tisa-cel debían haber completado los cuestionarios; sin embargo, el número de encuestados fue bajo al inicio del estudio, oscilando entre 65 y 76 pacientes, y disminuyó con el tiempo, lo que puede ser una fuente potencial de sesgo de selección. En el caso de los cuestionarios FACT Lym y el SF-36 se observaron mejoras tras la infusión de tisa-cel. En lo referente al EQ-5D-3L, a los 12 meses los valores se encontraban a los mismos niveles que al inicio, sin signos de deterioro. Además, el cuestionario EQ-5D-3L posee una sección que mide el estado de salud global en una escala visual análoga. La puntuación media de EQ-VAS (escala visual análoga) fue de 69,4 al inicio del estudio, que aumentó a 72,9 en el mes 6 y a 75,3 en el mes 12, lo que indica una mejora general en la calidad de vida relacionada con la salud después de la infusión de tisa-cel.

Diecisiete pacientes (17,5 %) en el grupo de infusión de tisa-cel recibieron al menos un nuevo medicamento antineoplásico después de la infusión de tisa-cel, principalmente debido a una enfermedad estable o progresiva. La mayoría de los pacientes (n = 14) recibieron agentes antineoplásicos e inmunomoduladores como lenalidomida (n = 9), rituximab (n = 8), idelalisib (n = 4) y etopósido (n = 3). En tres pacientes se administraron corticosteroides. Dos pacientes (2,1 %) recibieron un TPH alo.

Se analizaron un amplio número de subgrupos, en función de la edad, sexo, raza, origen, etnia, puntuación FLIPI, grado histológico, número de líneas previas, tratamiento previo con inhibidores PI3K o TPH auto, estado de la enfermedad, progresión de la enfermedad, carga de la enfermedad, terapia puente, valores de lactato deshidrogenasa, tratamiento previo con rituximab, localización del EC, y pacientes doble refractarios. Los análisis de subgrupos demostraron una TRC generalmente consistente con la de la población global, que varió de 58,3 a 87,9 %. La TRC fue consistente también en pacientes mayores con LF de más de 65 años (TRC de 79,2 %; con un 24,7 % de la

población ≥ 65 años, $n = 24$) fue comparable a la población en general. La TRC fue consistente también en los subgrupos pronóstico de alto riesgo alto. En particular, puntuación FLIPI alta (TRC de 63,2 %), TPH auto previo (TRC de 65,7 %), POD24 (TRC de 59,0 %), y doble refractariedad (TRC del 66,2 %). Los pacientes POD24 tuvieron una TRC menor (TRC de 59,0 %; IC 95 %: 45,7; 71,4; $n = 61$) frente a los que no lo eran (TRC de 87,9 %; IC 95 %: 71,8; 96,6; $n = 33$). Además, también se observaron resultados más bajos entre los pacientes con volumen tumoral metabólico total alto (TRC de 40 %; IC 95 %: 19,1; 63,9; $n = 20$) frente a los que no lo presentaban (TRC de 76,4 %; IC 95 %: 64,9; 85,6). En cualquier caso, los resultados en los subgrupos hay que tenerlos en cuenta de forma exploratoria, ya que no están ajustados por multiplicidad ni dotados del tamaño muestral suficiente.

Estudio de soporte *A2101J*

Se facilitaron los resultados del estudio de fase 2a, *A2101J*, en el que participaron 15 pacientes con FL, de los cuales 14 recibieron tisa-cel según datos de la literatura de dos estudios. Aunque el tamaño de la muestra fue pequeño, la población de pacientes fue similar: todos habían recibido al menos 2 líneas sistémicas de terapia previa y los pacientes tenían enfermedad avanzada. Un total de 11/14 pacientes respondieron a la infusión de tisa-cel en el mes de seguimiento 3³⁹. La TRC fue del 71 % (IC 95 %: 42, 92), con una TRG del 79 % (IC 95 %: 49; 95). En una mediana de seguimiento de 28,6 meses, el 89 % de los pacientes con LF que tuvieron una respuesta (IC 95 %: 43; 98) habían mantenido la respuesta. En pacientes con LF, la mediana de la SLP no se alcanzó, el 70 % no había progresado en una mediana de periodo de seguimiento de 28,6 meses. En este periodo de seguimiento, la mediana de la SG no se alcanzó y el 93 % de los pacientes seguían vivos.

Real World Data (RWD)

Los análisis de datos de práctica clínica habitual con respecto al medicamento objeto de evaluación, tisa-cel, se basaron en dos estudios no intervencionistas y una revisión sistemática de literatura. Se llevaron a cabo con el objetivo de realizar una comparación indirecta entre los resultados de los mismos y los resultados de *ELARA*, y proporcionar un contexto al estudio principal, que era un estudio de un solo brazo, aún y a pesar de las diferencias en el diseño entre el estudio principal y los estudios observacionales.

Estudios *ReCORD-FL* y base de datos *Flatiron*

ReCORD-FL (del inglés, Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes Among Adult Patients with Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma)⁴⁰ es un estudio retrospectivo, observacional, de cohortes con pacientes adultos con LF R/R que recibieron un tratamiento estándar. En el estudio *ReCORD-FL* se incluyeron pacientes de la “era rituximab” (1998-2020), que debían presentar los mismos criterios de inclusión que el estudio *ELARA*. Se incluyeron 10 centros de Norteamérica y Europa con pacientes adultos con LF de grado 1-3a que debían ser R/R después de ≥ 2 líneas de tratamiento, incluyendo un anti-CD20 y un alquilante. Después de convertirse en R/R por primera vez, los pacientes debían iniciar ≥ 1 línea terapéutica adicional, que indicaba la línea de referencia/índice del estudio. En la población sin ajustar, la mediana del número de líneas índice en la que se trató a los pacientes fue de 3 (intervalo de líneas de 3 a 6). La TRG con el medicamento de referencia/línea índice fue 70,6 %, con RC del 39 %. Los resultados empeoraron en las sucesivas líneas de tratamiento y para pacientes que eran doblemente refractarios o POD24 en la línea índice.

La base de datos americana *Flatiron Health Research Database* presenta registros de pacientes con cáncer, y fue analizada con fines comparativos⁴¹. Se trataba de pacientes que habían sido tratados con una tercera línea de tratamiento, incluyendo un anti-CD20 y un alquilante, y no habían recibido ningún otro tratamiento en EC o un agente anti-CD19. En la población sin ajustar, una mayoría de pacientes (93,9 %) había recibido una mediana de ≤ 4 líneas previas. La TRG en esa base de datos sin ajustar fue de 62,5 %, con TRC del 27,8 %.

Para realizar la comparación indirecta entre el *ELARA* y el *ReCORD-FL* hubo que ajustar los desequilibrios entre ambos estudios mediante una ponderación de los pacientes del segundo, lo que redujo el número de pacientes de 143 a 99, con un tamaño efectivo de la muestra de 95. Se observaron diferencias clínicamente significativas en la TRC y la TRG después de la ponderación para el estudio *ELARA* frente a *ReCORD* con un 31,8 % (IC 95 %: 18,1; 45,3) y un 22 % (IC 95 %: 9,4; 34,5), respectivamente, y para el estudio *ELARA* frente a *Flatiron* 51,4 % (IC 95 %: 21,2; 68,8) y 27,4 % (IC 95 %: 3,0; 65,0), respectivamente.

No se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los estudios, *ELARA*, *ReCORD* o *Flatiron*. La estimación de Kaplan-Meier de la tasa de SG a 12 meses fue del 96,6 % [IC 95 %: 92,9; 100] en el estudio *ELARA*, del 71,7 % [IC 95 %: 61,2; 82,2] en *ReCORD* (cociente del riesgo, *Hazard Ratio*, HR = 0,2 [IC 95 %: 0,02; 0,38]) y 84,5 % [IC 95 %: 64,9; 95,9] en *Flatiron* (HR = 0,41 [IC 95 %: 0,11; 1,47]). La mediana de SLP considerando el inicio de una nueva terapia como un evento no se alcanzó en el estudio *ELARA* y se alcanzó en 13,1 meses en *ReCORD*. La probabilidad estimada de estar libre de progresión a los 12 meses fue del 70,5 % [IC 95 %: 61,4; 79,7] en el estudio *ELARA* y del 51,9 % [IC 95 %: 40,6; 63,3] en *ReCORD* (HR = 0,60 [IC 95 %: 0,34; 0,86]). La mediana de SLP se alcanzó a los 9,9 meses en *Flatiron* después de la ponderación. La probabilidad estimada de estar libre de progresión a los 12 meses fue del 73,2 % [IC 95 %: 64,1; 82,1] en el estudio *ELARA* y del 41,8 % [IC 95 %: 20,0; 67,2] en *Flatiron* (HR = 0,45 [IC 95 %: 0,26; 0,88]).

Los análisis sin ajustar mostraron resultados similares en términos de diferencias entre tratamientos. Lo mismo ocurrió con otros análisis de sensibilidad, con datos de 2014 y 2020, basados en asesoramiento científico, de modo que las opciones de tratamiento serían similares a las del estudio *ELARA*.

Revisión sistemática de literatura

Se obtuvieron datos de bases de datos de biomedicina, incluyendo a Embase®, MEDLINE®, MEDLINE® In-Process, CENTRAL y CDSR desde enero de 1998 a abril de 2021, así como resúmenes relevantes desde 2018 a 2021. Las fechas seleccionadas fueron en base a la autorización de rituximab en LF. Los 36 estudios identificados se redujeron aún más para incluir evidencia publicada a partir de 2014, lo que resultó en la inclusión de 24 estudios. De los 24 estudios, nueve fueron EC (de un solo brazo: 6, EC aleatorizados (ECA): 2, no ECA: 1) y 15 fueron estudios observacionales retrospectivos. En general, las intervenciones evaluadas según esta evidencia incluyeron terapias CAR-T (tisa-cel; axi-cel); inhibidores de PI3K (idelalisib; copanlisib; duvelisib), lenalidomida + rituximab, tazemetostat, intervenciones mixtas para 3L+, TPH auto, TPH alo y terapia de rescate después de una recaída de TPH auto. De estos, 6 estudios se identificaron como controles históricos de tisa-cel ya que los pacientes presentaban las mismas características basales: inhibidores de PI3K, régimen de rescate post-TPH auto y axi-cel.

En general, las TRG para los inhibidores de PI3K oscilaron entre 43 % y 59 %, mientras que se observó una TRG > 86 % con axi-cel y tisa-cel. Se observó una RC entre 1 % y 20 % con inhibidores de PI3K, un rango de respuesta entre 51 % y 53 % con terapias de rescate para la recaída después de TPH auto, mientras que se observaron tasas de RC > 60 % con axi-cel y tisa-cel.

La mediana de DR fue de 7,9 a 14,1 meses para los inhibidores de PI3K. No se alcanzó la mediana de DR para axi-cel y tisa-cel. Las tasas de SLP al año fueron del 43 % para idelalisib, aproximadamente del 50 % para las terapias de rescate después de la recaída del TPH auto y > 65 % para axi-cel y tisa-cel. La mediana de SG osciló entre 28 y 38 meses con inhibidores de PI3K, mientras que fue de 66 meses con terapia de rescate después del TPH auto. Y no se alcanzó la mediana de SG con axi-cel o tisa-cel.

Seguridad

Los datos de seguridad proceden del estudio de tisa-cel en LF R/R, principalmente del estudio principal *ELARA*. En este estudio se han incluido 97 pacientes tratados con una infusión de tisa-cel con una mediana de duración del seguimiento posterior a la infusión de 16,59 meses (intervalo: 10,3 a 25,7 meses). La inscripción de este estudio está completa, aunque el estudio aún se encuentra en curso. Setenta y un pacientes habían sido seguidos > 1 año en el momento de corte de datos para el estudio.

El estudio principal incluyó pocos pacientes, por lo que, en principio, solo se habrán notificado los EA comunes, pero los datos presentados de seguridad se encuentran en consonancia con los observados de este medicamento en sus otras indicaciones de LNH (LLA de células B y LDCBG).

Una vez que finalice el estudio, se seguirá realizando un seguimiento de los pacientes para garantizar su seguridad a largo plazo en un estudio post-autorización de seguridad *CCTLO19A2205B*. El propósito de este estudio es monitorear a todos los pacientes tratados en distintos EC con terapia CAR-T anti-CD19 basada en vectores lentivirales, durante 15 años desde la última infusión estas células, con el objetivo de evaluar el riesgo de EA retardados que podrían aparecer tras estas terapias.

De los 97 pacientes incluidos en el estudio, el 99 % experimentó algún EA de cualquier grado y el 78,4 % experimentó al menos un EA de grado 3 o superior. La neutropenia fue el EA más frecuente (42,3 %). El 78,4 % de los pacientes presentaron EA relacionados con el tratamiento de cualquier grado y el 46 % de grado 3 o superior.

Los EA más frecuentemente documentados, independientemente de la relación con tisa-cel, son el Síndrome de Liberación de Citocinas (SLC, 49,5 %) y citopenias como la neutropenia (42,3 %), la anemia (25,8 %), la disminución del recuento de glóbulos blancos (21,6 %), la trombocitopenia (19,6 %), la neutropenia febril (12,4 %), la hipogammaglobulinemia (14,4 %) y la neutropenia febril en el 12,4 % de los pacientes. Otros EA muy frecuentes fueron dolor de cabeza (24,7 %), diarrea (21,6 %) y pirexia (19,6 %). Las citopenias grado ≥ 3 fueron muy frecuentes: neutropenia (42,3 %), anemia (16,5 %), disminución del recuento de leucocitos (17,5 %) y trombocitopenia (11,3 %). Todos los casos con neutropenia febril fueron de grado ≥ 3 .

Se sospecha que un elevado grado de EA (78,4 %) están relacionados con tisa-cel. Los EA más comunes relacionados con el tratamiento fueron SCL (48,5 %), dolor de cabeza (7,2 %) y trastornos de la sangre y del sistema linfático como neutropenia (20,6 %), anemia (13,4 %), trombocitopenia (7,2 %) y neutropenia febril (6,2 %). El EA de grado ≥ 3 más común relacionado con tisa-cel fue la neutropenia (20,6 %).

Tal y como ocurre en otras indicaciones, la mayoría de EA se notificaron en el período inicial de 8 semanas tras la infusión (96,9 %), con un elevado porcentaje de pacientes que siguió notificando hasta el año post-infusión (83,3 %), pero que se redujo drásticamente tras el año (26,8 %).

- Muertes: un total de siete pacientes murieron en el estudio: cinco por linfoma progresivo, uno por SLC y uno por trastornos generales y condiciones del lugar de administración. Todas las muertes se produjeron después de 30 días de la infusión.
- EA de especial interés:

Como riesgos importantes de seguridad identificados se han descrito: el SLC, las reacciones adversas neurológicas graves, infecciones, el Síndrome de Lisis Tumoral (SLT), la depleción prolongada de células B normales/hipogammaglobulinemia, los trastornos hematológicos, incluidas citopenias.

Como potenciales riesgos de seguridad importantes se han definido: el edema cerebral, la generación de lentivirus competentes en replicación; las neoplasias malignas secundarias (incluida la oligo/monoclonalidad del sitio de inserción del vector); la aparición *de novo* o exacerbación de un trastorno autoinmune; el agravamiento de la EICH, la

transmisión de agentes infecciosos y la disminución de la viabilidad celular debido a una manipulación inadecuada del producto.

- Síndrome de Liberación de Citocinas: fue evaluado según los criterios de Lee. Este EA se produjo en el 49 % de los 97 pacientes, y, en el 57 % de los 62 pacientes con enfermedad voluminosa. La mediana del tiempo hasta la aparición y la resolución fue de 4 días. Entre los 47 pacientes con SLC, el 34 % recibió tocilizumab y el 6,4 % recibió esteroides. Los pacientes con SLC recibieron cuidados de apoyo que incluían líquidos intravenosos y/o vasopresores para la hipotensión (n = 19; 40,4 %), suplementos de oxígeno (n = 9; 19), y nutrición parenteral total (n = 3; 6,4 %). Cuatro pacientes con SLC fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y necesitaron cuidados de apoyo que requerían vasopresores y una estrecha vigilancia. Un paciente refirió un SLC de grado 5 que ocurrió > 1 año tras la infusión, y no se consideró relacionado con el tratamiento con tisa-cel.
- Acontecimientos neurológicos: los acontecimientos neurológicos fueron identificados en el 37,1 % de los pacientes. De ellos, 11,3 % EA neurológicos fueron graves, entre los que se encuentran el síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras (ICANS, del inglés, *Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*) (4 casos), encefalopatía (3 casos), tremor (2 casos), delirios, disquinesia, disfagia y debilidad muscular (un caso de cada uno). Se produjeron 4 casos de ICANS, que corresponde al 4,1 % de grado ≥ 3 : tres pacientes desarrollaron acontecimientos neurológicos de grado ≥ 3 y uno desarrolló un ICANS de grado 4 en el día 10 concurrente con una posible encefalitis por herpesvirus tipo VI (HHV6). La mediana de aparición de neurotoxicidad fue de 9 días (rango intercuartílico: 5-35 días) y la mediana de resolución del cuadro de 2 días (rango intercuartílico: 1-4 días).
- Trastornos hematológicos incluidas las citopenias: El 78,4 % de los pacientes mostraron trastornos hematológicos, de los cuales el 74,2 % fueron de grado ≥ 3 . Se informaron citopenias en el 78,4 % de los pacientes, de los cuales el 74,2 % tenía grado ≥ 3 . Estos EA se informaron con más frecuencia dentro de las 8 semanas iniciales posteriores a la infusión de tisa-cel que posteriormente, > 8 semanas a 1 año después de la infusión y >1 año después de la infusión (75,3 % frente a 42,7 % y 11,3 %). La probabilidad de resolución de todas las citopenias en el mes 6 fue de entre el 70 % y el 100 %. Los EA más frecuentes (> 25 %) grado 3 y 4 fueron disminución del recuento de linfocitos (87 %), disminución del recuento de glóbulos blancos (74 %), disminución del recuento de neutrófilos (71 %), disminución del recuento de plaquetas (26 %) y disminución de la hemoglobina (25 %).
- Depleción prolongada de células B normales/hipogammaglobulinemia: la depleción se reportó en el 25,8 % de los pacientes. La mediana del tiempo de recuperación de las células B para los pacientes que respondieron no fue estimable, con una mediana de seguimiento de 9 meses. 16 pacientes (16,5 %) presentaron depleción prolongada de células B normales/hipogammaglobulinemia; en 10 (10,3 %) se sospechó que el EA estaba relacionado con el tratamiento. Un paciente tuvo un EA de grado 3. No se informaron EA de grado 4. La depleción B y descenso de las inmunoglobulinas es un efecto de clase de las CAR-T. Se administraron inmunoglobulinas intravenosas profilácticas a 33 pacientes (34,0 %).
- Síndrome de Lisis Tumoral (SLT): hubo dos casos de SLT (2,1 %), de los cuales uno se consideró relacionado con tisa-cel.
- Enfermedad Injerto Contra Huesped (EICH): se observó un caso, sin embargo, no se sospechó que este caso estuviera relacionado con la infusión de tisa-cel. El paciente había progresado en la enfermedad, y recibió un TPH a los días 246 post-infusión, y se le diagnosticó días después un EICH de piel (día 278) y de intestino (día 292), eventos que se resolvieron posteriormente.

- Neoplasias malignas secundarias (incluidas aquellas por inserción de vector): se reportaron en 4 pacientes (4,1 %). Se sospechó que dos eventos en un paciente (un carcinoma de células escamosas de grado 2 el día 283, y un melanoma maligno de grado 2 el día 324) estaban relacionados tanto con la quimioterapia linfodeplectiva como con tisa-cel. No se sospechó que los acontecimientos en los otros tres pacientes estuvieran relacionados con tisa-cel.
- Infecciones: las infecciones se produjeron en 48 pacientes (49,5 %), de las cuales 13 (13,4 %) se sospecharon relacionadas con la infusión de tisa-cel. La mayoría de los pacientes presentaron infecciones de grado 1 o 2, y las de grado ≥ 3 se reportaron en 15 pacientes (15,5 %), 8 de las cuales (8,2 %) fueron relacionadas con el tratamiento. No hubo infecciones de grado 4 o mortales. La mayoría de las infecciones se reportaron dentro de las primeras 8 semanas post-infusión (18,6 %), o entre las 8 semanas y el año post-tratamiento (38,5 %). Las infecciones se manejaron con antibióticos estándar, y en alguna ocasión con inmunoglobulinas intravenosas en tres pacientes (3,1 %).

No se evaluó la causalidad de las infecciones. La leucoencefalopatía multifocal progresiva se asocia con una infección viral oportunista potencialmente mortal (virus JC). En total, se enumeraron tres casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva con tisa-cel, y se acordó incluir la aparición tardía de infecciones oportunistas del SNC Plan de Gestión de Riesgos (PGR).

Poblaciones especiales y subgrupos: la incidencia de EA se analizó en diferentes subgrupos por género, raza, etnia y volumen de la enfermedad y se observó que no se observaron diferencias importantes en la incidencia de EA entre estos subgrupos.

No se tienen datos en embarazos y se sabe que hubo una embarazada de un paciente en tratamiento de la que no se tiene información.

Discusión

Tisa-cel está indicado para el tratamiento de pacientes con LF R/R después de ≥ 2 líneas de tratamiento, que son refractarios o han recaído durante o tras un tratamiento de 6 meses con un anti-CD20 y un agente alquilante, o tras un trasplante de TPH auto. La indicación se basa principalmente en los resultados del estudio ELARA.

Se trata de un estudio de fase II multicéntrico, abierto, sin brazo control, que aún se encuentra en curso (pero no reclutando pacientes). Estas características del diseño, principalmente que sea abierto y sin brazo control, dificultan la evaluación del impacto del medicamento y beneficio clínico real en esta patología y la comparación con otras alternativas. Otra de las limitaciones del estudio es el corto periodo de seguimiento, con una mediana de 16,59 meses en la fecha de corte de datos, aunque se esperan resultados a largo plazo, ya que el estudio aún no ha finalizado. Así, los resultados en la SLP y SG son difíciles de contextualizar debido al diseño abierto y longitud del estudio. Lo mismo ocurre con los eventos de seguridad que no han sido comunes, los EA retardados y los riesgos potenciales que deberán de ser evaluados en EC post-autorización convenientemente diseñados con tal fin.

La población de estudio fue una población muy pretratada y refractaria, con un buen estado funcional, pero una enfermedad muy avanzada y con una mayoría de los pacientes con estadio del alto riesgo FLIPI y enfermedad de grado III/IV al inicio. La mediana del número de líneas de terapia previas fue de 4,0. Los pacientes con LF grado 3b estaban excluidos, no obstante, están incluidos en la indicación y pocos pacientes con LF grado 3a se incluyeron en el estudio. Los pacientes con LF grado 1, 2 y 3 se tratan como pacientes con enfermedad indolente, sin embargo, esto no es el caso para los de grado 3b que se tratan como linfoma agresivo. Sin embargo, en este tipo de linfoma, tisa-cel también dispone de autorización, por lo que podría utilizarse y por eso se le dió la indicación más amplia¹³.

Para el análisis de los resultados se ha considerado la población que había sido infundida y presentaba enfermedad medible al inicio según el CRI. La variable principal ha sido la TRC, se considera que esta variable es apropiada en el contexto de un estudio no controlado. Además, la variable principal y las secundarias han sido evaluadas por un CRI, lo que confiere una mayor validez a los resultados. Por otro lado, la tasa de respuesta es un buen predictor de los beneficios a largo plazo en pacientes con LF y otros linfomas de células B, tanto en primera línea como en recaída ⁴², si bien es cierto que no mide resultados de supervivencia. El resto de variables secundarias de eficacia, tanto las variables que evalúan la respuesta y duración de la respuesta, como las que miden la calidad de vida, se consideran apropiadas.

En la fecha de corte de datos de 29 de mayo de 2021, con una mediana de seguimiento de 16,9 meses, la TRC evaluada fue del 69,1 % y la TRG fue del 86,2 %. La TRC obtenida ha superado el valor del 15 % planteado como hipótesis nula para mejorar la TRC obtenida con idelasib en una indicación similar ³⁸. En relación a las respuestas, cabe mencionar que, un 50 % de los pacientes que alcanzaron RP en el primer análisis (tanto con tisa-cel como con axi-cel) han alcanzado RC en sucesivas evaluaciones.

Por otro lado, los análisis de subgrupos demostraron una TRC generalmente consistente con la de la población global, que varió de 58,3 a 87,9 %, incluidos los pacientes muy pretratados, los pacientes con POD24, los pacientes con enfermedad voluminosa, enfermedad avanzada y los pacientes con puntuación elevada del índice FLIPI.

No se alcanzó la mediana de la DR, lo cual hace que no se puedan realizar comparaciones precisas con otras opciones de tratamiento, sin embargo, da una idea de la longitud del tratamiento. La mediana de SLP fue de 18,4 meses. En embargo, en los datos de la fecha de corte de datos posterior (3 de agosto de 2021), la mediana de SLP aumentó de 18,4 meses a 29,5 meses, sin pacientes en riesgo. La mediana de la SG no se alcanzó en el momento de la fecha de corte de datos, y hasta ese momento, se produjeron siete muertes.

Los datos de calidad de vida sugirieron que la calidad de vida de los pacientes mejoró con el tiempo y los cuestionarios utilizados fueron validados para las poblaciones de pacientes, pero no todos los pacientes respondieron a estos cuestionarios desde el inicio y el número de encuestados disminuyó hacia el mes 18, lo que proporciona un potencial de sesgo de selección. Las razones de la falta de datos sobre la calidad de vida incluyeron cuestiones técnicas, la voluntad del paciente para responder y las complicaciones derivadas de la pandemia COVID-19. En cualquier caso, los datos del PRO en el contexto de un EC de un solo brazo son difíciles de interpretar.

Con relación a los datos cinéticos del fármaco, a pesar de que la $C_{máx}$ observada en los pacientes respondedores es ligeramente superior, no se pueden extraer conclusiones sólidas debido al limitado número de pacientes que no han respondido a la terapia. Será necesario un seguimiento más prolongado para comprender plenamente la importancia clínica de la persistencia de tisa-cel en esta población de pacientes. Además, los análisis cinéticos no mostraron relevancia de la dosis en los parámetros de C_{max} y AUC, el riesgo de SLC, de neurotoxicidad o de DR.

Por último, con respecto a los tratamientos posteriores a la infusión de tisa-cel, el 17,5 % (17/97) recibió al menos un nuevo medicamento antineoplásico, principalmente debido a mantenimiento de la enfermedad o progresión. Dos pacientes recibieron TPH alo.

El TAC también ha presentado 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 respecto a los datos de seguridad, los EA reportados se han observado previamente en otras indicaciones de tisa-cel (LLA refractaria de células B y LDCBG), así como con otras terapias CAR-T como axi-cel en esta indicación. Cabe mencionar que un elevado porcentaje de EA se sospecharon relacionados con la infusión de tisa-cel (78,4 %). Entre los EA más frecuentes relacionados con tisa-cel se encuentra el SLC, cefalea, trastornos de la sangre y del sistema linfático como neutropenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia febril. El EA de grado ≥ 3 más común fue la neutropenia. Como riesgos importantes de seguridad identificados se han descrito: el SLC, las reacciones adversas neurológicas graves (incluido ICANS en pocos casos), infecciones, el SLT, la depleción prolongada de células B normales/hipogammaglobulinemia, y los trastornos hematológicos, incluidas citopenias. El SLC fue menos frecuente en las poblaciones tratadas con monusetuzumab o tisa-cel que con axi-cel. Con tisa-cel no se han notificado eventos de toxicidad neurológica tardía, cosa que sí se ha notificado con axi-cel y otras terapias CAR-T en otras indicaciones ⁴³. Cabe mencionar los tres casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva que se notificaron con tisa-cel, también se han reportados con axi-cel, no obstante, la leucoencefalopatía multifocal progresiva no figura específicamente como efecto secundario de tisa-cel. No se considera que los pacientes con LF tengan mayor riesgo de sufrir infecciones oportunistas que otros pacientes con linfoma tratados con tisa-cel u otros productos de células CAR-T. En consecuencia, la aparición tardía de infecciones oportunistas únicamente se ha incluido en el PGR.

Con respecto a otros EA relevantes y potencialmente mortales, que se han observado tras el tratamiento con otros CAR-T en enfermedades hematológicas ^{44, 45}, al tratamiento con tisa-cel solo se le atribuyó uno de los 4 casos de neoplasias secundarias. Tampoco se reportaron casos de inmunogenicidad, además, ningún sujeto dio positivo a RCR (del inglés, *Replication-Competent Retrovirus*), y se identificó un caso de EICH y dos de SLT, pero solo uno de los casos de SLT se consideró relacionado con SLT. Otros riesgos potenciales de seguridad importantes a parte de estos mencionados, son el edema cerebral, la aparición *de novo* o exacerbación de un trastorno autoinmune, la transmisión de agentes infecciosos y la disminución de la viabilidad celular debido a una manipulación inadecuada del producto.

Una de las limitaciones del EC es poder detectar los EA más infrecuentes o retardados ya que la base de datos de seguridad es pequeña y el período de seguimiento no ha sido suficientemente largo. Para ello está previsto un estudio post-autorización de seguridad (*CCTL019A2205B*) que permitirá evaluar estos EA retardados en pacientes que han recibido terapias CAR-T anti CD-19. Cuando se disponga de estos resultados, y junto con los informes semestrales y anuales de seguridad, se espera que la base de datos sea aceptable tanto en términos de seguimiento como de número de pacientes.

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 axi-cel pueden considerarse las opciones disponibles para esta población, junto con el medicamento objeto de evaluación, tisa-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.) ⁴⁶. 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 ⁴⁷. 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 está indicado 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. Tisa-cel está indicado para el tratamiento de pacientes con LF después de dos líneas o más de tratamiento. Teniendo esto en cuenta, por indicación, únicamente mosunetuzumab presenta la misma indicación que tisa-cel.

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 48, 49. 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 50, 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 51. 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 catarros. 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 ⁵².

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 ⁵³ 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 23, 27. Duvelisib retiró, al igual que idelalisib, la solicitud de autorización en EE.UU. de manera voluntaria 54.

Axi-cel está indicado para el tratamiento sistémico de pacientes adultos del LF en R/R después de tres o más líneas de terapias sistémicas previas, basado en los resultados del ensayo clínico ZUMA-5 (55), un EC de fase II, sin brazo comparador. En los pacientes sometidos a leucaféresis, con LF confirmado centralmente y que recibieron ≥ 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 (intervalo 34-79) años), con el 31 % de los pacientes ≥ 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 %), y un 45 % alto riesgo 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. En este ensayo se demostraron unas TRG y RC del 91 % y del 77 % respectivamente, tras un análisis a los 24 meses de seguimiento. La mediana de la DR fue de 38,6 meses y la mediana de SG no fue sido alcanzada. Los EA más importantes y notificados con mayor frecuencia fueron SLC, infecciones y encefalopatía. Los EA graves notificados de forma más frecuente (≥ 5 %) fueron encefalopatía, infecciones por patógenos inespecíficos, SLC e infección bacteriana.

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 (CO2978) ⁵⁶ 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 tisa-cel, y también para el caso de axi-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.

En la comparación de los resultados de los EC de tisa-cel e ibritumomab tiuxetan ², la TRC de tisa-cel fue sustancialmente mayor (> 4 veces mayor) que la informada para ibritumomab tiuxecan 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 tiuxecan (74 %). Además, la respuesta asociada con tisa-cel parece más duradera que la de ibritumomab tiuxecan (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). La comparación de los resultados de los EC de axi-cel (*ZUMA -5*) frente a ibritumomab tiuxetan ⁵⁷ 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. Por último, la comparación de los resultados de los EC de mosunetuzumab frente a ibritumomab tiuxetan ⁵⁸ 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 igualmente de dos estudios de datos de la práctica clínica habitual (también conocido como RWD), *ReCORD-FL* ⁴⁰ y *Flatiron* ⁴¹ 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.

En el contexto de la autorización de tisa-cel ³⁴, 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.

Al igual que con tisa-cel, también se proporcionó un estudio de soporte con axi-cel, el estudio *SCHOLAR-5* ²⁹ que compara los resultados de *ZUMA-5* con una cohorte internacional de pacientes con los mismos criterios que el EC *ZUMA-5*, incluyendo pacientes del EC con idelalisib (*DELTA*) que habían recibido este tratamiento. Este estudio de soporte, al igual que los proporcionados con tisa-cel, 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. 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 pacientes 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 ⁵⁹, la mediana del tiempo de seguimiento fue de 25,4 y 23,3 meses para *SCHOLAR-5* y *ZUMA-5*. 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 HR 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 TRG 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 OR 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 ⁶⁰ confirmaron los datos observados en el primer análisis del estudio retrospectivo. De este estudio de soporte se puede observar que, en comparación con las terapias disponibles hasta ese momento, axi-cel podría presentar una mejoría en los principales criterios de valoración clínica.

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 (idelasib 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.

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 ⁶¹, ⁶², y con un perfil de seguridad aceptable. Los inhibidores de PI3K como idelalisib o duvelisib, así como ibrutumomab 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

Tisagenlecleucel está indicado para el tratamiento sistémico de pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractario después de dos o más líneas de terapias sistémicas previas. La autorización de comercialización se obtuvo

tras la evaluación de los resultados del EC *ELARA*, un estudio de fase II, abierto, de un solo brazo, multicéntrico, llevado a cabo en pacientes adultos (≥ 18 años).

En este estudio, tras una mediana de seguimiento de 16,9 meses, se han demostrado unas TRC del 69,1 % y unas TRG del 86,2 % (ambas evaluadas por un CRI). Las respuestas son duraderas (mediana de DR no se alcanzó en fecha de corte de datos), con aproximadamente un 86,5 % de los pacientes que alcanzaron RC manteniéndola hasta nueve meses después de la respuesta inicial. En esa fecha de corte de datos, la mediana de la SG no ha sido alcanzada, y la SLP de 18,4 meses. Los resultados en calidad de vida PRO no fueron muy concluyentes, sin embargo, apuntaban a una mejora tras el tratamiento con tisa-cel. No obstante, en el contexto del diseño de un estudio de un solo brazo, los resultados en las variables de tiempo hasta el evento, así como en los PRO, deben considerarse de soporte. 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 tisa-cel. Los EA asociados a tisa-cel ya han sido descritos en otras indicaciones, y con otros tratamientos basados en CAR-T, destacando SLC, cefalea, trastornos de la sangre y del sistema linfático como neutropenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia febril. Como riesgos importantes de seguridad identificados se han descrito: el SLC, las reacciones adversas neurológicas graves (incluido ICANS), infecciones, el SLT la depleción prolongada de células B normales/hipogammaglobulinemia, y los trastornos hematológicos, incluidas las citopenias. Se han definido una serie de potenciales riesgos, cuya consideración y monitorización se evaluará tras el tratamiento, como son el edema cerebral, la generación de lentivirus competentes en replicación; las neoplasias malignas secundarias (incluida la oligo/monoclonalidad del sitio de inserción del vector); la aparición *de novo* o exacerbación de un trastorno autoinmune; el agravamiento de la EICH, la transmisión de agentes infecciosos y la disminución de la viabilidad celular debido a una manipulación inadecuada del producto.

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

Tisagenlecleucel 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 2 líneas de tratamiento previo. En este escenario, mosunetuzumab también sería una opción de tratamiento con la misma indicación. Axi-cel, está indicado en pacientes con LF R/R que han recibido al menos 3 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 Hemoterapia (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 tisa-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 grandes (LBPM), después de dos o más líneas de</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 más líneas de tratamiento sistémico en</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>

	tratamiento sistémico.	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, 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</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 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 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 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</p>

	<p>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>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>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. Características demográficas y basales de los pacientes incluidos e infundidos con tisa-cel.

	Pacientes incluidos N = 98; n (%)	Pacientes infundidos, con enfermedad medible N = 94 ; n (%)
Edad (años)		
Media (desviación estándar)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Mediana (mínimo – máximo)	57,5 (29 - 73)	57,0 (29 - 73)
Categoría de edad (años) – n (%)		
<65 años	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 años	24 (24,5)	24 (25,5)
Sexo – n (%)		
Varón	65 (66,3)	64 (68,1)
Mujer	33 (33,7)	30 (31,9)
Enfermedad en estadio III/IV a la entrada en el estudio – n (%)		
	84 (85,7)	81 (86,2)
Estado ECOG – n (%)		
0	56 (57,1)	53 (56,4)
1	39 (39,8)	38 (40,4)
2	3 (3,1)	3 (3,2)
Puntuación FLIPI¹ alta – n (%)		
	59 (60,2)	57 (60,6)
Enfermedad voluminosa al inicio² – n (%)		
	62 (63,3)	61 (64,9)
Número de líneas de tratamiento antineoplásico – n (%)		
2	24 (24,5)	24 (25,5)
3	21 (21,4)	19 (20,2)
4	25 (25,5)	24 (25,5)
≥5	28 (28,6)	27 (28,7)

Mediana (mínimo – máximo)	4,0 (2,0 - 13,0)	4,0 (2,0 – 13,0)
Estado de la enfermedad – n (%)		
Refractario a la última línea de tratamiento	76 (77,6)	74 (78,7)
Recaída a la última línea de tratamiento	17 (17,3)	17 (18,1)
Doble refractario³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Progresión de la enfermedad dentro de 24 meses (POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Trasplante previo de progenitores hematopoyéticos – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Inhibidor PI3K previo – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)

Notas:

¹ FLIPI, del inglés, *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*. Es un índice que incluye 5 factores de pronósticos (edad, estadio, niveles de hemoglobina en suero, número de nodos afectados y niveles de lactato deshidrogenasa); FLIPI = suma (de cada factor pronóstico = 'Sí'). Se considera bajo si hay un cumplimiento de 0 - 1 criterio; intermedio: cumplimiento de 2 criterios; alto: cumplen 3 o más.

² La enfermedad voluminosa la define el CRI como imágenes que muestran cualquier masa tumoral ganglionar o extraganglionar de >7 cm de diámetro, o que afecta al menos a 3 territorios ganglionares, cada uno con un diámetro de >3 cm.

³ Doble refractario se refiere a los pacientes que no respondieron o recayeron en los 6 meses después del tratamiento con cualquier régimen de anti-CD20 y agentes alquilantes.

⁴ POD24, del inglés, *Progression of disease within 24 months*, son los sujetos refractarios primarios o que progresaron en los 24 meses desde el comienzo del tratamiento de primera línea que contenía anticuerpos monoclonales anti-CD20.

Tabla 3. Resultados de eficacia del estudio ELARA con tisa-cel en pacientes adultos con LF R/R después de dos o más líneas de tratamiento previas. Fecha de corte de datos de 29 de mayo de 2021.

Poblaciones de pacientes	Pacientes incluidos N=98	Pacientes infundidos con enfermedad medible N=94	Pacientes por protocolo N=85
TRC ¹ evaluada por un CRI (%)	67 (68,4)	65 (69,1)	62 (72,9)
IC 95 %	(58,2; 77,4)	(58,8; 78,3)	(62,2; 82,0)
TRG ² evaluada por un CRI (%)	84 (85,7)	81 (86,2)	74 (87,1)
		(77,5; 92,4)	(78,0; 93,4)
DR ³ evaluada por un CRI	N=84	N=81	
Mediana (meses) (IC 95 %)	NE (20,9, NE)	NE (15,6, NE)	
% probabilidad de libre de evento a los 9 meses (IC 95 %)	75,9 (64,8, 83,9)	76,2 (64,9, 84,3)	

Abreviaturas: TRC = Tasa de Respuesta Completa; CRI = Comité de Revisión Independiente; TRG = Tasa de Respuesta Global; DR = Duración de la Respuesta; IC=Intervalo de confianza, NE=No estimable.

Notas:

¹ La variable primaria fue la TRC por CRI, según los criterios de clasificación de Lugano (Cheson 2014) y que se definieron como la proporción de pacientes con la mejor tasa de respuesta completa (RC). Los pacientes no infundidos se trataron como no respondedores.

² La TRG se definió como la proporción de pacientes con la mejor tasa de RC o respuesta parcial (RP). Los pacientes no infundidos se trataron como no respondedores.

³ La DR se definió como el tiempo desde que se consigue la RC o RP hasta la recaída o muerte debido a LF, lo que primero sucediese.

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 European Public Assessment Report (EPAR). Variation. Yescarta ®. International non-proprietary name: axicabtagene ciloleucel. Procedure No. EMEA/H/C/004480/II/0042I
29. 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
30. Ficha técnica de Lunsumio ®. International non-proprietary name: mosunetuzumab. Disponible en: 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. 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
34. EPAR Variation. Kymriah ®. International non-proprietary name: tisagenlecleucel. Procedure No. EMEA/H/C/004090/II/0044.
35. Porter D, Frey N, Wood PA, et al. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol*. 2018;11:35
36. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martínez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*. 2022 Feb;28(2):325-332.
37. 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.

38. Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica*. 2017 Apr;102(4):e156-e159.
39. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med*. 2017 Dec 28;377(26):2545-2554.
40. 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.
41. 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.
42. Bruna R, Benedetti F, Boccomini C, Patti C, Barbui AM, Pulsoni A, et al. Prolonged survival in the absence of disease-recurrence in advanced-stage follicular lymphoma following chemo-immunotherapy: 13-year update of the prospective, multicenter randomized GITMO-IIL trial. *Haematologica*. 2019 Nov;104(11):2241-2248.
43. EPAR Carvykti®. International non-proprietary name: ciltacabtagene autoleucel. Procedure No. EMEA/H/C/005095/0000.
44. Miao L, Zhang Z, Ren Z, et Li Y. Reactions Related to CAR-T Cell Therapy. *Front Immunol*. 2021 Apr 28;12:663201.
45. 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.
46. Ficha técnica de FDA de Aliqopa®, copanlisib. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/209936s010lbl.pdf.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Gilead statement on Zydelig® U.S. indication for follicular lymphoma and small lymphocytic leukemia. News release. Gilead. January 18, 2022. Accessed January 18, 2022.
53. 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.
54. 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.
55. 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.



56. 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.
57. 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.
58. Orphan Maintenance Assessment Report. Lunsumio (mosunetuzumab). Treatment of follicular lymphoma. EU/3/21/2517 Sponsor: Roche Registration GmbH.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.