

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-231/V1/08022024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Tabelecleucel (Ebvallo®) en Enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante asociada al Virus de Epstein-Barr en recaída o refractaria que han recibido un tratamiento previo

Fecha de publicación: 08 de febrero de 2024

Índice

Introducción	1
Tabelecleucel (Ebvallo®)	3
Farmacología	4
Eficacia	5
Resultados del estudio principal (ALLELE, ATA129-EBV-302)	6
Resultados de los estudios de soporte	8
Seguridad	9
Limitaciones, validez y utilidad práctica	11
Evaluaciones por otros organismos	12
Valoración del beneficio clínico	13
Discusión	13
Grupo de Expertos	21
Anexo	22
Referencias	29

Introducción

La Enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante (ELPT) es una neoplasia maligna hematológica rara y agresiva, consistente en la proliferación de células linfoides y/o plasmocíticas, que pueden aparecer después del Trasplante de un Órgano Sólido (TOS) o Trasplante alogénico de Progenitores Hematopoyéticos (TPH), debido a la inmunosupresión que se induce para prevenir el rechazo del injerto y/o la Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH). En la mayoría de los casos (> 85 %) se produce durante el primer año postrasplante, y el inicio suele ser más rápido en pacientes con TPH, con una mediana de aparición de 4 a 6 meses después del trasplante (1). La ELPT es una de las complicaciones más graves postrasplante (junto con las infecciones graves); y en el 60-80 % de los casos está relacionada con la detección de DNA del virus de Epstein Barr (EBV, por sus siglas en inglés, *Epstein-Barr Virus*) (EBV+) (2, 3).

El EBV es un virus ADN de la familia del herpes gamma, y > 90 % de la población mundial puede haberse infectado por el mismo (4, 5). Tras una primera infección, el virus puede insertar su genoma en las células B y puede inducir una proliferación descontrolada de células B. El virus persiste en los linfocitos B en reposo, tras la primera infección. En caso de inmunosupresión después de TOS o TPH, se puede producir una inhibición de las células T-CD3 específicas anti-EBV, que son los linfocitos T citotóxicos encargados de la destrucción de las células infectadas, lo cual conlleva a una proliferación descontrolada de las células B infectadas con EBV, proliferación que podría estar acentuada en pacientes inmunodeprimidos.

Las manifestaciones clínicas son heterogéneas, inespecíficas y muy variables. La ELPT puede presentarse como una enfermedad localizada o diseminada. Malestar, fatiga, fiebre y un cuadro similar a la mononucleosis son algunas de las características de presentación de ELPT. Los síntomas clásicos de afectación del linaje B, como pirexia, fiebre, sudoración y pérdida de peso, así como linfadenopatía (no siempre este último) también son manifestaciones frecuentes. Pueden aparecer también síntomas de afectación extranodal o extraganglionar, lo cual incluye trastornos gastrointestinales, pulmonares, en la piel, Médula Ósea (MO) y Sistema Nervioso Central (SNC). La ELPT se desarrolla rápidamente y puede causar síntomas de compresión cerca del sitio del tumor. La enfermedad también se puede presentar como una disminución de la función orgánica del órgano trasplantado. Un aumento en el número de copias de ADN del EBV en plasma o sangre total del receptor, de forma posterior al trasplante aumenta la posibilidad del desarrollo de ELPT.

La mayoría de los casos de ELPT son debidos a proliferaciones clonales de células B, o con menor frecuencia policlonales (5-10 % de células T/NK o linfoma de Hodgkin). La 5ª clasificación (2022) de los distintos subtipos de la enfermedad según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (6) basada en el tipo de lesiones clínico-histopatológicas menciona (7): 1) ELPT con lesiones tempranas no destructiva, 2) ELPT monomórfica; 3) ELPT polimórfica; y 4) Linfoma de Hodgkin clásico post-trasplante. Ver Tabla 1 del Anexo, con la clasificación.

La incidencia anual es variable, y depende del tipo de inmunosupresión recibida y el órgano que ha sido trasplantado. Se han notificado tasas más altas de ELPT en receptores de trasplante pediátricos que en adultos, y se ha observado una tasa más alta de ELPT en pacientes que reciben trasplante de corazón, pulmón, intestino delgado o trasplante combinado de corazón y pulmón (8, 9), en parte podría ser debido al mayor contenido en linfocitos en estos órganos, en particular en el aparato gastrointestinal. Varios factores pueden aumentar el riesgo de ELPT, entre los que se incluye infecciones concomitantes, grado, y duración de la inmunosupresión, edad del donante y receptor, raza del receptor del trasplante, tipo de aloinjerto y factores genéticos (7, 10). La prevalencia global reportada según el informe de mantenimiento de la designación de medicamento huérfano de tabellecleucel, en ELPT-TPH es de 0,005/ 10 000 personas, y la de los pacientes con ELPT-TOS es de 0,16/ 10 000 personas (11).

El objetivo del tratamiento es la resolución de todos los signos y síntomas de ELPT, la restauración de la función de las células T, y la de las células B, y alcanzar una carga viral negativa y una normalización de marcadores de inflamación sistémica (12). Según las principales guías de práctica clínica e informes clínicos disponibles (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22), como tratamiento de primera línea, en primer lugar, se considera la reducción de la inmunosupresión (RI), para controlar la función del sistema inmunológico sin comprometer la función del órgano trasplantado. Sin embargo, en general se suele necesitar el tratamiento farmacológico. Para el tratamiento de los subtipos de ELPT monomórfica o polimórfica con afectación de células B, el algoritmo terapéutico comienza con varios ciclos de tratamiento con rituximab (RTX) (Anticuerpo Monoclonal, AcMo anti-CD20) en monoterapia o la combinación con quimioterapia, si no se consigue el control con RTX en monoterapia, donde el régimen preferido suele ser una combinación basada en RTX ± CHOP (ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina, sulfato de vincristina y prednisona). Otras opciones (de acuerdo al tratamiento que reciben los pacientes con Linfoma Difuso de Células B Grandes (LDCBG)), en pacientes que no pueden recibir RTX ± CHOP (solo indicado para pacientes menores de 60 años, con Índice Pronóstico Internacional, IPI de riesgo intermedio-alto) incluye: quimioinmunoterapia con o sin RTX: doxorubicina, vindesina, ciclofosfamida,

bleomicina, prednisona, RTX ± ACVBP, o terapia de dosis ajustada de RTX en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido y prednisona, RTX ± DA-CHOEP. En casos aislados, con compromiso del SNC, y en casos donde no se responde a reducción con RTX o quimioinmunoterapia, se pueden considerar la radioterapia en monoterapia, o en combinación con RTX. En algunas guías, también se recomienda la posibilidad de tratamiento con otros regímenes para los pacientes que no toleren las antraciclinas.

En los pacientes en los que fracasa el tratamiento inicial, la progresión de la enfermedad suele ser rápida con malos resultados. Las respuestas al tratamiento de primera línea no son duraderas, y aproximadamente un tercio de los pacientes con ELPT post-TOS fracasan al tratamiento inicial (23), y un 50 % de los casos en pacientes con ELPT post-TPH (24).

Cuando se han agotado las posibilidades de tratamiento en primera línea, el tratamiento en segunda línea de la ELPT incluye terapia de rescate con otra quimioinmunoterapia, seguida o no de trasplante autólogo como terapia de consolidación (para los pacientes ELPT post-TOS). Y en todos los casos, si los pacientes son EBV+, otras opciones son, la terapia celular con la inmunoterapia adoptiva con Linfocitos T Citotóxicos (LTC) específicos de EBV+ (EBV-LTC) del donante (autólogos) o alogénicos (el tratamiento objeto de evaluación en este IPT, Tabelecleucel, entra dentro de esta categoría), o Infusión de Linfocitos del Donador (DLI, por sus siglas en inglés, Donor Lymphocyte Infusion) para inducir una respuesta inmunitaria celular específica de EBV en pacientes con ELPT-TPH asociado a EBV (esta última aproximación no es recomendada por todas las guías debido al riesgo de EICH, y tiene un uso más histórico). Dado que ambos tratamientos no son terapias de fabricación industrial, y su uso debe considerarse de manera individualizada, no se han incluido en la Tabla 2 del Anexo, aunque se consideran comparadores terapéuticos.

El subtipo de ELPT monomórfica de células T (no Hodgkin) requiere del tratamiento con brentuximab vedotina en combinación con quimioterapia (CHP, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona) en los casos CD30+, y también puede considerarse la quimioterapia con CHOP. El subtipo ELPT con linfoma de Hodgkin sigue los algoritmos de tratamiento específicos de este tipo de linfoma.

Las opciones de tratamiento para pacientes pediátricos con ELPT siguen los mismos algoritmos de tratamiento que los adultos, con resultados generalmente similares.

Tabelecleucel (Ebvallo®)

Tabelecleucel (Ebvallo®) es un medicamento de terapia avanzada, una inmunoterapia alogénica de células T específicas del EBV dirigida a las células que expresan determinados antígenos del EBV, y que las elimina de forma restringida por medio del antígeno leucocitario humano o antígeno de histocompatibilidad (HLA por sus siglas en inglés, *Human Leukocyte Antigen*) (25).

Tabelecleucel está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 2 años de edad y mayores con ELP positiva asociada al virus de Epstein-Barr (ELP-EBV+) en recaída o refractaria (R/R) que han recibido al menos un tratamiento previo. En el caso de los pacientes con trasplante de órganos sólidos, el tratamiento previo incluye quimioterapia, a menos que no sea adecuada.

Tabelecleucel se produce a partir de células T obtenidas de donantes humanos. En cada lote se comprueba la especificidad de las células T para la lisis de las células diana EBV+, por medio del HLA, así como la verificación de baja aloreactividad. Para cada paciente se selecciona un lote de entre el inventario de productos existentes de acuerdo a una restricción HLA determinada.

Cada vial contiene 1 ml de volumen administrable de Tabelecleucel a una concentración de 2,8 - 7,3 × 10⁷ células T viables/ml de dispersión inyectable. La información cuantitativa relativa a la concentración real, el perfil HLA y el cálculo de la dosis para el paciente se proporciona en la Hoja de Información del Lote (HIL) incluida en el recipiente de

almacenamiento suministrado para transportar el medicamento. El número total de viales en cada envase (entre 1 vial y 6 viales) corresponde al requerimiento de dosificación para cada paciente individual, dependiendo del peso corporal del paciente. Tabelecleucel debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer, en un entorno controlado en el que se disponga de instalaciones adecuadas para el tratamiento de las reacciones adversas, incluidas las que requieren medidas urgentes.

La dosis recomendada de tabelecleucel contiene 2×10^6 células T viables por kg de peso corporal del paciente según está indicado en la Ficha Técnica (FT) (25) para ser administrados por vía Intravenosa (IV). Si no se obtiene una Respuesta Completa (RC) o Parcial (RP), los pacientes pueden ser cambiados a un lote con una restricción HLA diferente (hasta 4 restricciones diferentes) seleccionada del inventario de productos existentes. Se recomienda controlar las constantes vitales inmediatamente antes de cada infusión, dentro de los 10 minutos siguientes a la finalización de la infusión y 1 hora después del inicio de la misma. Si un paciente omite una dosis, ésta debe administrarse tan pronto como sea razonablemente posible. No se requieren ajustes de dosis en pacientes ≥ 65 años de edad, en pacientes con insuficiencia hepática o renal. La posología en niños ≥ 2 años es la misma que en adultos, y en menores de esta edad no se dispone de datos.

Tabelecleucel ha sido designado medicamento huérfano y ha sido autorizado para esta indicación “bajo circunstancias excepcionales” (11, 26), lo que significa que, debido a la rareza de la enfermedad, no ha sido posible obtener información exhaustiva sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos, EMA (por sus siglas en inglés, *European Medicines Agency*) revisará la información nueva que pueda aparecer cada año y la FT se actualizará según sea necesario.

Farmacología

Tabelecleucel es una inmunoterapia alogénica formada por linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos contra EBV, que se dirigen a las células infectadas por el EBV y las eliminan. Tabelecleucel tiene un mecanismo de acción equivalente al demostrado por las células T endógenas circulantes de los donantes de los que se deriva este medicamento (25, 26).

El receptor de las células T de cada población clonal de tabelecleucel reconoce un complejo peptídico del EBV a través de la molécula HLA que permite que el medicamento ejerza una actividad citotóxica contra las células infectadas por el EBV. Tabelecleucel se genera a partir de células T derivadas de donantes EBV+ que se estimulan con células presentadoras de antígenos infectadas con EBV, lo que da como resultado la expansión de las células T, que se caracterizarán y criopreservarán hasta su uso.

Para producir tabelecleucel, el reservorio de células T específicas de EBV en las células mononucleares de sangre periférica de donantes EBV+ se expande y diferencia en una población oligoclonal enriquecida de células T de memoria efectoras específicas de EBV, mediante múltiples ciclos de estimulación *ex vivo* con células procedentes de una línea linfoblastoide B transformada con un EBV autólogo letalmente irradiado. Como verificación de potencia y especificidad, se requiere que tabelecleucel tenga una restricción HLA clase I (CD8) detectada con citotoxicidad específica de EBV, lo que le permite detectar y eliminar células EBV+.

Propiedades farmacocinéticas: tras la administración de tabelecleucel, los LTC circulantes que se dirigen contra las células EBV+ muestran un aumento de 1,33 veces la mediana desde el estado basal, hasta la expansión máxima. Los que responden muestran un aumento de 1,74 veces la mediana, mientras que los que no responden muestran una disminución de 0,67 veces la mediana. El momento específico de esta expansión varía ampliamente entre los pacientes; sin embargo, se ha demostrado que la expansión máxima se correlaciona con la respuesta a tabelecleucel.

Datos preclínicos de seguridad: los estudios realizados en modelos animales inmunodeficientes con ELPT-EBV+ no revelaron signos manifiestos de toxicidad (por ejemplo, pérdida de actividad o pérdida de peso) asociados a una dosis única del tratamiento.

Eficacia

La eficacia de tabellecleucel se ha evaluado a través del estudio *ALLELE (ATAI29-EBV-302)*, estudio en curso, multicéntrico, abierto, de un solo brazo, realizado en 43 pacientes adultos y pediátricos con ELPT-EBV+ tras haber recibido un TOS o un TPH, y haber fracasado a la terapia previa. El estudio principal no ha finalizado aún (fin estimado en 2027). También se dispuso como parte del dossier de autorización de tres estudios de soporte (*95-024*, *11-130* y *EBV-CTL-201*), y datos de dos programas de acceso ampliado (*ATAI29-EAP-901*, *ATAI29-SPU*). Todos los estudios de soporte tienen un diseño abierto de un solo brazo. El solicitante también presentó un estudio de revisión retrospectivo no intervencionista que analizó pacientes diagnosticados entre 2000 y 2018 que recibieron una terapia sistémica posterior (TPH/post RTX o TOS/post quimioinmunoterapia, Q con RTX), y este estudio proporcionó un comparador histórico a los datos del estudio principal. Estos datos se consideran de apoyo, considerando las conocidas limitaciones de los estudios retrospectivos en comparación el EC aleatorizado.

Los datos proceden de la evaluación del último análisis intermedio (con fecha de corte de datos 5 de noviembre de 2021), con 43 pacientes, con un período de seguimiento variable en función de la cohorte de estudio (cohorte TPH, de 15,9 meses, y cohorte TOS-RTX+Q, 2,3 meses). Existe una publicación de los datos del primer análisis en mayo de 2021 (27). Los pacientes del estudio principal *ALLELE* fueron asignados a cohortes pre-especificadas según el tipo de trasplante y el fracaso del tratamiento previo. La cohorte TOS (29 pacientes) incluyó pacientes en los que había fracasado la monoterapia con RTX (13 pacientes) y pacientes TOS en los que había fracasado RTX en combinación con quimioterapia, RTX + quimio (16 pacientes), siendo esta la población fundamental de la cohorte TOS. La cohorte de TPH (14 pacientes) consistió en pacientes en los que RTX había fracasado.

Los pacientes elegibles presentaban un historial de un TPH o TOS previo (riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, intestino delgado o cualquier combinación de los mismos), un diagnóstico de ELPT-EBV+ comprobado por biopsia con enfermedad radiológica medible, y el fracaso de la monoterapia con RTX (o un biosimilar intercambiable) o RTX en combinación con cualquier régimen de quimioterapia administrado de forma concurrente o secuencial para el tratamiento de ELPT-EBV+. Los pacientes no respondedores a un mínimo de dosis acumuladas de RTX se definieron en los criterios de inclusión. La combinación de quimioterapia más frecuentemente administrada fue CHOP. Los pacientes debían de presentar un estado funcional según criterios del Grupo Cooperativo Oriental de Oncología (ECOG, por sus siglas en inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*) ≤ 3 en pacientes ≥ 16 años, y la puntuación según Lansky ≥ 20 en los pacientes de < 16 años. Si se había realizado un TPH alogénico como tratamiento para una neoplasia maligna linfóide o mielóide aguda, la enfermedad primaria subyacente por la cual el sujeto se sometió al trasplante debía estar en remisión morfológica. Los pacientes, además, debían de presentar una funcionalidad orgánica adecuada, en particular en lo que se refiere al recuento de neutrófilos, de plaquetas y los valores de enzimas hepáticas, alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), así como de bilirrubina total. Se excluyeron los pacientes con EICH de grado ≥ 2 , ELPT activa del SNC, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin clásico o cualquier linfoma de células T. Se excluyó a los pacientes con tratamiento con esteroides orales ($> 0,5$ mg/ kg prednisona o equivalente), metotrexato o fotoaféresis extracorpórea, al igual que aquellos que estaban recibiendo inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunológicos (ej. ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab) y no habían pasado el período de lavado correspondiente. Igualmente, los pacientes que habían recibido terapia anti-timocitos o una terapia similar anti-células T, LTC, CAR-T, o DLI, fueron excluidos si el tratamiento se había dado entre 4 y 8 semanas previas al tratamiento con tabellecleucel, respectivamente. Los pacientes de la cohorte TPH con viremia adenoviral activa fueron excluidos. Los pacientes recibieron un tratamiento antivírico profiláctico estándar hasta 30 días después de la última dosis de tabellecleucel. Las mujeres y hombres en edad fértil que no quisieron utilizar métodos anticonceptivos, y aquellas en período de lactancia fueron excluidas del EC.

La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 48,5 años. La mayoría de los sujetos (86,0 %) eran adultos ≥ 18 años; 3 sujetos tenían < 17 años y 6 sujetos tenían < 18 años. La Tabla 3 del Anexo resume las características demográficas y basales de la cohorte indicada TOS -R+C y TPH.

La variable primaria de la eficacia fue la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) (determinada de forma separada en las dos cohortes) según la evaluación de un Comité de Revisión Independiente (CRI), lo que incluía tanto las Respuestas Completas (RC), como las Respuestas Parciales (TRO = RC+ RP) utilizando los criterios de clasificación de Lugano con la modificación de los criterios de respuesta del linfoma al tratamiento inmunomodulador (LYRIC, por sus siglas en inglés, Lymphoma Response to Immunomodulatory therapy Criteria) (28). La TRO se obtuvo tras la administración de tabellecleucel con dos restricciones diferentes de HLA (un cambio de restricción). Para cada paciente se seleccionó un lote de tabellecleucel de entre el inventario de productos existente de acuerdo a una restricción HLA adecuada. Los criterios de valoración secundarios de eficacia, incluyen Duración de la Respuesta (DR) en cada cohorte de forma separada, TRO y DR en ambas cohortes combinadas, tasas de RC y RP, Tiempo hasta la Respuesta (TR), Tiempo hasta la Mejor Respuesta (TMR), y Supervivencia Global (SG).

El objetivo era demostrar una TRO ≥ 48 %, por lo que para demostrar la hipótesis alternativa se debía demostrar TRO superior al 20 % con un nivel de significación unilateral de 0,025. El análisis de eficacia corresponde a la evaluación de todos los sujetos reclutados en el EC que habían recibido al menos una dosis de tabellecleucel. No hubo control de multiplicidad prospectivo para la cohorte TPH, aunque sí que estaba inicialmente planeado en el protocolo su análisis. Hasta la fecha se han llevado a cabo 3 análisis intermedios para la cohorte TOS. Para los múltiples análisis, se calcularon los límites de significación utilizando la aproximación de O'Brien-Fleming. Ninguno de los análisis intermedios ha estado en consonancia con los puntos de tiempo pre-especificados para el análisis. Las estimaciones puntuales han sido bastante similares en los distintos análisis intermedios.

El plan de tratamiento consistió en la administración de tabellecleucel por vía IV a una dosis de 2×10^6 células T viables/kg los días 1, 8 y 15 seguidos de observación hasta el día 35, durante el cual se evaluó la respuesta aproximadamente al día 28. El número de ciclos del medicamento administrados fue determinado por la respuesta al tratamiento (Ver FT) (25).

Si no se obtenía una RC o RP, los pacientes podían cambiarse a un lote con una restricción HLA diferente. En FT se han autorizado hasta el cambio de 4 restricciones diferentes de HLA en ambas cohortes.

El régimen de dosificación se seleccionó según los resultados de eficacia y seguridad de los estudios de apoyo iniciales 95-024 y 11-130. La selección de la dosis se realizó teniendo en cuenta el umbral de 105 precursores de linfocitos T citotóxicos alorreactivos/kg, ya que el riesgo de EICH por debajo de este umbral es bajo, y los tiempos de dosificación para obtener una respuesta se seleccionaron de acuerdo a la logística relacionada con la selección de un lote de tabellecleucel apropiado y envío al sitio. En general, la dosis recomendada de tabellecleucel de 2×10^6 células/kg se consideró aceptable.

Resultados del estudio principal (ALLELE, ATA129-EBV-302)

En la cohorte TPH, la TRO fue del 50 % (Intervalo de Confianza, IC al 95 %: 23,00; 77,0); 6 sujetos lograron RC (42,9 %) y 1 sujeto logró RP (7,1 %). En la cohorte TOS-RTX+Q, la TRO fue del 56,3 % (IC al 95 %: 29,9; 80,2), 5 lograron RC (31,3 %) y 4 RP (25 %). En la cohorte TPH, la estimación de la mediana de DR (estimada en los respondedores a través de un análisis de Kaplan Meier (KM)) fue de 23,0 meses (IC del 95 %: 15,9; No Estimable (NE)), y la mediana (mín., máx.) del tiempo de seguimiento fue de 15,9 meses (1,3; 23,3). En la cohorte TOS-RTX+Q, la estimación de la mediana de DR fue de 15,2 meses (IC del 95 %: 0,8; 15,2), y la mediana (mín., máx.) del tiempo de seguimiento fue de 2,3 meses (0,8; 15,2). En la cohorte TPH, la tasa de respuesta duradera (> 6 meses) se observó en 6 pacientes, 42,9 %, y en la cohorte TOS-RTX+Q, la tasa de respuesta durable en 4 pacientes, 25,0 %. Ver Tabla 4 del Anexo con resumen de los resultados de eficacia de las cohortes TOS-RTX+Q y TPH.

En la cohorte TPH, 4 de 14 sujetos (28,6 %) fallecieron y la mediana (mín., máx.) del tiempo de seguimiento fue de 14,1 meses (2,0; 35,4). La tasa de SG (KM) a 1 año estimada fue del 70,1 % (28,5; 87,6), y la estimación de la mediana de SG (KM) no se alcanzó (5,7; NE) de acuerdo a la evaluación de CRI. En la cohorte TOS-RTX+Q, 7 de 16 sujetos (43,8 %) fallecieron y la mediana (mín., máx.) del tiempo de seguimiento de la SG fue de 5,5 meses (0,4; 25,3). La tasa de SG (KM) a 1 año estimada fue del 64,3 % (33,8; 83,5) y la estimación de la mediana de SG fue de 16,4 meses (3,5; NE) según evaluación de CRI. La tasa de SG a 1 año estimada (KM) para los respondedores fue más alta que la de los no respondedores (Ver Figura 1 y 2 del Anexo con curvas de KM para ambas cohortes, con los pacientes respondedores y no respondedores).

Teniendo en cuenta los datos revisados por un CRI, 12 de 43 sujetos (27,9 %) habían logrado RC según evaluación por CRI, entre los cuales 9 (75,0 %) tenían RC duradera (con una duración de > 6 meses). Cuatro de los 9 sujetos (44,4 %) tuvieron una progresión posterior de la enfermedad. La estimación de la mediana (IC del 95 %) de la duración de la RC fue de 23,0 meses (6,8; NE), con una mediana (mín., máx.) de tiempo de seguimiento en respuesta de 14,5 meses (0,03; 23,3). Cuatro sujetos en la cohorte TPH, y 1 sujeto en la cohorte TOS-RTX tuvieron RC duradera. Tres sujetos presentaron RC no duradera (todos los sujetos censurados en el momento del corte de datos, siendo 2 sujetos de la cohorte TPH, y 1 sujeto en de la cohorte TOS-RTX+Q).

En lo que se refiere a la variable TR, en la cohorte TPH, la mediana de la TR (mín., máx.) fue de 1,0 mes (1,0, 4,7). En la cohorte TOS-RTX+Q, la mediana (mín., máx.) de TR fue de 1,1 meses (0,7; 4,1). Por último, en lo que se refiere al tiempo hasta la progresión, en la cohorte TPH, 6 de 14 sujetos (42,9 %) progresaron y la mediana (mín., máx.) del tiempo de seguimiento fue de 4,7 meses (0,03; 24,2). La estimación de KM de la mediana de fue de 20,4 meses (IC del 95 %: 1,0, NE). En la cohorte TOS-RTX+Q, 10 de 16 sujetos (62,5 %) progresaron y la mediana (mín., máx) del tiempo de seguimiento fue de 2,2 meses (0,03; 18,9). La estimación de KM de la mediana de tiempo de progresión fue de 2,8 meses (IC del 95 %: 0,9, 18,4).

Se evaluó el beneficio clínico del tratamiento con tabelecleucel con un cambio de restricción tabelecleucel. Diecisiete pacientes (39,5 %) requirieron tratamiento con un lote de tabelecleucel que tenía una restricción del HLA diferente (cambio de restricción). De estos 17 pacientes, 15 recibieron un cambio de restricción, 2 recibieron 2 cambios de restricción. Entre los pacientes que recibieron un cambio de restricción, 7 (1 en eran de la cohorte TOS-R, 3 en la cohorte TOS-R+C, y 3 en el TPH) lograron beneficio clínico (RC, RP, o PR o estabilización de la enfermedad). Todos los sujetos, independientemente de la cohorte, experimentaron un beneficio clínico.

Resultados en poblaciones especiales:

- **Población ≥ 65 años de edad:** diecisiete pacientes tenían entre ≥ 65 y < 75 años, 3 pacientes tenían entre ≥ 75 y < 85 años, ningún paciente tenía ≥ 85 años. En el estudio principal, la eficacia de tabelecleucel fue ligeramente inferior en la población ≥ 65 años en comparación con < 65 años (41,7 % frente a 54 %).
- **Población pediátrica:** cuarenta y un sujetos pediátricos con ELPT-EBV+ de 2 años de edad o mayores fueron tratados con tabelecleucel en todos los estudios clínicos y programas de uso compasivo. Aunque las respuestas parecen ser similares, los tamaños de muestra pequeños (especialmente en el subgrupo de edad < 6 años) no permiten obtener conclusiones definitivas. Debido a la falta de datos en pacientes < 2 años, el uso de tabelecleucel se limita a pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores.

Se recopilarán datos de eficacia adicionales en pacientes de edad avanzada y pediátricos, a través del estudio observacional postautorización planificado que describirá la eficacia de tabelecleucel en un entorno real. También se esperan datos adicionales del informe final del estudio principal en diciembre de 2027. Finalmente, el TAC presentará actualizaciones anuales sobre cualquier información nueva sobre la eficacia y seguridad de tabelecleucel.

Resultados de los estudios de soporte

Como parte de la solicitud de autorización, se tuvieron en cuenta también los datos de varios estudios de soporte. El estudio *95-024* es un estudio de fase 1/2, abierto, realizado por una única institución, para evaluar las toxicidades y el potencial terapéutico de la inmunoterapia adoptiva con CTL-EBV para el tratamiento de ELPT-EBV+ u otras enfermedades asociadas a EBV+. El estudio *11-130* es un estudio de fase 2 de un solo grupo, no aleatorizado, realizado por una única institución, diseñado para evaluar la actividad terapéutica de tabellecleucel en sujetos con un linfoma EBV+, ELPT-EBV+ u otra enfermedad asociada con EBV+. El estudio *EBV-CTL-201* es un estudio de acceso abierto de extensión, de un solo grupo y multicéntrico, un estudio puente hacia el estudio principal: *ATA129-EBV-302*.

Los pacientes que fueron tratados bajo los programas de acceso precoz (*ATA129-EAP-901*, *ATA129-SPU*), fueron asignados cuando no podrían ser incluidos en los EC en curso. Existen datos preliminares de otro programa de acceso precoz (*ATA129-EAP-902*) que no fueron incluidos en el dossier de autorización.

En comparación con el estudio principal, los estudios de apoyo tienen varias diferencias importantes: los sujetos de estos estudios se asignaron a los brazos TPH y TOS de forma retrospectiva. Se permitió la inclusión de pacientes en estado crítico y enfermedades del SNC. En el estudio *95-024* los sujetos recibieron dosis de 1 o 2×10^6 células/kg (según la cohorte y la disponibilidad del producto), y en el resto de estudios la dosis administrada fue de 2×10^6 células/kg. Es importante destacar que, en los estudios de soporte, los análisis evaluados por el CRI se realizaron post hoc.

En el estudio *95-024*, se incluyeron 15 pacientes con ELPT-EBV+ que fueron tratados con tabellecleucel (11 después de TPH y 4 después de TOS). La mayoría de los pacientes tenían enfermedad de alto riesgo. En la cohorte TPH, la TRO fue del 63,6 % y la tasa de SG a 1 año fue del 54,5 %. En la cohorte TOS, la TRO fue del 50,0 % y la tasa de SG a 1 año fue del 75,0 %.

En el estudio *11-130*, 35 sujetos con ELPT-EBV+ fueron tratados con tabellecleucel (25 después de TPH y 10 después de TOS). En la cohorte TPH, la TRO fue del 68,0 % y la tasa de SG a 1 año fue del 68,0 %. En la cohorte TOS, la TRO fue 50,0 % y la tasa de SG a 1 año fue del 60,0 %.

Los pacientes de las cohortes TPH alcanzaron tasas de respuesta más altas que los de las cohortes TOS. Especialmente, la tasa de remisiones completas fue significativamente mayor en el grupo TPH en ambos estudios.

En el estudio multicéntrico *EBV-CTL-201*, 26 sujetos con ELPT-EBV+ (14 después de TPH y 12 después de TOS); En la cohorte TPH, la TRO fue del 50,0 % y la tasa de SG a 1 año fue del 61,5 %. En la cohorte TOS, la TRO fue del 83,3 % y la tasa de SG a 1 año fue del 81,5 %. Los resultados tuvieron un período de seguimiento muy corto de 2,8 meses en la cohorte TPH frente a 22,5 meses en la cohorte TOS.

La TRO acumulada de los tres estudios de apoyo fue del 48 %. Las tasas de SG a 6 meses y 1 año fueron 70,9 % y 65,9 %. En el análisis acumulativo de los estudios de apoyo, la SG de los respondedores fue significativamente mayor, en comparación con los no respondedores.

En *ATA129-EAP-901* se inscribieron un total de 46 pacientes, 18 de los cuales tenían ELPT-EBV+ (10 pacientes post-TPH, 8 post-TOS). La TRO fue del 72,2 % en la población en conjunto ($n = 18$), 70,0 % en la cohorte post-TPH ($n = 10$), 75,0 % en la cohorte post-TOS ($n = 8$).

En el *ATA-129-SPU*, se inscribieron 48 pacientes con ELPT-EBV+ (19 después de TPH y 29 después de TOS). En la población en conjunto, la TRO fue del 43,8 %, de forma particular, del 26,3 % en la cohorte TPH, y del 55,2 % en la cohorte TOS.

Utilizando controles históricos, el solicitante también realizó una comparación externa (estudio *RS002*) con el estudio principal. Los resultados de este estudio se actualizaron restringiendo el grupo de control externo a pacientes con una

fecha de diagnóstico entre 2010-2018. Los 30 pacientes del estudio *ATA129-EBV-302* incluyeron 14 pacientes después de un TPH (46,7 %) y 16 pacientes (53,3 %) después de TOS-RTX+Q (corte de datos 5 de noviembre de 2021). Se llevaron a cabo puntuaciones de propensión emparejadas con 55 pacientes del estudio *ATA129-R5002*, incluidos 27 (49,1 %) con ELPT-EBV+ después de TPH y R/R a RTX y 28 (50,9 %) con ELPT-EBV+ después de TOS y R/R a RTX+Q. En este análisis, tabeclcleucel continúa demostrando un beneficio significativo en la SG en comparación con control histórico con un cociente del riesgo, HR (por sus siglas en inglés, *Hazard Ratio*) no ajustado de 0,46 y un HR ajustado de 0,34 en comparación con la cohorte histórica.

Seguridad

La base de datos de seguridad está compuesta por datos de 340 pacientes (ELPT-EBV+ y otras enfermedades asociadas a la infección por EBV), procedentes de un período de más de 20 años, donde los pacientes han estado expuestos al menos a una dosis de tabeclcleucel a través de diferentes estudios clínicos, y programas de acceso precoz. Se dispuso de los datos combinados de todos los estudios para todas las cohortes de pacientes, independientemente del tipo de trasplante recibido. Se calculó la frecuencia de los EA en 103 pacientes de los estudios *ALLELE* y *EBV-CTL-201* (estudio puente) para los que se recogieron todos los acontecimientos ocurridos (graves y no graves). Aproximadamente todos los pacientes presentaron EA (96,1 %). En el resto del programa de desarrollo clínico, solo se recogieron los acontecimientos graves.

Los EA más frecuentes fueron fiebre (31,1 %), diarrea (26,2 %), cansancio (23,3 %), náuseas (18,4 %), anemia (16,5 %), disminución del apetito (15,5 %), hiponatremia (15,5 %), dolor abdominal (14,6 %), disminución del recuento de leucocitos (14,6 %), disminución del recuento de neutrófilos (14,6 %), aumento de AST (13,6 %), estreñimiento (12,6 %), aumento de ALT (11,7 %), aumento de fosfatasa alcalina en sangre (11,7 %), hipoxia (11,7 %), deshidratación (10,7 %), hipotensión (10,7 %), congestión nasal (10,7 %) y exantema (10,7 %). Los EA emergentes relacionados con el tratamiento más frecuentemente reportados fueron la Progresión de la Enfermedad (PE), pirexia y diarrea, fatiga, catarro, náuseas, vómitos, anemia, disminución del apetito, hiponatremia, neutropenia y leucopenia.

En el estudio principal *ATA129-EBV-302*, se notificaron EA graves emergentes en el 53,5 % de los sujetos. Los EA notificados con mayor frecuencia por los pacientes (> 5 % de los sujetos) fueron PE (18,6 %), sepsis (11,6 %), lesión renal aguda, neumonía, insuficiencia respiratoria y vómitos (7,0 % en cada paciente); aleteo auricular, deshidratación, delirio, fatiga, neutropenia febril, hipoxia, gripe, náuseas y pirexia (4,7 % en cada paciente). Un total de 4 sujetos (9,3 %) presentaron EA graves que el investigador consideró relacionados con el tratamiento. El EA grave emergente relacionado con el tratamiento reportado con mayor incidencia fue la pirexia (informada para 2 sujetos, 4,7 %); todos los demás EA graves relacionados con el tratamiento, como diarrea, hipotensión, hipoxia, exantema, exantema eritematoso y taquicardia, se informaron en solo 1 sujeto. La mayoría de EA que conllevaron a la interrupción el tratamiento fueron debidos a la PE.

○ EA de interés:

- **Muertes:** El 17,8 % de los sujetos falleció a causa de un EA grave emergente. Ninguno de los estos EA mortales se consideró relacionado con el tratamiento.

En el estudio principal *ATA129-EBV-302*, fallecieron un total de 18 sujetos (41,9 %); 5 sujetos (11,6 %) tuvieron un EA grave relacionado con el tratamiento mortal y 13 sujetos (30,2 %) fallecieron por otras causas. Los EA graves mortales incluyeron PE (3 sujetos [7,7 %]), síndrome de disfunción orgánica múltiple (1 sujeto [2,6 %]) e insuficiencia respiratoria (1 sujeto [2,6 %]).

En los 4 estudios clínicos y programas de acceso ampliado, se informaron 71 EA graves mortales (20,0 %). Los EA graves mortales más frecuentes fueron la PE y la muerte, en todas las cohortes, seguidas de la neumonía y la neumonía adenoviral. Ninguno de los EA graves mortales se

consideraron relacionados con el tratamiento, excepto un sujeto en el programa de acceso precoz (cohorte TPH) que tenía 2 EA graves de grado 5 (infección enterocócica y bacteriemia por *Citrobacter*) que el investigador consideró posiblemente relacionado con tabelecleucel. En este sentido, la transmisión de agentes infecciosos se ha incluido como un importante riesgo potencial en el Plan de Gestión de Riesgos (PGR).

- Reacciones Relacionadas con la Infusión (RRI): 3 (1,2 %) sujetos en los estudios clínicos (n = 202) y 1 (0,7 %) sujeto perteneciente a los programas de acceso precoz (n = 138) experimentaron reacciones relacionadas con la infusión, como pirexia y dolor torácico (incluido el dolor torácico no cardíaco). Se debe controlar a los pacientes durante al menos 1 hora después del tratamiento para detectar signos y síntomas de RRI.
- Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC): no se reportó ningún evento de SLC durante los EC (n = 202). Dos eventos de SLC (1,4 %) se reportaron en los programas de acceso precoz (n = 138) en dos pacientes con linfoma no-ELPT-EBV+. Se debe monitorizar a los pacientes que presenten los síntomas de SLC.
- Reacción de Exacerbación del Tumor (RET): En general, 4 de 340 sujetos (1,2 %) informaron de RET; todos menos 1 de los eventos informados en estos sujetos fueron graves y todos se consideraron relacionados con el tratamiento. El inicio de la reacción en general, ocurrió el día de la dosificación y la duración fue de aproximadamente 60 días.
- Efectos neurológicos: se reportaron en 5,8 % de los pacientes, y solo uno presentó uno de gravedad ≥ 3 . Los EA más frecuentes fueron mareo y cefalea. No se reportó síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunológicas, ICANS (por sus siglas en inglés, *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*).
- Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH): se notificó EICH en 5 (4,9 %) pacientes de los EC. Dos (40 %) pacientes tuvieron acontecimientos de grado 1, 1 paciente (20 %) tuvo acontecimientos de grado 2, 1 paciente (20 %) tuvo acontecimientos de grado 3 y 1 (20 %) paciente tuvo acontecimientos de grado 4. No se reportaron acontecimientos mortales. Cuatro (80 %) pacientes se recuperaron de la EICH. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 42 días (intervalo: 8 a 44 días). La mediana de duración fue de 35 días (intervalo: 7 a 133 días). En el programa de desarrollo global, los eventos de EICH ocurrieron casi exclusivamente en sujetos con antecedentes de trasplante (TPH = 12 y TOS = 1). El único caso informado de EICH en un sujeto sin antecedentes de trasplante se informó como una EICH cutánea de grado 1 (erupción) que ocurrió en un paciente con antecedentes complicados de enfermedad crónica autoinmune de la piel que estaba en curso en el momento del evento.
- Alteraciones en pruebas analíticas: han presentado una elevada incidencia, entre las que se incluye: disminución del recuento de glóbulos blancos, linfocitos y plaquetas, así como aumento de los valores de enzimas hepáticas, AST, ALT.
- Inmunogenicidad:
 - Generación de anticuerpos anti-HLA: solo 7 sujetos fueron evaluables para la evaluación de la inmunogenicidad en el estudio principal, y se encontró que 1 solo sujeto de la cohorte TOS fue anti-HLA positivo después de la infusión. Actualmente no se dispone de suficiente información que indique que esta inmunogenicidad pueda afectar a la seguridad o a la eficacia.
 - Tasa de episodios de pérdida/rechazo del aloinjerto: no se informaron eventos de fallo de injerto hematopoyético en los estudios clínicos y estudios de uso compasivo de tabelecleucel. En la cohorte TOS, la pérdida se define como la extracción del aloinjerto, la reanudación de la terapia de reemplazo renal (riñón), el inicio de un dispositivo de asistencia ventricular (corazón), la necesidad de ventilación mecánica o la

oxigenación por membrana extracorpórea (pulmón), trasplante (cualquiera) o colocación en una lista de trasplante (cualquiera). Los episodios de rechazo se definieron de acuerdo con los criterios apropiados para el trasplante de órgano en particular. La incidencia de EA emergentes tras el tratamiento fue del 2,0 % (1/51 sujetos TOS) en los estudios clínicos y del 7,0 % (3/43 sujetos TOS) en su utilización como uso compasivo, con una incidencia general del 4,3 % (4/94 sujetos TOS totales). El investigador informó que los eventos no estaban relacionados con tabelecleucel, excepto para 1 sujeto tras el tratamiento. Tres de los 4 eventos fueron graves. Los 4 eventos (1 evento por sujeto) tuvieron factores de confusión, como antecedentes de episodios de rechazo de trasplantes o dosis reducida de tratamientos inmunosupresores antes del evento.

- **Pacientes con cambio de restricción HLA:** no se observaron problemas de seguridad relevantes en los sujetos que requirieron cambio de restricción HLA en comparación con los que no. Es importante destacar que ningún sujeto de los brazos experimentó los riesgos identificados o potenciales de RET, RRI, SLC, rechazo del trasplante de MO o transmisión de agentes infecciosos, incluido el CMV.
- **Poblaciones especiales:** la PE, neumonía, y pirexia fueron los eventos más frecuentes independientemente del grupo poblacional.
 - **Población pediátrica:** ocho pacientes tenían ≥ 2 a < 6 años de edad, 16 pacientes tenían ≥ 6 a < 12 años, 17 pacientes tenían ≥ 12 a < 18 años. La frecuencia, el tipo y la gravedad de los EA en niños fueron similares a las de los adultos. Los EA del aumento de ALT, aumento de AST y osteomielitis se informaron como graves sólo en pacientes pediátricos.
 - **Población ≥ 65 años:** se encuentran en riesgo aumentado de sufrir EA que conllevan a la hospitalización/hospitalización prolongada, trastornos psiquiátricos, trastornos vasculares, infecciones e infestaciones. Tabelecleucel deberá de usarse con cautela.
 - No existen datos del uso de tabelecleucel durante el embarazo y la lactancia.

Se obtendrán más datos de estas poblaciones en estudios observacionales post-autorización y a través de los informes anuales con información relativa a aspectos de seguridad.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Se ha demostrado un beneficio clínico en la población tratada con tabelecleucel en el EC *ALLELE*, EC multicéntrico, abierto, de un solo brazo, realizado en 43 pacientes adultos y pediátricos con ELPT-EBV+ tras haber recibido un TOS o TPH y haber fracasado a la terapia previa.

La variable primaria de la eficacia, la TRO evaluada por un CRI es adecuada para demostrar la actividad del compuesto en el contexto de un ensayo no controlado, sin embargo, es una variable que no proporciona datos del beneficio clínico del tratamiento en términos por ejemplo de SG. Tanto la TRO, como la tasa de RC estuvieron evaluadas por un CRI, lo cual da mayor validez a los resultados, aunque sigue tratándose de una variable sujeta a subjetividad.

Este estudio presenta ciertas incertidumbres debido principalmente a:

- El tamaño de la base de datos del estudio principal, con pacientes tratados con tabelecleucel resulta insuficiente para valorar de manera robusta la eficacia y seguridad del tratamiento global. Los datos en ambas cohortes son muy limitados, y lo mismo ocurre con poblaciones especiales como son los pacientes pediátricos y ≥ 65 años, que están sub-representadas (aunque no se han observado diferencias globales en estas poblaciones menos representadas). Se esperan más datos de eficacia y seguridad, a través del estudio principal, que continúa reclutando pacientes (el informe final del estudio se espera en diciembre de 2027), a través de las actualizaciones anuales de seguridad, y a través del estudio postautorización para describir la seguridad y eficacia de tabelecleucel en pacientes del mundo real en Europa, que se centrará específicamente

en la inclusión de pacientes pediátricos (<18 años) y de edad avanzada (≥ 65 años). Estos datos adicionales son necesarios en el contexto de una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales.

- La naturaleza abierta del estudio, aunque se ha considerado aceptable a nivel de autorización de comercialización considerando la enfermedad ultra-rara de que se trata, según la directriz europea de la EMA (²⁹), se recomienda la inclusión de un brazo de control activo aleatorizado, particularmente cuando el estudio se prevé que sea un estudio pivotal principal confirmatorio. Los datos de soporte de los distintos EC, y de la comparación externa del EC principal con datos históricos, permiten una contextualización de los resultados del estudio, sin embargo, son estudios de pequeño tamaño, con inconsistencia en la dosificación utilizada, con evaluaciones de la respuesta por parte del investigador (y los sesgos correspondientes), y que presentan una diferente y baja duración de seguimiento. Por lo que, lo ideal, hubiera sido un EC aleatorizado con comparador.
- Con respecto a los análisis estadísticos llevados a cabo para el cálculo del tamaño muestral, el estudio tuvo como objetivo mostrar que la TRO era superior al 20 % en ambas cohortes. El nivel de significación unilateral de 0,025 es aceptable; sin embargo, no hubo control de multiplicidad prospectivo, es decir preespecificado para la cohorte TPH, lo que significa que los resultados en esta cohorte son descriptivos y deben interpretarse con cuidado. Por otro lado, los resultados de los análisis de sensibilidad en la cohorte TOS no están muy claros debido al pequeño tamaño muestral. El posible sesgo al alza asociado con el momento de los análisis intermedios en este estudio abierto de un solo brazo no se puede excluir por completo; sin embargo, las estimaciones puntuales son bastante similares en los análisis intermedios llevados a cabo.
- La población de los pacientes en la que se ha probado el beneficio de tabeclcleucel se trata de una población con una mediana de edad de entre 39,2 y 51,9 años (cohorte TPH y TOS respectivamente), con un estado funcional ECOG ≤ 3 o Lansky ≥ 20 , con un riesgo medio-elevado según índice de pronóstico adaptado a la ELPT. En su mayoría, histológicamente presentaban LDCBG y enfermedad extranodal. Los datos en pacientes de mayor edad, con mejor pronóstico, y con otra histología del ELPT-EBV+ son más limitados.
- No se pueden extraer conclusiones del beneficio clínico a largo plazo de este tratamiento ya que el tiempo de seguimiento en la cohorte TPH (para la DR) ha sido de una mediana de 15,9 meses y de 2,3 meses en la cohorte TOS. En este sentido, los datos de SG son incompletos ya que el estudio aún está en curso, y son difíciles de interpretar sabiendo que se trata de un estudio sin brazo control.
- Teniendo en cuenta el pronóstico de la enfermedad, el perfil de seguridad se considera manejable con las medidas de minimización de riesgos de rutina propuestas, y se caracterizará más a través de un estudio de seguridad posterior a la autorización específico y los informes anuales de seguridad.

Evaluaciones por otros organismos

En Europa, el organismo evaluador de tecnologías sanitarias en Alemania, el IQWiG-G-BA (por sus siglas en alemán, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Gemeinsamer Bundesausschuss*) ha considerado que no existen datos cuantificables que permitan evaluar el beneficio adicional de este medicamento (³⁰). En Reino Unido, la evaluación por el NICE (por sus siglas en inglés, *National Institute for Health and Care Excellence*), por el momento, se ha suspendido (³¹). En Francia, la HAS (por sus siglas en francés, *Haute Autorité de Santé*) en su informe de evaluación ha indicado que tabeclcleucel, a pesar de que su acuerdo de incorporación al Sistema Nacional de Salud, de acuerdo a los resultados proporcionados hasta el momento, aporta un beneficio real menor en la estrategia terapéutica actual (³²).

Valoración del beneficio clínico

Se considera que la eficacia y seguridad se han demostrado en la población del estudio *ALLELE*, una población con una mediana global de edad de 48,5 años, con un estado funcional ECOG ≤ 3 , con un riesgo medio-elevado según índice de pronóstico adaptado a la ELPT, en su mayoría pacientes con subtipo histopatológico ELPT monomórfica LDCBG, y enfermedad extranodal. Los datos procedentes del estudio principal y los de los estudios de soporte muestran actividad en esta población de pacientes con muy mal pronóstico y limitado tiempo de supervivencia a corto plazo.

En la cohorte TPH, la TRO fue del 50 % con una mediana de DR estimada de 23 meses (mediana de seguimiento 15,9 meses); y en la cohorte TOS-RTX+Q, la TRO fue del 56,3 %, con una estimación de la mediana de DR fue de 15,2 meses (mediana de seguimiento de 2,3 meses). Las tasas de respuestas duraderas se observaron en 6 pacientes, 42,9 % en la cohorte TPH, y en la cohorte TOS-RTX+Q, en 4 pacientes, 25,0 %. Aproximadamente la mitad de los sujetos presentaron PE, datos que están en consonancia con los resultados de la variable de tiempo de progresión. En la cohorte TPH, 4 de 14 sujetos (28,6 %) fallecieron y la mediana del tiempo de seguimiento fue de 14,1 meses, y en la cohorte TOS-RTX+Q, 7 de 16 sujetos (43,8 %) fallecieron y la mediana del tiempo de seguimiento de la SG fue de 5,5 meses. La SG no se alcanzó en la primera cohorte, y en la segunda fue de 16,4 meses, si bien los resultados aún son inmaduros y el tiempo de seguimiento muy limitado.

No está claro si la eficacia es mayor en la cohorte TPH o TOS debido al número limitado de sujetos tratados y la heterogeneidad de poblaciones tratadas, tanto en el estudio principal, como en el resto de estudios de soporte.

El tratamiento con un cambio de restricción HLA, que se produjo en, al menos 17 sujetos, logró un beneficio clínico en 7 pacientes de todas las cohortes, incluso considerando el tamaño de muestra relativamente pequeño.

Tabelecleucel tiene un mecanismo de acción diferente a la mayoría de tratamientos utilizados en la práctica clínica, principalmente regímenes de quimioinmunoterapia, por lo que supone una alternativa terapéutica diferente en estos pacientes con reducidas opciones de tratamiento.

No se pueden extraer conclusiones del beneficio clínico a largo plazo de este tratamiento ya que se ha estudiado hasta la última fecha de corte de datos, 5 de noviembre de 2021, con una mediana de seguimiento de 15,9 y 2,3 meses en la cohorte TPH y TOS respectivamente. Los datos finales del estudio se esperan a finales de diciembre 2027, con datos de seguimiento de otros 6 años.

El perfil de seguridad de tabelecleucel se considera manejable, los EA emergentes relacionados con el tratamiento más frecuentemente reportados han sido la PE, pirexia y diarrea. Entre los EA graves que requieren una especial consideración y vigilancia se encuentran, muertes por PE y neumonía, RRI y disminución de los recuentos celulares sanguíneos y de enzimas hepáticas. Además, aunque no se han notificado o se han notificado de forma residual, SLC, RET, toxicidad neurológica, EICH, y la posibilidad de rechazo del órgano injertado son EA que deben ser adecuadamente monitorizados.

Discusión

Los resultados de eficacia de tabelecleucel proceden del estudio principal, abierto, multicéntrico, de un solo brazo *ALLELE*, en pacientes adultos y pediátricos con ELPT-EBV+ en dos cohortes de 43 pacientes en total, una que había recibido un TPH y otra que había recibido un TOS, en recaída o refractarios que han recibido al menos un tratamiento previo. En el caso de los pacientes con TOS, el tratamiento previo incluía quimioterapia, a menos que no fuese adecuada. Se tuvieron en cuenta también 3 estudios de apoyo (*95-024*, *11-130* y *EBV-CTL-201*) y los datos de pacientes tratados con tabelecleucel dentro de los programas de acceso precoz en uso compasivo (*ATA129-EAP-901*, *ATA129-SPU*).

Los trastornos linfoproliferativos post-trasplante derivan de una inmunosupresión profunda, que vuelve incapaz al organismo de controlar la proliferación de células infectadas. En pacientes sometidos a un trasplante, la infección por EBV provoca una proliferación no controlada de linfocitos B que puede resultar en una transformación maligna. En este caso, los pacientes tratados con tabellecleucel, presentaban en su mayoría una ELPT monomórfica, al igual que ocurre de forma general en ELPT (33, 34). En concreto, la predominancia histológica era del tipo LDCBG, ya que los pacientes con ELPT del SNC, linfoma de Burkitt o linfoma de células T fueron excluidos del EC principal. En general, los pacientes, aunque presentaban un grado de enfermedad funcional moderado, eran pacientes con una mediana de edad de 48,5 años, y debían presentar una funcionalidad orgánica adecuada para poder ser sometidos al tratamiento. Se excluyeron del estudio también a los pacientes que estaban recibiendo tratamientos en investigación si no habían pasado un tiempo de lavado determinado. No se dispone de suficientes datos en la población de pacientes pediátricos y ancianos, ya que no estuvieron suficientemente representados. Se espera recopilar información adicional a través del reclutamiento en curso del estudio principal y el estudio posterior a la autorización planificado para describir la seguridad y eficacia de tabellecleucel en pacientes con ELPT-EBV+ en un escenario de vida real. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de tabellecleucel en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave. Sin embargo, según el mecanismo de acción de tabellecleucel, la influencia de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de tabellecleucel se considera improbable.

Con una mediana de seguimiento de 15,9 meses, la TRO, en la cohorte TPH, fue del 50 % y en la cohorte TOS-RTX+Q, con una mediana de seguimiento de 2,3 meses, la TRO fue del 56,3 %. Seis sujetos de la cohorte TPH lograron RC (42,9 %) y 1 sujeto logró RP (7,1 %). En la cohorte TOS-RTX+Q, 5 sujetos lograron RC (31,3 %) y 4 RP (25 %). La DR fue de 23 y 15,2 meses respectivamente, en la cohorte TPH o en la TOS-RTX+Q, obteniéndose tasas de respuestas durables en el 42,9 % en la cohorte TPH, y en el 25,0 % de los pacientes de la cohorte TOS.

Estos datos están en consonancia con los datos observados en los estudios de soporte, la TRO acumulada de estos estudios fue de 50 % en la cohorte TPH y de 56,3 % en la cohorte TOS-RTX+Q. Sin embargo, la TRO en los programas de acceso precoz no era tan similar, y había discordancia en los dos programas, con una TRO del 43,8-72,2 % en la población en conjunto, o entre el 26,3-70,0 % en la cohorte post-TPH y 55,2-75,0 % en la cohorte post-TOS. Estas diferencias probablemente se deban a la heterogeneidad de las poblaciones incluidas en los programas de uso precoz y uso compasivo, en general en pacientes que no han podido hacer uso de los EC porque no cumplen los criterios de inclusión. Además de otras limitaciones como recopilación de datos simplificada, y requisitos reducidos en las evaluaciones. Sin embargo, los resultados de eficacia de todos los estudios clínicos y programas de acceso precoz son favorables al tratamiento con tabellecleucel, en comparación con los datos históricos de pacientes con ELPT-EBV+ R/R.

El porcentaje de pacientes no respondedores al tratamiento con tabellecleucel (después de haber sido tratados en su mayoría con monoterapia con RTX en la cohorte TPH y con monoterapia con RTX o quimioinmunoterapia, RTX-CHOP en la cohorte TOS) fue alrededor de la mitad de la población (50 % o 44 %).

Por otro lado, solo el 42,9 % en la cohorte TPH, y 25 % en la cohorte TOS-RTX+Q presentaron respuestas duraderas (> 6 meses). Posiblemente, existan factores pronósticos que estén detrás de la falta de respuesta o de una peor respuesta a los tratamientos disponibles como son en ELTP-EBV+ post-TOS, el tipo de trasplante, el estado de seronegatividad a EBV del receptor, la intensidad del tratamiento inmunosupresor, o en el caso de ELTP-EBV+ post-TPH, el grado de compatibilidad HLA, el tipo de acondicionamiento y la edad del receptor (35).

Respecto a las recaídas, 6 de 14 pacientes (42,9 %) en la cohorte TPH, y 10 de 16 sujetos (65,5 %) en la cohorte TOS presentaron EP después del tratamiento, con una estimación de la mediana de tiempo de progresión de 20,4 y 2,8 meses, respectivamente. Esto quiere decir que un elevado porcentaje de la población, aunque respondió al tratamiento con tabellecleucel, posteriormente recayó al poco tiempo (2,8 meses en cohorte TOS) o posteriormente al año de tratamiento (20,4 meses en el caso de la cohorte TPH). Al igual que lo que ocurría en los pacientes no respondedores, distintos factores pueden estar implicados (35).

En relación a los datos de supervivencia, en la cohorte TPH, 4 de 14 sujetos (28,6 %) fallecieron y la mediana del tiempo de seguimiento fue de 14,1 meses, y en la cohorte TOS-RTX+Q, 7 de 16 sujetos (43,8 %) fallecieron y la mediana del tiempo de seguimiento de la SG fue de 5,5 meses. La mediana de SG no se alcanzó en la primera cohorte, y en la segunda fue de 16,4 meses, si bien los resultados aún son inmaduros y el tiempo de seguimiento muy limitado. La tasa de SG estimada a un año fue del 70,1 %, y del 64,3 % en la cohorte TPH y TOS-RTX+Q respectivamente. Por otro lado, los datos de SG de los estudios de soporte, también son consistentes con los resultados del estudio principal. Así, teniendo en cuenta los porcentajes de recaídas, y progresión de la enfermedad, como los de fallecimiento, se puede observar una supervivencia y respuesta que parece ser algo superior en la cohorte de pacientes trasplantados con un TPH. Estos datos se deberán de confirmar con los datos de los estudios post-autorización, así como durante los informes de seguridad anuales. Es por ello, que, por el momento, teniendo en cuenta el diseño y duración del estudio, la incertidumbre es muy alta con respecto a los resultados obtenidos con tabeclcleucel.

La selección del donante de acuerdo a su tipaje HLA está condicionado por el HLA del receptor, así un cambio de restricción HLA en los LTC del receptor puede mejorar la respuesta en pacientes que no presentan respuesta con la primera restricción. Este beneficio clínico se observó en al menos 7 de los 17 pacientes. El cambio de restricción HLA es importante, ya que la falta de respuesta a las terapias con LTC podría reflejar diferencias de especificidad y antígenos entre la cepa de EBV que ha causado la enfermedad, y la línea linfoblastoide usada para la activación de las células T (36).

La inmunogenicidad no fue específicamente evaluada, ya que sólo 7 sujetos presentaron muestras evaluables y solo se encontraron anticuerpos neutralizantes en uno; y no se puede descartar por la falta de información, que la existencia de anticuerpos neutralizantes pudiera haber afectado la cinética de expansión, eficacia y seguridad (en algunos pacientes) de este tratamiento basado en LTC alogénicos. Al tratarse de una terapia celular, se hubiera agradecido un mayor seguimiento de los datos de inmunogenicidad. En este sentido, el TAC presentó un plan de evaluación detallado de la inmunogenicidad que se revisará durante la reevaluación anual del producto.

Con tabeclcleucel, los EA emergentes relacionados con el tratamiento más frecuentemente reportados han sido la PE, pirexia y diarrea. Entre los EA graves que requieren una especial consideración y vigilancia se encuentran, muertes por PE y neumonía, disminución de los recuentos celulares sanguíneos y de enzimas hepáticas y RRI. El perfil de seguridad de tabeclcleucel es manejable, y está en consonancia con lo ya reportado con productos biológicos basados en la expansión de células T (37), en general, con una incidencia de EA graves baja. La neumonía es también una manifestación de la enfermedad ELTP-EBV+ (38, 39), en particular en pacientes con un TPH, que se puede ver agravada en general, por el tratamiento inmunosupresor para el trasplante. De la misma manera, las citopenias hematológicas son un hallazgo frecuente y potencialmente grave en personas inmunodeprimidas. La mayoría de los sujetos reportaron una disminución en los recuentos de células linfoides y neutrófilos, que puede verse agravado tras el tratamiento. El aumento de las enzimas hepáticas deberá de ser convenientemente monitorizado. Las RRI, que cursan con pirexia, náuseas y vómitos, incluido dolor torácico no cardíaco, y otras reacciones de hipersensibilidad graves como anafilaxia, en muchos casos podrían estar relacionadas con el mantenimiento celular de las células en una suspensión que contiene dimetilsulfóxido (DMSO).

Por otro lado, aunque no se ha reportado SLC con tabeclcleucel, es un EA potencial grave que debe ser convenientemente vigilado. Los efectos neurológicos fueron reportados en muy pocos sujetos, y no se reportó ICANS, solo estado confusional en uno de los sujetos de los estudios clínicos. Esto supone una diferencia con respecto a lo reportado con otras terapias basadas en células T, como son las terapias avanzadas CAR-T e inmunoterapias anti-CD19 (40, 41), donde la incidencia de SLC, ICANS y efectos neurológicos en general es más elevada. Se reportó RET en muy pocos sujetos. Como está asociado a una elevada morbilidad, se aconseja un seguimiento desde el inicio, es decir desde el primer ciclo del tratamiento. Además, se podría considerar el uso de analgésicos, en particular el tratamiento con Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE) o radioterapia

localizada antes de la administración del uso de tabellecleucel para aquellos pacientes en los que la ubicación del tumor podría potencialmente conducir a complicaciones (26). Por último, las células T alogénicas pueden mediar en la EICH, con consecuencias potencialmente letales. No ha sido posible determinar si los eventos informados están relacionados con la disminución o interrupción de las terapias inmunosupresoras para el tratamiento de la ELPT o son debidos a una acción directa de tabellecleucel, o por una manifestación de la propia enfermedad (el diagnóstico diferencial de diarrea es necesario). Se debe considerar el beneficio del tratamiento con tabellecleucel frente al riesgo de una posible EICH antes de iniciar el tratamiento. Además, se recopilarán datos adicionales sobre este riesgo a través del estudio planificado descrito en el PGR.

Tras el tratamiento con tabellecleucel, el fallo de injerto hematopoyético no se ha reportado, y solo se han notificado casos en el caso de trasplante de órganos sólidos. Se notificaron 4 eventos, que ocurrieron en sujetos post-TOS de pulmón, hígado y corazón que se sabe que tienen un riesgo inicial de rechazo más alto que en el trasplante de riñón, siendo la tasa de incidencia global en el programa de desarrollo clínico del 4,3 %. Esta tasa, fue, en general más baja que la tasa de rechazo de trasplante más baja informada en la literatura, que es en pacientes con trasplantes de riñón (42). Según los datos disponibles, no se ha establecido una relación entre el fallo de injerto hematopoyético o de órganos y tabellecleucel, fallo que también podría estar relacionado con la disminución o interrupción de las terapias inmunosupresoras para el tratamiento de la ELPT más que por una acción directa de tabellecleucel (43). En cualquier caso, es conveniente considerar el beneficio del tratamiento frente al rechazo de órgano, y los pacientes deben ser adecuadamente vigilados para detectar signos y síntomas de rechazo.

No existe una terapia antiviral efectiva contra EBV, debido a que este virus no expresa la actividad timidilato kinasa, que es la diana terapéutica de la mayoría de los medicamentos antivirales (44). El tratamiento mediante intervención quirúrgica, y radioterapia se reduce a un grupo muy limitado de pacientes, con enfermedad localizada, en estadio I, y aquellos con compromiso del SNC, ya sea sola o en combinación con quimioterapia (18). En pacientes con trasplante de órganos vitales (como el corazón) u otros trasplantes (aunque no sean vitales, como hígado) pero cuya resección implicará la pérdida del órgano trasplantado, se prefiere el resto de tratamientos. La radioterapia es más frecuentemente utilizada en pacientes con afectación del SNS (45), o en aquellos que no pueden optar por quimioterapia o que se encuentran en situación de cuidados paliativos (46, 47). Existe poca información comparativa directa del tratamiento quirúrgico y el radiológico frente al resto de tratamientos.

El manejo primario de la ELPT consiste en el cese de los medicamentos inmunosupresores. En general, la estrategia de RI debe incluir al menos un 50 % de reducción de los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), y la suspensión de los agentes antimetabólicos como la azatioprina o el micofenolato mofetilo. Sin embargo, no siempre es factible, existe un riesgo potencial de pérdida del aloinjerto o la disfunción del mismo, que se tiene que tener en cuenta, especialmente en el caso de órganos vitales como puede ser el corazón. La RI puede revertir la enfermedad ELPT en un 20-80 %, con una tasa de respuesta muy variable (18, 48, 49, 50). Solo un 10 % de los pacientes presentarán una respuesta duradera con RI en monoterapia (51, 52). Las respuestas a la RI son mejores en pacientes post-TOS que en post-TPH, ya que la inmunidad celular no está restaurada en los pacientes post-TPH (50, 53). Y son menos probables en los pacientes con ELTP-EBV- (54, 55), y en aquellos con una enfermedad más avanzada, en particular pacientes ≥ 50 años, lesiones grandes (> 7 cm) en estadios avanzados de la enfermedad (clasificación Ann Arbor estadio III/IV) (37).

Rituximab (RTX) es un potente anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, que conduce al agotamiento de las células B a través de varios mecanismos, como fagocitosis, citotoxicidad mediada por el complemento y a través de la activación de células Natural Killer (NK). RTX está principalmente indicado en la ELTP no destructiva, en la polimórfica y en monomórfica, mayoritariamente LDCBG que no responde a la RI. La respuesta global a la monoterapia con RTX (375 mg/m² de superficie corporal, semanalmente durante 4 semanas) además de RI, se acercó al 44 %-79 %, alcanzándose la remisión completa en el 20 %-55 % de los casos (56, 57, 58, 59, 60). En varios de estos estudios se ha

observado que 4 dosis de RTX, puede aumentar la tasa de remisión completa al 34 %-60,5 %. Los principales EA de RTX incluyen RRI y mayor riesgo de infecciones debido a la neutropenia. También debe tenerse en cuenta el aumento del riesgo de reactivación de la hepatitis B. En la mayoría de los casos, en la última década, ha sido el tratamiento con RTX el utilizado como primera línea de tratamiento, pero un 22-35 % de los pacientes no responden al tratamiento (11) o presentan EP tras 12 meses de completar la terapia (21).

Se ha utilizado también la quimioterapia citotóxica estándar (20). La mayoría de regímenes contienen antraciclinas (61), y las tasas de remisión completa varían del 42 al 92 % (49). Sin embargo, el problema de los regímenes de quimioterapia es que pueden agravar la inmunosupresión y no siempre el estado clínico de los pacientes es adecuado para estos tratamientos. La mortalidad relacionada con el tratamiento de quimioterapia es alta, oscilando entre el 13 y el 50 %, y más que la proporcionada por CHOP en el entorno de no trasplante (62).

El régimen de quimioinmunoterapia está indicado para todos los tipos de ELPT, incluido linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma periférico de células T, linfoma primario del SNC y otros linfomas poco frecuentes, así como ELPT de células B en no respondedores a RI o RTX (43). En los ELPT donde hay una afectación mayoritaria de las células B CD20+ debería de incluirse siempre además RTX. Se han demostrado RC o RP en el 88 % de los sujetos tratados, de los cuales 70 % han sido respondedores completos (20). En general, cuando se han estratificado los pacientes, de acuerdo a distintos factores, como tipo de aloinjerto, respuesta a la terapia RTX y puntuación IPT, también se han observado mejores resultados (6, 43). Otras opciones de tratamiento de acuerdo a las pautas de tratamiento de LDCBG, en pacientes que no pueden recibir RTX-CHOP (pacientes de edad avanzada, o en pacientes con comorbilidades por toxicidad asociada a quimioterapia intensiva) incluyen RTX-ACVBP o RTX-DA-CHOEP (en este caso, probado en una serie de casos controles (63)). Por otro lado, para los pacientes post-TOS (según indicación de tabeclucel), con ELPT tras la 1ª recaída: una vez que hayan recibido quimioinmunoterapia (que incluye RTX-CHOP o las otras opciones explicadas anteriormente) los pacientes podrían recibir quimioterapia de rescate (combinación de RTX con dexametasona y citarabina, RTX-DHAP; o con dexametasona y gemcitabina, RTX-GDP; o con ifosfamida y etopósido, o con RTX-ICE; o etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino, RTX-ESHAP, seguido de una terapia de consolidación con un TPH autólogo. Los pacientes que no pueden recibir un TPH autólogo disponen de menos opciones de tratamiento, entre las que se encuentran a nivel de quimioinmunoterapia de RTX con gemcitabina, oxaliplatino, RTX-GemOx; y en algunos casos, RTX en combinación con ciclofosfamida, etoposido, vincristina y prednisona, RTX-CEOP.

La inmunoterapia adoptiva comprende principalmente dos tipos de terapia. Los DLI y la utilización de LTC específicos para EBV, expandidos.

Los DLI contienen precursores de células T del donante de células madre, específicos de algunos virus, aunque no de todos, y en la mayoría de los casos los donantes de MO son EBV+. DLI funciona relativamente bien en los pacientes con ELPT post-TPH que se ha originado a partir de las células del donante (64). Con DLI HLA-compatibles se han observado remisiones completas o parciales duraderas en el 73 % de los pacientes tratados. La probabilidad de respuesta completa fue significativamente menor entre los pacientes con afectación multiorgánica (65). Tras el uso de un aloinjerto no HLA coincidente se ha visto respuesta en el 27,3 % de los pacientes tratados con DLI, observándose que una mayor carga tumoral produjo una menor respuesta (66). Uno de los principales problemas de esta terapia es la posibilidad de desarrollar EICH debido al carácter alogénico de los linfocitos del donante que atacan a las células del receptor (67, 68, 69). Una opción de mejorar la especificidad de los DLI hacia células infectadas por un virus específico, ha sido la eliminación de células T aloreactivas y el uso de células T modificadas con genes suicidas, aunque esta estrategia no está exenta de controversias, por la posibilidad de desarrollar resistencias microbianas (70, 71, 72).

El tratamiento con LTC específicos de virus expandidos in vitro es una opción atractiva para prevenir y tratar enfermedades que han sido desarrolladas tras una infección viral o reactivación de la misma. Lo ideal sería poder hacer uso de LTC del donante, sin embargo, no siempre están disponibles y es necesario la utilización de linfocitos de

otros donantes terceros. Una de las principales ventajas que se ha observado con este tratamiento es su mayor seguridad, ya que no se ha observado EICH generado de novo, que se veía con los tratamientos previos; y los EA que se han observado son localizados y reversibles. Por otro lado, esta estrategia, tiene la ventaja, en el caso de LTC de otros donantes HLA-compatibles, como es el caso de tabeclcleucel, que se generan en forma de banco celular, y pueden estar más disponibles, no son específicos de un receptor específico, y no es necesario generarlos o anticipar su generación antes del desarrollo de la enfermedad, ni que sean linfocitos generados a partir del donante (en el caso de ELPT-post TPH) o del receptor (en el caso de ELPT-post TOS) (58). Los principales obstáculos de este tipo de terapia residen en la complejidad del proceso de fabricación, y tiempo requerido (a día de hoy, aproximadamente 2-4 meses) para la generación de las células presentadoras de antígenos, y la expansión de las células T reactivas (52). A día de hoy, además, no existen tantas salas blancas e instalaciones para la preparación de estas células que tienen que cumplir elevados estándares de calidad durante su fabricación (Buenas Prácticas de Fabricación) (54). Por otro lado, el uso de LTC alogénicos, aunque exista una compatibilidad HLA, puede limitar la persistencia de los LTC in vivo tras la generación de anticuerpos contra los antígenos HLA que no se comparten. En este sentido, y tal y como se ha comentado antes, aunque es cierto que con tabeclcleucel este efecto no se ha observado más que en un paciente, no existe evidencia suficiente de si está o no ocurriendo. Tabeclcleucel, al consistir en un banco de LTC específicos de EBV alogénicos expandidos a demanda, que se ajustan al perfil HLA del paciente, ha resultado una opción terapéutica en ELPT-post TPH autólogo y alogénico, y en ELPT-post TOS. En este sentido, la persistencia de los LTC podría ser inferior en los pacientes con ELPT-post TOS con respecto a los post-TPH, ya que la propia linfodeplección asociada al trasplante de progenitores hematopoyéticos conlleva una expansión de las células T in vivo, sin embargo, de acuerdo a los resultados del estudio principal, y los de soporte, no se puede deducir nada.

Existen estudios previos a ALLELE, donde se han observado tasas de respuesta del 68-85 % en ELPT post-TPH con LTC de donantes autólogos (52). En otro estudio, con LTC de donantes terceros se han observado tasas de respuesta del 64 % a las 5 semanas en pacientes post-TOS (31 pacientes) y del 52 % a los 6 meses en pacientes post-TPH (21 pacientes), con 14 pacientes logrando una remisión completa y una SG de más de 2 años (73). Todos los pacientes en este estudio habían recibido terapias previas, incluyendo RTX, quimioterapia, y terapia antiviral, sin haber presentado una respuesta. Estos resultados están en consonancia con los de otros estudios (74, 75). Los datos de una revisión sistemática de 8 estudios, con 76 pacientes en los que se usó LTC en ELPT-post TOS se observaron eficacias del 22 % (15/76) con LTC autólogos, y del 78 % con LTC de terceros HLA-compatibles (67/76). La TRO obtenida alcanzó el 66 % (50/76); la RC se logró en 36/50 y la RP en 14/50 pacientes. En 39/76 pacientes, la viremia del EBV disminuyó y no se informaron EA graves (76). Estos datos están en consonancia con los datos observados con tabeclcleucel, en la cohorte de pacientes con ELPT post-TOS, la TRO fue del 56,3 % (9/16), y la RC se logró en 5/16 y la RP en 4/16 pacientes, y no hay diferencias sustanciales con respecto al perfil de seguridad.

No existen datos de comparaciones directas o indirectas del uso de tabeclcleucel frente a otras opciones de tratamiento en segunda línea, en particular frente a un régimen de quimioinmunoterapia (en particular CHOP) con RTX, o frente al uso de DLI o LTCs autólogos.

Existen distintas terapias que se están estudiando para el tratamiento de ELPT (77, 78): terapia con inhibidores de puntos de control inmunológicos anti-PD1, como nivolumab (79), otros anti-CD-20 ofatumumab (80), brentuximab vedotina (81, 82) y zanubrutinib (83). Sin embargo, para todos estos métodos innovadores, por el momento solo se han informado casos individuales de tratamiento exitoso de pacientes con ELPT-EBV+ resistentes a RTX. Con la terapia con células CAR-T para la ELPT refractaria, se ha observado un porcentaje de éxito de resolución de la ELPT en 13 casos de 17 pacientes tratados (76,5 %) en los distintos estudios de casos-contróles evaluados (12). Estos incluían a 2 pacientes post-TPH, y 15 post-TOS. La ELPT resistente se trató con axicabtagene ciloleucel en 8 pacientes, tisagenlecleucel en 5 casos y una terapia CAR-T no comercial en 4 casos. De los 17 pacientes tratados, 5 pacientes finalmente fallecieron por otra neoplasia maligna (n = 3) o neumonía (n = 2). En 4 casos, los pacientes fallecieron por la propia PE.

Los pacientes que podrían recibir tabellecleucel son pacientes que presentan ELPT-EBV+ y han recibido una primera terapia sistémica, siendo las terapias probadas en el estudio principal, RTX en monoterapia, o RTX en combinación con cualquier régimen de quimioterapia. Las dos cohortes de pacientes con ELPT-EBV+ que han sido tratadas, incluían pacientes que histológicamente presentan una ELPT monomórfica del tipo CD20+, ya que para otros subtipos podrían existir abordajes terapéuticos diferentes.

Para esta situación clínica, en segunda línea, en pacientes que no han recibido previamente RTX-CHOP, en general, con este régimen de quimioinmunoterapia (RTX-CHOP) existe una mayor experiencia de uso y evidencia disponible en el tratamiento de LDBCG frente a la terapia celular con LTC. En pacientes con ELPT-EBV+ post-TPH o post-TOS en recaída o refractaria que ya han recibido RTX-CHOP en primera línea, tabellecleucel sería una opción de tratamiento frente a otros tratamientos, entre los que se incluyen, otros regímenes de quimioinmunoterapia, LTC autólogos, o DLI. Estos dos últimos tratamientos son posibilidades en ELPT-post TPH siempre y cuando se dispongan de los linfocitos del donante, pero no son terapias de fácil disposición cuando se trata de ELPT-post TOS. Además, uno de los mayores inconvenientes de la terapia con DLI es la posibilidad de desarrollar EICH, un problema de seguridad que no se ha observado con tabellecleucel, aunque requiere de su monitorización durante el tratamiento. El clínico deberá de considerar de manera individualizada la eficacia demostrada en cada caso, y el perfil de seguridad de cada medicamento a la hora de realizar la prescripción.

Conclusión

La eficacia del tratamiento de tabellecleucel en monoterapia en pacientes con ELPT-EBV+ en recaída o refractaria que han recibido al menos un tratamiento previo se basa en los resultados del estudio principal ALLELLE, un estudio abierto, multicéntrico, de un solo brazo en pacientes adultos y pediátricos. En el estudio se incluyeron 43 pacientes en total en dos cohortes, una que había recibido TPH previo y otra que había recibido TOS. También se han presentado datos de soporte de 3 estudios más, así como los datos de pacientes tratados con tabellecleucel dentro de los programas de acceso precoz, uso compasivo, y una comparación externa, que permiten reafirmar los valores de eficacia observados en el estudio principal.

En la cohorte TPH, la TRO fue del 50 % con una mediana de DR estimada de 23 meses (mediana de seguimiento 15,9 meses); y en la cohorte TOS-RTX+Q, la TRO fue del 56,3 %, con una estimación de la mediana de DR fue de 15,2 meses (mediana de seguimiento de 2,3 meses). Se observaron tasas de respuesta duraderas (> 6 meses) en 6 pacientes en la cohorte TPH, y en 4 pacientes en la cohorte TOS-RTX+Q. Aproximadamente la mitad de los sujetos presentaron PE, datos que están en consonancia con los resultados de la variable de tiempo de progresión. La mediana de SG no se alcanzó en la primera cohorte, y en la segunda fue de 16,4 meses, si bien los resultados aún son inmaduros y el tiempo de seguimiento muy limitado. A falta de estudios específicos, y con el número limitado de pacientes no se puede determinar si el beneficio del tratamiento es mayor en la cohorte TPH o TOS, si bien, conviene recordar que los pacientes con ELPT-EBV+ post-TOS en recaída o refractaria presentan opciones de tratamiento menos eficaces tras haber recibido RTX-CHOP.

Los datos del tratamiento con un cambio de restricción HLA son limitados, se ha logrado un beneficio clínico en 7 de los 17 sujetos que fueron sometidos a un cambio de restricción.

Este estudio presenta limitaciones importantes, específicamente el diseño de un solo brazo y la falta de un control, lo que dificulta la interpretación de los resultados, principalmente de variables de tiempo hasta evento.

Los pacientes elegibles presentaban un historial de un TPH o TOS previo, y el fracaso de la monoterapia con RTX, o RTX en combinación con cualquier régimen de quimioterapia administrado de forma concurrente o secuencial para el tratamiento de ELPT-EBV+. La combinación de quimioterapia más frecuentemente administrada fue CHOP. Los datos en pacientes < 16 años y pacientes > 65 años son limitados. La mayoría de los pacientes presentaban un riesgo intermedio-alto y enfermedad extranodal. Se excluyeron los pacientes con EICH de grado ≥ 2 , ELPT activa del SNC,

linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin clásico o cualquier linfoma de células T. Por lo que el tratamiento principalmente está probado en pacientes con ELPT monomórfica del tipo CD20+. Debido a los datos son limitados, no puede inferirse directamente la eficacia a pacientes de mayor edad, con mejor pronóstico, y con otro subtipo histológico de ELPT-EBV+.

Existen datos limitados del efecto del tratamiento más allá de los datos disponibles con una mediana de seguimiento de 15,9 y 2,3 meses en la cohorte TPH y TOS respectivamente. Los datos finales del estudio se esperan a finales de diciembre 2027, con datos de seguimiento de otros 6 años.

En cuanto al perfil de seguridad de tabellecleucel se considera manejable, los EA emergentes relacionados con el tratamiento más frecuentemente reportados han sido la PE, pirexia y diarrea. Entre los EA graves que requieren una especial consideración y vigilancia se encuentran, muertes por PE y neumonía, RRI y disminución de los recuentos celulares sanguíneos y de enzimas hepáticas. Además, aunque no se han notificado o se han notificado de forma residual, SLC, RET, toxicidad neurológica, EICH, y la posibilidad de rechazo del órgano injertado son EA que deben ser adecuadamente monitorizados.

En esta situación clínica, en pacientes con ELPT-EBV+ en recaída o refractaria que han recibido al menos un tratamiento previo y son candidatos a recibir RXT-CHOP en segunda línea, la opción terapéutica preferida, con la que mejores resultados se han obtenido, y de la que mayor evidencia clínica se dispone es la quimioinmunoterapia con RTX-CHOP, por lo que en pacientes donde RTX-CHOP no se haya utilizado en primera línea (salvo que el tratamiento con RTX-CHOP no sea posible o adecuado), ésta se considerará la opción de tratamiento más adecuada. Si los pacientes ya han recibido RTX-CHOP en primera línea, tabellecleucel podría considerarse una opción de tratamiento en pacientes con ELPT-EBV+ post-TPH y post-TOS en recaída o refractarios a una primera línea de tratamiento, junto con otras posibilidades terapéuticas. Entre las posibilidades terapéuticas se incluyen otros regímenes de quimioinmunoterapia diferentes a RTX-CHOP, LTC autólogos, o DLI. Las dos últimas se consideran posibilidades en ELPT-post TPH siempre y cuando se dispongan de los linfocitos del donante, pero no son terapias de fácil disposición cuando se trata de ELPT-post TOS. En cualquier caso, la selección de cada tratamiento deberá de realizarse de forma individualizada de acuerdo a las características del paciente, el curso evolutivo de la enfermedad, y/o la disponibilidad del tratamiento.

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Clasificación clínico-histopatológica de las Enfermedades Linfoproliferativas Post-Trasplante (ELPT) según la 5ª clasificación (2022) de la OMS.

<p>ELPT con lesiones tempranas, no-destructiva</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Hiperplasia plasmocítica ELPT – Mononucleosis infecciosa ELPT – Hiperplasia folicular florida ELPT
<p>ELPT monomórfica (según el linfoma al que se parecen)</p>	<p>Linfomas de células B:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Linfoma difuso de células B grandes, no especificado de otra manera. – Linfoma de Burkitt. – Mieloma múltiple de células plasmáticas. – Plasmacitoma. – Otros <p>Linfomas de células T:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Linfoma periférico de células T, no especificado de otra manera. – Linfoma de células T hepatoesplénico. – Otros
<p>ELPT polimórfica</p>	<p>Siempre un trastorno de células B</p>
<p>Linfoma de Hodgkín clásico post-trasplante</p>	

Tabla 2. Características diferenciales de otros comparadores de fabricación industrial. *

Nombre	Rituximab en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (RTX-CHOP)	Tabelecleucel
Presentación	Concentrado para solución para perfusión, excepto prednisona que son comprimidos.	Dispersión celular inyectable.
Posología	<p>Rituximab 375 mg/m², ciclofosfamida 750 mg/m², vincristina 1,4 mg/m², y doxorubicina 50 mg/m² por administración IV, prednisona 100 mg/día vía oral.</p> <p>Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina, se pueden administrarse en cualquier orden en el día 1 después de la administración de prednisona. Prednisona se administra los días 1-5 de cada ciclo. Cada administración se realiza aproximadamente cada 21 días, en ciclos de 6 para el caso de CHOP y ciclos de 7-8 para en el caso de rituximab.</p>	<p>El tratamiento consiste en múltiples dosis inyectables que contienen una dispersión de células T viables en uno o más viales. La dosis recomendada de tabeceleucel contiene 2 × 10⁶ células T viables por kg de peso corporal del paciente. El medicamento se administra a lo largo de múltiples ciclos de 35 días, durante los cuales los pacientes reciben tabeceleucel los días 1, 8 y 15, seguidos de observación hasta el día 35. La respuesta se evalúa aproximadamente en el día 28. El número de ciclos del medicamento a administrar está determinado por la respuesta al tratamiento que se muestra en la FT. Si no se obtiene una respuesta completa o parcial, los pacientes pueden ser cambiados a un lote de tabeceleucel con una restricción del HLA diferente (hasta 4 restricciones diferentes) seleccionado del inventario de productos existente.</p>
Indicación aprobada en FT o no	Rituximab, en combinación con quimioterapia CHOP para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivo.	Tabelecleucel está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 2 años de edad y mayores con enfermedad linfoproliferativa postrasplante positiva asociada al virus de Epstein-Barr en recaída o refractaria que han recibido al menos un tratamiento previo. En el caso de los pacientes con trasplante de órganos sólidos, el tratamiento previo incluye quimioterapia, a menos que no sea adecuada.
Efectos adversos	Los EA más frecuentes fueron: infecciones del tracto respiratorio superior, desorden de depresión persistente, cefalea, alopecia y Reacciones Relacionadas con la Perfusión (RRP). Los EA frecuentes incluyen: infecciones por herpes, herpes zoster, herpes oral, conjuntivitis, nasofaringitis, candidiasis oral, infecciones del tracto urinario, papiloma, depresión mayor e irritabilidad, mareo, taquicardia, dolor abdominal, prurito, urticaria, dolor musculoesquelético, artralgia, dolor de espalda, fatiga, astenia y pirexia. Entre los EA graves que requieren una especial consideración se encuentran la neuropatía periférica, la neutropenia febril, la trombocitopenia, las RRP, la hiperglucemia, los eventos de carcinogenicidad, la toxicidad pulmonar, el SLT, la toxicidad cardíaca, y alopecia.	Los EA más frecuentes fueron fiebre, diarrea, cansancio, náuseas, anemia, disminución del apetito, hiponatremia, dolor abdominal, disminución del recuento de leucocitos, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de aspartato aminotransferasa, estreñimiento, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, hipoxia, deshidratación, hipotensión, congestión nasal, y exantema. Entre los EA graves que requieren una especial consideración y vigilancia se encuentran, muertes por PE y neumonía, RRI y disminución de los recuentos celulares sanguíneos y de enzimas hepáticas. Además, aunque no se han notificado o se han notificado de forma residual, SLC, RET, toxicidad neurológica, EICH, y la posibilidad de rechazo del órgano injertado son EA que deben ser adecuadamente monitorizados.
Utilización de recursos	Administración intravenosa hospitalaria.	Administración intravenosa hospitalaria.
Conveniencia	Es una combinación de medicamentos que deben de administrarse bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y	Tabelecleucel se obtiene de células sanguíneas de donantes humanos. Los donantes son examinados y las pruebas de detección de agentes y enfermedades

	<p>tratamiento de pacientes oncológicos, y en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación.</p> <p>En pacientes pediátricos ≥ 6 meses a < 18 años de edad con LBDCG CD20 positivo en estado avanzado no tratado previamente, RTX-CHOP se debe utilizar según Lymphome Malin B. En poblaciones que no se encuentran en estado avanzado no se dispone de la información de seguridad y eficacia. Se dispone de datos limitados en menores de 3 años.</p> <p>Las mujeres deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 12 meses después de la última dosis. No debe utilizarse rituximab en caso de embarazo. Se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento y durante al menos 6 meses desde la última dosis.</p>	<p>transmisibles relevantes, incluidos el VHB, el VHC y el VIH, han resultado negativas. Aunque los lotes de tabeclcleucel se someten a pruebas de esterilidad, micoplasma y agentes infecciosos oportunistas, existe un riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Algunos lotes de tabeclcleucel se fabrican a partir de donantes positivos al citomegalovirus (CMV). Todos los lotes se someten a pruebas para garantizar que no se detecten agentes infecciosos casuales, incluido el CMV. Los profesionales sanitarios que administren tabeclcleucel deben, por lo tanto, vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones después del tratamiento y tratarlas adecuadamente, si es necesario.</p> <p>Solo hay datos limitados disponibles en la población de pacientes de edad avanzada. Según los datos disponibles, la población de edad avanzada (≥ 65 años de edad) puede tener un mayor riesgo de EA graves.</p> <p>No hay datos relativos al uso de tabeclcleucel en mujeres embarazadas y sobre la fertilidad. No hay datos suficientes sobre la exposición para proporcionar una recomendación sobre la duración de la anticoncepción tras el tratamiento con tabeclcleucel. Se desconoce si tabeclcleucel se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Las mujeres en periodo de lactancia deben ser asesoradas sobre los riesgos potenciales para el lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con tabeclcleucel tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.</p> <p>La influencia de tabeclcleucel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña, por ejemplo, mareos, fatiga.</p>
<p>Otras características diferenciales</p>	<p>Con el objetivo de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos (rituximab) el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados en la historia clínica del paciente.</p> <p>Este medicamento tiene un componente citotóxico. Se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes citotóxicos. De la misma manera, se deben utilizar procedimientos para la manipulación y eliminación adecuadas de medicamentos antineoplásicos.</p>	<p>Deben aplicarse los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia celular avanzada. Para garantizar la trazabilidad, el nombre del medicamento, el número de lote y el nombre del paciente tratado deben conservarse durante un período de 30 años después de la fecha de caducidad del producto.</p>
<p>* Los LTC autólogos y los DLIs pueden considerarse otras opciones de tratamiento que no son de fabricación industrial. Además, existen otras alternativas de quimioinmunoterapia, y el clínico deberá de evaluar su uso de manera individualizada para cada paciente.</p>		

Tabla 3. Resumen de las características demográficas y basales en ALLELE de las cohortes TOS+R+C y TPH.

	Tabelecleucel ELPT- EBV+ post-TOS ^{a, b} Después de RTX y Quimio (N = 16)	Tabelecleucel ELPT- EBV+ post-TPH ^a Después de RTX (N = 14)
Edad		
Mediana de edad (mín, máx)	39,2 (16,7; 81,5)	51,9 (3,2; 73,2)
Varón, n (%)		
	7 (43,8)	8 (57,1)
Puntuación ECOG (edad ≥ 16) ^c		
Pacientes en el grupo de edad	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Ausente	1 (6,3)	0
Puntuación Lansky (edad < 16) ^c		
Pacientes en el grupo de edad	0	1
Lansky < 60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
LDH elevada (edad ≥ 16), n (%)		
	12 (75,0)	11 (84,6)
Índice pronóstico adaptado a la ELPT ^d (edad ≥ 16), n (%)		
Riesgo bajo	1 (6,3)	1 (7,7)
Riesgo intermedio	6 (37,5)	6 (46,2)
Riesgo alto	8 (50,0)	6 (46,2)
Desconocido	1 (6,3)	0
Morfología/histología ELPT, n (%)		
LDCBG	10 (62,5)	10 (71,4)
Otros ^e	4 (25,0)	3 (21,4)
Linfoma plasmablastico	2 (12,5)	1 (7,1)
Enfermedad extranodal		
	13 (81,3)	9 (64,3)
Terapias previas		
Mediana del número de terapias sistémicas previas (mín, máx)	2,0 (1, 5)	1,0 (1, 4)
Monoterapia con RTX, n (%)	10 (62,2)	14 (100)

Monoterapia con RTX como tratamiento de primera línea, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Régimen con quimioterapia ^f , n (%)	16 (100)	3 (21,4)

LDCBG = Linfoma Difuso de Células B Grandes; ELPT-EBV+= Enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante positiva al virus de Epstein-Barr; TPH = Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos; TOS = Trasplante de Órganos Sólidos; RTX = Rituximab;

Quimio = Quimioterapia; LDH = Lactato Deshidrogenasa; máx. = máximo; mín. = mínimo; ECOG = Grupo Cooperativo Oncológico del Este por sus siglas en inglés, *Eastern Cooperative Oncology Group*.

^a Pacientes que recibieron al menos una dosis de tabecléucel.

^b Tipos de TOS, incluido riñón, corazón, pulmón, páncreas, intestino y multivisceral.

^c Los porcentajes de las puntuaciones ECOG y Lansky se basaron en el número de pacientes del grupo de edad correspondiente.

^d El riesgo de enfermedad de los pacientes con ELPT se evaluó al inicio utilizando el índice pronóstico adaptado a la ELPT (basado en la edad, la puntuación ECOG y el nivel sérico de LDH).

^e Las morfologías que no eran claramente un LDCBG o un linfoma plasmablastico se clasificaron como "Otros" y eran consistentes con una ELPT.

^f Los regímenes de quimioterapia también podrían haberse combinado con RTX u otros agentes de inmunoterapia.

Tabla 3. Resultados de eficacia del estudio principal ALLELE.

	Tabelecleucel ELPT- EBV+ post-TOS ^a	Tabelecleucel ELPT- EBV+ post-TPH ^a
	Después de RTX y Quimio (N = 16)	Después de RTX (N = 14)
TRO ^{b, c}		
n (%)	9 (56,3)	7 (50,0)
(IC al 95 %)	(29,9; 80,2)	(23,0; 77,0)
Mejor respuesta global ^c, n (%)		
RC	5 (31,3)	6 (42,9)
RP	4 (25,0)	1 (7,1)
Enfermedad estable	0	3 (21,4)
Enfermedad progresiva	4 (25,0)	2 (14,3)
No evaluable	3 (18,8)	2 (14,3)
Tiempo hasta obtener respuesta ^c (primera RC o RP)		
Mediana (mín., máx.) del tiempo hasta la respuesta, meses	1,1 (0,7; 4,1)	1,0 (1,0; 4,7)
DR ^c		
Mediana (mín., máx.) de seguimiento en la respuesta, meses	2,3 (0,8; 15,2)	15,9 (1,3; 23,3)
Mediana DR estimada en los respondedores (KM), meses (IC al 95 %)	15,2 (0,8; 15,2)	23,0 (15,9; NE)
Pacientes con respuesta durable (DR > 6 meses), n (IC al 95 %)	4 (25) (7,3; 52,4)	6 (42,9) (17,7; 71,1)
Mediana de la DR completa, meses (IC al 95 %)	14,1 (6,8; NE)	23,0 (15,9; NE)
SG ^c		
Mediana (mín., máx.) de seguimiento, meses	5,5 (0,4; 25,3)	14,1 (2,0; 35,4)
Mediana SG estimada (KM), meses (IC al 95 %)	16,4 (3,5; NE)	NE (5,7; NE)
Tasa de SG a los 12 meses (KM)(IC al 95 %)	64,3 (33,8; 83,5)	70,1 (38,5; 87,6)
<p>ELPT-EBV+= Enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante positiva al virus de Epstein-Barr; TPH = Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos; TOS = Trasplante de Órganos Sólidos; RTX = Rituximab; Quimio = Quimioterapia; TRO = Tasa de Respuesta Objetiva; IC = Intervalo de Confianza; RC = Respuesta Completa; RP = Respuesta Parcial; DR = Duración de la Respuesta; máx. = máximo; mín. = mínimo; KM = Kaplan-Meier; NE = No Estimable.</p> <p>^a Pacientes que recibieron al menos una dosis de tabelecleucel.</p> <p>^b La TRO fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta (RC o RP).</p> <p>^c Respuesta evaluada por un CRI (Comité de Revisión Independiente).</p>		

Figura 1. Gráfica de Kaplan-Meier de Supervivencia Global: respondedores frente a no respondedores según evaluación de CRI. Resultados de última fecha de corte de datos: 5 de noviembre de 2021 del estudio principal, ALLELE. Cohorte TPH.

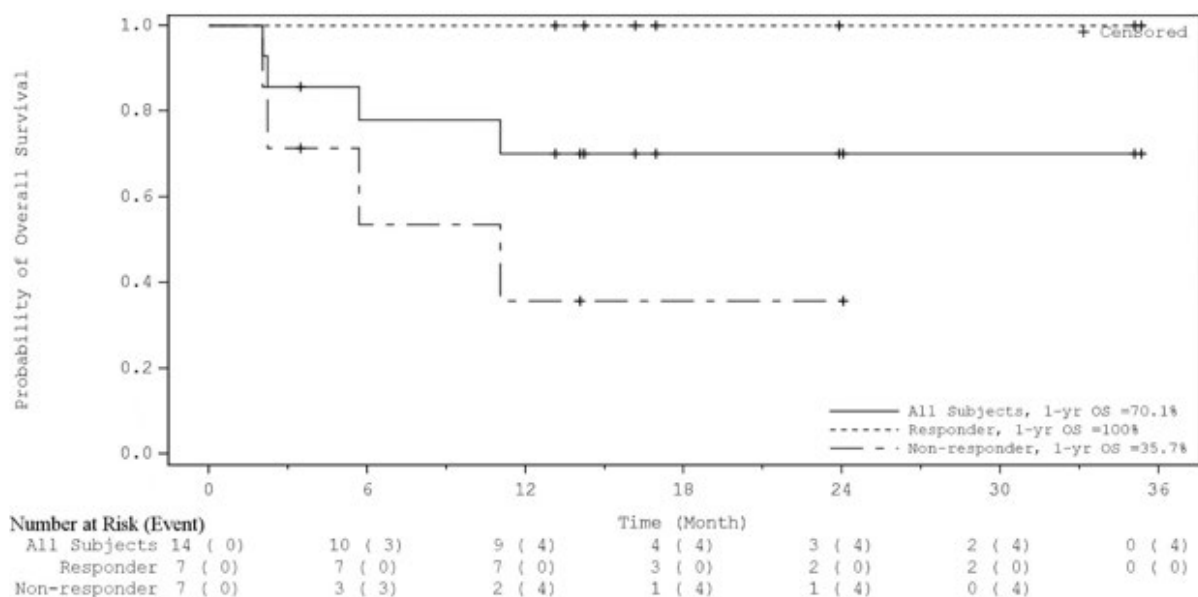
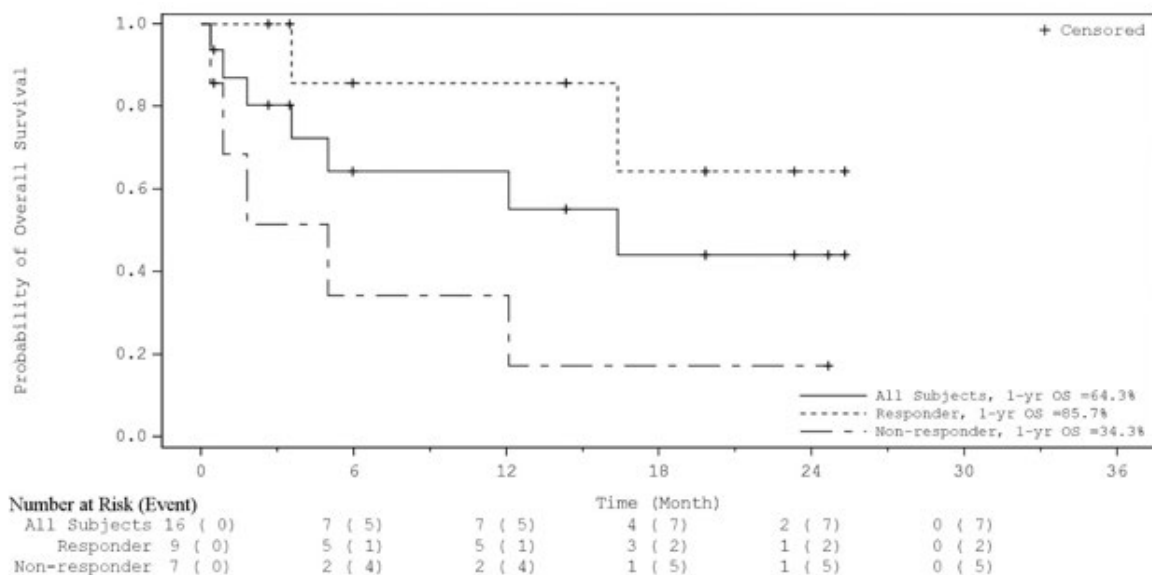


Figura 2. Gráfica de Kaplan-Meier de Supervivencia Global: respondedores frente a no respondedores según evaluación de CRI. Resultados de última fecha de corte de datos: 5 de noviembre de 2021 del estudio principal, ALLELE. Cohorte TOS-RTX+Q.



Referencias

1. Abbas F, El Kossi M, Shaheen IS, Sharma A, et Halawa A. Post-transplantation lymphoproliferative disorders: Current concepts and future therapeutic approaches. *World J Transplant.* 2020. 10(2):29-46.
2. Allen UD, et Preiksaitis JK. Practice ASTIDCo. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019. 33(9):e13652.
3. Samant H, Vaitla P, et Kothadia JP. Post Transplant Lymphoproliferative Disorders. *StatPearls.* 2023.
4. Tzellos S, Farrell PJ. Epstein-Barr virus sequence variation-biology and disease. *Pathogens.* 2012.1(2):156-74.
5. Womack J, Jimenez M. Common questions about infectious mononucleosis. *Am Fam Physician.* 2015. 15;91(6):372-6.
6. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022. 36(7):1720-1748.
7. Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Tousseyn T, Barrionuevo C, Nakamura S, et Jaffe ES. New concepts in EBV-associated B, T, and NK cell lymphoproliferative disorders. *Virchows Arch.* 2023. 482(1):227-244.
8. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *N Engl J Med.* 2018. 378(6):549-562.
9. Marie E, Navallas M, Navarro OM, Punnett A, Shammas A, Gupta A, et al. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Children: A 360-degree Perspective. *Radiographics.* 2020. 40(1):241-265.
10. Faye A, Vilmer E. Post-transplant lymphoproliferative disorder in children: incidence, prognosis, and treatment options. *Paediatr Drugs.* 2005. 7(1):55-65.
11. Orphan Maintenance Assessment Report Ebvallo (allogeneic Epstein-Barr virus specific cytotoxic T lymphocytes). Treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder. EU/3/16/1627. Sponsor: Atara Biotherapeutics Ireland Limited. 2022.
12. Styczynski J, Sadlok J, Styczynski T, Marjanska A, Richert-Przygonska M. Management of Resistant Post-transplant Lymphoproliferative Disorder: CAR-T Is a New Option. *Anticancer Res.* 2022. 42(11):5181-5186.
13. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines Version 5. 2022. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders.
14. Guía de linfomas de Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. 2020. Capítulo 11. Otros linfomas. Síndromes Linfoproliferativos post-trasplante.
15. Shah N, Eyre TA, Tucker D, Kassam S, Parmar J, Featherstone C, et al. Front-line management of post-transplantation lymphoproliferative disorder in adult solid organ recipient patients - A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2021. 193(4):727-740.
16. J Friedberg JW et Aster JC. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorders. *UpToDate.* 2023.
17. Baker A, Frauca E, Torres J, Bravo-Gallego LY, Fitzpatrick E, Alonso A, et al. Current Practices on Diagnosis, Prevention and Treatment of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder in Pediatric Patients after Solid Organ Transplantation: Results of ERN TransplantChild Healthcare Working Group Survey. *Children.* 2021. 8(8):661.
18. Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood.* 2015. 126(20):2274-83.
19. Parker A, Bowles K, Bradley JA, Emery V, Featherstone C, Gupte G, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol.* 2010.149(5):693-705.
20. Major A, Kamdar M. Management of Non-Diffuse Large B Cell Lymphoma Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder. *Curr Treat Options Oncol.* 2018. 19(7):33.
21. Lindsay J, Othman J, Heldman MR, Slavin MA. Epstein-Barr virus posttransplant lymphoproliferative disorder: update on management and outcomes. *Curr Opin Infect Dis.* 2021. 34(6):635-645.
22. González-Barca E, López-Hernández A, Coronado M, Martín A, Montalbán C, Montes-Moreno S, Panizo C, Rodríguez G, et Sancho JM. Guía de GELTAMO para 2022 Tratamiento del Linfoma de Células Grandes B Difuso.

23. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM, et al. Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017. 35(5):536-543.
24. García-Cadenas I, Yáñez L, Jarque I, Martino R, Pérez-Simón JA, Valcárcel D, et al. Frequency, characteristics, and outcome of PTLN after allo-SCT: A multicenter study from the Spanish group of blood and marrow transplantation (GETH). *Eur J Haematol*. 2019.102(6):465-471.
25. Ficha técnica de tabellecleucel (Ebvallo ®). Células en dispersión inyectable. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebvallo-epar-product-information_es.pdf
26. European Public Assessment Report (EPAR) Ebvallo ®. International non-proprietary name: tabellecleucel. Procedure No. EMEA/H/C/004577/0000. 2022.
27. Prockop S, Mahadeo KM, Beitinjaneh A, Choquet S, Stiff P, Reshef R, et al. Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Tabellecleucel for Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients with Epstein-Barr Virus-Driven Post Transplant Lymphoproliferative Disease after Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy (*ALLELE*). *Blood* 2021. 138 (Supplement 1): 301.
28. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016. 128(21):2489-2496.
29. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6.
30. Resolution and Justification of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) Tabellecleucel (Epstein-Barr virus positive posttransplantation lymphoproliferative disease) y Información disponible en:<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/947/#english>.
31. Información disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10204>.
32. Información disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3451087/fr/ebvallo-tabellecleucel-hemopathie-maligne.
33. Boyle S, Tobin JWD, Perram J, Hamad N, Gullapalli V, Barraclough A, et al. Management and Outcomes of Diffuse Large B-cell Lymphoma Post-transplant Lymphoproliferative Disorder in the Era of PET and Rituximab: A Multicenter Study From the Australasian Lymphoma Alliance. *Hemasphere*. 2021. 5(11):e648.
34. Zimmermann H, et Trappe RU. EBV and posttransplantation lymphoproliferative disease: what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013. 95-102.
35. Markouli M, Ullah F, Omar N, Apostolopoulou A, Dhillon P, Diamantopoulos P, et al. Recent Advances in Adult Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder. *Cancers (Basel)*. 2022. 14(23):5949.
36. Gottschalk S, Ng CY, Perez M, Smith CA, Sample C, Brenner MK, et al. An Epstein-Barr virus deletion mutant associated with fatal lymphoproliferative disease unresponsive to therapy with virus-specific CTLs. *Blood*. 2001. 97(4):835-43.
37. Cruz CR, Hanley PJ, Liu H, Torrano V, Lin YF, Arce JA, et al. Adverse events following infusion of T cells for adoptive immunotherapy: a 10-year experience. *Cytotherapy*. 2010. 12(6):743-9.
38. Liu QF, Fan ZP, Luo XD, Sun J, Zhang Y, et Ding YQ. Epstein-Barr virus-associated pneumonia in patients with post-transplant lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2010. 12(4):284-91.
39. Kunitomi A, Arima N, et Ishikawa T. Epstein-Barr Virus-associated Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders presented as Interstitial Pneumonia. Successful Recovery with Rituximab. *Haematologica*. 2007. 92 (4).
40. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019. 25(4):625-638.
41. Sheth VS, Gauthier J. Taming the beast: CRS and ICANS after CAR T-cell therapy for ALL. *Bone Marrow Transplant*. 2021. 56(3):552-566.
42. Naik R et Shawar SH. Renal Transplantation Rejection. Treasure Island. StatPearls Publishing. 2023.
43. Franke AJ, Bishnoi R, Bajwa R, Skelton WP, Patel N, Slayton WB, et al. Association of allograft rejection with reduction of immunosuppression for post-transplant lymphoproliferative disorder: Analysis of a 20-year single-institutional experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2017. 35:15_suppl, e19047-e19047.

44. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*. 2016. 101(7):803-11.
45. Buell JF, Gross TG, Hanaway MJ, Trofe J, Roy-Chaudhury P, First MR, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder: significance of central nervous system involvement. *Transplant Proc*. 2005. 37(2):954-5.
46. Kang SK, Kirkpatrick JP, Halperin EC. Low-dose radiation for posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Clin Oncol*. 2003. 26(2):210-4
47. Girinsky T, Benhamou E, Bourhis JH, Dhermain F, Guillot-Valls D, Ganansia V, et al. Prospective randomized comparison of single-dose versus hyperfractionated total-body irradiation in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2000. 18(5):981-6.
48. Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, Kotloff RM, Oltoff KM, Somer BC, et al. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation*. 2001. 71(8):1076-88.
49. Swinnen LJ, LeBlanc M, Grogan TM, Gordon LI, Stiff PJ, Miller AM, et al. Prospective study of sequential reduction in immunosuppression, interferon alpha-2B, and chemotherapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Transplantation*. 2008. 86(2):215-22.
50. Allen UD, et Preiksaitis JK; AST Infectious Diseases Community of Practice. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013. 13 Suppl 4:107-20.
51. Ligeti K, Müller LP, Müller-Tidow C, et Weber T. Risk factors, diagnosis, and management of posttransplant lymphoproliferative disorder: improving patient outcomes with a multidisciplinary treatment approach. *Transplant Res Ris Manag*. 2017. 9:1-4.
52. Bishnoi R, Bajwa R, Franke AJ, Skelton WP 4th, Wang Y, Patel NM, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): single institutional experience of 141 patients. *Exp Hematol Oncol*. 2017. 6:26.
53. Bollard CM, Rooney CM, Heslop HE. T-cell therapy in the treatment of post-transplant lymphoproliferative disease. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012. 9(9):510-9.
54. Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, Fieuw S, Wlodarska I, Morscio J, et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. *Leuk Lymphoma*. 2013. 54(11):2433-40.
55. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiliadis D, Goral S, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant*. 2011. 11(2):336-47.
56. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM, et al. Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017. 35(5):536-543.
57. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, Socié G, Stoppa AM, Vandenberghe P, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2006. 107(8):3053-7.
58. González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, Gómez-Codina J, Salar A, Bailen A, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica*. 2007. 92(11):1489-94.
59. Choquet S, Oertel S, LeBlond V, Riess H, Varoquaux N, Dörken B, et al. Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. *Ann Hematol*. 2007. 86(8):599-607.
60. Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLT-1 trial. *Lancet Oncol*. 2012. 13(2):196-206.
61. LaCasce AS. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Oncologist*. 2006. 11(6):674-80.
62. Nijland ML, Kersten MJ, Pals ST, Bemelman FJ, et Ten Berge IJ. Epstein-Barr Virus-Positive Posttransplant Lymphoproliferative Disease After Solid Organ Transplantation: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management. *Transplant Direct*. 2015. 2(1):e48.
63. DeStefano CB, Malkovska V, Rafei H, Shenoy A, Fitzpatrick K, Aggarwal A, Catlett JP. DA-EPOCH-R for post-transplant lymphoproliferative disorders. *Eur J Haematol*. 2017. 99(3):283-285.

64. Russell NH, Byrne JL, Faulkner RD, Gilyead M, Das-Gupta EP, et Haynes AP. Donor lymphocyte infusions can result in sustained remissions in patients with residual or relapsed lymphoid malignancy following allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005. 36(5):437-41.
65. Doubrovina E, Oflaz-Sozmen B, Prockop SE, Kernan NA, Abramson S, Teruya-Feldstein J, et al. Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2012. 119(11):2644-56.
66. Or R, Hadar E, Bitan M, Resnick IB, Aker M, Ackerstein A, et al. Safety and efficacy of donor lymphocyte infusions following mismatched stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006. 12(12):1295-301.
67. Schmid C, Labopin M, Schaap N, Veelken H, Brecht A, Stadler M, et al. Long-term results and GvHD after prophylactic and preemptive donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Bone Marrow Transplan.* 2022. 57, 215-223.
68. Ros-Soto J, Snowden JA, Szydlo R, Nicholson E, Madrigal A, Easdale S, et al. Outcomes After Donor Lymphocyte Infusion in Patients With Hematological Malignancies: Donor Characteristics Matter. *Transplantation and Cellular Therapy.* 2022. 28 (4): 183, E1-E8.
69. Marks DI, Lush R, Cavenagh J, Milligan DW, Schey S, Parker A, et al. The toxicity and efficacy of donor lymphocyte infusions given after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2002. 100 (9): 3108-3114.
70. Leen AM, et Heslop HE. Cytotoxic T lymphocytes as immune-therapy in haematological practice. *Br J Haematol.* 2008. 143(2): 169-79.
71. Ciceri F, Bonini C, Stanghellini MT, Bondanza A, Traversari C, Salomoni M, et al. Infusion of suicide-gene-engineered donor lymphocytes after family haploidentical haemopoietic stem-cell transplantation for leukaemia (the TK007 trial): a non-randomised phase I-II study. *Lancet Oncol.* 2009.10(5):489-500.
72. Di Stasi A, Tey SK, Dotti G, Fujita Y, Kennedy-Nasser A, Martinez C, et al. Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy. *N Engl J Med.* 2011. 365(18):1673-83.
73. Haque T, Wilkie GM, Jones MM, Higgins CD, Urquhart G, Wingate P, et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood.* 2007. 110(4):1123-31.
74. Doubrovina E, Oflaz-Sozmen B, Prockop SE, Kernan NA, Abramson S, Teruya-Feldstein J, et al. Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2012.119(11):2644-56.
75. Withers B, Blyth E, Clancy LE, Yong A, Fraser C, Burgess J, et al. Long-term control of recurrent or refractory viral infections after allogeneic HSCT with third-party virus-specific T cells. *Blood Adv.* 2017. 1(24):2193-2205.
76. Liu JY, Zhang JM, Zhan HS, Sun LY, Wei L. EBV-specific cytotoxic T lymphocytes for refractory EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients: a systematic review. *Transpl Int.* 2021. 34(12):2483-2493.