



## **Informe de Posición de la SEHH**

### **Lunsumio® (mosunetuzumab) como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) en recaída o refractario que hayan recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos**

#### **INTRODUCCIÓN**

El linfoma folicular (LF) es una neoplasia linfoide B que deriva de células del centro del folículo linfoide del ganglio linfático. Consiste en una mezcla de linfocitos B centrolímbicos, centrocitos y centroblastos (o células grandes transformadas), que adoptan un patrón nodular (o folicular), al menos parcialmente, aunque puede tener áreas difusas más o menos extensas. Estos linfocitos se entremezclan con células no malignas como las células T, células dendríticas foliculares y macrófagos (1). Constituye una entidad relativamente homogénea y bien caracterizada tanto desde el punto de vista clínico como biológico y es el paradigma de linfoma indolente. Genéticamente, se caracteriza por presentar la traslocación t(14;18) (q32;q21) que produce el reordenamiento del gen *BCL2* con el promotor del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGHV) (2, 3). Se trata del segundo linfoma no Hodgkin más común en los países desarrollados (2, 4) (19% del total de linfomas según el registro GELTAMO). La etiología de la LF es todavía poco conocida. Aunque, en principio, el LF puede ocurrir a cualquier edad, es extremadamente raro en niños y adolescentes y la mediana de edad al diagnóstico oscila entre los 60-65 años. La mayoría de los enfermos presentan al diagnóstico una enfermedad generalizada, aunque en muchas ocasiones debuta de manera asintomática y no precisa de tratamiento. El 10% de los pacientes tienen enfermedad localizada al momento del diagnóstico y menos del 20% presentan síntomas B (fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso) y niveles elevados de lactato deshidrogenasa sérica (LDH).

Se considera un trastorno indolente con un curso relativamente favorable. Con los tratamientos actuales, a menudo se logran remisiones prolongadas con tasas de supervivencia promedio que se acercan a los 20 años (5-7). Sin embargo, el 15-20 % de los pacientes que son refractarios o progresan durante los primeros dos años (POD 24) después de la inmunoterapia de primera línea tienen

un pronóstico reservado con una probabilidad de vivir a los 5 años del inicio del tratamiento de entre el 38 y 50 % (8-12). Además, presenta un curso clínico caracterizado por presentar múltiples recaídas y remisiones, cada vez de menor duración (13-14). Además, los pacientes pueden sufrir una transformación a un linfoma de alto grado más agresivo en alrededor de un 3 % por año, lo que conduce a una disminución de la supervivencia (15-16). Por otro lado, la refractariedad también se ha asociado con una mayor probabilidad de transformación histológica y un mayor fracaso del tratamiento de rescate (17).

## **TRATAMIENTO DEL LINFOMA FOLICULAR**

Al diagnóstico de un enfermo con LF es necesario distinguir dos situaciones: pacientes en estadio localizado y en estadio diseminado. Entre estos últimos, algunos al menos inicialmente pueden no requerir tratamiento. Tras la terapia inicial, y dado el alto riesgo de recidiva, hay diferentes formas de mantenimiento o consolidación para prolongar la respuesta. Por último, en el paciente en recaída las posibilidades de tratamiento se multiplican y su elección va a depender del tratamiento inicial, de la respuesta, de la duración de esta, así como de las características del paciente y la enfermedad en ese momento. Debido a este comportamiento, es complicado sistematizar el tratamiento de estos enfermos.

### **Tratamiento de primera línea**

En los pacientes en **estadio localizado** (enfermos en estadio I de Ann Arbor y aquellos en estadio II con territorios contiguos y sin otros factores de riesgo), la radioterapia local de campo afecto es el tratamiento de elección. La adición de quimioterapia no parece mejorar los resultados (19, 20). Aunque sin evidencia clara todavía, añadir rituximab al tratamiento con radioterapia podría tener algún papel en estos pacientes (21).

En pacientes con LF en **estadio avanzado**, sin criterios de tratamiento (“baja carga tumoral”) se recomienda la abstención terapéutica hasta cumplir criterios de tratamiento. No obstante, la monoterapia con rituximab podría ser una opción adecuada en estas circunstancias (21). En aquellos pacientes con criterios de tratamiento (“alta carga tumoral”) el tratamiento se basa en inmunoterapia o inmuoquimioterapia que combine algún anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab). No hay evidencia sobre qué régimen de quimioterapia es el mejor para combinar con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (CHOP, CVP, bendamustina, etc.). Aunque existen diferencias en la toxicidad y la eficacia en los diferentes estudios, ningún régimen ha demostrado un beneficio en la supervivencia de estos enfermos (22-25). En los pacientes que alcanzan una Respuesta completa o parcial al tratamiento con inmuoquimioterapia se recomienda tratamiento de mantenimiento con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab), ya que se prolonga muy significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) (26).

## Tratamiento de las recaídas

Las opciones de tratamiento para un paciente con un LF recaído o refractario no están bien definidas y van a depender entre otros factores de la presencia o no de síntomas, la edad y las comorbilidades del paciente, la duración de la respuesta previa, la cantidad y el tipo de los tratamientos previos y de la carga tumoral. En el momento de la recaída o progresión se recomienda volver a biopsiar para descartar transformación histológica. Si se confirma que el paciente no se ha transformado y se trata de una recaída localizada en ausencia de otros factores de riesgo, la radioterapia local es una opción terapéutica (27). En pacientes asintomáticos en la recaída, en ausencia de criterios de tratamiento la abstención terapéutica es una opción válida. En los pacientes sintomáticos y probablemente en aquellos con presentan una 1ª recaída/progresión precoz (POD 24) y que han sido tratados con inmunoterapia de primera línea varias son las opciones disponibles, sin existir un “standard of care”. Estos pacientes podrían recibir un esquema de inmunoterapia distinto al de la inducción (28, 29) considerando el uso de obinutuzumab en los pacientes refractarios a rituximab o la combinación de rituximab con lenalidomida (30, 31). En los pacientes que respondan a este tratamiento se podría considerar un mantenimiento con un anti CD20, consolidación con trasplante autólogo (32, 33) si el paciente es candidato o radioinmunoterapia con <sup>90</sup>itrio-ibritumomab-tiuxetán (34).

Los pacientes que han recibido **≥2 líneas** previas tienen un pronóstico especialmente reservado con medianas de SLP que oscilan entre 1-1,1 años tras la tercera línea y 6 meses tras la sexta (13), por lo que el tratamiento de estos enfermos es una necesidad no cubierta y todos los pacientes son excelentes candidatos para ensayos clínicos. Además de los fármacos anteriormente nombrados, en la actualidad se están desarrollando nuevas estrategias terapéuticas más allá de la inmunoterapia; como las moléculas pequeñas de acción específica, los fármacos inmunomoduladores o diferentes formas de inmunoterapia con resultados esperanzadores; algunas de las cuales han sido aprobadas por la autoridad europea (EMA).

### Fármacos autorizaos por la EMA

Entre los fármacos ya aprobados por la EMA más allá de la segunda línea destacar un inhibidor de **PI3K**, el idelalisib, que ha mostrado eficacia en pacientes doblemente refractarios (a alquilantes y a rituximab) con medianas de SLP cercanas a un año (35), lo que le valió la aprobación para su uso más allá de la segunda línea de tratamiento. Existen otros inhibidores de PI3K, como copanlisib o duvelisib con datos de eficacia similares a idelalisib; sin embargo, no han sido autorizados por la EMA.

Por otro lado; La combinación de **lenalidomida** con rituximab (R<sup>2</sup>) es una opción razonable en tercera línea o posteriores si los pacientes no han recibido previamente este régimen (31).

El desarrollo de los linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (**CAR-T**) está produciendo un cambio en el algoritmo terapéutico de muchos LNH B. Para enfermos con LF, existen dos productos

dirigidos contra CD19 aprobados recientemente por la EMA para LF en recaída o refractariedad a partir de la tercera (tisacel; EC ELARA) o de la cuarta línea (axicel; EC ZUMA 5) terapéutica, en base a sendos ensayos fase II (36, 37). Se obtuvieron en enfermos muy pretratados tasas de RC del 79% y 69% respectivamente; con SLP superiores al 65%. A pesar de las limitaciones que implica un ensayo en fase 2 con seguimiento corto, los resultados con CAR-T son superiores a los de otras terapias en la misma situación.

Paralelamente a la terapia CAR-T se encuentran en desarrollo estudios con anticuerpos biespecíficos dirigidos frente a CD3 y a los antígenos en la célula tumoral CD19 o CD20. Estos anticuerpos son moléculas diseñadas para unirse a dos o más antígenos diferentes redirigiendo los linfocitos T existentes en el paciente para que se enfrenten a los linfocitos B objetivo y los eliminen, liberando proteínas citotóxicas en los linfocitos B. Los anticuerpos más avanzados en el desarrollo están dirigidos frente a CD3/CD19 (blinatumomab) o CD3/CD20 (mosunetuzumab, odronextamab, glofitamab). El único que tiene su aprobación por la EMA para FL r/r después de  $\geq 2$  líneas de terapia es el mosunetuzumab (38).

#### Nuevos fármacos con relevancia en LF

Tafasitamab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al antígeno de superficie CD19 expresado por los linfocitos B. Está aprobado su uso para el linfoma B difuso de células grandes refractario o en recaída en combinación con lenalidomida en base a los resultados del estudio L-MIND study (39). Tafasitamab en combinación con lenalidomida y rituximab (R2) está siendo estudiado actualmente en un ensayo clínico fase III para pacientes con LF grado 1-3a y linfoma marginal refractario o en recaída (NCT04680052).

Magrolimab es un anticuerpo dirigido contra CD47, un punto de control inmunológico que inhibe la fagocitosis por macrófagos. En un primer ensayo fase I fue combinado con rituximab en enfermos con LF muy pretratados demostrando su actividad (40). Magrolimab también se está investigando en combinación con obinutuzumab y venetoclax en el ensayo de fase I VENOM (NCT04599634). Existen también otros anticuerpos dirigidos contra CD47 que están actualmente en desarrollo clínico (NCT05025800, NCT04806035).

La importancia de la regulación epigenética en el LF ha dado lugar al estudio de nuevas moléculas. Tazemetostat es un inhibidor oral de *EZH2*. Los datos de eficacia notable con escasa toxicidad [Morschhauser 2020] hacen de este fármaco un candidato ideal para posibles combinaciones, si bien por el momento no está autorizado (41).

## **MOSUNETUZUMAB: ESTUDIO GO29781**

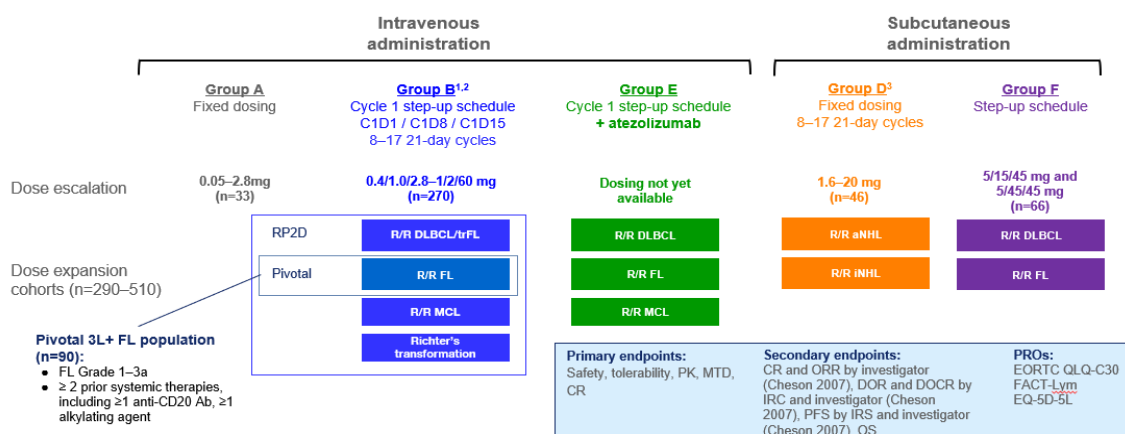
Mosunetuzumab es un anticuerpo biespecífico anti-CD20/CD3 dirigido contra las células B que expresan CD20. Se trata de un anticuerpo tipo inmunoglobulina G1 (Ig G1). Se considera un agonista condicionado dado que la muerte celular dirigida a las células B se observa solamente bajo la unión simultánea de CD20 en las células B y a CD3 en las células T. Esta unión da lugar a la formación de una sinapsis inmunológica entre una célula B diana y una célula T citotóxica que conduce a la activación de las células T. La liberación subsecuente de perforina y granzimas induce la lisis de células B y conduce finalmente a la muerte celular (42).

Mosunetuzumab recibió su primera aprobación el 3 de junio de 2022 en la UE (aprobación condicional) para el tratamiento de pacientes con LF en recaída o refractario en adultos que han recibido al menos dos terapias sistémicas previas.

### **Diseño del estudio**

La aprobación de mosunetuzumab se basa en el estudio GO29781, un estudio abierto, multicéntrico, de Fase I/II (NCT02500407) que evalúa la seguridad, eficacia y farmacocinética de dosis crecientes de mosunetuzumab (BTCT4465A) como agente único y combinado con atezolizumab en pacientes con recaída o refractario, Linfoma no Hodgkin de células B y leucemia linfocítica crónica en recaída o refractarios (43) (figura 1).

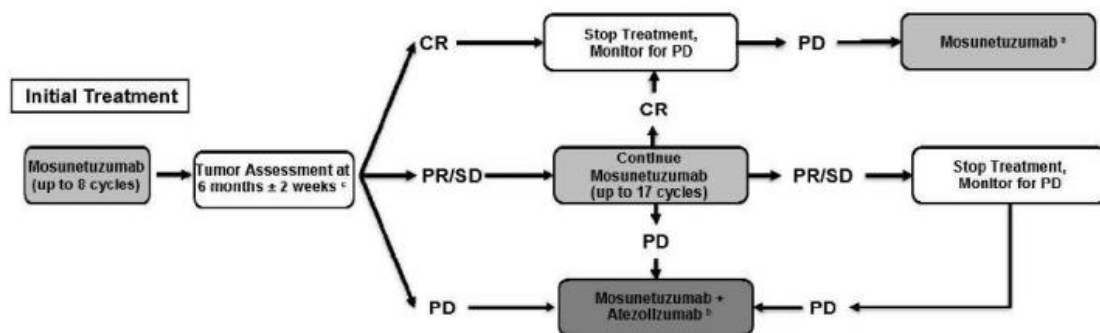
Figura 1: Diagrama del estudio GO29781



En el conjunto de pacientes del ensayo clínico (EC), en la fase desescalada de dosis del estudio, el grupo A (n=33) recibió una dosis fija de mosunetuzumab (0,05–2,8 mg) el día 1 de cada ciclo de 3 semanas y el grupo B (n=197) recibió dosis ascendentes (≤60 mg/dosis) los días 1, 8 y 15 de cada ciclo. Se continuó el tratamiento durante al menos 8 ciclos a menos que el paciente desarrollara

toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Si los pacientes alcanzaban respuesta completa (RC) el número de ciclos total de ciclos era 8. Si los pacientes tras 8 ciclos alcanzaban respuesta parcial (RP) o enfermedad estable continuaban hasta un total máximo de 17 ciclos (figura2). Como premedicación los enfermos recibieron corticoesteroides (dexametasona 20 mg o metilprednisolona 80 mg) por vía intravenosa 1 h antes de cada dosis de mosunetuzumab en los ciclos 1 y 2; siendo opcional a partir del ciclo 3. Tampoco fue obligatorio a partir de este momento el ingreso hospitalario. Se realizaron pruebas de imagen incluyendo PET/TC al inicio del EC y posteriormente a las semanas 6 semanas (opcional), a los 3 meses y posteriormente una vez cada 3. La variable primaria de eficacia fue la respuesta completa (RC) tal y como evaluó un comité independiente de revisión de acuerdo con los criterios estándar para LNH (Cheson 2007) (44).

Figura 2: Diseño del estudio



Recientemente, se han dado a conocer en forma de publicación (38) la cohorte específica de enfermos con FL (n=90). Se requería que los pacientes con LF en recaída o refractario (Grado 1-3a) hubieran recibido al menos dos terapias sistémicas previas, incluyendo un anticuerpo monoclonal anti-CD20 y un agente alquilante. Los pacientes con LF Grado 3b y los pacientes con LF transformado eran excluidos. El estudio excluía también a pacientes con un estatus Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\geq 2$ , enfermedad cardiovascular significativa (como enfermedad cardíaca Clase III o IV de la NYHA, infarto de miocardio durante los últimos 6 meses, arritmias inestables, o angina inestable), enfermedad pulmonar activa significativa, alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina [CrCl]  $<60$  ml/min, con nivel de creatinina en suero elevado), enfermedad autoinmune activa que requiriese tratamiento inmunosupresor, infecciones activas (es decir, VEB crónico activo, hepatitis C aguda o crónica, hepatitis B, VIH), leucoencefalopatía multifocal progresiva, afectación del SNC por linfoma o historia de afectación en el pasado, enfermedad activa que afecte al SNC, historia de síndrome de activación de macrófagos/linfocitosis hemofagocítica, trasplante autólogo en los anteriores 100 días, trasplante alogénico o de órgano sólido previos o terapia CAR-T en los 30 días previos a la infusión.

Entre el 2 de mayo del 2019 y el 25 de septiembre del 2020 se incluyeron en el estudio un total de 90 pacientes; 55 (61%) eran hombres, 69 (77%) presentaban en el momento de inclusión en el EC un estadio Ann Arbor III-IV (Tabla 1) (38). La mediana de líneas previas fue de tres (2-4). Todos los pacientes habían recibido tratamiento con fármacos anti-CD20 y agentes alquilantes (tabla 1). Un total de 62 pacientes (69%) fueron refractarios a su última terapia previa, y 71 (79%) a cualquier terapia con anti-CD20 previa. Además, 48 enfermos (53%) fueron doblemente refractarios tanto a terapia anti-CD20 como a agentes alquilantes, y 47 enfermos (52%) presentaban una enfermedad que había progresado dentro de los 24 meses desde el inicio de la terapia inicial (POD 24). A partir de la fecha de corte de datos (27 de agosto de 2021), la mediana de seguimiento de la serie fue de 18,3 meses (13,8-23,3). La mediana de ciclos de mosunetuzumab recibidos fue de ocho. Un total de 54 enfermos (60%) completaron el tratamiento inicial y el resto lo interrumpió prematuramente debido a progresión de la enfermedad (25 (28%)), eventos adversos (4 (4 %)), decisión del médico tratante (4 (4%)), uso de otro tratamiento para el LF (2 (2%)) o decisión del paciente (1 (1%)).

Tabla 1. Características de los enfermos en el momento de inclusión en el EC (38).

	All enrolled patients (n=90)
Age, years	60 (53-67)
Sex	
Male	55 (61%)
Female	35 (39%)
Ethnicity	
White	74 (82%)
Asian	8 (9%)
Black or African American	4 (4%)
American Indian or Alaska native	1 (1%)
Unknown	3 (3%)
ECOG performance status at study entry	
0	53 (59%)
1	37 (41%)
Ann Arbor stage at study entry	
I	5 (6%)
II	16 (18%)
III	25 (28%)
IV	44 (49%)
Bulky disease (>6 cm) at study entry	31 (34%)
FLIPI risk factors at study entry*	
0	3 (3%)
1	23 (26%)
2	24 (27%)
3	21 (23%)
4	18 (20%)
5	1 (1%)
Number of previous lines of therapy	3 (2-4)
Two previous lines	34 (38%)
Three previous lines	28 (31%)
More than three previous lines	28 (31%)
Previous lymphoma therapy	
Alkylator therapy	90 (100%)
Anti-CD20 therapy	90 (100%)
Immunochemotherapy (anti-CD20 plus alkylator or anthracycline)	88 (98%)
Anthracyclines	74 (82%)
PI3K inhibitors	17 (19%)
Immunomodulatory drugs	13 (14%)
Chimeric antigen receptor T-cell therapy	3 (3%)
Previous autologous stem cell transplant	19 (21%)
Refractory to last previous therapy	62 (69%)
Refractory to any previous anti-CD20 therapy	71 (79%)
Refractory to any previous anti-CD20 therapy and an alkylator therapy (double refractory)	48 (53%)
POD24	47 (52%)

Data are median (IQR) or n (%). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. FLIPI=Follicular Lymphoma International Prognostic Index. POD24=progression of disease within 24 months from the start of initial therapy. \*The prognostic value of the FLIPI score was established in patients with newly diagnosed follicular lymphoma. The FLIPI score has not been validated in the relapsed or refractory setting, but has been shown to be associated with response and survival outcomes.<sup>33</sup>

**Table 1: Baseline patient and disease characteristics**



## **Eficacia**

Los resultados de eficacia de la población se resumen en la Tabla 2 (38). Brevemente resaltar que, según la evaluación del comité de evaluación independiente (IRC), las respuestas globales del estudio fueron del 80% (IC 95%: 70,3–87,7) con un 60% de respuesta completas (49,1–70,2). La mediana de SLP es de 17,9 meses (IC 95%: 10,1- no alcanzado; figura 3) (38). La mediana de duración de la respuesta es de 22,8 meses (IC 95%: 9,7–no alcanzado). El 5,9% (IC 95%: 44,1–69,6) de todos los respondedores y el 70,2% (56,7–83,8) de los que alcanzaron una RC mantuvieron sus respuestas durante al menos 18 meses. La mediana de duración de la respuesta en los que alcanzan RC no está alcanzada (IC 95%: 14,6-no alcanzada). La mediana de tiempo hasta el nuevo tratamiento y la mediana de la SG tampoco se han alcanzado con una SG estimada a los 18 meses del 89,6% (82,5–96,6).

*Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para SLP por el IRC (38.)*

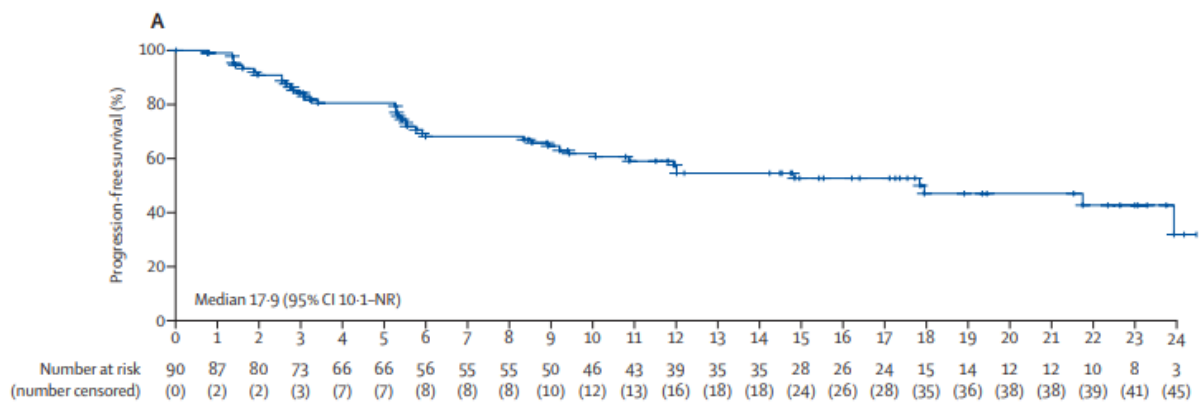


Tabla 2. Eficacia de los del tratamiento en los 90 enfermos incluidos en el EC (38).

	Independent review committee assessment (n=90)	Investigator assessment (n=90)
Objective response rate*	72 (80.0% [70.3-87.7])	70 (77.8% [67.8-85.9])
Complete response rate*	54 (60.0% [49.1-70.2])	54 (60.0% [49.1-70.2])
Time to first response, months	1.4 (1.2-2.9)	1.4 (1.2-2.8)
Time to first complete response, months	3.0 (1.4-5.7)	3.0 (1.4-5.7)
Duration of response		
Patients with event	29/72 (40%)	27/70 (39%)
Median, months (95% CI)	22.8† (9.7-NR)	22.8† (18.7-NR)
12-month event-free rate	61.8% (50.0-73.7)	64.8% (53.1-76.5)
18-month event-free rate	56.9% (44.1-69.6)	62.5% (50.4-74.7)
Duration of response in complete responders		
Patients with event	16/54 (30%)	12/54 (22%)
Median, months (95% CI)	22.8† (18.7-NR)	22.8† (19.9-NR)
12-month event-free rate	76.4% (64.6-88.1)	84.3% (74.3-94.3)
18-month event-free rate	70.2% (56.7-83.8)	81.3% (70.0-92.5)
Duration of complete response		
Patients with event	16/54 (30%)	12/54 (22%)
Median, months (95% CI)	NR (14.6-NR)	NR (17.8-NR)
12-month event-free rate	71.4% (57.9-84.9)	80.4% (68.8-92.0)
18-month event-free rate	63.7% (48.0-79.4)	66.6% (45.5-87.8)
Progression-free survival		
Patients with event	42 (47%)	41 (46%)
Median, months (95% CI)	17.9 (10.1-NR)	21.1 (11.8-NR)
12-month event-free rate	57.7% (46.9-68.4)	57.6% (46.8-68.4)
18-month event-free rate	47.0% (34.4-59.6)	51.0% (38.9-63.0)
Time to next treatment‡		
Patients with event	NA	33 (37%)
Median, months (95% CI)	NA	NR (16.2-NR)
12-month event-free rate	NA	68.1% (58.3-77.9)
18-month event-free rate	NA	61.0% (50.0-72.0)
Overall survival‡		
Patients with event	NA	8 (9%)
Median, months (95% CI)	NA	NR (NR-NR)
12-month event-free rate	NA	93.0% (87.6-98.4)
18-month event-free rate	NA	89.6% (82.5-96.6)

Data are n (% [95% CI]), median (IQR), n (%), or n/N (%), unless otherwise specified. NR=not reached. \*Best response. †The estimate of the median was based on less than 10% of responders remaining at risk and might not be robust. ‡Time to next treatment and overall survival are objective (ie based on date of death or next line of treatment) and therefore did not require assessment by independent review committee or investigator.

**Table 2: Efficacy summary in all patients**

## **Seguridad**

El efecto adverso más común fue el síndrome de liberación de citocinas (SLC) (44% de los pacientes). Hubo un SLC grado III, otro grado IV y el resto fueron grado I-II. En orden de frecuencia al SLC le siguieron la fatiga (37%) y la cefalea (31%) (Tabla 3). En cuanto a los efectos adversos grados 3-4 más comunes hay que destacar neutropenia (27%), hipofosfatemia (17%), hiperglicemia (8%) y anemia (8%). En total un 47% de los enfermos presentaron un efecto adverso grave. La mediana de tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue de 70 días (RIQ 31–106) con una mediana de duración de 8 días (3–15). El 69% de los enfermos precisó del uso de factores estimulantes de colonias. En todos los casos se resolvió la neutropenia y no hubo episodios de neutropenia febril.

Solo un paciente presentó un efecto grado 5 fatal con progresión explosiva del LF y un paciente murió por causa desconocida 31 días tras abandonar el tratamiento con mosunetuzumab. Ninguno de los dos eventos se consideró relacionado con el tratamiento. En 4 pacientes (4%) se tuvo que discontinuar el tratamiento debido a efectos adversos (en dos de ellos relacionados con el tratamiento; SLC grado 2 y 4 que se resolvieron y en otros dos por causas no relacionadas; enfermedad de Hodgkin y positividad viremia de VEB). La incidencia de efectos adversos fue similar independientemente de la edad o carga tumoral.

El SLC ocurrió mayoritariamente durante el ciclo 1 estando en relación sobre todo con la dosis del día 1 del ciclo 1 (23%) y con la dosis 15 del ciclo 1 (36%). El SLC fue más común en los pacientes menores de 65 años que en los mayores (50% vs 32%). La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 5 horas (3–9) tras el ciclo 1 día y 1, de 20 horas (9–31) tras el día 8 ciclo 1 y de 27 horas (8–44) tras el día 15 ciclo 1. Los síntomas del SLC más frecuentes fueron fiebre (98% de los pacientes con SLC), hipotensión (38%), tiritona (35%), cefalea (28%), taquicardia (28%) e hipoxia (29%). El 15% de los enfermos con SLC fue manejado únicamente con corticoides, el 8% recibió solamente Tocilizumab y en el 10% ambos tratamientos.

Ocurrieron 3 episodios de “tumor flare”. Todos se resolvieron con una mediana de duración de 5 días. Ocurrió un caso de síndrome de lisis tumoral grado 4 que se resolvió en 5 días. En 18 enfermos ocurrieron infecciones severas en 18 enfermos durante el tratamiento (20%). Los más frecuentes (al menos 2 casos) fueron infección del tracto urinario, neumonía, COVID-19, positividad VEB o shock séptico. 4 pacientes presentaron infección COVID-19 y en todos los casos se resolvió.

En cuanto a los efectos adversos neurológicos hay que destacar que sólo 3 pacientes (3%) presentaron ICANS (Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras) resolviéndose en todos los casos. Como parte de este cuadro los pacientes presentaron estado confusional (3 pacientes, grado 1-2), falta de atención (1 paciente grado 1) y alteración cognitiva (1 paciente grado 1). No hubo casos de afasia, convulsiones, edema cerebral o encefalopatía.

Tabla 3. Efectos adversos relacionados con el tratamiento (38)

	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Cytokine release syndrome	38 (42%)	1 (1%)	1 (1%)
Fatigue	33 (37%)	0	0
Headache	27 (30%)	1 (1%)	0
Neutropenia or decreased neutrophil count	2 (2%)	12 (13%)	12 (13%)
Pyrexia	25 (28%)	1 (1%)	0
Hypophosphataemia	9 (10%)	15 (17%)	0
Pruritus	19 (21%)	0	0
Hypokalaemia	15 (17%)	2 (2%)	0
Cough	16 (18%)	0	0
Constipation	16 (18%)	0	0
Diarrhoea	15 (17%)	0	0
Nausea	15 (17%)	0	0
Rash	13 (14%)	1 (1%)	0
Dry skin	14 (16%)	0	0
Anaemia	5 (6%)	7 (8%)	0
Chills	11 (12%)	1 (1%)	0
Hypomagnesaemia	11 (12%)	0	0
Increased alanine aminotransferase	6 (7%)	4 (4%)	1 (1%)
Insomnia	11 (12%)	0	0
Arthralgia	10 (11%)	0	0
Peripheral oedema	10 (11%)	0	0
Abdominal pain	8 (9%)	1 (1%)	0
Back pain	8 (9%)	1 (1%)	0
Dizziness	9 (10%)	0	0
Urinary tract infection	8 (9%)	1 (1%)	0
Skin exfoliation	9 (10%)	0	0
Thrombocytopenia or decreased platelet count	5 (6%)	0	4 (4%)

Data are n (%). Data are for all exposed patients (n=90) and the most common adverse events occurring in 10% or more of patients with one or more adverse events. No treatment-related grade 5 adverse events occurred.

**Table 3: Treatment-emergent adverse events**

## CONCLUSIONES

A pesar de que la evidencia principal que respalda la eficacia de mosunetuzumab en monoterapia proviene de un estudio pivotal de fase I/II de un sólo brazo en 90 pacientes, el estudio **GO29781** obtuvo resultados alentadores para una población de pacientes con LF grado 1-3 en recaída o refractarios de muy alto riesgo con al menos dos líneas de tratamiento previas con un alto porcentaje de doble refractarios o POD 24. Las respuestas globales han sido del 80% con un 60% de RC. Aunque con un número limitado de pacientes, las repuestas ocurrieron en todos los subtipos de pacientes y de manera precoz tras el inicio del tratamiento. Además, con una mediana de seguimiento de 18,3 meses la mediana de SLP es de 17,9 meses y la mediana de SG no ha sido alcanzada. Adicionalmente, mosunetuzumab ha demostrado un perfil de seguridad favorable. Debido a un proceso de ascenso de dosis escalonado la incidencia de síndrome de liberación de citocinas grave ha sido muy infrecuente, permitiendo su administración de manera ambulatoria. La discontinuación al fármaco es menor de la descrita con otros fármacos utilizados en LF en recaída, teniendo que abandonar el tratamiento solamente 4 enfermos.

Los tratamientos disponibles en la actualidad para una población similar de pacientes como son los inhibidores de PI3K (35) o el inhibidor de EZH2 Tazemetostat (41) demuestran una incidencia mucho menor de respuestas globales con respuestas completas casi inexistentes. Sin embargo, los resultados de eficacia obtenidos con la terapia CAR-T son también excelentes, y más similares a los descritos para mosunetuzumab (36, 37). Ambas estrategias de inmunoterapia van a tener un rol esencial en el tratamiento de enfermos con LF. Sin embargo, cabe destacar que mosunetuzumab es una inmunoterapia lista para usar que evita muchos de los desafíos logísticos asociados con las terapias actuales de células CAR-T, como son la necesidad de leucaféresis, linfodepleción y la fabricación con un tiempo de espera prolongado (mediana de 17 –29 días). Todo esto llevaría a poder necesitar un tratamiento puente para poder administrar el CAR-T. Además, a favor del mosunetuzumab existen ya resultados de administración subcutánea, lo que facilitará aún más su adherencia. Otros anticuerpos biespecíficos anti CD20×CD3 están en desarrollo para el linfoma no Hodgkin B incluyendo enfermos con LF. Los resultados también son esperanzadores, aunque con limitado número de pacientes. Sin embargo, actualmente no se dispone de estudios comparativos y las comparaciones entre estudios están limitadas por las diferencias en el tamaño de la muestra, la población de pacientes y el diseño del estudio. No obstante, es posible que en los próximos años todos tengan un papel en el LF.

## **POSICIONAMIENTO DE LA SEHH**

Sobre la base de la revisión de los datos de seguridad y eficacia, se considera que la relación beneficio-riesgo de mosunetuzumab en monoterapia se considera favorable en:

- Pacientes con linfoma folicular (LF) en recaída o refractariedad tras al menos dos líneas de tratamiento sistémico previas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Smith SM. Dissecting follicular lymphoma: high versus low risk. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 2013:561-7. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.561. PMID: 24319232.
2. Carbone A, Roulland S, Gloghini A, et al. Follicular lymphoma. *Nat Rev Dis Prim*. 2019; 5:83.
3. Kupperts R, Stevenson FK. Critical influences on the pathogenesis of follicular lymphoma. *Blood*. 2018; 131:2297–2306.
4. Bastos-Oreiro M, Muntañola A, Panizo C. A. RELINF: prospective epidemiological registry of lymphoid neoplasms in Spain. A project from the GELTAMO group. *Ann Hematol*. 2020 Apr;99(4):799-808. doi: 10.1007/s00277-020-03918-6. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32076827.
5. Cheah CY, Chihara D, Ahmed M, et al. Factors influencing outcome in advanced stage, low-grade follicular lymphoma treated at MD Anderson Cancer Center in the rituximab era. *Ann Oncol* 2016; 27:895-901.
6. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23:1631-1640.
7. Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood*. 2013; 122:981- 987.
8. Casulo C, Byrtek M, Dawson DL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015; 33:2516-2522.
9. Seymour JF, Marcus R, Davies A, et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. *Haematologica*. 2019; 104:1202-1208.
10. Freeman CL, Kridel R, Moccia AA, et al. Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood*. 2019; 134:761-764.
11. Moccia AA, Schär S, Hayoz S, et al. Prognostic value of POD24 validation in follicular lymphoma patients initially treated with chemotherapy-free regimens in a pooled analysis of three randomized trials of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Br J Haematol*. 2021; 192:1031-1034.
12. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, et al. Progression-free survival at 2 years postautologous transplant: a surrogate end point for overall survival in follicular lymphoma. *Cancer Med*. 2017; 6:2766-2774.
13. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, Dlouhy I, Baumann T, Rovira J, González-Farre B, Martínez A, Balague O, Delgado J, Villamor N, Giné E, Campo E, Sancho-Cia JM, López-Guillermo A. Response duration and survival shorten after

- each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2019 Mar;184(5):753-759. doi: 10.1111/bjh.15708. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30515755.
14. Salles G, Schuster SJ, Fischer L, Kuruvilla J, Patten PEM, vonTresckow B, Smith S, Ubieta AJ, Davis KL, Nagar S, Zhang J, Bollu V, Jousseume E, Ramos R, Wang Y, Link BK. A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes of Adult Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (ReCORD-FL). *Hemasphere*. 2022 Jun 21;6(7):e745. doi: 10.1097/HS9.0000000000000745. PMID: 35813099; PMCID: PMC9263496.
  15. Pasqualucci L, Khiabani H, Fangazio M, et al. Genetics of follicular lymphoma transformation. *Cell Rep*. 2014; 6:130-140.
  16. Alonso-Álvarez S, Magnano L, Alcoceba M, et al. Risk of, and survival following, histological transformation in follicular lymphoma in the rituximab era. A retrospective multicentre study by the Spanish GELTAMO group. *Br J Haematol*. 2017; 178:699-708.
  17. Sorigue M, Mercadal S, Alonso S, et al. Refractoriness to immunochemotherapy in follicular lymphoma: Predictive factors and outcome. *Hematol Oncol*. 2017;35(4):520-527.
  18. Lowry L, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: A randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 2011; 100: 86-92.
  19. Hoskin P, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 457-63.
  20. Herfarth K, et al. Rituximab with Involved Field Irradiation for Early-stage Nodal Follicular Lymphoma: Results of the MIR Study. *HemaSphere* 2018; 2: 1–9.
  21. Ghielmini M, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416-23.
  22. Luminari S, et al. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione ItalianaLinfomi. *Ann Oncol* 2013; 24 :2108-12.
  23. Federico M, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione ItalianaLinfomi. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1506-13.
  24. Rummel M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 57-.
  25. Marcus R, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1331-44.
  26. Bachy E, et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: Long-term results of the PRIMA study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2815-24.
  27. Imber BS, et al. Excellent response to very-low-dose radiation (4 Gy) for indolent B-cell lymphomas: is 4 Gy suitable for curable patients? *Blood Adv* 2021; 5: 4185-97.



28. Peñalver FJ, et al. Response-adapted treatment with rituximab, bendamustine, mitoxantrone, and dexamethasone followed by rituximab maintenance in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma after first line immunochemotherapy: Results of the RBMDGELTAMO08 phase II trial. *Cancer Med* 2019; 8: 6955-66.
29. Cheson BD, et al. Overall Survival Benefit in Patients with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2259-66.
30. Morschhauser F, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Hematol* 2019; 6: e429-37.
31. Leonard JP, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1188-99.
32. Jiménez-Ubieto A, et al. Autologous stem cell transplantation may be curative for patients with follicular lymphoma with early therapy failure who reach complete response after rescue treatment. *Hematol Oncol*. 2018 Dec;36(5):765-772. doi: 10.1002/hon.2553. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30129233.
33. Jiménez-Ubieto A, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Oct;23(10):1631-1640. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.05.021. Epub 2017 May 19. PMID: 28533060.
34. Witzig TE, et al. Long-term responses in patients with recurring or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. *Cancer* 2007; 109: 1804-10.
35. Gopal AK, et al. PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 1008-18.
36. Fowler NH, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022; 28: 325-32.
37. Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 91-103.
38. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, Kuruvilla J, Canales M, Dietrich S, Fay K, Ku M, Nastoupil L, Cheah CY, Wei MC, Yin S, Li CC, Huang H, Kwan A, Penuel E, Bartlett NL. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022 Aug;23(8):1055-1065. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35803286.
39. Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, Nagy Z, Obr A, Gaidano G, André M, Kalakonda N, Dreyling M, Weirather J, Dirnberger-Hertweck M, Ambarkhane S, Fingerle-Rowson G, Maddocks K. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm,

phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):978-988. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30225-4. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32511983.

40. Advani R, Flinn I, Popplewell L, Forero A, Bartlett NL, Ghosh N, Kline J, Roschewski M, LaCasce A, Collins GP, Tran T, Lynn J, Chen JY, Volkmer JP, Agoram B, Huang J, Majeti R, Weissman IL, Takimoto CH, Chao MP, Smith SM. CD47 Blockade by Hu5F9-G4 and Rituximab in Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018 Nov 1;379(18):1711-1721. doi: 10.1056/NEJMoa1807315. PMID: 30380386; PMCID: PMC8058634.
41. Morschhauser F, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1433-42.
42. Sun LL, Ellerman D, Mathieu M, et al. Anti-CD20/CD3 T cell-dependent bispecific antibody for the treatment of B cell malignancies. *Sci Transl Med* 2015; 7: 287ra70.
43. Budde LE, Assouline S, Sehn LH, et al. Single-agent mosunetuzumab shows durable complete responses in patients with relapsed or refractory B-cell lymphomas: phase I dose-escalation study. *J Clin Oncol* 2022; 40: 481–91.
44. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579–86.