

Informe de Posición de la SEHH

Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) como terapia del linfoma del manto recaído/refractario a partir de tercera línea de tratamiento

Índice

1. Introducción
2. Tratamiento inicial
3. Tratamiento del paciente recaído/refractario
4. Inhibidores de tirosin quinasa de Bruton en linfoma de células del manto (LCM)
5. Recaída/intolerancia a iBTK en LCM
6. Resultados de Tecartus® en LCM
7. Discusión
8. Conclusiones y posicionamiento de la SEHH

1. Introducción

El linfoma de células del manto (LCM) es un subtipo infrecuente de síndrome linfoproliferativo y representa aproximadamente el 5% de los linfomas no Hodgkin en España (1). La gran mayoría se diagnostica en hombres (4:1), con una mediana de edad al diagnóstico de 68 años (1, 2). Se caracteriza clínicamente por su comportamiento heterogéneo con cursos que van desde casos indolentes que no requieren tratamiento durante años hasta LCM muy agresivos con un pronóstico muy limitado. Sin embargo, es más frecuente su diagnóstico en estadios clínicos avanzados (III-IV) con afectación adenopática extensa acompañada de esplenomegalia y muy frecuente afectación extra-ganglionar (médula ósea 60-80%, sangre periférica 50%, tubo digestivo 45-80%) (3,4). Asimismo, la posibilidad de que aparezca afectación del sistema nervioso central durante el transcurso de la enfermedad es superior al 20%, más elevada que en otros linfomas (5). En general, se considera una enfermedad agresiva e incurable, siendo uno de los linfomas de peor pronóstico (6) (Figura 1).

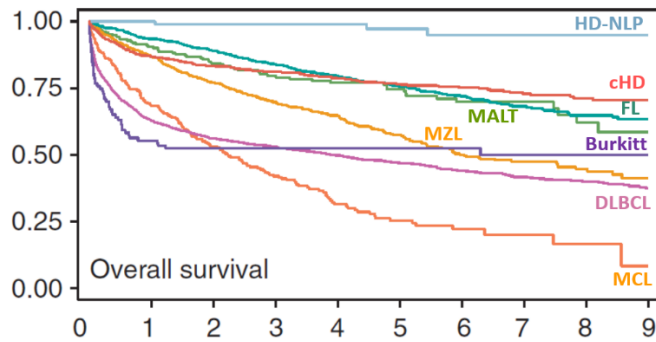


Figura 1. Supervivencia global comparativa entre los diferentes subtipos de linfoma, que evidencia el especial mal pronóstico de el linfoma de células del manto.

HD Hodgkin disease, FL follicular lymphoma, MZL marginal zone lymphoma, DLBCL diffuse large B cell lymphoma, MCL mantle cell lymphoma.

Para la clasificación del riesgo se utiliza el índice pronóstico MIPI, que incluye la edad, el estado general (ECOG-PS), la LDH sérica y la cifra de leucocitos y clasifica al paciente en riesgo bajo, intermedio y alto (7). El MIPI-c añade el valor del Ki67 para optimizar la discriminación de la supervivencia en cuatro grupos de riesgo (8). Además de los pacientes con MIPI de alto riesgo, otras características definen a los pacientes con LCM de alto riesgo como son: la morfología blastoide (9), el Ki67 elevado (>30%) o las alteraciones del gen TP53 (10).

2. Tratamiento inicial

En paciente con comportamiento indolente son habituales las formas leucémicas, aunque también pueden tener una presentación ganglionar. Presentan baja carga tumoral y bajo porcentaje de Ki67. En ellos se recomienda, en la práctica clínica, un período inicial de observación sin tratamiento (11,12). Para el grupo con indicación de tratamiento, debe inicialmente caracterizarse al paciente como candidato o no candidato a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH). Si el paciente se considera candidato, se utilizarán regímenes de inducción que incluyan altas dosis de citarabina (13) y consolidación con trasplante autólogo seguido por mantenimiento con rituximab (14). Para los pacientes no candidatos a auto-TPH, las opciones son más variadas, pudiéndose utilizar regímenes tipo R-CHOP, VR-CAP, o combinaciones con rituximab y bendamustina (15,16).

3. Tratamiento del paciente recaído/refractario

Para el abordaje del paciente con LCM recaído/refractario (r/r), será importante tener en cuenta determinadas características del paciente y de la enfermedad como la edad, las comorbilidades, y la profundidad y duración de la respuesta al tratamiento inicial, y siempre, considerando qué terapia se ha administrado previamente. Si bien, no existe un estándar de tratamiento en la actualidad, los inhibidores de tirosin quinasa de Bruton (iBTK) son el tratamiento cada vez más frecuentemente utilizado en primera recaída, al tratarse de una estrategia oral, con un buen perfil de toxicidad, y resultados óptimos al utilizarse en esta posición, como veremos más adelante. En las recaídas precoces durante los primeros 24 meses desde la terapia inicial, ibrutinib (el primer iBTK aprobado) fue evaluado retrospectivamente en un grupo de pacientes tratado de forma homogénea en la primera línea, habiéndose encontrado significativamente superior en supervivencia libre de progresión (SLP) como en supervivencia global (SG), sobre las opciones de rescate con inmuno-quimioterapia (17).

Entre los regímenes de inmuno-quimioterapia disponibles para LCM r/r, la combinación de rituximab con bendamustina es frecuentemente utilizada (si no se utilizó previamente), con tasas de respuestas globales (RG) del 80% y respuestas completas (RC) del 40% (18). El R-BAC, es un régimen que añade a la combinación anterior citarabina, y si bien ha demostrado altas tasas de respuestas, con 60-80% de tasa de RC, es una combinación con un perfil de seguridad de difícil manejo, con toxicidad hematológica grado 3 o 4 superior al 80% de los casos, que solo pacientes seleccionados pueden tolerar (19). Nuevos datos de la combinación con la dosis de citarabina reducida a 500 mg/m² en vez de los 800 mg/m² del estudio inicial, fueron publicados años más tarde, el RBAC500 (20), esta vez en pacientes previamente no tratados. Esta reducción de dosis parece mantener la eficacia, y reducir la toxicidad, aunque esta última no dejó de ser un problema, considerando que un 33% de los pacientes no consiguieron completar el tratamiento, habiendo sido la mayoría de las discontinuaciones por toxicidad.

Otra combinación que ha demostrado eficacia en LCM es el R-GEMOX-D, con resultados similares a los que ofrece R-bendamustina, alcanzando tasas de RG del 80% y 40% de RC, y un perfil de toxicidad muy aceptable (21).

Como opciones alternativas de tratamiento, también han demostrado eficacia y tienen aprobación en LCM, el bortezumib (22), la lenalidomida (23) o el tensirolimus (24). Los resultados de estos fármacos en monoterapia, han mostrado respuestas modestas y de corta duración. En combinación con nuevos fármacos como los iBTK o venetoclax mejoran sustancialmente su eficacia, pero continúan en investigación (25). Venetoclax así como también diferentes anticuerpos monoclonales y biespecíficos son fármacos prometedores que también están buscando resultados en LCM r/r, pero aún sin aprobación (26,27).

4. Inhibidores de tirosin quinasa de Bruton en linfoma de células del manto (LCM)

Ibrutinib es el primer iBTK aprobado en LCM r/r. En monoterapia, es un agente con eficacia superior a los previamente descritos, con tasa de RG del 68%, de RC del 21%, mediana (m) de SLP de 13,9 meses, mediana de duración de la respuesta (DR) de 17 meses y mediana de SG de 22 meses (28). Ha demostrado su eficacia en un estudio fase 3 aleatorizado, donde se comparaba con tensirolimus (29), y utilizado en primera recaída, la mediana de SLP que ofrece se eleva hasta los 25.8 meses (30). Ibrutinib se está ensayando en diferentes combinaciones para optimizar su eficacia (24,31). Por otra parte, otros iBTK como acalabrutinib y zanubrutinib (32,33) han recibido también la aprobación por la FDA y muestran similar eficacia, pero aún no están disponibles para su uso en España.

5. Recaída/intolerancia a iBTK en LCM

El manejo de pacientes con LCM que progresan o son intolerantes a un iBTK sigue siendo un desafío clínico significativo (Figura 2) (34,35). En este sentido, los resultados publicados para los pacientes con un LCM r/r previamente tratados con iBTK son pobres, independientemente de la terapia recibida, con valores de mSG que oscilan entre 1,4 y 8,4 meses (26,36–38).

Las opciones disponibles que podrían plantearse, al ser las únicas que han demostrado actividad en este contexto, son R-BAC, el trasplante alogénico, y la terapia CAR-T.

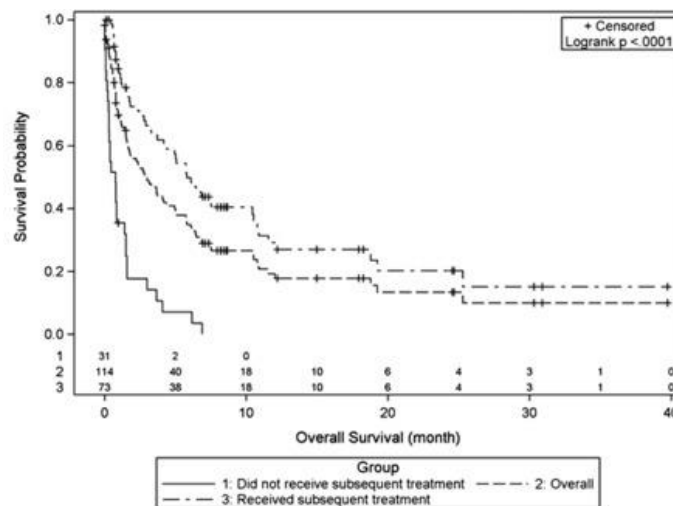


Figura 2. Supervivencia de pacientes con linfoma de células del manto, que recaen/progresan al ibrutinib.

La combinación R-BAC500 en este contexto fue evaluada retrospectivamente en un estudio multicéntrico británico, donde se incluyeron 36 pacientes todos ellos con fallo previo a iBTK (38). El 30% (n=12) de los pacientes se consolidó con un alo-trasplante. La tasa de RG fue de 83% con 60% de RC, la mSLP fue de 10.1 meses, y la mSG fue de 12.5 meses. Si bien la toxicidad fue manejable, es importante destacar que en 55% de los casos fue preciso el ajuste de dosis.

Por tanto, este estudio parece confirmar que la combinación es útil para inducir respuestas, pero de corta duración, y que su principal papel podría plantearse como puente al alo-trasplante.

El trasplante alogénico ha demostrado su eficacia en LCM en múltiples estudios retrospectivos, y escasos ensayos clínicos no aleatorizados en la última década. Los acondicionamientos de intensidad reducida, son habitualmente utilizados por su mejor perfil de toxicidad. Las tasas de respuestas completas de esta estrategia están en torno al 80% al día +100. Con una SLP estimada en torno a 30-50% a 5 años y una SG en torno a 40-55% (38-40). Sin embargo, es preciso tener en consideración varios matices relevantes: 1) Es una terapia que precisa de un puente efectivo que conlleve el control de la enfermedad previo a la infusión de progenitores, la cual debe estar en respuesta, ya que el procedimiento no es útil para aquellos pacientes con enfermedad activa o progresiva. 2) La mediana de edad en todos estos estudios publicados está alrededor de los 55-57 años, por lo tanto, su aplicación se limita a pacientes jóvenes. 3) La mortalidad relacionada con el procedimiento es muy elevada, en torno a 30-40%, principalmente en relación a la enfermedad injerto contra receptor y también a las complicaciones infecciosas (38–41). Por tanto, puede considerarse para este grupo reducido y seleccionado de pacientes, como una estrategia con potencial curativo. Un estudio retrospectivo multicéntrico recientemente publicado por el grupo español de linfomas GELTAMO, que es el más grande publicado en España hasta la actualidad, con una mediana de seguimiento de más de 5 años demuestra cómo el procedimiento tiene un adecuado control de la enfermedad a largo plazo con una baja incidencia acumulada de recaída a 3 años de 12%, pero una mortalidad tóxica muy elevada de 32% al año (42).

El ibrutinib podría considerarse un puente al alo-trasplante (43). Si nos presentamos ante una recaída/intolerancia al ibrutinib, las opciones se limitan significativamente y el R-BAC500 podría tener aquí también su papel y permitirnos proceder al alo-trasplante en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes (38).

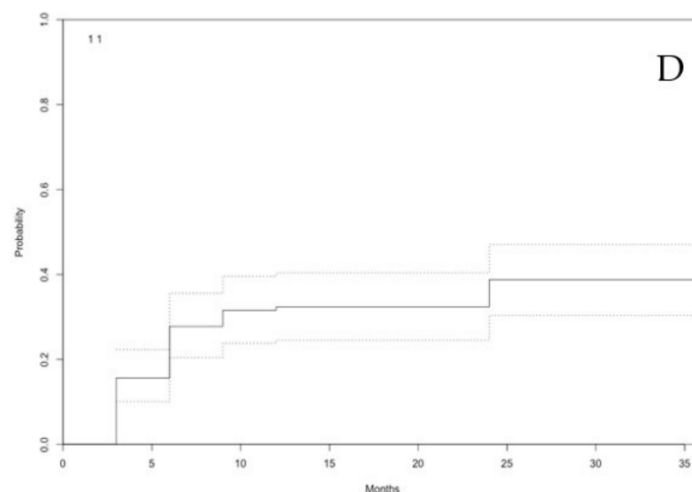


Figura 3. Mortalidad tóxica del alo-trasplante en linfoma de células del manto en España.

6. Resultados de Tecartus en LCM

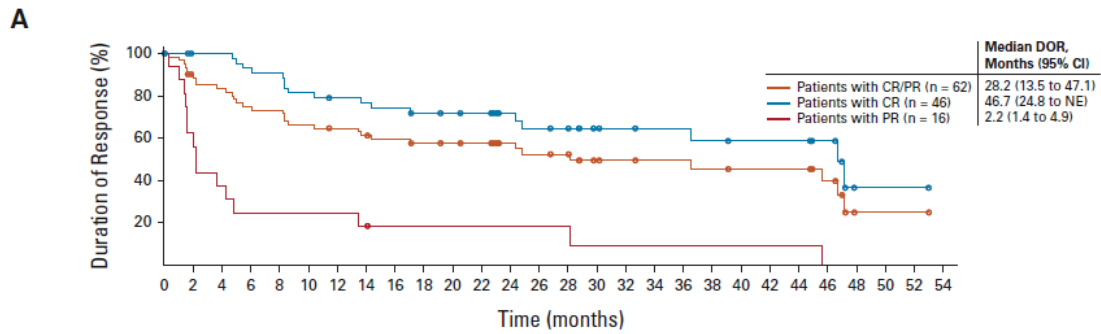
Brexucabtagene autoleucl (Tecartus®), en un tipo de terapia celular basada en células T con receptor antigénico quimérico (CAR-T) anti-CD19, que ha obtenido la aprobación, tanto de la FDA (en pacientes con LCM r/r) como de la EMA (en pacientes con LCM r/r tras dos o más líneas de tratamiento que incluyan iBTK). Este producto conlleva un proceso de fabricación especial respecto a otras terapias CAR-T comercializadas, por el que se eliminan las células malignas que expresan CD19 circulantes para su uso en pacientes con leucemia o linfoma de células del manto. La eliminación de estas células reduce la posible activación y agotamiento de las células CAR-T anti-CD19 durante el proceso de fabricación ex vivo.

El ZUMA-2 ha sido el estudio por medio del cual Tecartus® ha obtenido la aprobación. Se trata de un ensayo fase II, de un solo brazo que ha incluido 74 pacientes (de los cuales 68 fueron infundidos con brexucabtagene autoleucl) con LCM r/r con al menos 2 líneas de tratamiento que hubieran recibido iBTK (44). Como terapia puente (definida como el tratamiento administrado entre la aféresis y la infusión), se permitía la utilización de dexametasona o de un glucocorticoide equivalente, ibrutinib o acalabrutinib, siendo obligado reevaluar la situación de la enfermedad en estos casos. Esta terapia se utilizó en 37% de los pacientes, y la mayoría de los enfermos presentaba enfermedad progresiva en el momento de la infusión. Las características de los pacientes incluidos representan adecuadamente a la población de LCM, siendo la mediana de edad de 65 años, y habiendo mayor representación de varones sobre mujeres (84% hombres), y también a la población de LCM de alto riesgo de LCM r/r, con un 56% de pacientes de MIPI intermedio/alto, 82% con ki67 superior a 30%, un 31% de histologías adversas, y 17% de alteraciones en TPp53 (Tabla 1). Cabe destacar que 62% de los pacientes no habían respondido previamente a iBTK, considerados por tanto como primariamente refractarios a esta terapia.

Characteristic	N=68
Median age (range) — yr	65 (38–79)
Intermediate or high risk according to Simplified MIPI — no. (%) ^{‡‡}	38 (56)
Blastoid or pleomorphic morphologic characteristics of MCL — no. (%)	21 (31)
Ki-67 proliferation index ≥30% — no./total no. (%) [‡]	40/49 (82)
TP53 mutation — no. (%)	6/36 (17)
Positive CD19 status — no./total no. (%)	47/51 (92)
Median no. of previous therapies (range) [‡]	3 (1–5)
≥3 Previous lines of therapy — no. (%)	55 (81)
Previous autologous stem-cell transplantation — no. (%)	29 (43)
Previous BTK inhibitor therapy — no. (%) [‡]	68 (100)
Ibrutinib	58 (85)
Acalabrutinib	16 (24)
Both	6 (9)
Relapsed or refractory disease — no. (%)	
Relapse after autologous stem-cell transplantation	29 (43)
Refractory to most recent previous therapy	27 (40)
Relapse after most recent previous therapy	12 (18)
Disease that relapsed or was refractory to BTK inhibitor therapy — no. (%)	68 (100)
Refractory to BTK inhibitor therapy	42 (62)
Relapse during BTK inhibitor therapy	18 (26)
Relapse after BTK inhibitor therapy	5 (7)
Could not take BTK inhibitor therapy because of adverse events [‡]	3 (4)

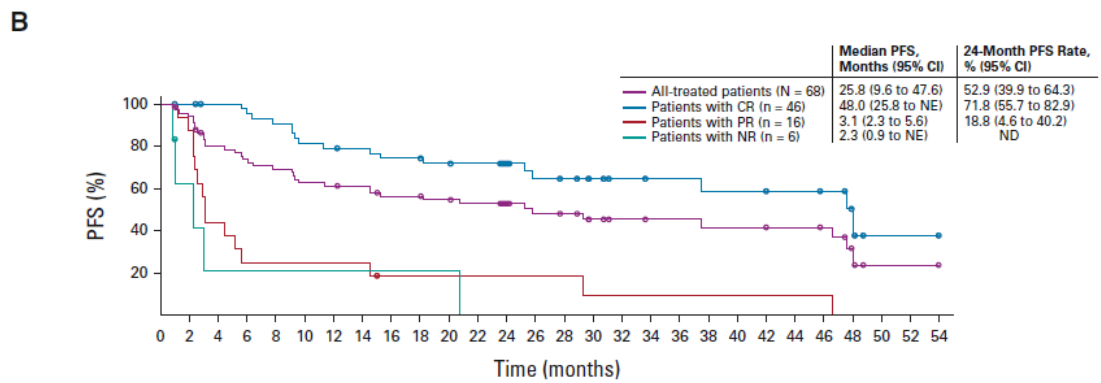
Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio ZUMA-2.

Este estudio ha obtenido una tasa de RG de 93%, de RC de 67%, y con una mediana de seguimiento actualizada de 35,6 meses, ha demostrado una mSLP de 25,8, una mSG de 46,6 meses y una mDR de 28,2 meses (Figura 4). Asimismo, la actividad del constructo se mantiene en el tiempo en todos los grupos de riesgo (Tabla 2 y Figura 5) (45). Este tipo de terapias se caracteriza por unas toxicidades típicas, relacionadas con la inflamación que resulta de la interacción entre la célula CAR-T y el antígeno tumoral, como el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y la toxicidad neurológica o ICANS (*Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*). La frecuencia en la que se han identificado estos síndromes en el estudio, fue en grado global de 91% y 63%, y en grado 3 o superior de 15% y 31% respectivamente. Sin embargo, la mortalidad relacionada con el procedimiento fue del 3% (43,44). Por otra parte, un total del 26 % de los pacientes presentó citopenias de grado 3 o superior más de 90 días después de la administración del producto (16% neutropenia, 16% trombocitopenia y 12% anemia (44).



No. at risk:

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54
Patients with CR/PR	62	53	49	44	43	39	37	35	33	31	30	29	22	20	19	14	13	12	12	11	10	10	10	7	1	1	1	0
Patients with CR	46	43	43	40	39	35	33	32	31	29	28	27	20	18	17	13	12	11	11	10	9	9	9	7	1	1	1	0
Patients with PR	16	10	6	4	4	4	4	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0



No. at risk:

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	
All-treated patients	68	62	51	47	44	40	39	38	34	34	32	30	24	20	19	15	13	12	12	11	11	11	10	10	9	4	1	1	0
Patients with CR	46	45	43	42	39	35	34	33	31	31	29	28	22	18	17	14	12	11	11	10	10	9	9	8	4	1	1	0	
Patients with PR	16	14	7	4	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	

Figura 4. Actividad de Tecartus® en términos de duración de la respuesta y supervivencia libre de progresión, en función de la respuesta alcanzada.

CR complete response, PR partial response, NR no response.

Characteristic	No.	ORR, No. (%)	CR, No. (%)	PR, No. (%)	SD, No. (%)	PD, No. (%)	mDOR, Months (95% CI) [No.]	mPFS, Months (95% CI) [No.]	mOS, Months (95% CI) [No.]
All-treated*	68	62 (91)	46 (68)	16 (24)	3 (4)	3 (4)	28.2 (13.5 to 47.1) [62]	25.8 (9.6 to 47.6) [68]	46.6 (24.9 to NE) [68]
Ki-67 PI, %									
< 30	9	9 (100)	7 (78)	2 (22)	0	0	26.5 (3.6 to NE) [9]	27.5 (4.4 to NE) [9]	NR (4.4 to NE) [9]
≥ 30	43	39 (91)	31 (72)	8 (19)	2 (5)	2 (5)	45.6 (14.4 to NE) [39]	46.6 (9.6 to 48.0) [43]	47.6 (34.9 to NE) [43]
< 50	15	15 (100)	10 (67)	5 (33)	0	0	24.8 (3.6 to NE) [15]	25.8 (4.4 to NE) [15]	49.3 (24.0 to NE) [15]
≥ 50	37	33 (89)	28 (76)	5 (14)	2 (5)	2 (5)	45.6 (10.4 to NE) [33]	46.6 (9.6 to NE) [37]	46.6 (34.9 to NE) [37]
TP53 mutation status									
Mutation	6	6 (100)	6 (100)	0	0	0	NR (5.4 to NE) [6]	NR (6.4 to NE) [6]	NR (19.9 to NE) [6]
Wild-type	30	30 (100)	21 (70)	9 (30)	0	0	46.7 (8.3 to NE) [30]	47.6 (9.2 to NE) [30]	NR (37.5 to NE) [30]
MCL morphology									
Classical	40	37 (93)	26 (65)	11 (28)	1 (3)	2 (5)	24.8 (8.2 to 46.7) [37]	18.2 (7.8 to 47.6) [40]	47.6 (24.0 to NE) [40]
Pleomorphic	4	4 (100)	3 (75)	1 (25)	0	0	NR (1.6 to NE) [4]	NR (2.6 to NE) [4]	NR (12.6 to NE) [4]
Blastoid	17	14 (82)	9 (53)	5 (29)	2 (12)	1 (6)	13.5 (2.0 to NE) [14]	14.5 (3.0 to 48.0) [17]	22.9 (5.5 to NE) [17]
Prior BTKi									
Ibrutinib	52	48 (92)	35 (67)	13 (25)	2 (4)	2 (4)	28.2 (10.4 to 46.7) [48]	25.8 (9.6 to 47.6) [52]	46.4 (22.9 to NE) [52]
Acalabrutinib	10	8 (80)	5 (50)	3 (30)	1 (10)	1 (10)	5.0 (1.6 to NE) [8]	5.6 (0.9 to NE) [10]	NR (4.8 to NE) [10]
Both	6	6 (100)	6 (100)	0	0	0	NR (NE to NE) [6]	NR (NE to NE) [6]	NR (NE to NE) [6]
POD24 status									
With POD24	33	31 (94)	22 (67)	9 (27)	1 (3)	1 (3)	17.1 (5.4 to 47.1) [31]	14.5 (6.4 to 47.6) [33]	36.1 (13.7 to NE) [33]
Without POD24	35	31 (89)	24 (69)	7 (20)	2 (6)	2 (6)	45.6 (14.4 to NE) [31]	29.3 (14.5 to NE) [35]	NR (25.3 to NE) [35]
MRD status at month 6									
Positive	4	3 (75)	2 (50)	1 (25)	0	1 (25)	6.1 (5.4 to NE) [3]	7.1 (0.9 to NE) [4]	27.0 (13.5 to NE) [4]
Negative	15	15 (100)	14 (93)	1 (7)	0	0	NR (10.4 to NE) [15]	NR (11.3 to NE) [15]	NR (46.4 to NE) [15]

Tabla 2. Actividad de Tecartus® en términos de eficacia y persistencia de la respuesta, a través de los diferentes grupos de riesgo.

OORR, overall responses, CR complete responses, PR partial responses, SD stable disease, PD progressive disease, mDR median duration of response, mOS median overall survival, mPFS median

progression free survival, BTKi, Bruton tyrosine kinase inhibitor; MCL, mantle cell lymphoma; MRD, minimal residual disease; NA, not available; PI, proliferation index; POD24, progression of disease, 24 months after initial diagnosis; TP53, tumor protein p53 gene.

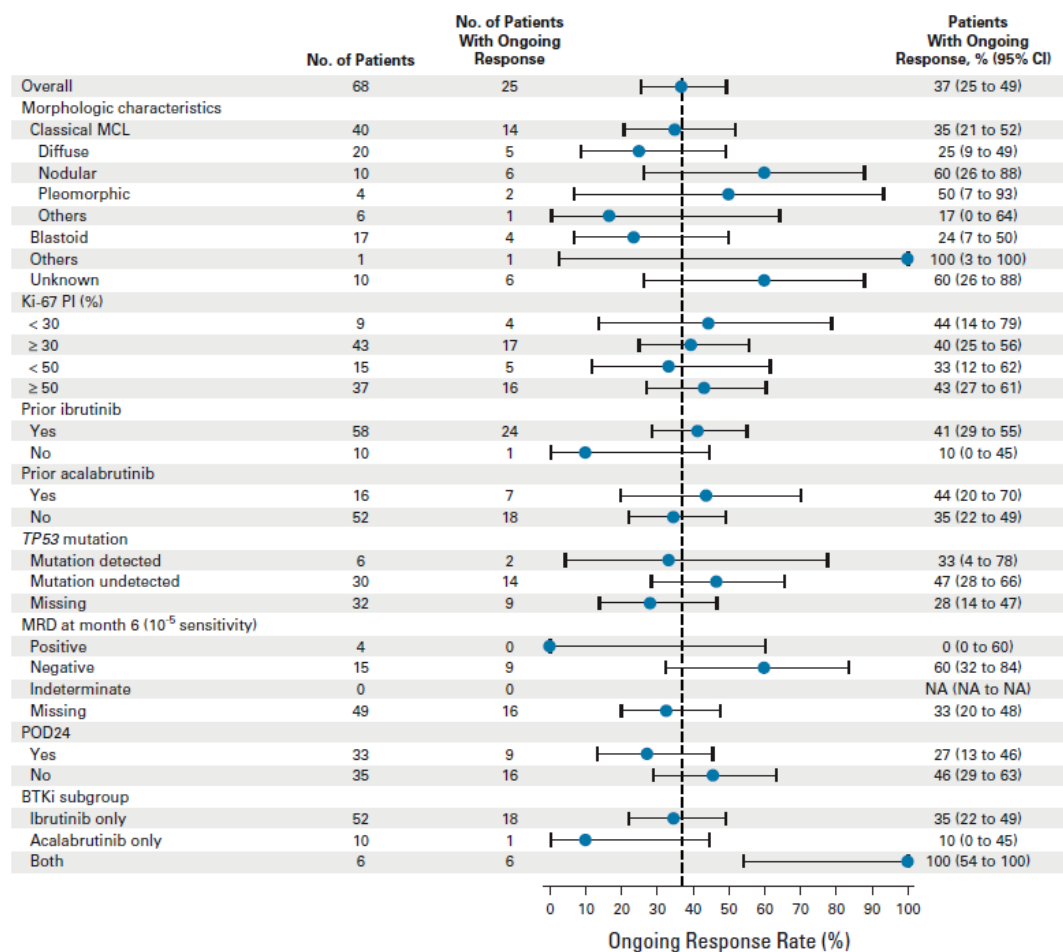


Figura 5. Actividad de Tecartus® en términos de persistencia de la respuesta, a través de los diferentes grupos de riesgo.

BTKi, Bruton tyrosine kinase inhibitor; MCL, mantle cell lymphoma; MRD, minimal residual disease; NA, not available; PI, proliferation index; POD24, progression of disease, 24 months after initial diagnosis; TP53, tumor protein p53 gene.

Cuando se evalúa la utilidad de este tipo de terapias, indudablemente aportan mucha información los datos obtenidos sobre su funcionamiento en vida real. En este sentido, cabe destacar que se han publicado diversas series sobre la experiencia en vida real de pacientes tratados con brexucabtagene autoleucl provenientes de diferentes países que llevan tiempo utilizándolo. Hasta 6 estudios retrospectivos evalúan su perfil de seguridad y eficacia en práctica real, mostrando resultados superponibles con los datos publicados en el ensayo pivotal ZUMA-2, teniendo en cuenta además, que en general el perfil de pacientes tratados presenta una enfermedad más agresiva y una situación clínica más frágil que los pacientes incluidos en el ensayo clínico (46–50).

Es también importante tener en consideración los diversos estudios publicados que han evaluado el coste-efectividad de la utilización de esta terapia en LCM. Teniendo en cuenta la supervivencia global estimada y la calidad de vida que este tratamiento ofrece respecto a los estándares previos de tratamiento para esta población de pacientes, todos estos estudios publicados hasta la fecha, tanto en Canadá, como en Estados Unidos y Reino Unido encuentran coste-efectivo a brexucabtagene autoleucel como tratamiento para el LCM r/r (51–53).

Finalmente, y en línea con todo lo anteriormente expuesto en este informe, diversas guías de manejo clínico provenientes de diferentes sociedades científicas (NCCN 2022 (54), EBMT 2022 (55), DGHO 2021, BJH 2022 (56), GELTAMO 2022 (57)) consideran que brexucabtagene autoleucel es la alternativa eficaz preferente en población de pacientes con LCM r/r después de haber recibido un iBTK, incluyendo aquellos pacientes con factores biológicos de alto riesgo.

7. Discusión

El LCM r/r es una entidad agresiva e incurable en la mayoría de los casos. Independientemente de la estrategia de tratamiento inicial que escojamos, antes o después todos los enfermos terminarán recayendo. El posicionamiento de los iBTK en primera recaída es cada vez más claro, al tratarse de una estrategia oral, con perfil de toxicidad manejable, y que ofrece dos años de mediana de supervivencia en esta posición. Este posicionamiento es especialmente claro en los pacientes que experimentan una recaída precoz, durante los primeros 24 meses desde la terapia de inducción.

La situación de recaída/refractoriedad tras iBTK, es un escenario especialmente complicado, e indudablemente una necesidad no cubierta. El trasplante alogénico es una estrategia de terapia celular consolidada a lo largo de los años, con indudable evidencia de control de la enfermedad a largo plazo, pero con una muy elevada toxicidad que conlleva la muerte relacionada con el procedimiento en aproximadamente un tercio de los pacientes. En este sentido, se trata de una terapia disponible para un grupo muy reducido y seleccionado de pacientes, que deben ser jóvenes, con pocas o ninguna comorbilidad y se suma a esto la necesidad de tener una enfermedad controlada en su mínima expresión, condición no fácil de obtener en la población de la que estamos hablando.

La terapia CAR-T en LCM ha demostrado en pacientes con enfermedad activa y en la mayoría de los casos progresiva (teniendo en cuenta que no se permitía una terapia puente diferente a esteroides o iBTK ya previamente utilizados en todos estos pacientes), una eficacia nunca antes vista para este grupo de pacientes, no solo evidenciando una alta tasa de respuestas globales y completas sino también una mediana de duración de las mismas superior a los dos años, y una mSG que supera los tres años y medio. Su perfil de toxicidad, si bien necesita de una formación y conocimiento para su adecuado manejo, es aceptable y su mortalidad tóxica baja. Por este motivo, esta terapia constituye sin duda la mejor estrategia para el LCM r/r expuestos previamente a iBTK, por delante del alo-trasplante.

8. Conclusiones y posicionamiento de la SEHH

- Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®), es un tratamiento muy eficaz en términos de tasa respuestas, SLP, SG y DR en pacientes con LCM r/r que han estado expuestos previamente a iBTK.
- Los resultados obtenidos con brexucabtagene autoleucel mejoran significativamente los resultados obtenidos previamente en esta población de pacientes con las terapias actualmente disponibles.
- El perfil de seguridad es aceptable, aunque se requiere experiencia en el manejo de los efectos secundarios específicos tales como el SLC e ICANs, con una mortalidad tóxica muy baja.
- En opinión del SEHH, brexucabtagene autoleucel constituye un nuevo estándar de tratamiento para los pacientes con LCM r/r que hayan recibido al menos dos líneas de tratamiento previo incluyendo un iBTK. En este sentido, y basados en todos los datos detallados y analizados en el presente informe de posicionamiento, desde la SEHH consideramos una prioridad garantizar el acceso y disponibilidad de brexucabtagene autoleucel dentro de nuestro Sistema Nacional de Salud.

Referencias

1. Bastos-Oreiro M, Muntañola A, Panizo C, Gonzalez-Barca E, de Villambrosia SG, Córdoba R, et al. RELINF: prospective epidemiological registry of lymphoid neoplasms in Spain. A project from the GELTAMO group. *Ann Hematol.* abril de 2020;99(4):799-808.
2. EPAR Tecartus®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. Silkenstedt E, Linton K, Dreyling M. Mantle cell lymphoma - advances in molecular biology, prognostication, and treatment approaches. *Br J Haematol.* octubre de 2021;195(2):162-73.
4. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester FB, Fayad LE, Rodriguez MA, Pro B, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer.* 1 de febrero de 2003;97(3):586-91.
5. Ferrer A, Bosch F, Villamor N, Rozman M, Graus F, Gutiérrez G, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol.* enero de 2008;19(1):135-41.
6. Smith A et al, Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network *Br J Cancer* . 2015 Apr 28;112(9):1575-84
7. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 15 de enero de 2008;111(2):558-65.
8. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Lodenkemper C, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol.* 20 de abril de 2016;34(12):1386-94.
9. Jain P, Wang M. Blastoid Mantle Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* octubre de 2020;34(5):941-56.
10. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood.* 26 de octubre de 2017;130(17):1903-10.
11. Martin P, Chadburn A, Christos P, Weil K, Furman RR, Ruan J, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 10 de marzo de 2009;27(8):1209-13.
12. Abrisqueta P, Scott DW, Slack GW, Steidl C, Mottok A, Gascoyne RD, et al. Observation as the initial management strategy in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol.* 1 de octubre de 2017;28(10):2489-95.
13. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet.* 6 de agosto de 2016;388(10044):565-75.
14. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 28 de septiembre de 2017;377(13):1250-60.
15. Robak T, Jin J, Pylypenko H, Verhoef G, Siritanaratkul N, Drach J, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* noviembre de 2018;19(11):1449-58.
16. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 6 de abril de 2013;381(9873):1203-10.
17. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, Quaglia FM, Tisi MC, Morello L, et al. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia.* marzo de 2021;35(3):787-95.

18. Czuczman MS, Goy A, Lamonica D, Graf DA, Munteanu MC, van der Jagt RH. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. *Ann Hematol.* diciembre de 2015;94(12):2025-32.
19. Visco C, Finotto S, Zambello R, Paolini R, Menin A, Zanotti R, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol.* 10 de abril de 2013;31(11):1442-9.
20. Visco C, Chiappella A, Nassi L, Patti C, Ferrero S, Barbero D, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol.* enero de 2017;4(1):e15-23.
21. Obrador-Hevia A, Serra-Sitjar M, Rodríguez J, Belayachi L, Bento L, García-Recio M, et al. Efficacy of the GemOx-R regimen leads to the identification of Oxaliplatin as a highly effective drug against Mantle Cell Lymphoma. *Br J Haematol.* septiembre de 2016;174(6):899-910.
22. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 20 de octubre de 2006;24(30):4867-74.
23. Goy A, Sinha R, Williams ME, Kalayoglu Besisik S, Drach J, Ramchandren R, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol.* 10 de octubre de 2013;31(29):3688-95.
24. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 10 de agosto de 2009;27(23):3822-9.
25. Jerkeman M, Eskelund CW, Hutchings M, Rätty R, Wader KF, Laurell A, et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* marzo de 2018;5(3):e109-16.
26. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, Follows G, Cross M, Fox CP, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica.* febrero de 2019;104(2):e68-71.
27. Phillips T, Dickinson M, Morschhauser F, Bachy E, Crump M, Trněný M, et al. Glofitamab Step-up Dosing Induces High Response Rates in Patients (pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL), Most of Whom Had Failed Prior Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Therapy. *Blood.* 5 de noviembre de 2021;138(Supplement 1):130.
28. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 8 de agosto de 2013;369(6):507-16.
29. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 20 de febrero de 2016;387(10020):770-8.
30. Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica.* mayo de 2019;104(5):e211-4.
31. Le Gouill S, Morschhauser F, Chiron D, Bouabdallah K, Cartron G, Casasnovas O, et al. Ibrutinib, obinutuzumab, and venetoclax in relapsed and untreated patients with mantle cell lymphoma: a phase 1/2 trial. *Blood.* 18 de febrero de 2021;137(7):877-87.
32. Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, Smith SD, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 17 de febrero de 2018;391(10121):659-67.
33. Song Y, Zhou K, Zou D, Zhou J, Hu J, Yang H, et al. Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma with Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. *Clin Cancer Res.* 15 de agosto de 2020;26(16):4216-24.
34. Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE, Fowler NH, Seymour JF, Hagemester FB, et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. *Ann Oncol.* junio de 2015;26(6):1175-9.

35. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, Ruan J, Goy A, Wagner-Johnston N, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood*. 24 de marzo de 2016;127(12):1559-63.
36. Wang M, Schuster SJ, Phillips T, Lossos IS, Goy A, Rule S, et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). *J Hematol Oncol*. 2 de noviembre de 2017;10(1):171.
37. Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, Ahn KW, Oak E, Kanate AS, et al. Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma-a «real world» study. *Hematol Oncol*. diciembre de 2017;35(4):528-35.
38. McCulloch R, Visco C, Eyre TA, Frewin R, Phillips N, Tucker DL, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol*. mayo de 2020;189(4):684-8.
39. Le Gouill S, Kröger N, Dhedin N, Nagler A, Bouabdallah K, Yakoub-Agha I, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. *Ann Oncol*. octubre de 2012;23(10):2695-703.
40. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Peggs KS, Chevallier P, Sierra J, et al. Long-term outcome analysis of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant*. mayo de 2018;53(5):617-24.
41. Sandoval-Sus JD, Faramand R, Chavez J, Puri S, Parra P, Sokol L, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation is potentially curative in mantle cell lymphoma: results from a single institution study. *Leuk Lymphoma*. febrero de 2019;60(2):309-16.
42. Gutierrez A, Bento L, Novelli S, Martin A, Gutierrez G, Queralt Salas M, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma; Insights into Its Potential Role in the Era of New Immunotherapeutic and Targeted Therapies: The GETH/GELTAMO Experience. *Cancers (Basel)*. 27 de mayo de 2022;14(11):2673.
43. Dreger P, Michallet M, Bosman P, Dietrich S, Sobh M, Boumendil A, et al. Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties. *Bone Marrow Transplant*. enero de 2019;54(1):44-52.
44. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2 de abril de 2020;382(14):1331-42.
45. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol*. 4 de junio de 2022;JCO2102370.
46. Locke F, Hu ZH, Gerson J, Frank MJ, Budde LE, Wang M, et al. P1454: REAL-WORLD OUTCOMES OF BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL (BREXU-CEL) FOR THE TREATMENT OF RELAPSED OR REFRACTORY (R/R) MANTLE CELL LYMPHOMA (MCL) IN THE UNITED STATES (US). *Hemasphere*. 23 de junio de 2022;6(Suppl):1336-7.
47. Jain P, Wang Y, Locke FL, Munoz J, Beitinjaneh A, Frank MJ, et al. Brexucabtagene autoleucel for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Real-world experience from the United States lymphoma CAR T consortium. *JCO*. junio de 2022;40(16_suppl):e19583-e19583.
48. Romancik JT, Goyal S, Gerson JN, Ballard HJ, Sawalha Y, Bond DA, et al. Analysis of Outcomes and Predictors of Response in Patients with Relapsed Mantle Cell Lymphoma Treated with Brexucabtagene Autoleucel. *Blood*. 5 de noviembre de 2021;138(Supplement 1):1756.
49. Herbaux C, Bret C, Di Blasi R, Bachy E, Beauvais D, Gat E, et al. Kte-X19 in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma, a «Real-Life» Study from the Descar-T Registry and Lysa Group. *Blood*. 5 de noviembre de 2021;138(Supplement 1):743.
50. Iacoboni G, Rejeski K, Villacampa G, van Doesum JA, Chiappella A, Bonifazi F, et al. Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 28 de junio de 2022;6(12):3606-10.

51. Petersohn S, Salles G, Wang M, Wu J, Wade SW, Simons CL, et al. Cost-effectiveness analysis of KTE-X19 CAR T therapy versus real-world standard of care in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma post BTKi in England. *J Med Econ.* diciembre de 2022;25(1):730-40.
52. Simons CL, Malone D, Wang M, Maglinte GA, Inocencio T, Wade SW, et al. Cost-effectiveness for KTE-X19 CAR T therapy for adult patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in the United States. *J Med Econ.* diciembre de 2021;24(1):421-31.
53. Ball G, Lemieux C, Cameron D, Seftel MD. Cost-Effectiveness of Brexucabtagene Autoleucel versus Best Supportive Care for the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma following Treatment with a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Canada. *Curr Oncol.* 17 de marzo de 2022;29(3):2021-45.
54. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): B-Cell Lymphomas, Version 5.2022 July. Available at:https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf; July 2022
55. Munshi PN, Hamadani M, Kumar A, Dreger P, Friedberg JW, Dreyling M, et al. American Society of Transplantation and Cellular Therapy, Center of International Blood and Marrow Transplant Research, and European Society for Blood and Marrow Transplantation Clinical Practice Recommendations for Transplantation and Cellular Therapies in Mantle Cell Lymphoma. *Transplant Cell Ther.* septiembre de 2021;27(9):720-8.
56. O'Reilly MA, Sanderson R, Wilson W, Iyengar S, Lambert J, McCulloch R, et al. Addendum to British Society for Haematology Guideline for the management of mantle cell lymphoma, 2018 (Br. J. Haematol. 2018; 182: 46-62): Risk assessment of potential CAR T candidates receiving a covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor for relapsed/refractory disease. *Br J Haematol.* octubre de 2022;199(1):40-4.
57. Guía Clínica para el diagnóstico y tratamiento del linfoma de células del manto 2022. GELTAMO. Disponible en www.geltamo.com.