

## **Informe de Posición de la SEHH**

### **Tisagenlecleucel para pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractario después de 2 o más líneas de tratamiento sistémico**

#### **INTRODUCCIÓN**

##### **Perspectiva actual de supervivencia del linfoma folicular**

El linfoma folicular (LF) es el sexto cáncer más frecuente en Europa, constituyendo el 3% de todos los casos de cáncer. Si nos centramos en nuestro medio, este subtipo de linfoma supondría un 15% de todos los nuevos casos de diagnóstico de linfoma (1).

El pronóstico general de los pacientes con linfoma folicular ha mejorado notablemente en las últimas décadas. Se estiman supervivencias globales a 10 años del 80% para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, sigue siendo una enfermedad que cursa con recaídas (2). Además, en algunos pacientes (que suponen hasta un 19% del total de los pacientes tratados), éstas son precoces. La precocidad en la recaída es un marcador subrogado de supervivencia global y se le ha atribuido tal impacto que se conocen como “POD24” a aquellos pacientes que recaen en los primeros 24 meses tras el inicio de tratamiento con inmunoterapia (3, 4). De forma similar, la refractariedad a la primera línea de tratamiento (5, 6), se asocia a un pronóstico desfavorable. Estos enfermos tienen supervivencias acortadas y en ellos se ha observado una mayor incidencia de transformación a linfoma agresivo (7). Estos grupos de peor pronóstico serán los que primero se podrían beneficiar de la introducción de nuevos esquemas de tratamiento que, a la vista de los resultados más recientes, podrían cambiar el panorama de supervivencia incluso en estos grupos de enfermos (8).

La búsqueda de marcadores biológicos para reconocer a estos pacientes con supervivencias acortadas al diagnóstico sigue siendo un objetivo prioritario. La identificación precoz, incluso previa al tratamiento, podría seleccionar a los pacientes que no se beneficiarían de la inmunoterapia actual o que no lo harían de forma suficiente, permitiendo dirigir a estos pacientes a otro tipo de estrategias. Con el objetivo de búsqueda de pacientes refractarios o respondedores de corta duración a la inmunoterapia actual se han buscado índices pronósticos que añadan precisión a los ya conocidos FLIPI, FLIPI-2, PRIMA-IPI (9). Es el caso del índice FLEX (Follicular Lymphoma Evaluation Index) (10) basado en variables clínicas, o los

intentos de combinación de variables biológicas con variables clínicas, como el conocido m7-FLIPI (11) o versiones más simplificadas basadas en el estudio de 3 genes (12).

Con todo, identificar pacientes que vayan a recaer o sean refractarios al tratamiento estándar antes de iniciarlo sigue siendo un reto, y a ello debemos añadir el conocimiento cada vez más detallado que tenemos de las alteraciones genéticas o funcionales que sustentan la enfermedad en cada paciente. Las estrategias buscan poder llegar a equiparar la supervivencia de los pacientes con linfoma folicular, incluyendo aquellos que ocupan los grupos de pronóstico desfavorable, a la de la población general.

### **Situación actual de la inmunoterapia en el linfoma folicular**

En los últimos años, el conocimiento biológico del linfoma folicular ha permitido comprender que el sistema inmune y el microambiente tumoral juegan un papel clave en el desarrollo y mantenimiento de este cáncer (13). Debido a ello, las estrategias de inmunoterapia en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular están arrojando resultados muy prometedores, sumándose al avance que ya supuso la adición de anticuerpos monoclonales antiCD-20 a la quimioterapia (14).

Se han incorporado nuevos anticuerpos monoclonales que se dirigen a otros epítopos de la célula B (15). Se han ensayado conjugados de anticuerpo y fármaco que entregan una molécula citotóxica a las células tumorales limitando así la toxicidad sistémica de la misma (16). Existen también prometedores anticuerpos biespecíficos que acercan las células del sistema inmune a las tumorales (17-20). Se han probado eficazmente anticuerpos que inhiben las señales anti fagocíticas en el microambiente tumoral (21) y se continúan buscando agentes que interaccionen con otras vías de señalización del entorno del tumor (22). Se han sumado fármacos con acción inmunomoduladora que se combinan con conocidas y novedosas estrategias de inmunoterapia (23-24) y finalmente, hemos visto llegar también la terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (células CAR-T).

### **Células CAR-T autólogas en linfoma folicular**

Hasta este año, en la Unión Europea (UE) no existía ningún CAR-T autorizado para su uso en práctica clínica asistencial en pacientes con linfoma folicular. En Estados Unidos, sin embargo, la FDA ya había aprobado en marzo de 2021 el uso de axicabtagene ciloleucel como la primera terapia de células T con CAR para LF, basándose en los resultados del estudio pivotal ZUMA-5 (25). Este estudio pivotal se realizó en pacientes con linfoma no Hodgkin indolente entre los que había una cohorte mayoritaria de pacientes con linfoma folicular en recaída o refractarios tras dos líneas de tratamiento previas que incluyeran la inmunoquimioterapia. En el momento del análisis primario, 124 pacientes con LF habían recibido la infusión y 84 cumplían los criterios para el análisis de supervivencia, con una mediana de seguimiento de 18 meses. La tasa de respuesta general en la cohorte fue del 92% y la tasa de respuesta completa (RC) fue del 79 % para los pacientes con LF. La supervivencia libre de progresión (SLP o PFS) tras 18 meses fue del 69 % para la cohorte de LF y la supervivencia global (SG o OS) fue del 88% (22, 25). Respecto a la SLP, los pacientes POD24, obtuvieron peores resultados con respecto a los que no tenían antecedentes de progresión precoz (SLP de 55% vs 84% a los 18 meses).

Dado que este tipo de estudio no cuenta con brazo comparador, se intentaron contextualizar los resultados comparándolos de forma indirecta (en condiciones no experimentales) con los obtenidos en una cohorte de pacientes que cumplían los criterios de inclusión en el ZUMA-5 pero que por diversos motivos no se habían incluido en el ensayo; esta cohorte se denominó SCHOLAR-5 (26). Se describieron SLP a los 24 meses del 15% en los pacientes de la cohorte SCHOLAR-5 que dejaban atrás 3 líneas previas de tratamiento frente un 63% en la cohorte ZUMA-5 bajo las mismas condiciones; de igual modo, la SLP a 24 meses fue del 6% en pacientes en recaída o progresión tras 4 líneas de la cohorte SCHOLAR-5 vs 59% en los pacientes que progresaban tras 4 líneas en la cohorte ZUMA-5. Estas diferencias no pueden considerarse una comparación directa, pero sí dan una idea del beneficio que puede ofrecer el tratamiento con CAR-T frente a las líneas de rescate de las que disponíamos hasta hace 2 años.

Respecto a los efectos secundarios observados, la mayoría de las pacientes que recibieron el CAR-T presentaron un síndrome de liberación de citocinas de bajo grado, mientras que un 6% experimentó síndrome de liberación de citocinas de grado  $\geq 3$ . En el grupo de pacientes con LF fue reseñable la toxicidad neurológica, que apareció con una frecuencia del 56%, un porcentaje de casos graves del 15 % (grado  $\geq 3$ ), y una mediana de duración de 14 días (25).

#### **INDICACIÓN DE GENLEUCLEUCEL PARA PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA FOLICULAR EN RECAÍDA O REFRACTARIO DESPUÉS DE 2 O MÁS LÍNEAS DE TRATAMIENTO SISTÉMICO**

El 5 de mayo de 2022, la Comisión Europea (CE) aprobó la utilización de Kymriah (tisagenlecleucel) para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) en recaída o refractario (r/r) después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. La aprobación fue precedida de la opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), emitida en el mes de marzo de 2022, y aplicable a los 27 estados miembros de la Unión Europea, además de Islandia, Noruega y Liechtenstein (27).

Esta aprobación ha supuesto la tercera indicación de Kymriah y la convierte, además, en la primera terapia con células CAR-T autólogas aprobada en la UE para estos pacientes. Posteriormente, el 28 de mayo de 2022, la FDA concedía también la aprobación acelerada para tisagenlecleucel (tisa-cel) para esta misma indicación (28).

En este informe de posicionamiento revisaremos esta indicación que se ha basado en el estudio ELARA de Fase II global que mostró que el 86% de los pacientes que fueron tratados con Kymriah experimentaron algún grado de respuesta, con un 69% de respuestas completas, y demostrando durabilidad de esta, de forma que hasta el 87% de los pacientes que alcanzaron RC mantuvieron la respuesta nueve meses o más después de la respuesta inicial y con un perfil de toxicidad aceptable. A continuación, se detallan los datos del estudio ELARA (29).

## **ESTUDIO ELARA**

### **Metodología**

#### ***Diseño del estudio***

Se trata de un estudio multinacional y multicéntrico desarrollado en 30 centros de 12 países en Estados Unidos, Europa, Japón y Australia.

#### Criterios de inclusión

- Tener más de 18 años y un diagnóstico histológicamente confirmado de linfoma folicular grado 1, 2 o 3A. Asimismo debían de presentar una de las siguientes situaciones:
  - o Enfermedad refractaria a una segunda o subsiguientes líneas de tratamiento sistémico (que hubieran incluido un anticuerpo monoclonal anti-CD20 y un alquilante); o en recaída durante los 6 meses siguientes de haber recibido una segunda o posteriores líneas de tratamiento.
  - o Recaída durante el mantenimiento con anti-CD20 o durante los 6 meses siguientes de finalizarlo (también recibido tras 2 o más líneas de tratamiento inmunoterápico).
  - o Recaídas tras trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Tener enfermedad medible radiográficamente de al menos una lesión ganglionar de >20 mm de diámetro máximo y/o lesión extranodal de >10 mm en ambos ejes y ECOG de 0 o 1.
- No existir citopenias significativas, debiendo de presentar  $\geq 1000$  neutrófilos/mL,  $\geq 300$  linfocitos/mL (de los cuales debía haber  $> 150$  linfocitos T CD3+/mL),  $\geq 150.000$  plaquetas/mL y  $\geq 8$  gr/dl de hemoglobina.
- Respecto a bioquímica: tener niveles de creatinina  $\leq 1,5 \times$  límite superior de la normalidad (LSN) y un filtrado eGFR  $\geq 60$  mlmin<sup>-1</sup> 1,73m<sup>2</sup>. Las alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa debían de ser  $\leq 5 \times$  LSN y la bilirrubina total  $\leq 1,5 \times$  LSN (exceptuando pacientes con síndrome de Gilbert, que debían tener niveles de bilirrubina total  $\leq 3,0 \times$  LSN y bilirrubina directa  $\leq 1,5 \times$  LSN).

- Tener una adecuada función pulmonar y saturación de oxígeno >90% (medida con pulsioxímetro) en aire ambiente.
- Ser candidatos a la realización de una leucaféresis para obtener las células requeridas para la fabricación del CAR-T.

#### Criterios de exclusión

- Diagnóstico histológico: se excluyeron pacientes con transformación histológica y/o con histologías de LF grado 3B.
- Terapias previas y situación de la enfermedad: se rechazaron aquellos que hubieran recibido terapia previa anti-CD19; terapia génica previa; antecedentes de terapia con células T adoptivas; trasplante alogénico previo; enfermedad linfomatosa activa del sistema nervioso por malignidad; enfermedad autoinmune neurológica activa o trastornos inflamatorios (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barré, amiotrófica esclerosis lateral). Tampoco pudieron ser incluidos aquellos que hubieran recibido medicamentos en investigación en los últimos 30 días o cinco semividas (la que fuera más larga) antes de la selección para la inclusión.
- Causas infecciosas: fueron excluidos los pacientes con antecedentes o enfermedad activa por virus de la hepatitis B o C; los que tuvieran antecedentes de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o aquellos con una infección bacteriana, vírica o fúngica aguda potencialmente mortal no controlada.
- Comorbilidades cardíacas que fueron objeto de exclusión: se excluyeron los pacientes que tenían alteraciones en la repolarización cardíaca o anomalías cardíológicas que incluyeran infarto de miocardio, angina de pecho o implantación de bypass de arterias coronarias, dentro de los 6 meses anteriores a la infusión. También fueron criterios de exclusión la presencia de arritmia cardíaca clínicamente significativa; la disfunción ventricular que presentara una fracción de eyección del ventrículo izquierdo <45% (determinada por ecocardiografía, angiografía por resonancia magnética o tomografía computarizada); o la presencia de una insuficiencia cardíaca de clase funcional III o IV de la New York Heart Association (NYHA).
- Tumores previos: los pacientes con una neoplasia maligna previa o concurrente fueron excluidos con las siguientes excepciones: carcinoma de

células basales o de células escamosas tratado adecuadamente; carcinoma in situ del cuello uterino o mama, tratados curativamente y sin evidencia de recurrencia al menos  $\geq 3$  años antes del reclutamiento; o una neoplasia maligna primaria que se hubiera reseado por completo y se mantuviera en remisión completa durante  $\geq 3$  años respecto al momento de la inclusión.

- Población en edad fértil: se restringió el acceso a mujeres embarazadas o que estuvieran en periodo de lactancia, así como a aquellas en edad fértil que no se comprometieran a tomar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante  $\geq 12$  meses después de la infusión y hasta que las células CAR-T demostraran no estar presentes en sangre mediante 2 PCR cuantitativas (qPCR) consecutivas. Del mismo modo se excluyeron de la participación a los hombres sexualmente activos y aquellos que lo fueran debían comprometerse a utilizar métodos anticonceptivos de barrera durante  $\geq 12$  meses después de la infusión de tisagenlecleucel y hasta que las células CAR-T demostraran no estar presentes en sangre en 2 qPCR consecutivas. A los participantes masculinos no se les permitió donar esperma durante este período de tiempo.

- Otros: se excluyeron los pacientes que no toleraron los excipientes del producto celular de tisagenlecleucel.

#### Revisión centralizada

La confirmación histológica central del diagnóstico se realizó al ingreso al estudio, y sólo se incluyeron los pacientes con linfoma folicular grados 1, 2 y 3A.

La enfermedad voluminosa se definió como una masa tumoral ganglionar o extraganglionar de  $>7$  cm de diámetro o bien la afectación de tres o más sitios ganglionares que midieran cada uno  $>3$  cm de diámetro.

#### Aféresis, terapia puente y linfodepleción, fabricación e infusión

##### *Aféresis*

Tras haber dado el consentimiento informado por escrito, todos los pacientes se sometieron a leucaféresis. Una vez que el material criopreservado era recibido por el centro de manufactura y se confirmaba la elegibilidad del paciente, se completaba el reclutamiento.

### *Terapia puente*

Se permitió terapia puente hasta la infusión cuando fuera necesario, a juicio y selección del investigador. En tal caso, el estado de la enfermedad debía ser reevaluado antes de la infusión de tisagenlecleucel en todos los pacientes para establecer una nueva línea de base para efectuar las comparaciones posteriores.

Una semana antes de la infusión, todos los pacientes recibieron un ciclo de quimioterapia linfodepletor. Esta podía consistir en:

1. Fludarabina (25 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (250 mg/m<sup>2</sup>) diariamente durante 3 días.
2. Bendamustina (90 mg/m<sup>2</sup>) diariamente durante 2 días.

### *Fabricación*

El construto Tisagenlecleucel se fabricó en múltiples sitios en todo el mundo, entre ellos Morris Plains, Nueva Jersey, Estados Unidos; FBRI, Japón; Les Ulis, Francia; y Stein, Suiza.

La fabricación del tisagenlecleucel consiste en la modificación genética de las células T autólogas del paciente en un procedimiento *ex vivo*. Para ello se utiliza un vector lentiviral autoinactivador recombinante, de tercera generación y replicación defectuosa, que deriva de la modificación del genoma lentiviral del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH1). Este vector codifica un CAR contra el CD19 humano y su expresión se encuentra bajo el control del promotor del factor de elongación humano 1 $\alpha$  (EF-1 $\alpha$ ).

El CAR, también llamado CTL109, consta de varias partes (Ver Figura 1):

1. Un fragmento de anticuerpo de origen murino de cadena simple que reconoce las células CD19 (anti-CD19scFv o FMC63).
2. Una región bisagra CD8- $\alpha$  y una región transmembrana.
3. Un dominio intracelular coestimulador 4-1BB (CD137) que aumenta la expansión y la persistencia de tisagenlecleucel.
4. Un dominio de señalización CD3 $\zeta$  (zeta) que es crítico para iniciar la activación de la célula T y la actividad antitumoral.

Tras la unión a las células que expresan CD19, el CAR transmite una señal que favorece la expansión de las células T y la persistencia de tisagenlecleucel (30).

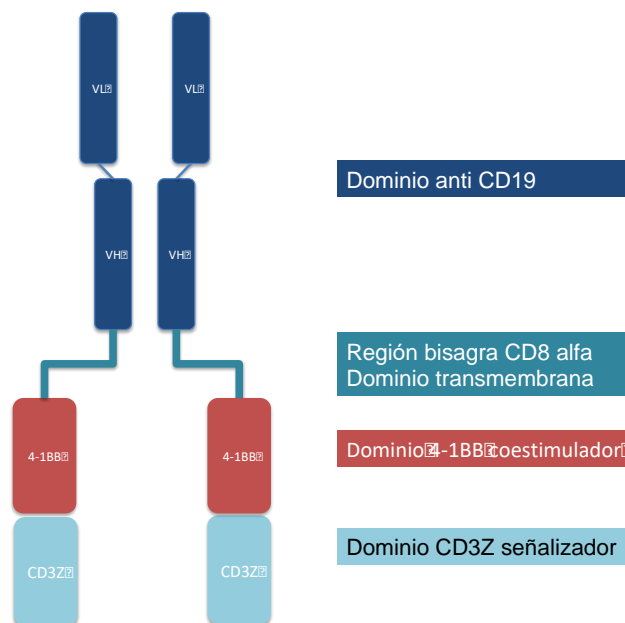


Figura 1. Estructura de tisagenlecleucel. Imagen adaptada de EMA 2018 (30)

### Infusión

Tisagenlecleucel se administró como una perfusión intravenosa única a la dosis especificada por el protocolo de  $0,6 \times 10^8$  a  $6 \times 10^8$  células T viables CAR+ el día 1. Podía administrarse en régimen de hospitalización o ambulatorio, de acuerdo con la política local y a discreción del investigador.

Después de la infusión se realizó una evaluación de primera respuesta 3 meses después de la infusión y luego cada 3 meses durante el primer año después de la infusión, y cada 6 meses durante el segundo año y hasta el final del estudio (mes 24). Se utilizaron para la evaluación los criterios de Lugano (31). La respuesta se definió como respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP), y la no respuesta se subdividió en enfermedad en progresión (PD) o enfermedad estable (SD). Cuando la respuesta no fue evaluable, así se registró.



### ***Endpoints o variables de estudio***

El *endpoint* primario, o variable principal del estudio, fue la tasa de respuestas completas (CRR) basada en la mejor respuesta determinada por un comité revisor independiente, que la evaluaron según la clasificación de Lugano (31).

Los endpoints secundarios, o variables de estudio secundarias, incluyeron la evaluación de tasa respuestas globales (ORR), duración de la respuesta (DOR), supervivencia libre de progresión (PFS o SLP), supervivencia global (OS o SG), así como los datos de seguridad y el análisis de la cinética celular para todos los pacientes infundidos.

Los efectos adversos (EA) se informaron y clasificaron según la terminología del *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) y del *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v.4.03).

El síndrome de liberación de citocinas (SLC o CRS) se calificó y graduó según la escala de Lee (32), y los eventos neurológicos (ICANS) se calificaron según el CTCAE v.4.03 y según el documento de consenso para la graduación del ICANS de la *American Society of Transplantation and Cellular Therapy*.

### ***Análisis estadístico***

La recogida de datos se realizó mediante Novartis *Rave Platform EDC*.

La hipótesis nula fue alcanzar una CRR del 15% o menos asumiendo una CRR subyacente del 30 % para tisagenlecleucel. El modelo estadístico se basó en un diseño secuencial de dos observaciones del grupo Lan-DeMets, seleccionando los límites o intervalos según el método de O'Brien-Fleming.

Con estas condiciones, para proporcionar un 90% de poder estadístico y un intervalo de confianza para un nivel de significación estadística acumulativo y unilateral del 0.025, se determinó un tamaño muestral de 90 pacientes.

El análisis principal se efectuó cuando 90 pacientes completaron 6 meses de seguimiento posterior a la infusión o bien discontinuaron tempranamente.

El set de análisis de eficacia (EAS) completo y el análisis de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron una infusión de tisagenlecleucel. El EAS incluyó a

todos los pacientes que recibieron la infusión y tenían enfermedad medible antes de la infusión según la revisión del IRC.

La cohorte por protocolo (PPS) consistió en un subconjunto de pacientes en el EAS que no presentó ninguna de las siguientes desviaciones del protocolo: diagnóstico de enfermedad distinta de LF al inicio del estudio; datos incompletos o perdidos sobre la enfermedad al inicio del estudio; infusión de menos células T viables CAR+ de la dosis mínima recomendada ( $0,6 \times 10^8$ ).

Todos los análisis de datos se realizaron utilizando el software SAS v.9.4. Las variables DOR, PFS y OS se estimaron utilizando el Método de Kaplan-Meier. La cinética celular se midió en sangre periférica de pacientes evaluables mediante qPCR.

## **Resultados**

### ***Pacientes incluidos***

#### Inclusión de pacientes y diagrama de flujo

Entre el 26 de noviembre de 2018 y 17 de enero de 2020, se seleccionaron para cribado un total de 119 pacientes. De ellos, 21 (17,6%) no completaron el screening y de estos 21, en 19 de ellos el motivo fue la ausencia de cumplimiento de alguno de los criterios de inclusión/exclusión.

El 29 de marzo de 2021, fecha límite del estudio, se habían inscrito 98 pacientes de los cuales 97 recibieron una infusión de tisagenlecleucel; un paciente salió del estudio antes de recibir la infusión debido al criterio del investigador basado en RC a la terapia puente antineoplásica antes de la infusión de tisagenlecleucel.

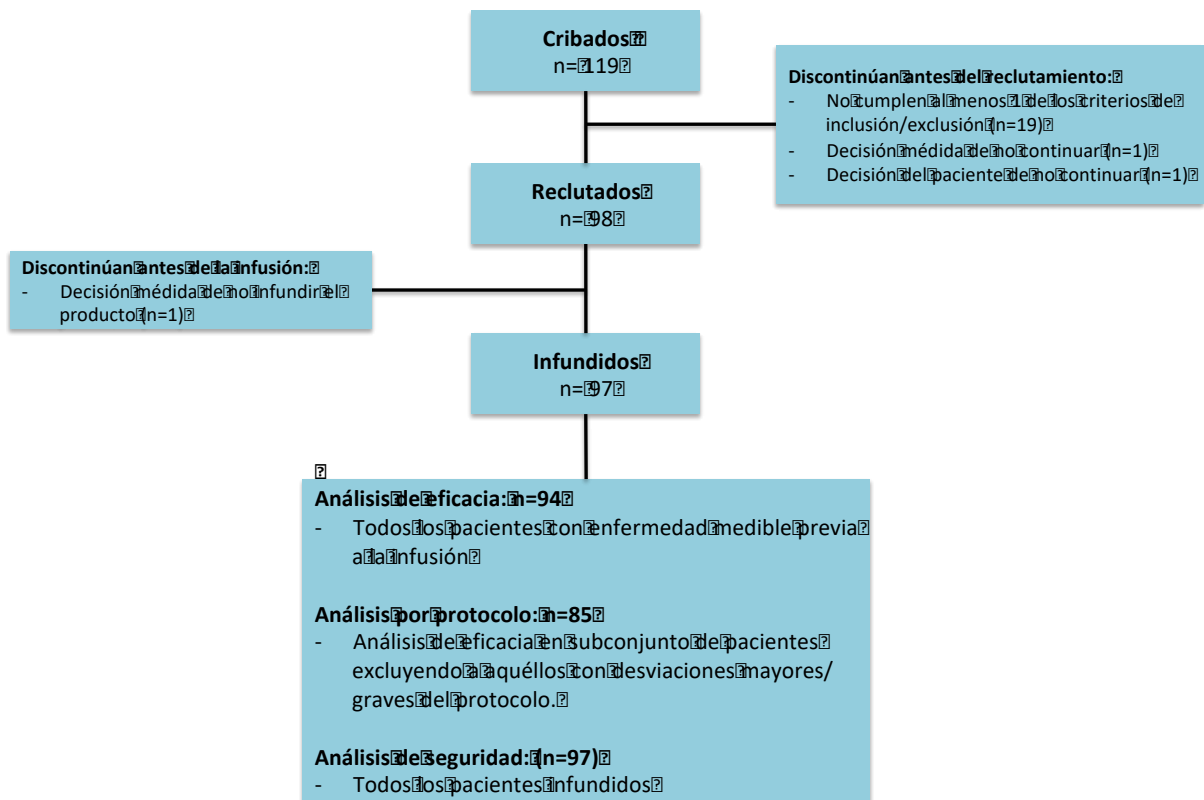


Figura 2. Diagrama CONSORT del estudio ELARA (29). Adaptado al castellano.

### Datos demográficos y características de los pacientes

Las características demográficas de los 97 pacientes infundidos se resumen en la Tabla 1. En cuanto a los datos de alto riesgo, se detectaron al ingreso al estudio:

- Un 63,9 % de los pacientes con enfermedad voluminosa
- Un 85,6 % con enfermedad en estadio III-IV
- Un 78,4% de pacientes refractarios al tratamiento anterior.

Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes y características de la enfermedad

Parámetro	Pacientes infundidos n=97
Mediana edad (años)	57 (49-64)
Hombres	64 (66%)
ECOG $\geq$ 1 previo a infusión	41 (43.3%)
Estadio III-IV	83 (85.6%)

Infiltración de médula ósea	37 (38.1%)
Enfermedad voluminosa	62 (63.9%)
FLIPI alto riesgo	58 (59.8%)
Mediana de líneas previas (rango)	4 (2-13)
> 4 líneas de tratamiento	27 (27.8%)
POD24 desde el primer tratamiento con anti-CD20	61 (62.9%)
<b>Líneas de tratamiento antineoplásico previas</b>	
Anti-CD20	97 (100%)
Alquilante	97 (100%)
Anti-CD20 + alquilante	97 (100%)
Inhibidores de PI3K	20 (20.6%)
Lenalidomida	21 (21.6%)
Lenalidomida + rituximab	16 (16.5%)
Refractarios a la última línea recibida	76 (78.4%)
Trasplante autólogo previo	35 (36.1%)
Recaída ≤ 12 meses del trasplante autólogo	15 (15.5%)
Refractarios a ≥ 2 líneas de tratamiento	69 (71.1%)

### Tratamiento puente

Cuarenta y cuatro pacientes (45%) recibieron terapia antineoplásica orientada a la estabilización o mantenimiento de la enfermedad, como puente hasta la infusión. Los agentes más utilizados (en ≥5 % de los pacientes) fueron rituximab (22 %), dexametasona (11 %), gemcitabina (10 %), oxaliplatino (7 %), prednisolona (7 %), etopósido (6%), ciclofosfamida (5%) y vincristina (5%). Un paciente recibió bendamustina y dos recibieron radioterapia en monoterapia.

## Dosis administrada

Tisagenlecleucel se administró de forma ambulatoria en el 18% de los pacientes y el resto lo recibieron en régimen hospitalario.

La mayoría de los pacientes (93/97, 95,9%) recibieron el intervalo de dosis especificado en el protocolo; cuatro lo recibieron a dosis inferior a la permitida en el protocolo (entre  $0.1 \times 10^8$  y  $0.46 \times 10^8$ ); otros dos recibieron un producto que no cumplía con los criterios de calidad aprobado por la FDA: uno debido a baja viabilidad celular y el otro a alto recuento celular, pero en ambos casos se administró una dosis dentro de la especificada en el protocolo. La mediana de células CAR-T infundidas fue de  $2,06 \times 10^8$  (rango intercuartílico [RIC o IQR],  $1,40-2,67 \times 10^8$ ). La mediana de tiempo hasta la infusión fue de 46 días (IQR, 38-57) y la mediana de seguimiento desde la infusión hasta la fecha límite fue de 16,59 meses (IQR, 13,8-20,21).

## **Eficacia**

Noventa y cuatro (96%) pacientes fueron evaluables para la eficacia, con una mediana seguimiento de 16,85 meses (RIC, 13.80-20.21).

El endpoint primario se alcanzó con una mediana seguimiento de 9,9 meses. En este punto, 52 pacientes habían alcanzado una RC con una CRR del 65,4 % [IC 99,5 %, 45,1-82,4],  $p < 0,0001$ ; por tanto, la hipótesis nula de CRR 15% o menos por el IRC fue rechazada.

En el análisis de eficacia (EAS) participaron 94 pacientes (Figura 2). La CRR fue 69,1% (65/94; IC del 95 %, 58,8-78,3) y la ORR fue del 86,2 % (81/94; IC 95 %, 77,5-92,4). Además, se observó una elevada concordancia (86%) entre la evaluación del IRC y las evaluaciones locales de respuesta. De 31 pacientes que habían logrado una respuesta parcial tras los primeros 3 meses, 15 terminaron alcanzando una respuesta completa, 11 de ellos en la reevaluación de los 6 meses. En la última evaluación antes del punto de corte, 65 pacientes (69,1 %) mantenían su respuesta.

En la cohorte de análisis por protocolo, la CRR fue del 72,9 % (62/85; IC del 95 %, 62,2-82,0) y la ORR fue 87,1 % (74/85; IC 95 %, 78,0-93,4). Dos de aquellos cuatro pacientes que recibieron una dosis más baja de tisagenlecleucel de la requerida en el protocolo respondieron; uno de esos dos pacientes logró una PR y después progresó (con una DOR de 70 días) mientras que el otro alcanzó CR y también progresó con una DOR de 476 días.

Respecto a los grupos de riesgo, los pacientes POD24 tenían una CRR significativamente más baja (59,0 %; IC 95 %, 45,7–71,4) que aquellos que no eran POD24 (87,9 %; IC 95 %, 71,8–96,6).

En el análisis de supervivencia, no se alcanzaron las medianas de DOR, SLP, SG y del tiempo hasta la siguiente línea de tratamiento. Entre los pacientes que alcanzaron RC, la DOR estimada tras 9 meses fue del 86,5 % (IC 95 %, 74,7–93,1) y la SLP estimada a los 12 meses fue del 85,5 % (IC 95 %, 74,0–92,2). La SLP a los 12 meses para la población general del estudio fue del 67 % (IC 95 %, 56–76)

### **Seguridad**

De 97 pacientes evaluables para la seguridad, el 99 % experimentó *algún tipo* de efecto adverso (EA) de cualquier grado a lo largo del seguimiento y el 78,4% fueron de grado 3 o superior, fundamentalmente neutropenia (42,3%). Respecto a los EA que se documentaron como *relacionados con el tratamiento*, el 78,4 % de los pacientes presentaron alguno, y un 46% fueron de grado 3 o superior. Dentro de las 8 semanas posteriores a la infusión, el 96,9 % tuvo al menos un AE.

Respecto a los pacientes que recibieron el CAR-T en régimen ambulatorio (n=17), dos tercios (65%) requirieron ingreso para manejo de efectos adversos, pero ninguno requirió ingreso en unidades de cuidados intensivos ni hubo muertes relacionadas con el tratamiento en este grupo.

### **Síndrome de liberación de citocinas**

El síndrome de liberación de citocinas (SLC) ocurrió en el 47 de los 97 (49%) pacientes incluidos. No hubo casos de grado 3 o superior según la escala de Lee. En el grupo de pacientes con enfermedad voluminosa, presumiblemente con mayor riesgo de desarrollarlo, el porcentaje de eventos se situó en un 57% de los 62 pacientes que cumplían esta condición.

Las medianas de tiempo desde la infusión hasta el inicio y desde el inicio hasta la resolución de CRS fueron de 4 días (IQR, 2-7 y 3–6 días, respectivamente).

Los cuidados y tratamientos que se aplicaron a los 47 pacientes con CRS se recogen en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Tratamiento del síndrome de liberación de citocinas.

Tratamiento	Sobre n=47 (%)
Tocilizumab	16 (34%)
- 1 dosis	- 8 (17%)
- 2 dosis	- 5 (10.6%)
- 3 dosis	- 3 (6.4%)
Esteroides	3 (6.4%)
Fluidos intravenosos y/o vasopresores para la hipotensión	19 (40.4%)
Oxigenoterapia	9 (19%)
Nutrición parenteral total	3 (6.4%)
Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos	4 (8.5%)

\* Porcentajes respecto a n=47 afectados por el CRS

### Trastornos hematológicos

Los trastornos hematológicos, (citopenias fundamentalmente así como hipogammaglobulinemia y otras alteraciones) se observaron en 75,3% y en el 69,1% fueron de grado 3 o superior. Todos ellos dentro de las 8 semanas posteriores a la infusión. Se resumen en la tabla 3.

**Tabla 3.** Trastornos hematológicos documentados en el ensayo.

Tipo de trastorno	Sobre n=97 (%)
Neutropenia febril grado $\geq 3$	10 (10%)
Linfopenia prolongada grado $\geq 3$	20 (20%)
Leucopenia prolongada grado $\geq 3$ a 12 meses	8 (7.7%)
Trombocitopenia prolongada	No estimable
Hipogammaglobulinemia basal	25 (25.8%)
Depleción prolongada de células B/agammaglobulinemia posterior a infusión	16 (16.5%)

Las inmunoglobulinas intravenosas profilácticas fueron administradas a 33 pacientes (34,0%). También se administraron a tres pacientes (3,1%) para el tratamiento de infecciones y a ocho pacientes (8,2%) por otras causas.

### Eventos neurológicos

El 37,1% de los pacientes tuvo algún tipo de efecto adverso neurológico:

- Cefalea
- Mareo
- Encefalopatía
- ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
- Parestesias
- Temblor
- Discinesias
- Disgeusia
- Migraña
- Neuropatía periférica sensitiva
- Síncope

El ICANS apareció en el 4,1% de los pacientes dentro de las 8 semanas posteriores a la infusión.

En función de su gravedad, tres pacientes desarrollaron eventos neurológicos de grado  $\geq 3$  (una cefalea, un ICANS y un síncope) y uno desarrolló un ICANS grado 4 en el día 10. En este paciente, el ICANS se relacionó con la infusión del fármaco junto con una posible encefalitis por HHV6. El paciente se recuperó completamente con tratamiento específico antiviral (ganciclovir) junto con esteroides.

### Infecciones

Se documentaron episodios infecciosos en el 18,6 % de los pacientes en las 8 semanas siguientes a la infusión. El 5,2 % fueron de grado  $\geq 3$ . La mayoría de los pacientes tenían niveles de células B por debajo del límite de cuantificación y en ellos la recuperación de las células B no se alcanzó con una mediana de seguimiento de 9 meses.



## Muertes

Siete pacientes murieron en el estudio, todos ellos >30 días después de la infusión:

- 5 por progresión del linfoma
- 1 por CRS
- 1 por desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración.

## Farmacocinética

Entre los 97 pacientes evaluables, la mediana del tiempo hasta la expansión máxima del CAR-T fue similar entre respondedores y no respondedores (9,92 días [RIC, 8,88–13,8]) frente a 13,0 días [RIC, 9,86–14,8]), respectivamente. La duración o persistencia del transgén fue de hasta 558 días en respondedores y de 366 días en no respondedores, respectivamente.

Se realizaron estudios de asociación entre la dosis administrada, la expansión máxima del CAR-T y su duración la eficacia, pero los análisis estadísticos no lograron demostrar asociaciones robustas debido a la gran variabilidad entre los pacientes, el escaso número de pacientes refractarios y la falta de seguimiento.

## **Interpretación y conclusiones**

Los datos presentados respaldan la eficacia de tisagenlecleucel en pacientes con LF r/r tras 2 o más líneas de tratamiento, teniendo en cuenta que la serie donde se obtuvieron estos resultados contenía un elevado grupo de pacientes refractarios a la línea previa y muchos con más de 4 líneas previas de tratamiento y masas tumorales voluminosas.

Respecto a la seguridad y a la luz de los resultados expuestos, el perfil de toxicidad no ha mostrado ser limitante en este grupo de pacientes. Junto al síndrome de liberación de citocinas, la toxicidad neurológica fue de las más vigiladas debido a los antecedentes observados en otros ensayos con CAR-T anti-CD19 en linfoma, donde la toxicidad neurológica sí se consideró considerable (25). En el ensayo ELARA se registró toxicidad neurológica en un 37% de enfermos, y se documentó el desarrollo de ICANS en 4 pacientes, con 1 sólo caso grado 4 en toda la cohorte que se recuperó. En todo caso, es importante observar los datos en vida real a este respecto, ya que en la

situación actual en la que disponemos de varias opciones terapéuticas novedosas con elevados niveles de eficacia (anticuerpos biespecíficos, conjugados, etcétera) una baja o nula toxicidad seleccionará posiblemente el fármaco a emplear.

Como beneficio adicional, en este ensayo pivotal los autores destacan la potencialidad del uso de este CAR-T en un régimen ambulatorio. Justifican esta posibilidad en que un tercio de los tratados ambulatoriamente pudieron completar todo el seguimiento tras la infusión sin necesidad de ingreso, y en que la toxicidad en este grupo no fue limitante, incluso en los que necesitaron hospitalizarse para controlar algunos efectos adversos. No obstante, la cohorte de pacientes en régimen ambulatorio no era muy numerosa (n=17) y estos datos deberán consolidarse con futuros estudios y basándose en las condiciones de la práctica clínica asistencial de rutina.

### **OTROS DATOS Y COMPARACIONES POSTERIORES**

Después de la publicación de los datos del ensayo, se realizó una comparación indirecta de los datos del estudio ELARA con una cohorte de pacientes de características clínicas similares tratados en vida real (LF r/r a 2 o más líneas de tratamiento) (34). Esta cohorte seleccionada de 187 pacientes se había publicado previamente bajo el nombre de ReCORD-LF (33).

Con las limitaciones de un estudio de estas características, se intentó contextualizar el potencial beneficio del CAR-T en estos pacientes. Tras ajuste para la comparación de las 2 cohortes, se seleccionaron finalmente 143 pacientes de la cohorte ReCORD-LF para comparar con los 97 pacientes evaluables para eficacia de la cohorte del ELARA (34).

Respecto a la CRR, se obtuvo una tasa más alta en la serie del CAR-T (69.1% vs 37.3%) así como en respuestas globales (85.8% vs 63.6%). La supervivencia libre de evento estimada mediante curvas de Kaplan-Meier (KM) fue del 70.5% a 12 meses para tisagenlecleucel frente 51.9% en la cohorte ReCORD-LF. Finalmente, la supervivencia global (estimada mediante curvas KM) a 12 meses fue del 96.6% en el grupo del CAR-T y 71.7% en la cohorte control.

### **CONCLUSIÓN Y POSICIONAMIENTO DE LA SEHH**

Por las razones y datos expuestos anteriormente, la SEHH considera que tisagenlecleucel es una opción terapéutica eficaz y segura en pacientes con linfoma folicular en recaída o refractarios tras 2 o más líneas de tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bastos-Oreiro M, Muntañola A, Panizo C, Gonzalez-Barca E, de Villambrosia SG, Córdoba R, López JLB, González-Sierra P, Terol MJ, Gutierrez A, Grande C, Ramirez MJ, Iserte L, Perez E, Navarro B, Gomez P, Salar A, Luzardo H, López A, Del Campo R, García-Belmonte D, Vida MJ, Infante M, Queizan-Hernandez JA, Novelli S, Moreno M, Penarrubia M, Gómez J, Domingo A, Donato E, Viguria MC, López F, Rodriguez MJ, Pardal E, Noriega V, Andreu R, Peñalver J, Martín A, Caballero D, López-Guillermo 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.
2. Hübel K, Ghielmini M, Ladetto M, Gopal AK. Controversies in the Treatment of Follicular Lymphoma. *Hemasphere*. 2020 Jan 10;4(1):e317. doi: 10.1097/HS9.0000000000000317. PMID: 32382707; PMCID: PMC7000465.
3. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, Hainsworth JD, Maurer MJ, Cerhan JR, Link BK, Zelenetz AD, Friedberg JW. 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 Aug 10;33(23):2516-22. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7534. Epub 2015 Jun 29. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2016 Apr 20;34(12):1430. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2016 Apr 20;34(12):1430. PMID: 26124482; PMCID: PMC4879714.
4. Magnano L, Alonso-Alvarez S, Alcoceba M, Rivas-Delgado A, Muntañola A, Nadeu F, Setoain X, Rodríguez S, Andrade-Campos M, Espinosa-Lara N, Rodríguez G, Sancho JM, Moreno M, Mercadal S, Carro I, Salar A, Garcia-Pallarols F, Arranz R, Cannata J, Terol MJ, Teruel AI, Jiménez-Ubieto A, Rodriguez A, González de Villambrosía S, Bello JL, López L, Novelli S, de Cabo E, Infante ME, Pardal E, Monsalvo S, González M, Martín A, Caballero MD, López-Guillermo A; Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). Life expectancy of follicular lymphoma patients in complete response at 30 months is similar to that of the Spanish general population. *Br J Haematol*. 2019 May;185(3):480-491. doi: 10.1111/bjh.15805. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30793290
5. Sorigue M, Mercadal S, Alonso S, Fernández-Álvarez R, García O, Moreno M, Pomares H, Alcoceba M, González-García E, Motlló C, González-Barca E, Martín A, Sureda A, Caballero D, Ribera JM, Sancho JM. Refractoriness to immunochemotherapy in follicular lymphoma: Predictive factors and outcome. *Hematol Oncol*. 2017 Dec;35(4):520-527. doi: 10.1002/hon.2378. Epub 2017 Feb 3. Erratum in: *Hematol Oncol*. 2019 Feb;37(1):114. PMID: 28156010.
6. Alonso-Álvarez S, Manni M, Montoto S, Sarkozy C, Morschhauser F, Wondergem MJ, Guarini A, Magnano L, Alcoceba M, Chamuleau M, Galimberti S, Gomes da Silva M, Holte H, Zucca E, Lockmer S, Aurer I, Marcheselli L, Stepanishyna Y, Caballero Barrigón MD, Salles G, Federico M. Primary refractory follicular lymphoma: a poor outcome entity with high risk of transformation to aggressive B cell lymphoma. *Eur J Cancer*. 2021 Nov;157:132-139. doi: 10.1016/j.ejca.2021.08.005. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34508995
7. Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, Ghesquieres H, Nicolas E, Thompson CA, Traverse-Glehen A, Feldman AL, Allmer C, Slager SL, Ansell SM, Habermann TM, Bachy E, Cerhan JR, Salles G. Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. *J Clin Oncol*. 2019 Jan 10;37(2):144-152. doi: 10.1200/JCO.18.00400. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30481079; PMCID: PMC6366812.

8. Mozas P, Sorigué M, López-Guillermo A. Follicular lymphoma: an update on diagnosis, prognosis, and management. *Med Clin (Barc)*. 2021 Nov 12;157(9):440-448. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2021.03.041. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34210513
9. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D, Coiffier B, Conde-Garcia E, Doyen C, Federico M, Fisher RI, Garcia-Conde JF, Guglielmi C, Hagenbeek A, Haïoun C, LeBlanc M, Lister AT, Lopez-Guillermo A, McLaughlin P, Milpied N, Morel P, Mounier N, Proctor SJ, Rohatiner A, Smith P, Soubeyran P, Tilly H, Vitolo U, Zinzani PL, Zucca E, Montserrat E. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004 Sep 1;104(5):1258-65. doi: 10.1182/blood-2003-12-4434. Epub 2004 May 4. PMID: 15126323
10. Mir F, Mattiello F, Grigg A, Herold M, Hiddemann W, Marcus R, Seymour JF, Bolen CR, Knapp A, Nielsen T, Casulo C. Follicular Lymphoma Evaluation Index (FLEX): A new clinical prognostic model that is superior to existing risk scores for predicting progression-free survival and early treatment failure after frontline immunochemotherapy. *Am J Hematol*. 2020 Dec;95(12):1503-1510. doi: 10.1002/ajh.25973. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32815559; PMCID: PMC7756469
11. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, Hoster E, Staiger AM, Szczepanowski M, Pott C, Kopp N, Murakami M, Horn H, Leich E, Moccia AA, Mottok A, Sunkavalli A, Van Hummelen P, Ducar M, Ennishi D, Shulha HP, Hother C, Connors JM, Sehn LH, Dreyling M, Neuberg D, Möller P, Feller AC, Hansmann ML, Stein H, Rosenwald A, Ott G, Klapper W, Unterhalt M, Hiddemann W, Gascoyne RD, Weinstock DM, Weigert O. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(9):1111-1122. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00169-2. Epub 2015 Aug 6. PMID: 26256760.
12. Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM, Szczepanowski M, Horn H, Dreyling MH, Rosenwald A, Ott G, Klapper W, Zelenetz AD, Barr PM, Friedberg JW, Ansell S, Sehn LH, Connors JM, Gascoyne RD, Hiddemann W, Unterhalt M, Weinstock DM, Weigert O. Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first line immunochemotherapy. *Blood*. 2016 Aug 25;128(8):1112-20. doi: 10.1182/blood-2016-05-717355. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27418643; PMCID: PMC5457130.
13. Watanabe T. The Tumor Microenvironment in Follicular Lymphoma: Its Pro-Malignancy Role with Therapeutic Potential. *Int J Mol Sci*. 2021 May 19;22(10):5352. doi: 10.3390/ijms22105352. PMID: 34069564; PMCID: PMC8160856.
14. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Feugier P, Bouabdallah R, Catalano JV, Brice P, Caballero D, Haioun C, Pedersen LM, Delmer A, Simpson D, Leppa S, Soubeyran P, Hagenbeek A, Casasnovas O, Intragumtornchai T, Fermé C, da Silva MG, Sebban C, Lister A, Estell JA, Milone G, Sonet A, Mendila M, Coiffier B, Tilly H. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):42-51. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7. Epub 2010 Dec 20. Erratum in: *Lancet*. 2011 Apr 2;377(9772):1154. PMID: 21176949.
15. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, et al. Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM study: Influence of chemotherapy on efficacy and safety. *J Clin Oncol*. 2018;36(23):2395-2404
16. Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol*. 2019;6(5):e254-265
17. Assouline SE, Kim WS, Sehn LH, et al. Mosunetuzumab shows promising efficacy in patients with multiply relapsed follicular lymphoma: updated clinical experience from a phase I dose-escalation trial. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):42-44. 93.

18. Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, et al. Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting T-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-cell lymphoma: a phase I trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(18):1959-1970.
19. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory Bcell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *Lancet*. 2021;6736(21):1-13. 95.
20. Bannerji R, Allan JN, Arnason JE, et al. Odronexamab (REGN1979), a human CD20 x CD3 bispecific antibody, induces durable, complete responses in patients with Recent developments for patients with R/R FL haematologica | 2022; 107(1)
21. Advani R, Bartlett NL, Smith SM, et al. The first-in-class anti-CD47 antibody HU5F9-G4 + rituximab induces durable responses in relapsed/refractory DLBCL and indolent lymphoma: interim phase 1B/2 results. *Hematol Oncol*. 2019;37(S2):89-90
22. Qualls D, Salles G. Prospects in the management of patients with follicular lymphoma beyond first-line therapy. *Haematologica* 2022;107(1):19-34; <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278717>.
23. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;379(10):934-947, Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, 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(14):1188- 1199
24. Ghosh N, Salles GA, Lossos IS, et al. Obinutuzumab (G)-atezolizumab (atezo)-lenalidomide (len) for the treatment of relapsed/refractory (R/R) follicular lymphoma (FL): final analysis of a phase Ib/II trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(15\_suppl):7511
25. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, Munshi PN, Casulo C, Maloney DG, de Vos S, Reshef R, Leslie LA, Yakoub-Agha I, Oluwole OO, Fung HCH, Rosenblatt J, Rossi JM, Goyal L, Plaks V, Yang Y, Vezan R, Avanzi MP, Neelapu SS. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicenter, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):91-103. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34895487
26. Ghione P, Palomba ML, Patel AR, Bobillo S, Deighton K, Jacobson CA, Nahas M, Hatswell AJ, Jung AS, Kanters S, Snider JT, Neelapu SS, Ribeiro MT, Brookhart MA, Ghesquieres H, Radford J, Gribben JG. Comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cel) vs SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood*. 2022 Aug 25;140(8):851-860. doi: 10.1182/blood.2021014375. PMID: 35679476.
27. <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-chmp/2022-chmp/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-marzo-2022/#Kymriah>
28. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tisagenlecleucel-relapsed-or-refractory-follicular-lymphoma>
29. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, Ghosh M, Popplewell L, Chavez JC, Bachy E, Kato K, Harigae H, Kersten MJ, Andreadis C, Riedell PA, Ho PJ, Pérez-Simón JA, Chen AI, Nastoupil LJ, von Tresckow B, Ferreri AJM, Teshima T, Patten PEM, McQuirk JP, Petzer AL, Offner F, Viardot A, Zinzani PL, Malladi R, Zia A, Awasthi R, Masood A, Anak O, Schuster SJ, Thieblemont C. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*. 2022 Feb;28(2):325-332. doi: 10.1038/s41591-021-01622-0. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34921238
30. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf)

31. Cheson, B. D. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J. Clin. Oncol.* 32, 3059–3068 (2014).
32. Lee, D. W. et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 124, 188–195 (2014).
33. Salles G, Schuster SJ, Fischer L, Kuruvilla J, Patten PEM, von Tresckow B, Smith S, Ubieta AJ, Davis KL, Nagar S, Zhang J, Bollu V, Jousseau 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
34. Salles GA, Schuster SJ, Dreyling M, Fischer L, Kuruvilla J, Patten PE, von Tresckow B, Smith SM, Jiménez-Ubieta A, Davis KL, Anjos C, Chu J, Zhang J, Lobetti-Bodoni CL, Thieblemont C, Fowler NH, Dickinson M, Martínez-López J, Wang Y, Link BK. Efficacy comparison of tisagenlecleucel vs usual care in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood Adv.* 2022 Aug 16: blood advances. 2022008150. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008150. Epub ahead of print. PMID: 35973192.