

Edita



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia

Guía de recomendaciones

para la identificación y
derivación temprana de
pacientes con linfoma
no Hodgkin de células B
candidatos a terapias CAR-T

Con la colaboración de:



GILEAD



Kite



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia

- © del texto: Grupo de Trabajo CORE de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
- © de la edición 2024: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
- Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida de ninguna forma o por medio alguno sin la autorización por escrito de los titulares del copyright.
- ISBN: 978-84-09-63501-6

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo CORE

- **Mariana Bastos Oreiro.** Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Coordinadora del Subcomité de Linfomas Agresivos del Grupo Español de Linfoma y Trasplantes de Médula Ósea (GELTAMO).
- **Leyre Bento de Miguel.** Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. Secretaria de la Junta Directiva del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH-TC).
- **Armando López-Guillermo.** Hospital Clínic de Barcelona. Presidente del Comité Científico del GELTAMO.
- **Alejandro Martín García-Sancho.** Hospital Universitario de Salamanca. Vicepresidente de la Fundación GELTAMO.
- **María Victoria Mateos Manteca.** Hospital Universitario de Salamanca. Presidenta de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).
- **Víctor Noriega Concepción.** Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.
- **José Antonio Pérez Simón.** Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.
- **Juan Manuel Sancho Cía.** Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Instituto Catalán de Oncología, Barcelona. Coordinador del Subcomité de Linfomas Indolentes del GELTAMO.
- **Anna Sureda Balari.** Hospital Universitario Duran i Reynals. Instituto Catalán de Oncología, Barcelona.

Soporte editorial

- **Néboa Zozaya González.** Departamento de Health Affairs and Policy Research, Vivactis Weber.
- **Javier Villaseca Carmena.** Departamento de Health Affairs and Policy Research, Vivactis Weber.

Índice

01 Introducción	8
02 Metodología	9
03 Contexto y situación actual de las terapias CAR-T en el entorno español	11
3.1. Definición y manejo	11
3.2. Proceso de derivación de las terapias CAR-T	12
3.3. Una visión de la hematología sobre la situación actual de las terapias CAR-T en España.	18
04 Manejo por tipo de linfoma	25
4.1. Linfoma B de células grandes	25
4.2. Linfoma de células del manto	30
4.3. Linfoma folicular	34
Agradecimientos y colaboraciones	39
Referencias	40
Anexo	49

Abreviaturas

ABREVIATURA	DESCRIPCIÓN
BAG	Biopsia con aguja gruesa
CAR-T	Células T con receptor de antígeno quimérico, por sus siglas en inglés
CC. AA.	Comunidades autónomas
DGCBSNSF	Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
FDG	Fluorodesoxiglucosa
FISH	Hibridación <i>in situ</i> fluorescente
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
GELTAMO	Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea
GETH-TC	Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular
IBTK	Inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton, por sus siglas en inglés
IHC	Inmunohistoquímica
IPI	Índice de Pronóstico Internacional
LBAG	Linfoma de células B de alto grado
LBDCG	Linfoma B difuso de células grandes
LBPM	Linfoma B primario mediastínico
LCM	Linfoma de células del manto
LF	Linfoma folicular
LF3B	Linfoma folicular de grado 3B
LNH-B	Linfoma no Hodgkin de células B
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index
NGS	Next generation sequencing
NOS	Not otherwise specified
PET	Tomografía por emisión de positrones, por sus siglas en inglés
POD24	Progresión de la enfermedad antes de los 24 meses de la primera línea de tratamiento
R-CHOP	Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona
R-DHAP	Rituximab, dexametasona, citarabina y cisplatino
R-GDP	Rituximab, gemcitabina, dexametasona y cisplatino
R-ICE	Rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido
R-IPI	Índice de Pronóstico Internacional revisado
SEHH	Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
SLP	Supervivencia libre de progresión
SNS	Sistema Nacional de Salud
SUV	Índices de valor de captación normalizado, por sus siglas en inglés
TC	Tomografía computarizada
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VR-CAP	Rituximab, bortezomib, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona

01 Introducción

En los últimos años, la terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (*chimeric antigen receptor T cell* –CAR-T–) ha emergido como una innovadora y efectiva opción de tratamiento para pacientes con linfoma no Hodgkin de células B (LNH-B) en recaída o refractario al tratamiento, marcando un hito significativo en este campo de la oncohematología⁽¹⁾. Sin embargo, el manejo de estas terapias se asocia con diversos retos tanto clínicos como de gestión. El proceso implica a diversos agentes y exige seguir distintos procedimientos, con autorizaciones específicas por parte de las autoridades sanitarias^(2,3).

Para hacer frente a estas dificultades, el Ministerio de Sanidad publicó en el año 2018 el Plan de Abordaje de Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS)⁽⁴⁾, coincidiendo en el tiempo con la aprobación en España de los dos primeros CAR-T oncohematológicos⁽⁵⁾. En estos 5 años se han producido distintos avances, como un aumento en el número de centros cualificados para administrar CAR-T y la aprobación de terapias CAR-T en nuevas indicaciones, con el consiguiente aumento de pacientes potencialmente candidatos a estos tratamientos y la creciente necesidad de optimizar su identificación temprana.

La detección temprana de los pacientes candidatos a CAR-T, idealmente ante los primeros indicios de fracaso del tratamiento, puede aumentar la probabilidad de que estos sean tratados o derivados a un centro infusor. Sin embargo, este proceso de derivación se enfrenta a diferentes barreras, como el deterioro del paciente o la dificultad para determinar la idoneidad o el momento óptimo de la derivación por parte de los especialistas clínicos en linfoma^(6,7). Según un estudio realizado en 4 países europeos (Alemania, España, Francia e Italia), entre el 58 y el 83% de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) refractario o en recaída candidatos a CAR-T (población de pacientes con la indicación CAR-T aprobada por la European Medicines Agency –EMA–) no fueron tratados con una terapia CAR-T⁽⁸⁾. Entre las causas de esta falta de acceso al tratamiento se encuentran las comorbilidades, el estado clínico del paciente y el retraso que sufren los pacientes a lo largo del proceso de detección y derivación^(9,10).

Por lo tanto, nos encontramos en un buen momento para analizar la situación actual en España e intentar mejorar el proceso de identificación

y derivación de pacientes con LNH-B candidatos a CAR-T en el SNS, analizando posibles ámbitos de mejora que permitan afrontar el futuro de estas terapias con mayores posibilidades de éxito.

En este contexto nace el proyecto IDEaL (Identificación y Derivación Temprana de Pacientes con Linfoma Candidatos a Terapias CAR-T), con el objetivo principal de aportar un marco de recomendaciones de consenso que sirva de guía para mejorar el proceso de identificación y derivación de los pacientes con linfoma candidatos a CAR-T en España.

02 Metodología

El proyecto IDEaL ha sido desarrollado por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y sus grupos de trabajo GELTAMO (Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea) y GETH-TC (Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular), y se ha instrumentado a través del Grupo de Trabajo CORE, formado por 9 especialistas en hematología, quienes firman esta guía. Dicho comité participó en las distintas fases del proyecto, desde su conceptualización inicial hasta su desarrollo y la elaboración de las recomendaciones finales. El proyecto constó de las siguientes fases:

- Primero, se planteó el marco y el alcance más adecuados, acordando poner el foco en la identificación, la selección y la derivación de los pacientes, y no tanto en otras partes del proceso como la aféresis, el manejo de eventos adversos, la infusión o el seguimiento del paciente. Se decidió asimismo elaborar un documento conciso con algunas recomendaciones concretas a nivel general y otras específicas para cada tipo de LNH-B que contase con fármacos CAR-T en indicaciones aprobadas por la EMA.
- Después, se concretó el enfoque y el contenido de un cuestionario *online* dirigido a especialistas en hematología del SNS, con el objetivo de conocer la situación actual de las terapias CAR-T en España. El comité acordó el número y los nombres concretos de los centros y especialistas que invitar a participar en la cumplimentación del cuestionario.

Encuesta a especialistas en hematología del Sistema Nacional de Salud

El cuestionario *online* se envió a una muestra de 81 especialistas en hematología de hospitales de todas las comunidades autónomas (CC. AA.). El número inicial de especialistas que invitar en cada CC. AA., determinado en función de la población adulta de la región, se ajustó para recoger participantes de centros con realidades diversas y aumentar la representatividad de los centros derivadores.

El cuestionario constó de hasta 74 preguntas condicionadas, principalmente, a si los respondedores procedían o no de un centro cualificado por el Ministerio de Sanidad para administrar CAR-T. También se tuvo en cuenta el grado de experiencia con el tratamiento CAR-T de los centros cualificados y otras variables relevantes, como el volumen de pacientes atendidos, los trasplantes realizados o los ensayos clínicos en marcha.

El cuestionario se dividió en tres bloques diferenciados: uno con los datos demográficos de la persona encuestada y su centro de trabajo; otro con preguntas sobre el proceso general de las terapias CAR-T; y un tercer bloque con cuestiones específicas sobre 3 tipos de linfoma: el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), el linfoma de células del manto (LCM) y el linfoma folicular (LF).

El cuestionario se respondió de manera *online* y estuvo abierto del 31 de octubre al 17 de diciembre de 2023.

- A partir del análisis de las respuestas a la encuesta, el Comité Científico debatió los resultados obtenidos y realizó recomendaciones de mejora del proceso de identificación, selección y derivación de los pacientes con LNH-B candidatos a terapias CAR-T. Las recomendaciones se dividen en cuestiones generales y en cuestiones específicas para los 3 tipos de LNH-B con CAR-T aprobados a nivel europeo, como son el LBDCG, el linfoma de células del manto (LCM) y el linfoma folicular (LF).
- Finalmente, se elabora este documento de consenso, que fue revisado y validado por los miembros del comité.

03 Contexto y situación actual de las terapias CAR-T en el entorno español

3.1 Definición y manejo

La terapia CAR-T ha revolucionado el tratamiento de los pacientes con síndromes linfoproliferativos refractarios o en recaída después de inmunoterapia. Esta estrategia de tratamiento consiste en realizar una aféresis de linfocitos a los pacientes y modificarlos genéticamente para que reconozcan específicamente un antígeno tumoral⁽¹¹⁾.

El manejo de la terapia CAR-T es diferente al de los fármacos dirigidos a dianas terapéuticas, requiriendo un proceso asistencial que, en un contexto de hematología oncológica, tiene similitudes con la logística y/o los requerimientos del trasplante de progenitores hematopoyéticos⁽⁴⁾. El manejo de las CAR-T requiere un abordaje multidisciplinario^(4,12,13) y ciertas condiciones en términos de capacidad asistencial y recursos humanos y técnicos de los centros, que permitan garantizar la fiabilidad y la seguridad de su administración⁽¹⁴⁾.

De manera general, los centros infusores deben disponer de una unidad clínica estructurada con procedimientos específicos para hacerse cargo de los pacientes que desarrollen complicaciones y una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) cercana a la unidad clínica, con una colaboración bien establecida entre las dos unidades⁽¹⁵⁾. Las unidades clínicas encargadas del manejo de estas terapias son de carácter multidisciplinario y están formadas por los clínicos que intervienen en el proceso asistencial, así como por farmacia hospitalaria y enfermería⁽⁴⁾.

En España, el Plan de Abordaje de Terapias Avanzadas estableció un modelo organizativo basado en la designación de centros de referencia para la utilización de las terapias CAR-T en el SNS⁽⁴⁾. Estos centros debían cumplir una serie de criterios en base a los cuales, en el año 2019, se designaron 9 centros cualificados para el tratamiento del linfoma (7 oficiales, 1 adicional y 1 extraordinario), ampliándose hasta 25 centros (20 oficiales, 4 adicionales y 1 extraordinario) en el año 2022⁽¹⁶⁾.

Por otro lado, las características de las CAR-T afectan también a los requisitos que deben cumplir los pacientes candidatos para recibir este tipo de terapias. En España, esos requisitos han sido definidos en los diferentes protocolos farmacoclinicos para las 3 terapias aprobadas hasta ahora en el país en el ámbito del linfoma, basándose en los criterios de los distintos ensayos clínicos. Entre otros, los criterios de elegibilidad se refieren a las comorbilidades del paciente, mantener una función renal, hepática, pulmonar y cardíaca adecuadas, un estado general determinado por la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 1, el uso de determinados tratamientos previos y una adecuada reserva de médula ósea. Asimismo, los protocolos indican determinados criterios para la no utilización de CAR-T en pacientes con determinadas características clínicas^(5,17-19).

Si bien durante el proceso de identificación habitualmente se siguen los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos pivotaes, existe la posibilidad de que el debate generado en las unidades y/o comités multidisciplinaes sobre las terapias CAR-T pueda sustituir los criterios que sean ambiguos⁽²⁰⁾. En este sentido, el uso de CAR-T en la práctica clínica real ha generado evidencia en poblaciones de pacientes donde inicialmente no se disponía de datos, demostrando que estas terapias pueden administrarse con niveles de eficacia y seguridad similares al resto de los pacientes⁽²⁰⁾, por lo que la derivación de los pacientes se ha ampliado más allá de los criterios utilizados en los ensayos clínicos⁽²¹⁻²⁴⁾.

Respecto a los CAR-T aprobados hasta la fecha, la EMA ha autorizado la comercialización de 4 terapias, como son axicabtagén ciloleucl (axi-cel), brexucabtagén autoleucl (brexu-cel), lisocabtagén maraleucl (liso-cel) y tisagenlecleucl (tisa-cel), para las siguientes 6 indicaciones en el ámbito de los LNH-B: LBDCG, linfoma de células B de alto grado (LBAG), linfoma B primario mediastínico (LBPM), LCM, LF y LF de grado 3B (LF3B). Por otro lado, en España actualmente (abril de 2024) están financiadas algunas de estas indicaciones (**Tabla 1**).

3.2 Proceso de derivación de las terapias CAR-T

El Ministerio de Sanidad estableció un procedimiento para la utilización de las terapias CAR-T en todo el territorio nacional, basado en la valoración de cada paciente candidato a CAR-T por parte de las estructuras que corresponda en cada comunidad (servicios de farmacia hospitalaria,

Tabla 1. Detalle sobre las terapias CAR-T en linfoma aprobadas por la EMA y financiadas en España

Principio activo	Fecha de autorización de comercialización por la EMA	Indicaciones aprobadas por la EMA	Indicaciones financiadas en España por el SNS
Tisagenlecleucel	22/08/2018	LBDCG en R/R después de 2 o más líneas de tratamiento sistémico en adultos ⁽²⁵⁾	Sí ⁽²⁶⁾
		LF en R/R después de 2 o más líneas de tratamiento sistémico en adultos ⁽²⁵⁾	No ⁽²⁶⁾
Axicabtagén ciloleucel	23/08/2018	LBDCG y LBAG en recaída en los 12 meses siguientes a la finalización de la inmunoterapia de primera línea o que sean refractarios a ella ⁽²⁷⁾	Sí ⁽²⁶⁾
		LBDCG y LBPM en R/R después de 2 o más líneas de tratamiento sistémico ⁽²⁷⁾	Sí ⁽²⁶⁾
		LF en R/R después de 3 o más líneas de tratamiento sistémico ⁽²⁷⁾	Sí, en pacientes POD24 ⁽²⁶⁾
Brexucabtagén autoleucel	14/12/2020	LCM en R/R después de 2 o más líneas de tratamiento sistémico, incluido un iBTK ⁽²⁸⁾	Sí ⁽²⁶⁾
Lisocabtagén maraleucel	4/4/2022	LBDCG, LBAG, LBPM y LF3B en recaída en los 12 meses siguientes a la finalización de la inmunoterapia de primera línea o que sean refractarios a ella ⁽²⁹⁾	No ⁽²⁶⁾
		LBDCG, LBPM y LF3B en R/R después de 2 o más líneas de tratamiento sistémico ⁽²⁹⁾	No ⁽²⁶⁾

EMA: European Medicines Agency; iBTK: inhibidor de BTK; LBAG: linfoma de células B de alto grado; LBDCG: linfoma B difuso de células grandes; LBPM: linfoma B de células grandes primario mediastínico; LCM: linfoma de células del manto; LF: linfoma folicular; LF3B: linfoma folicular de grado 3B; POD24: progresión de la enfermedad antes de los 24 meses de la primera línea de tratamiento; R/R: refractario o en recaída; SNS: Sistema Nacional de Salud.

Fuente: elaboración propia a partir de la EMA y el Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA) (fuentes detalladas en la tabla).

comisiones de farmacia y terapéutica hospitalarias y/o autonómicas) y de un Grupo de Expertos a nivel nacional. Una versión simplificada del circuito asistencial para el manejo de las terapias CAR-T y las diferencias en el circuito entre los centros cualificados y no cualificados se puede visualizar en la **Figura 1**.

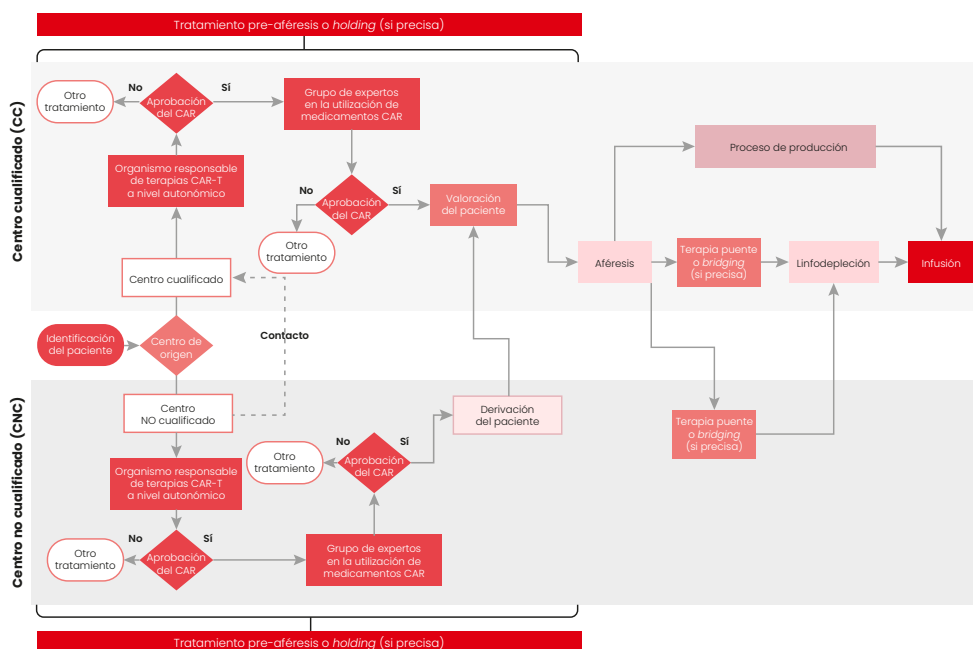


Figura 1. Circuito asistencial para el manejo de las terapias CAR-T en España.

Fuente: elaboración propia a partir de Ministerio de Sanidad [2019]^[30] y Mirones [2020]^[31]

El proceso de derivación comienza con la identificación del paciente candidato por parte del especialista o del servicio responsable del paciente. En el caso de hospitales cualificados para administrar CAR-T, el Comité Técnico Multidisciplinario de Terapias Avanzadas realiza una evaluación del paciente, confirmando si cumple las condiciones para ser tratado con una terapia CAR-T.

De manera general, una vez obtenida la aprobación del Comité Técnico, su caso es valorado por el organismo responsable de terapias CAR-T fijado en cada autonomía. Si recibe una valoración positiva, se remite una solicitud de valoración, junto con el informe clínico del paciente, a la Subdirección de Calidad y Medicamentos de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia (DGCBS-NSF) para que esta verifique que la solicitud está cumplimentada en todos sus campos y que el informe clínico contiene la información mínima establecida. En caso afirmativo, la DGCBSNSF remite la información aportada a varios expertos pertenecientes al Grupo de Expertos en la utilización de medicamentos CAR-T para que valore la información recibida y emita un dictamen sobre la aprobación o no de la terapia CAR-T en el paciente. Si el paciente es atendido en un hospital no cualificado para administrar terapias CAR-T, el proceso de derivación es similar, con la salvedad de que el centro de origen tiene que ponerse en contacto con el centro infusor, con la consecuente dilatación en el tiempo para el comienzo del tratamiento⁽³⁰⁻³³⁾.

La derivación de pacientes a los centros especializados en CAR-T es un proceso que requiere de una específica coordinación entre los distintos profesionales implicados. La distancia entre el centro derivador y el centro infusor puede requerir que el paciente tenga que viajar desde su lugar de residencia hasta el centro donde se le va a administrar el tratamiento. Asimismo, si el proceso de derivación no se lleva a cabo de manera eficiente, podría retrasar el acceso a la terapia CAR-T y tener un impacto negativo en los resultados de dicha terapia⁽³⁴⁾.

En un análisis sobre la práctica clínica real en el Reino Unido se mostró que la razón por la que no se pudo administrar la terapia CAR-T en el 53% de los pacientes fue la progresión de la enfermedad o la muerte del paciente debido a la demora de tiempo entre la propuesta inicial de derivación para CAR-T y la infusión de la terapia, lo que destaca la necesidad de una derivación adecuada y oportuna⁽³⁵⁾. Esta problemática también se ha puesto de manifiesto en los Países Bajos, donde un análisis con datos de la práctica clínica real ha mostrado que la progresión de la enfermedad fue la principal causa de la no infusión de la terapia CAR-T, afectando al 75% de los pacientes que no fueron infundidos⁽³⁶⁾.

El proceso de derivación varía entre países y regiones, aunque, de manera general, los pacientes son remitidos a un equipo multidisciplinario regional especializado en CAR-T, que, a su vez, puede estar

vinculado con comités nacionales para brindar apoyo clínico adicional y/o confirmar las condiciones de financiación de la terapia. Estos equipos especializados acreditan la elegibilidad del paciente de acuerdo con los criterios de elegibilidad de inclusión y exclusión, y las indicaciones del fabricante de la terapia. A partir de entonces, los centros CAR-T se encargan de evaluar al paciente directamente (con sus cuidadores) y proporcionar información detallada que les permita comprender los posibles beneficios, riesgos y complicaciones del tratamiento y dar su consentimiento informado⁽³⁷⁾.

Una vez que se aprueba el tratamiento con la terapia CAR-T, se programa una aféresis para la recogida de los linfocitos del paciente⁽³⁸⁾. En todo el proceso hasta la aféresis el paciente puede necesitar una terapia preaféresis (también denominada terapia *holding* o *holding therapy*), con el fin de mantener al paciente estable controlando los síntomas, previniendo los efectos de la masa tumoral y evitando la disfunción de órganos y el deterioro del estado funcional relacionado con el tumor⁽³⁹⁾. Una vez realizada la aféresis, los linfocitos del paciente son enviados a la planta de fabricación del CAR-T y, una vez fabricado, se envía de nuevo al centro para su infusión⁽³¹⁾. Durante este tiempo, para mantener estable al paciente, se le puede administrar una terapia prelinfodepleción (también denominada terapia puente o *bridging therapy*) entre la aféresis y la infusión de la terapia CAR-T.

Sobre las estrategias preaféresis y prelinfodepleción, no hay evidencia basada en estudios pivotaes acerca del régimen ideal que administrar⁽³⁹⁾ y la decisión debe individualizarse en cada paciente, teniendo en cuenta diversos factores, como la carga tumoral, el número y el tipo de líneas de tratamiento previas y el momento previsto para la infusión de células CAR-T respecto a la aféresis⁽⁴⁰⁾. Las terapias puente varían según los estudios e incluyen esteroides, quimioterapia, inmunoterapia, inmunomoduladores, radioterapia o modalidades combinadas⁽⁴¹⁾.

Una aproximación sobre las terapias que utilizar en aquellos pacientes que están esperando el tratamiento con CAR-T puede realizarse a partir de la evidencia mostrada en ensayos prospectivos en LBDCG. Estos estudios han demostrado que las inmunquimioterapias basadas en platino como R-DHAP (rituximab más dexametasona, dosis altas de citarabina y cisplatino), R-ICE (rituximab más ifosfamida, carboplatino y etopósido) y R-GDP (rituximab más gemcitabina, dexametasona y cisplatino) pueden inducir respuestas objetivas en el 30-50% de los pacientes si se administran como tratamiento de segunda línea a aquellos en los que la inducción

con rituximab más ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) no tuvo éxito. Aunque puede recurrirse a regímenes similares, el objetivo de la terapia puente es diferente al de la quimioterapia de rescate antes del autotrasplante, en el sentido de que se utiliza principalmente para aliviar los síntomas y minimizar la progresión de la enfermedad para mantener la elegibilidad para el tratamiento con células CAR-T⁽⁴²⁾.

Asimismo, se han descrito resultados similares con polatuzumab vedotina en combinación con rituximab con o sin bendamustina en pacientes en recaída o refractarios⁽³⁹⁾. En este sentido, tratamientos basados en polatuzumab han demostrado eficacia como terapia puente en la práctica clínica real^(43,44). La radioterapia puede servir también de terapia prelinfodepleción, especialmente en pacientes con enfermedad localizada o con síntomas compresivos⁽⁴⁵⁾. Al planificar la secuencia de tratamiento, deberá considerarse cuidadosamente el uso de otras terapias dirigidas al mismo antígeno que las células CAR-T (p. ej., anticuerpos monoclonales anti-CD19), ya que potencialmente podría producirse interferencia entre estos tratamientos y comprometer la eficacia del tratamiento con células CAR-T⁽³⁹⁾. Así pues, la identificación de mejores estrategias será importante para ampliar la elegibilidad y optimizar los resultados⁽⁴²⁾.

Con respecto a las terapias preaféresis, no existe evidencia sobre el beneficio de la utilización o no de terapias preaféresis. Por otro lado, sí que existe evidencia sobre una menor eficacia en la terapia CAR-T cuando se utiliza bendamustina en líneas anteriores a la terapia CAR-T. Concretamente, los pacientes tratados previamente con bendamustina presentan valores más bajos de linfocitos y plaquetas en el momento de la aféresis, los cuales se han asociado con peores resultados tras la terapia con CAR-T⁽⁴⁶⁾. Esta falta de eficacia puede deberse a la fabricación subóptima de células CAR-T y a la toxicidad inducida por la bendamustina, que se ha demostrado que deteriora la funcionalidad de las células T y causa una depleción linfocitaria prolongada que puede durar más de 2 años⁽⁴⁷⁾. Asimismo, también se ha reportado que el uso de la bendamustina puede afectar negativamente a la eficacia de la terapia CAR-T en LCM y LF⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾.

En los días previos a la infusión del CAR-T, se procede a la reevaluación del paciente, evaluándose la situación de su enfermedad y su estado clínico. Seguidamente, se procede a un esquema de tratamiento de quimioterapia linfodepletora, que facilite la expansión posterior del CAR-T^(31,32). Posteriormente, se procede a la infusión de la terapia CAR-T, manteniendo al paciente en estrecha vigilancia ante la aparición de posibles efectos adversos⁽³¹⁾.

3.3 Una visión de la hematología sobre la situación actual de las terapias CAR-T en España

A partir del análisis de la encuesta realizada a los especialistas en hematología del SNS, los expertos del Comité Científico destacaron las siguientes cuestiones (en el anexo puede obtenerse un mayor detalle sobre las preguntas planteadas y las respuestas obtenidas).

Conocimiento sobre las indicaciones aprobadas y financiadas. El 96% de los hematólogos encuestados indicaron que conocen todas las CAR-T aprobadas por la EMA para las indicaciones en linfoma, mientras que el 4% (todos ellos de centros no cualificados) indicó que conoce solo algunas de ellas (**Figura 2**).

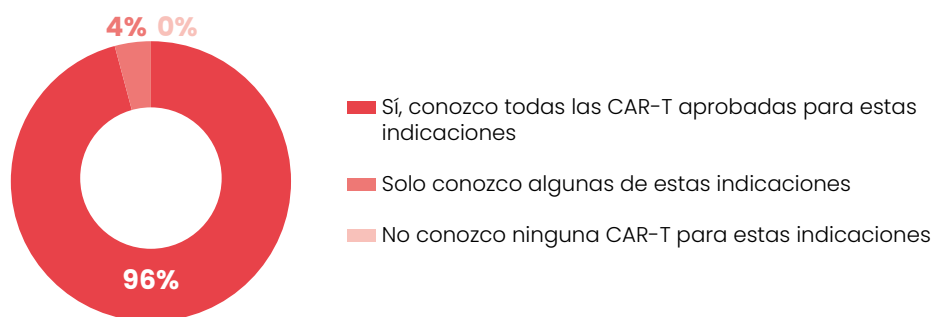


Figura 2. ¿Conoce usted las 5 patologías donde hay terapias CAR-T aprobadas por la European Medicines Agency en el ámbito del linfoma? (N = 72)

Respecto a las indicaciones financiadas en España, el 89% de los encuestados indicó que conocía todas las financiadas en España, mientras que el 11% manifestó que conocía algunas de ellas, pero no todas (**Figura 3A**). Teniendo en cuenta el centro de procedencia de los encuestados, el 96,2% de los expertos provenientes de centros cualificados indica que conoce todas las indicaciones financiadas, mientras que el 15,2% provenientes de centros no cualificados indican que conocen algunas de ellas (**Figura 3B**).

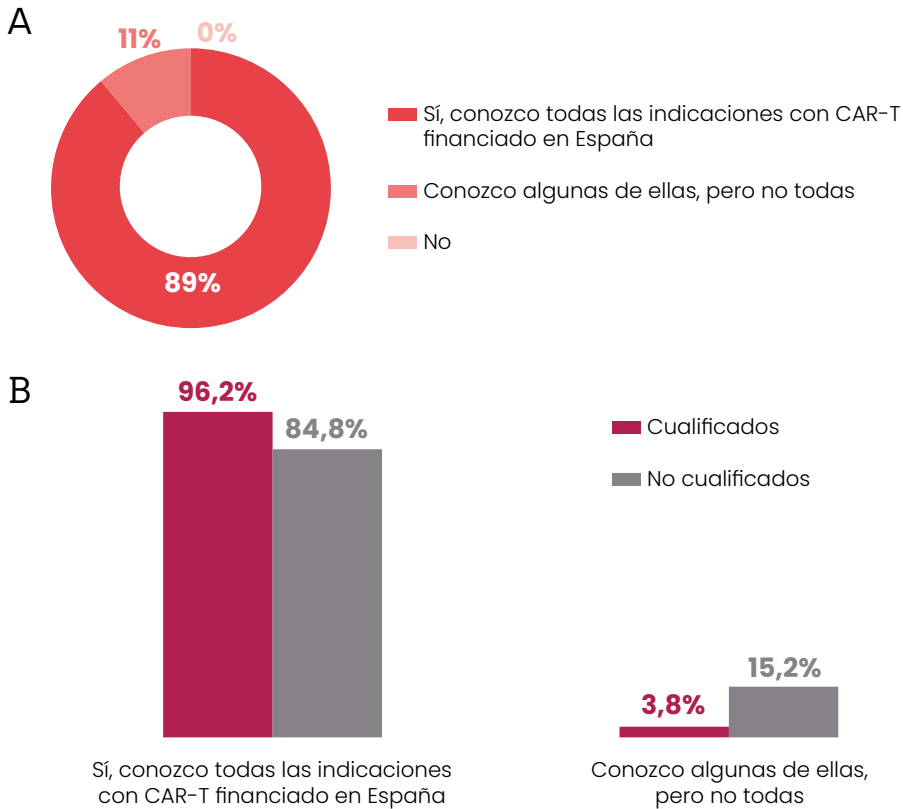


Figura 3. De las indicaciones mencionadas anteriormente, ¿conoce si hay alguna con CAR-T financiado en España? [N = 72]

En relación con el conocimiento sobre el funcionamiento del proceso de aprobación para el uso de terapias CAR-T, dos terceras partes (67%) de los encuestados indicaron que conocen plenamente el proceso, mientras que el 29% declaró que tenía algunas dudas.

Ninguno de los hematólogos declaró que desconociera por completo el proceso (**Figura 4**).

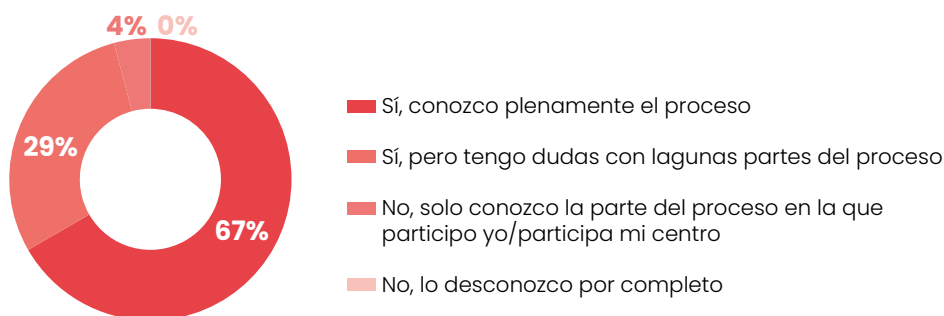


Figura 4. ¿Conoce usted cómo funciona el proceso de aprobación para el uso de terapias CAR-T? (N = 72)

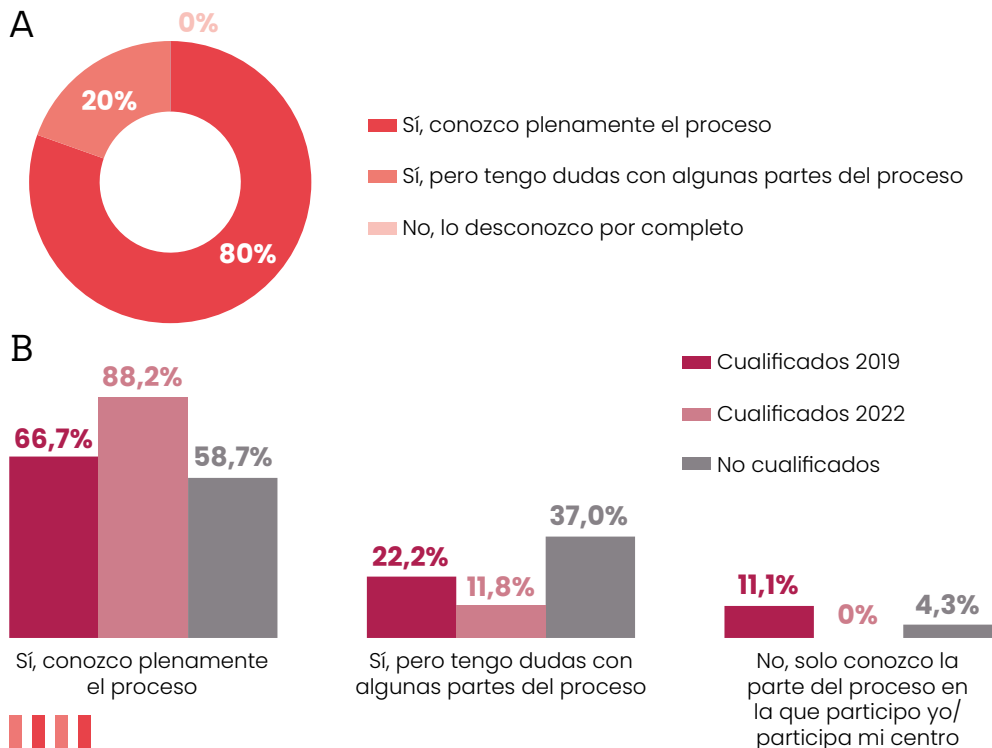


Figura 5. ¿Conoce usted el circuito de derivación de CAR-T en su comunidad autónoma? (N = 46; solo para centros no cualificados CAR-T)

En cuanto al conocimiento sobre el circuito de derivación de CAR-T en su comunidad autónoma, la mayoría de ellos (80%) afirmaron que conocían perfectamente el proceso, frente al 20% que indicó que lo conocía, pero tenía dudas sobre algunas partes del circuito. Según el subgrupo, destaca que el 37% de los expertos de centros no cualificados indican que tienen dudas con respecto a algunas partes del circuito (**Figura 5**).

Contacto con el centro cualificado. La mayoría de los hematólogos (58,7%) afirmaron que suelen contactar con el centro cualificado CAR-T cuando el paciente cumple con los criterios para recibir la terapia, seguido de un 31,1% que indicaba realizarlo antes de cumplir los criterios de la indicación, si el paciente es de alto riesgo. Por otro lado, un 20,0% expone que se pone en contacto en cada progresión-recaída del paciente para valorar si administrar CAR-T o derivar al paciente a un ensayo clínico (**Figura 6**).

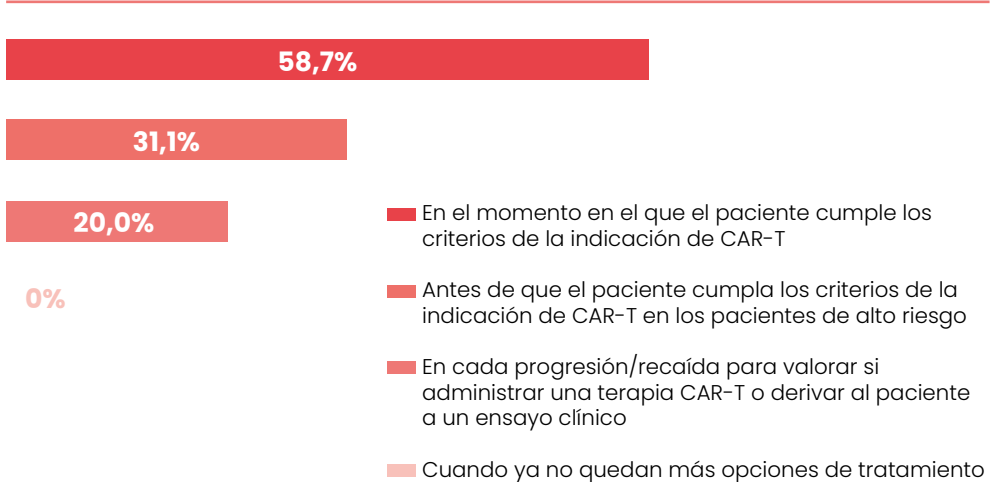
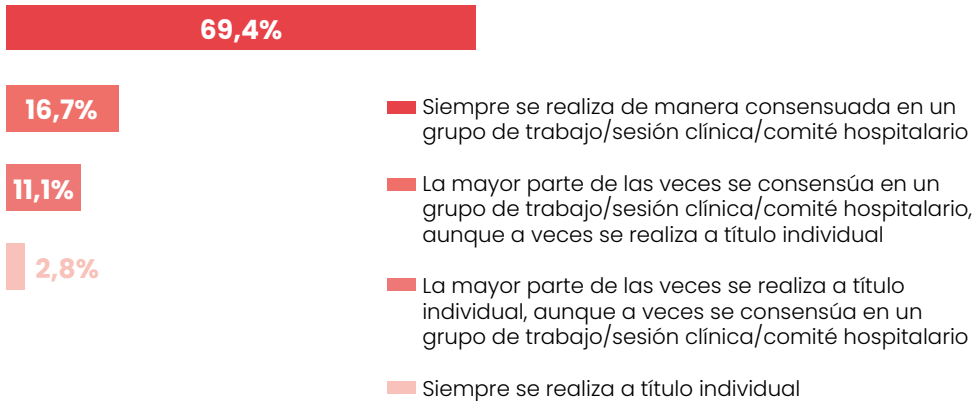


Figura 6. ¿En qué momento suele contactar con el centro cualificado para CAR-T? (N = 46; solo para centros no cualificados CAR-T)

Según las respuestas obtenidas, la selección del paciente candidato para recibir terapia CAR-T se lleva a cabo mayoritariamente de manera consensuada en un grupo de trabajo, sesión clínica o comité hospitala-

rio, según lo indicado por el 69,4% de los encuestados (quienes afirman que siempre se realiza de esta manera) y un 16,7% (que señalan que la mayor parte de las veces se decide así) (**Figura 7A**). En contraste, solo un 11,1% de los casos reporta que la selección generalmente se realiza de manera individual. En los centros cualificados en 2019, el 100% de los procesos de selección se llevan a cabo siempre de manera consensuada,

A



B

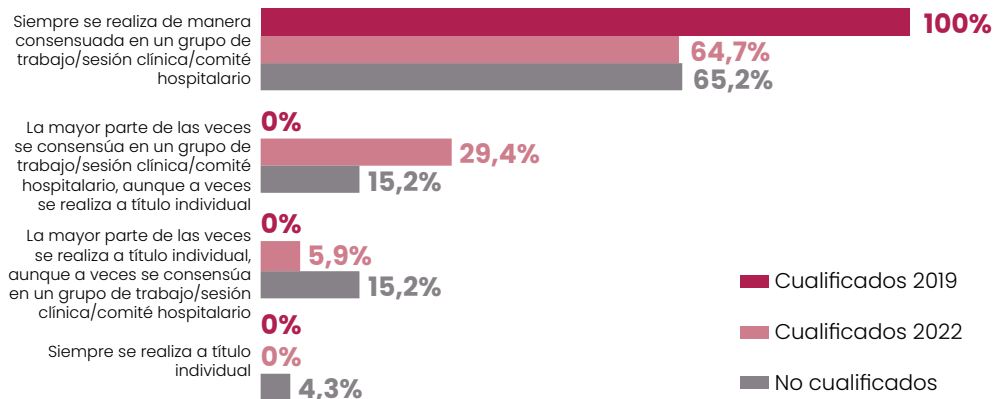


Figura 7. En su centro de trabajo, ¿la selección de pacientes para recibir CAR-T se realiza de manera consensuada [ya sea en una sesión clínica, grupo de trabajo o en un comité hospitalario] o se realiza a título individual? (N = 72)

a diferencia de los centros cualificados en 2022 y no cualificados, donde esta cifra se reduce al 65% (**Figura 7B**).

Personal de apoyo. El 87,0% de los encuestados afirma que no cuenta con personal de apoyo para las labores administrativas producidas por la derivación de pacientes CAR-T (**Figura 8A**). Por subgrupos, el 25% de los encuestados de centros que realizan trasplante cuentan con apoyo en labores administrativas, mientras que todos los especialistas de los centros que no realizan trasplante indican que no tienen apoyo para dichas labores (**Figura 8B**).

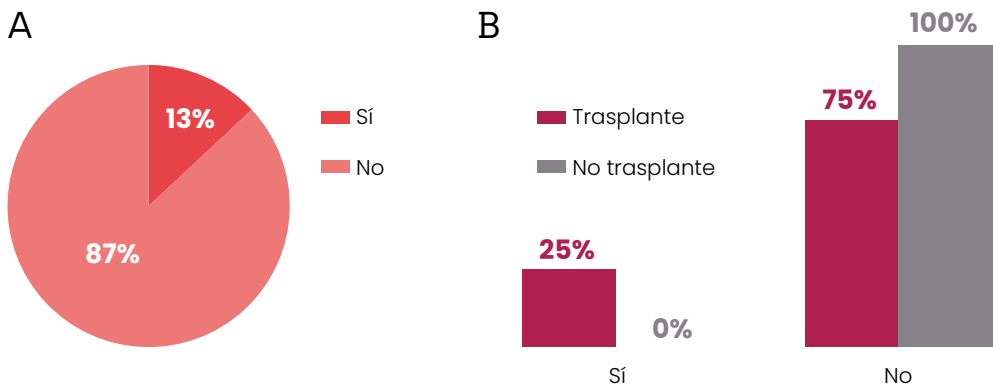


Figura 8. ¿Cuenta su hospital con personal de apoyo en labores administrativas producidas por la derivación de pacientes CAR-T? (N = 46; solo para centros no cualificados CAR-T)

Recomendaciones generales

- Es muy importante que los especialistas que tratan pacientes con linfoma no Hodgkin de células B (LNH-B) conozcan en detalle tanto el proceso de identificación/valoración de los pacientes en dichas terapias como las indicaciones aprobadas en Europa y financiadas por el sistema público español. La formación y/o información debería realizarse a nivel regional y de una forma continua en el tiempo.
- Debe mejorarse la información transmitida a los especialistas tanto sobre el proceso de aprobación para el uso de las terapias CAR-T como sobre el proceso de derivación de pacientes, para que sean más ágiles.
- La selección de pacientes con LNH-B candidatos a recibir terapias CAR-T debe realizarse de forma consensuada en una sesión clínica/grupo de trabajo/comité (a nivel hospitalario, regional o nacional) y no de manera individual.
- Se recomienda consultar con el centro infusor la utilización de terapias CAR-T en situaciones donde se tengan dudas acerca del cumplimiento de los criterios de selección por parte de los pacientes candidatos a CAR-T.
- Los centros que no cuenten con un comité de linfomas deberían valorar la posibilidad de realizar consultas con el centro de referencia CAR-T lo antes posible (es decir, antes de que el paciente cumpla todos los criterios de la indicación) para consensuar de forma temprana la secuencia de tratamiento del paciente, lo que es especialmente importante para pacientes de alto riesgo de recaída o refractarios al tratamiento y candidatos a CAR-T.
- Se recomienda que la utilización de terapias antes y después de la aféresis se consensúen entre el centro infusor y el centro derivador.
- En caso de dudas sobre el cumplimiento de los criterios marcados por el ministerio para la administración de CAR-T, se recomienda a los especialistas de los centros derivadores que se comuniquen con un centro infusor, para valorar individualmente el caso en función de la evidencia disponible.
- Para los pacientes que provengan de centros sin comités de linfoma, se recomienda que un hematopatólogo/radiólogo/especialista en medicina nuclear del centro infusor revise la biopsia y la tomografía por emisión de positrones (PET)/tomografía computarizada (TC) realizada, aunque dicha revisión no debe suponer un retraso en la derivación.
- Debe existir un adecuado soporte administrativo en los centros para los procedimientos de derivación.
- Se debe garantizar la equidad en el acceso a las terapias CAR-T entre centros y comunidades autónomas.
- Es relevante recordar a los especialistas en linfoma el potencial efecto negativo del uso de bendamustina antes de la terapia CAR-T en aquellos pacientes que puedan ser candidatos a ella.

04 Manejo por tipo de linfoma

4.1 Linfoma B de células grandes

Los linfomas B de células grandes abarcan una clase heterogénea de tumores caracterizados por células linfoides grandes del linaje de células B. Dentro de esta clase de tumores se encuentran el LBDCG, el LBAG y LBPM⁽⁵²⁾. De entre ellos, el LBDCG es el tipo más frecuente y representa entre el 25 y el 40% de los LNH^(53,54), siendo la forma más frecuente de este tipo de tumor en adultos⁽⁵⁵⁾. Para simplificar, las recomendaciones sobre el LBDCG de esta guía abarcarán a los otros dos tipos de linfomas B de células grandes. Asimismo, dado que la transformación de LF a LBDCG ocurre comúnmente⁽⁵⁶⁾, este apartado también recoge las recomendaciones para LF transformado.

Los pacientes con LBDCG presentan con mayor frecuencia una masa tumoral de rápido crecimiento en sitios único o múltiples, ganglionares o extraganglionares⁽⁵⁷⁾. Por otro lado, el mayor pico de incidencia se encuentra en personas en la década de los 60 años⁽⁵⁵⁾. Morfológicamente, el LBDCG se caracteriza por una infiltración difusa de células de tamaño mediano a grande, con nucléolos grandes y abundante citoplasma que alteran y borran la arquitectura subyacente del ganglio linfático afectado. Las células suelen expresar antígenos pan-células B, incluidos CD19, CD20, CD22, CD79a y CD45⁽⁵⁸⁾.

El diagnóstico del LBDCG requiere un estudio completo que puede incluir una combinación de criterios clínicos, evaluación morfológica, análisis inmunofenotípico, análisis citogenético (métodos convencionales e hibridación *in situ* fluorescente –FISH–) y pruebas de diagnóstico molecular para evaluar diversas mutaciones genéticas o alteraciones del número de copias morfológicas, fenotípicas y moleculares^(55,57). Idealmente, se realiza a partir de una biopsia por escisión de un ganglio linfático anormalmente agrandado y de apariencia sospechosa tras el examen clínico y las imágenes radiográficas o mediante una biopsia con aguja gruesa (BAG) si no es posible⁽⁵⁸⁾. La tomografía computarizada combinada con la tomografía por emisión de positrones (PET/TC) se debe utilizar para determinar las localizaciones de la enfermedad con el valor de captación estandarizado más alto y posiblemente la enfermedad más agresiva y para notificar el sitio preferido de la biopsia⁽⁵⁸⁾.

Diversos autores han hecho un esfuerzo para poder identificar a los pacientes de alto riesgo al diagnóstico que van a obtener pobres resultados con la terapia de primera línea. En este aspecto, los pacientes de alto riesgo se pueden definir como aquellos que cumplan algunos criterios, como tener un Índice de Pronóstico Internacional (IPI) ≥ 3 , presencia de reordenamientos de *MYC* y *BCL2* (linfoma de alto grado doble *hit*), o linfomas de alto grado no especificado (NOS, por sus siglas en inglés)⁽⁵⁹⁻⁶³⁾.

Entre un 30 y un 50% de los pacientes afectados por LBDCG son refractarios o recaen después del tratamiento con una primera línea basada en inmunoterapia R-CHOP^(8,64), el tratamiento de referencia en primera línea para la patología⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾, por lo que requerirán un tratamiento de segunda línea. Tradicionalmente, la segunda línea de tratamiento se compone de quimioterapia de rescate basada en platino seguida, en caso de pacientes que responden a dicha quimioterapia (quimiosensibles), de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH)^(64,67). No obstante, hasta un 50% de los pacientes no son candidatos a auto-TPH debido a comorbilidades preexistentes o edad avanzada, y solo aproximadamente la mitad de los pacientes aptos para trasplante responden a la quimioterapia de rescate y avanzan hacia el auto-TPH⁽²⁰⁾. En pacientes con enfermedad primariamente refractaria o con recaída temprana en primera línea, dos terapias CAR-T (axi-cel y liso-cel) han demostrado mejores resultados que el estándar de tratamiento basado en platino seguido de auto-TPH^(68,69). Estos resultados han llevado a la reciente aprobación de financiación de esta indicación para axi-cel en España⁽²⁶⁾.

Las dos terapias CAR-T financiadas para el LBDCG en tercera línea (axi-cel y tisa-cel) han demostrado potencial curativo. La evidencia con datos del mundo real muestra una tasa de respuesta completa del 51,0 y del 39,0%, y una mediana de supervivencia libre de progresión de 7,3 y 3,3 meses para axi-cel y tisa-cel, respectivamente⁽⁷⁰⁾.

El manejo de los pacientes con LBDCG candidatos a CAR-T en España viene fijado por el "protocolo farmacoclínico del uso de tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel en linfoma B difuso de células grandes en el SNS" y por el recientemente aprobado "Protocolo clínico del uso de axicabtagén ciloleucel en el tratamiento de pacientes con linfoma B difuso de células grandes y linfoma B de alto grado refractario o en recaída en los 12 meses después de haber completado inmunoterapia de primera línea en el SNS". En la fecha de elaboración de esta guía, los criterios que deben cumplir los pacientes candidatos para iniciar el tratamiento son los recogidos en la **Tabla 2**^(5,19).

Tabla 2. Criterios de selección de pacientes con linfoma difuso de células grandes (LBDCG) candidatos a CAR-T

Criterios de inclusión en segunda línea*

- Edad \geq 18 años
- Diagnóstico histológico confirmado de LBDCG o de linfoma de células B de alto grado (LBAG)
- Enfermedad refractaria o en recaída en los 12 meses después de haber completado inmunoterapia de primera línea
- Haber recibido un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (salvo que el tumor sea CD20 negativo) y un régimen de quimioterapia con antraciclinas
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1

Criterios de inclusión en tercera línea**

- Edad \geq 18 años (indicando la falta de evidencia en ensayos clínicos para pacientes mayores de 75 años)
- Diagnóstico histológico confirmado de LBDCG o linfoma folicular transformado a LBDCG o de linfoma B primario mediastínico (LBPM) para axicabtagén ciloleucel
- Confirmación de la presencia de enfermedad refractaria, mediante biopsia si:
 - La nueva biopsia confirma el diagnóstico de LBDCG o
 - La rebiopsia confirma el diagnóstico de linfoma folicular transformado a LBDCG
 - La rebiopsia confirma el diagnóstico de LBPM (axicabtagén ciloleucel)
- En el caso de que el procedimiento para realizar una nueva biopsia no sea seguro, se debe confirmar que haya una enfermedad progresiva en los sitios previamente documentados de enfermedad activa

* Solo para el tratamiento con axicabtagén ciloleucel; ** para el tratamiento con axicabtagén ciloleucel y tisagenlecleucel, salvo donde se especifica

Fuente: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (2019)⁽⁵⁾ y Ministerio de Sanidad (2024)⁽¹⁹⁾

Teniendo en cuenta estos criterios, estudios poblacionales en LBDCG muestran que la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 66 años y casi el 30% de los pacientes son diagnosticados con una edad superior a los 75 años⁽⁷¹⁾. En el caso de España, la mediana de edad de los pacientes con LBDCG es de 69 años, siendo el 60% mayores de 65 años⁽⁷²⁾. En este aspecto, en los ensayos pivotaes de segunda línea el 28% de los pacientes con axi-cel, el 39% de los pacientes del ensayo con liso-cel y el 33% del ensayo con tisa-cel tenían al menos 65 años y el hecho de ser mayor de 65 años no afectó a la efectividad de cualquiera de las terapias CAR-T^(39,73).

A partir de la evidencia disponible y la experiencia de los miembros del Comité Científico, se realizan las siguientes recomendaciones sobre el proceso de identificación y derivación de pacientes con LBDCG, LBAG y el LBPM candidatos a CAR-T.

Recomendaciones específicas para linfoma B de células grandes

- En casos de pacientes de alto riesgo al diagnóstico en primera línea, se recomienda al facultativo que anticipe que ese paciente puede necesitar ser tratado con CAR-T en el futuro.
- Se recomienda realizar las siguientes pruebas al diagnóstico y tras la primera línea de tratamiento:
 - Informe del tipo histológico.
 - Inmunohistoquímica (IHC).
 - Evaluación citogenética que incluya hibridación in situ fluorescente (FISH) para MYC y BCL2.
 - Tomografía por emisión de positrones (PET)/tomografía computarizada (TC) basal.
 - PET/TC final.
- Si durante la primera línea de tratamiento se sospecha progresión clínica de la enfermedad, se recomienda realizar PET/TC en ese momento.
- Se debe considerar como pacientes de alto riesgo al diagnóstico a aquellos con alguna de las siguientes características:
 - Linfomas B de célula grande con R-IP1 ≥ 3 .
 - Linfoma B de alto grado doble hit.
 - Linfoma B de alto grado not otherwise specified (NOS).
- Se debe considerar como pacientes con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) de alto riesgo en la evolución a aquellos con alguna de las siguientes características:
 - Paciente con recaída precoz dentro del año.
 - Paciente refractario.
- Si bien siempre que se pueda se recomienda realizar una biopsia, es obligatorio en aquellos pacientes con una respuesta completa previa o en casos de pacientes refractarios donde la progresión se localiza en un área diferente a la biopsiada con anterioridad.
- En pacientes con linfoma folicular (LF) transformado expuestos a varias líneas de tratamiento anteriores a la transformación, se recomienda no repetir líneas de tratamiento en LF transformado, ya utilizadas pretransformación.
- En el caso de pacientes con LF transformado, es recomendable que la derivación para CAR-T se aborde como en el LBDCG. Se recomienda contactar con el centro CAR-T desde la transformación para consensuar la actitud terapéutica.
- Se recomienda consensuar con el centro CAR-T cualquier terapia puente, incluyendo el tratamiento local con radioterapia, que puede servir para controlar la enfermedad y evitar toxicidades sistémicas.

Por tanto, el algoritmo para la identificación y la derivación temprana de pacientes con LBDCG para el tratamiento con una terapia CAR-T puede visualizarse en la **Figura 9**.

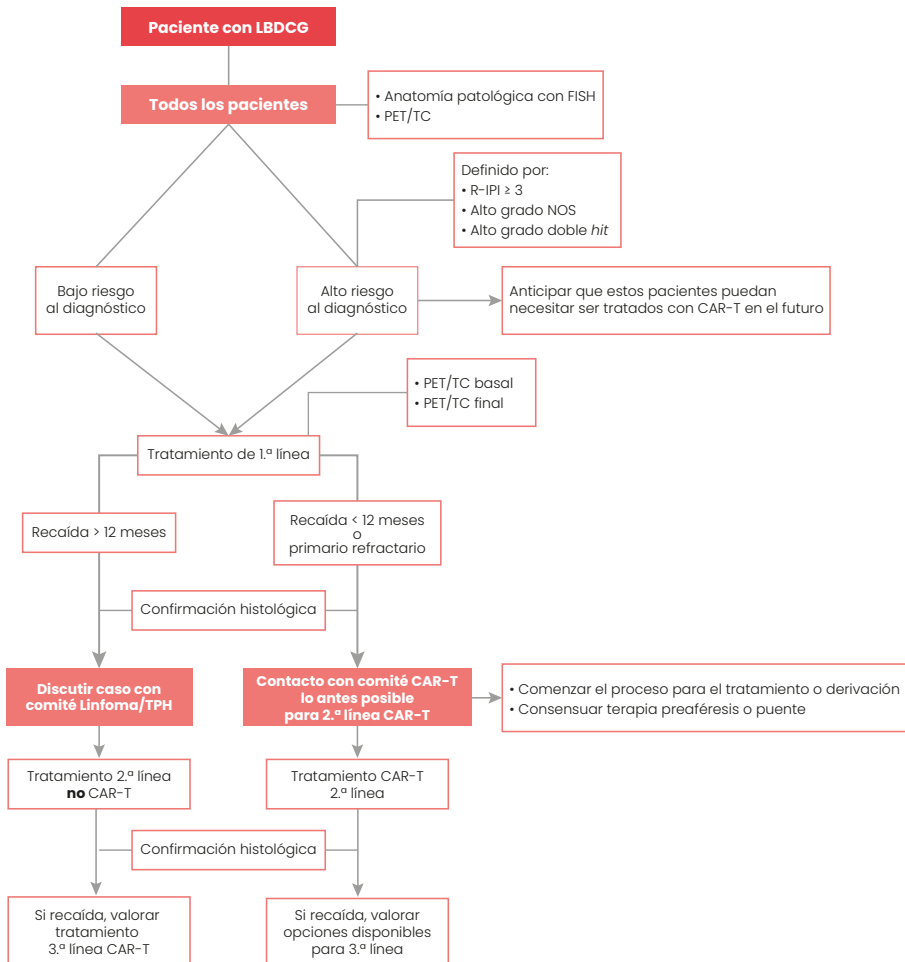


Figura 9. Propuesta de algoritmo para la identificación y la derivación temprana de pacientes con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) a terapias CAR-T

EE: enfermedad estable; FISH: hibridación in situ fluorescente; PE: progresión de la enfermedad; PET: tomografía por emisión de positrones; RC: respuesta completa; R-IPI: Índice de Pronóstico Internacional revisado; RP: respuesta parcial; TC: tomografía computarizada

Fuente: elaboración propia

4.2 Linfoma de células del manto

El LCM es un subtipo infrecuente de LNH de célula B madura que habitualmente se presenta clínicamente con linfadenopatías generalizadas, enfermedad diseminada al diagnóstico y mala evolución clínica^(74,75). El LCM representa del 5 al 7% de los linfomas malignos en Europa occidental y tiene una incidencia de 1 a 2 por 100.000 personas/año. La edad media es de 65 años, con una proporción entre varones y mujeres de aproximadamente 3:1⁽⁷⁶⁾. En España, la edad media de los pacientes con LCM es de 68 años, siendo el 60% mayores de 65 años⁽⁶⁶⁾.

En el LCM el desarrollo de la enfermedad es heterogéneo. La mayoría de los pacientes sigue un curso clínico agresivo, mientras que otros tienen un comportamiento indolente. Asimismo, este tipo de linfoma suele conllevar una gran cantidad de alteraciones cromosómicas que contribuyen a la progresión de la enfermedad⁽⁷⁴⁾. A pesar de una mejor comprensión de la biología y el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas, los pacientes continúan teniendo un mal pronóstico en general⁽⁷⁷⁾.

El diagnóstico de LCM incluye un estudio completo que puede incluir un examen físico, histomorfológico, inmunofenotípico y citogenético. El diagnóstico se realiza a partir de una muestra quirúrgica, preferiblemente una biopsia de ganglio linfático. La BAG solo debe realizarse en pacientes donde la biopsia escisional no sea posible. En los casos con manifestación leucémica únicamente, una biopsia de médula ósea puede ser suficiente si se demuestran las características típicas de este tipo de linfoma, como un inmunofenotipo compatible, detección de la translocación cromosómica t(11;14)(q13;q32) y sobreexpresión de ciclina^(76,78).

Las guías internacionales actuales recomiendan una PET/TC para estadificar los linfomas ávidos de fluorodesoxiglucosa (FDG), incluido el LCM. La PET/TC se ha mostrado más precisa para detectar la afectación ganglionar y esplénica^(79,80), y los índices de valor de captación normalizado (SUV, por sus siglas en inglés) más elevados se corresponden con variantes de la patología más agresivas^(79,81).

La evaluación por PET/TC al final de la inducción demuestra que los mejores resultados de supervivencia se alcanzan en los pacientes que logran una respuesta metabólica completa, incluidos los que reciben un auto-TPH. Dado que la PET/TC tiene bajas tasas de detección, en todos los casos se debe considerar la posibilidad de realizar una biopsia

o un aspirado de médula ósea para realizar exámenes histológicos e inmunohistoquímicos⁽⁷⁶⁾.

Por su parte, para la evaluación del riesgo en LCM se emplea el índice pronóstico MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), el cual considera factores como la edad, el estado general (ECOG-PS), la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH) y la cantidad de leucocitos. Así mismo, el MIPI-c (combinado) agrega a los parámetros anteriores el Ki67 para discriminar mejor la supervivencia⁽⁸²⁾. Además de los pacientes identificados con alto riesgo según el MIPI, ciertas características adicionales definen a aquellos con LCM de alto riesgo, como la presencia de morfología blastoide, un índice Ki67 elevado (> 30%) o alteraciones en el gen *TP53*⁽¹⁷⁾.

La mayoría de los pacientes recién diagnosticados con LCM son tratados con una combinación de quimioinmunoterapia, como R-CHOP alternado con citarabina a dosis altas (como R-DHAP), bendamustina con rituximab o rituximab, bortezomib, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (VR-CAP), con o sin auto-TPH de consolidación, y rituximab de mantenimiento^(68,82). Lamentablemente, hasta la fecha ninguna de las terapias aplicadas ha demostrado ser curativa y prácticamente todos los pacientes acaban teniendo una recaída⁽⁸³⁾.

En la primera recaída, los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (iBTK) están siendo cada vez más utilizados. Sin embargo, los pacientes con LCM que experimentan progresión tras recibir tratamiento con iBTK tienen un mal pronóstico. Hasta ahora los resultados reportados para pacientes con LCM refractario/recurrente tratados previamente con iBTK eran desalentadores, con tasas de supervivencia global que variaban entre 1,4 y 8,4 meses⁽²⁸⁾, aunque recientemente nuevas generaciones de iBTK han demostrado eficacia en pacientes previamente tratados con iBTK⁽⁸⁴⁾.

La aprobación de brexu-cel ha aportado una nueva opción terapéutica para pacientes en recaída tras el tratamiento con iBTK. En el estudio pivotal, en el que todos los pacientes habían recibido previamente iBTK, brexu-cel demostró una respuesta global del 93% y una respuesta completa de 67%. Con una mediana de seguimiento actualizada de 35,6 meses, brexu-cel ha demostrado una mediana de supervivencia libre de progresión de 25,8 meses y una mediana de supervivencia global de 46,6 meses. Cabe destacar que el 62% de los pacientes del estudio no habían respondido previamente a la terapia con iBTK⁽⁸⁵⁾.

La experiencia en la vida real ha mostrado que el ritmo y la carga de la enfermedad son factores clave asociados con el éxito en el manejo de los pacientes elegibles para CAR-T⁽⁸⁶⁾. En concreto, los pacientes que presentan un estado funcional ECOG inferior, histología blastoide y volumen superior a 5 cm (características de la enfermedad relacionadas con respuestas más cortas al iBTK ibrutinib) han presentado tasas de abandono más altas para ser elegibles para el tratamiento con CAR-T, reflejo de este subgrupo de pacientes con pronóstico particularmente desfavorable⁽⁸⁷⁾. En teoría, iniciar la derivación ante los signos iniciales de fracaso de ibrutinib podría disminuir el riesgo de abandono, mejorando así la accesibilidad de la terapia CAR-T para estos pacientes⁽⁸⁷⁾.

En España, el manejo de los pacientes con LCM tratados con terapias CAR-T se fundamenta en el "Protocolo farmacoclínico del uso de brexucabtagén autoleucel en el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto refractario o en recaída después de dos o más líneas de tratamiento sistémico en el SNS". Según este protocolo, los pacientes candidatos a recibir la terapia CAR-T aprobada para el LCM deben ceñirse a los criterios mostrados en la **Tabla 3**⁽¹⁷⁾.

Tabla 3. Criterios de selección de pacientes con linfoma de células del manto [LCM] candidatos a CAR-T

Criterios de selección

- Edad \geq 18 años
- Diagnóstico histológico confirmado de LCM
- Entre los tratamientos previos recibidos deben incluirse un anticuerpo monoclonal anti-CD20, quimioterapia (con antraciclinas o bendamustina) y un inhibidor de BTK
- Enfermedad en recaída o refractaria tras dos o más líneas de tratamiento sistémico
- Buen estado funcional (ECOG 0-1)
- Función renal, hepática, pulmonar y cardíaca adecuadas para poder tolerar el tratamiento

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Fuente: Ministerio de Sanidad (2024)⁽¹⁷⁾

A partir de la evidencia disponible y la experiencia de los miembros del Comité Científico, se realizan las siguientes recomendaciones sobre el proceso de identificación y derivación de pacientes CAR-T en el ámbito del LCM.

Recomendaciones específicas para linfoma de células de manto

- Para la identificación de pacientes de alto riesgo se recomienda realizar las siguientes pruebas (al diagnóstico y en cada recaída):
 - Evaluación morfológica (sangre periférica, aspirado de médula ósea).
 - Informe del tipo histológico.
 - Inmunohistoquímica (IHC).
 - Evaluación citogenética y molecular que incluya detección de mutaciones TP53.
- Se debe considerar como pacientes con LCM de alto riesgo en la primera recaída a aquellos con alguna de las siguientes características:
 - Ki67 \geq 30%.
 - TP53 mutado (*next generation sequencing* –NGS–) o delección (hibridación *in situ* fluorescente –FISH–) o sobreexpresión $>$ 50% por IHC.
 - Masa *bulky* \geq 5 cm.
 - Forma blastoide/pleomórfica.
 - Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) de alto riesgo.
 - Progresión precoz en menos de 24 meses (POD24).
- En pacientes de alto riesgo, se recomienda contactar con el centro CAR-T antes de comenzar el inicio de la segunda línea de tratamiento. En este caso, se recomienda realizar una evaluación más estrecha del paciente cada 2 o 3 meses. Si después de la reevaluación del tratamiento hay una respuesta parcial, realizar el seguimiento de manera mensual o bimensual.
- En pacientes no identificados de alto riesgo, se recomienda contactar con el centro CAR-T en el momento en el que se identifica la segunda recaída.
- Con respecto a la terapia puente, se recomienda mantener la terapia con iBTK o el uso de quimioterapia de baja intensidad, consensuado con el centro CAR-T.
- Se recomienda realizar las siguientes pruebas de seguimiento al diagnóstico y tras la segunda y la tercera línea de tratamiento:
 - Informe del tipo histológico y Ki67.
 - Mutación/Delección de TP53/TP53 por IHC.
 - Tomografía por emisión de positrones (PET)/tomografía computarizada (TC) pretratamiento.
 - PET/TC final.

Por lo tanto, el algoritmo para la identificación y la derivación temprana de los pacientes con LCM para el tratamiento con una terapia CAR-T puede visualizarse en la **Figura 10**.

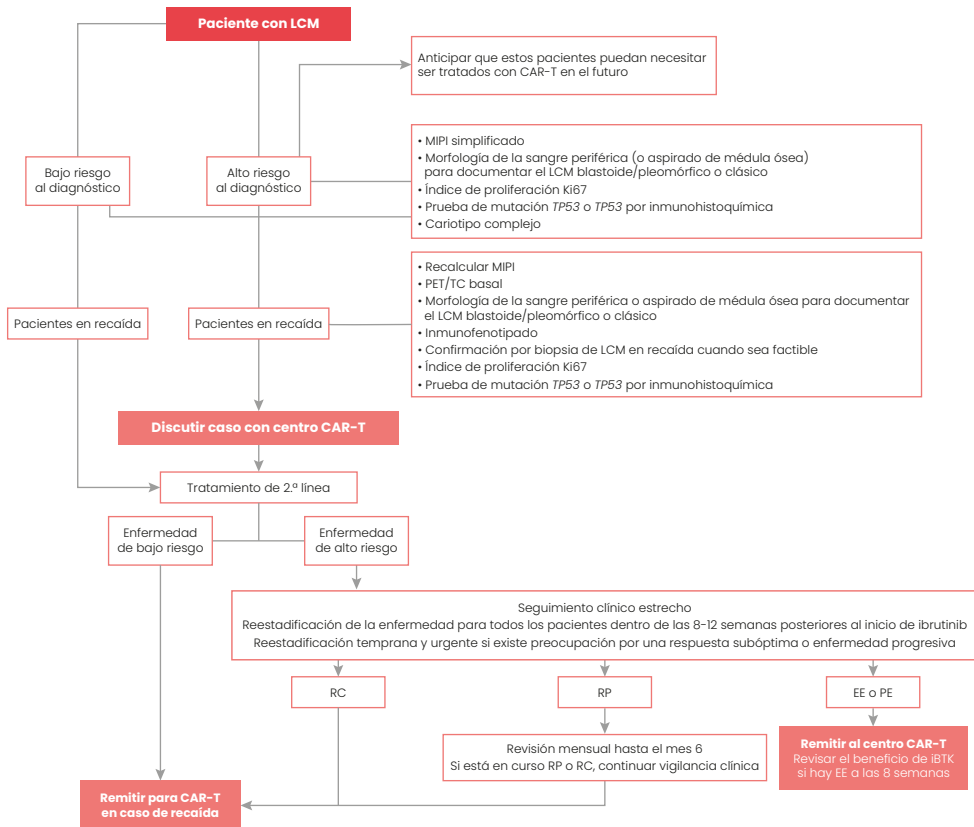


Figura 10. Propuesta de algoritmo para la identificación y la derivación temprana de pacientes con linfoma de células del manto [LCM] a terapias CAR-T

EE: enfermedad estable; MIPI: Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; PE: progresión de la enfermedad; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; TC: tomografía computarizada

Fuente: adaptación de Eyre (2023)⁽⁸⁸⁾

4.3. Linfoma folicular

El LF es un tipo de cáncer que se origina en los linfocitos B, específicamente en las células centrolímbicas, centrocitos y centroblastos (también conocidas como células grandes transformadas). Este tipo de linfoma tiende a formar nódulos con un patrón folicular, aunque

también puede presentar áreas difusas en diferentes grados de extensión. Aunque puede aparecer en cualquier momento de la vida, el LF es propio de adultos mayores, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 60 años, mientras que es excepcional por debajo de los 20 años⁽⁸⁹⁾. En España, la edad media de los pacientes con LF es de 63 años, siendo el 46% mayores de 65 años⁽⁶⁶⁾.

Más del 80% de los pacientes con LF albergan la anomalía cromosómica $t(14;18)$, con la consiguiente sobreexpresión de la proteína BCL-2⁽⁹⁰⁾. La mayoría de los pacientes con LF de bajo grado presentan un estadio avanzado de la enfermedad en el momento del diagnóstico inicial⁽⁹¹⁾.

La biopsia escisional del ganglio linfático o del tejido afectado, siempre que sea accesible quirúrgicamente, sigue siendo el método preferido para diagnosticar un LF. Se recomienda documentar cualquier recurrencia o posible transformación a lo largo del curso de la enfermedad mediante una nueva biopsia. La biopsia guiada por PET/TC es otra opción en aquellos casos en los que existan dudas sobre la posible transformación del LF, facilitando el acceso a aquellas áreas con SUV elevados con la finalidad de descartar un área de linfoma agresivo⁽⁸⁹⁾.

El diagnóstico del LF se completa con un estudio del inmunofenotipo, dado que células del LF expresan marcadores B, tales como CD19, CD20, CD22 y CD79a, así como BCL2, BCL6 y CD10. Otras técnicas diagnósticas del LF son el estudio genético, en función de la citología convencional y la FISH, y la biología molecular⁽⁸⁹⁾.

El algoritmo terapéutico del LF es muy complicado porque las posibilidades terapéuticas en las diferentes líneas son diversas. La guía terapéutica de GELTAMO puede ser útil en este sentido. Así, en primera línea, aquellos pacientes que precisan terapia suelen recibir inmunquimioterapia seguida de mantenimiento con un anticuerpo anti-CD20. La recaída temprana del LF, definida como recurrencia o progresión de la enfermedad dentro de los 24 meses posteriores al tratamiento de primera línea (POD24), ocurre en aproximadamente el 20% de los pacientes que reciben quimioinmunoterapia de primera línea y se asocia con resultados particularmente pobres.

En este sentido, el número de líneas previas y el FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) de alto riesgo, son factores que

pueden pronosticar una progresión rápida del LF^(92,93). En los pacientes POD24, la supervivencia global a 5 años oscila entre el 34 y el 50%, en comparación con el 90% para aquellos sin recurrencia temprana de la enfermedad⁽⁹⁴⁾. En segunda línea se puede optar por inmunoterapia o regímenes sin quimioterapia como rituximab/lenalidomida. En algunos casos, esta terapia puede complementarse con un auto-TPH. En tercera línea y posteriores se incluyen otros fármacos como los inhibidores de PI3K, iBTK en combinación y, más recientemente, un anticuerpo biespecífico, mosunetuzumab, con resultados muy notables al menos en cuanto a respuestas terapéuticas. Desafortunadamente, a medida que la enfermedad progresa o se vuelve más refractaria, la eficacia de las opciones de tratamiento convencionales se vuelve más limitada⁽⁹⁵⁾, aunque recientemente los anticuerpos monoclonales biespecíficos en tercera línea han mostrado buenos resultados^(96,97).

El manejo de los pacientes con LF candidatos a CAR-T en España viene determinado por el "Protocolo clínico del uso de axicabtagén ciloleucel en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular refractario o en recaída después de tres o más líneas de tratamiento sistémico en el SNS". Según este protocolo, en la fecha de elaboración de esta guía, los pacientes candidatos para recibir la terapia CAR-T aprobada para el LF deben cumplir los criterios que se muestran en la **Tabla 4**⁽¹⁸⁾.

Tabla 4. Criterios de selección de pacientes con linfoma folicular [LF] candidatos a CAR-T

Criterios de inclusión en cuarta línea

- Edad \geq 18 años
- Diagnóstico histológico confirmado para LF
- Enfermedad refractaria o en recaída tras al menos tres líneas de tratamiento
- POD24: progresión de la enfermedad antes de los 24 meses de la primera línea de tratamiento que debía incluir un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (salvo que el tumor sea CD20 negativo) combinado con un agente alquilante
- ECOG 0-1

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Fuente: Ministerio de Sanidad (2024)⁽¹⁸⁾

A partir de la evidencia disponible y la experiencia de los miembros del Comité Científico, se realizan las siguientes recomendaciones sobre el proceso de identificación de pacientes candidatos a terapia CAR-T en el ámbito del LF.

Recomendaciones específicas para linfoma folicular

- No existe un tratamiento estándar en pacientes con linfoma folicular (LF) en recaída/refractariedad.
- Los pacientes de alto riesgo con LF son aquellos con alguna de las siguientes características:
 - Progresión en los dos primeros años (POD-24).
 - Pacientes con segunda y subsiguientes respuestas al tratamiento de corta duración.
 - Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) de alto riesgo.
 - Evidencia de transformación histológica.
- A partir de la segunda recaída, se recomienda valorar contactar con el centro de CAR-T en pacientes de alto riesgo.
- Se recomienda realizar las siguientes pruebas de seguimiento:
 - Biopsia después de cada recaída para descartar la transformación histológica.
 - Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada de evaluación de respuesta a cada línea.

Por lo tanto, el algoritmo para la identificación y la derivación temprana de los pacientes con LF para el tratamiento con una terapia CAR-T puede visualizarse en la **Figura 11**.

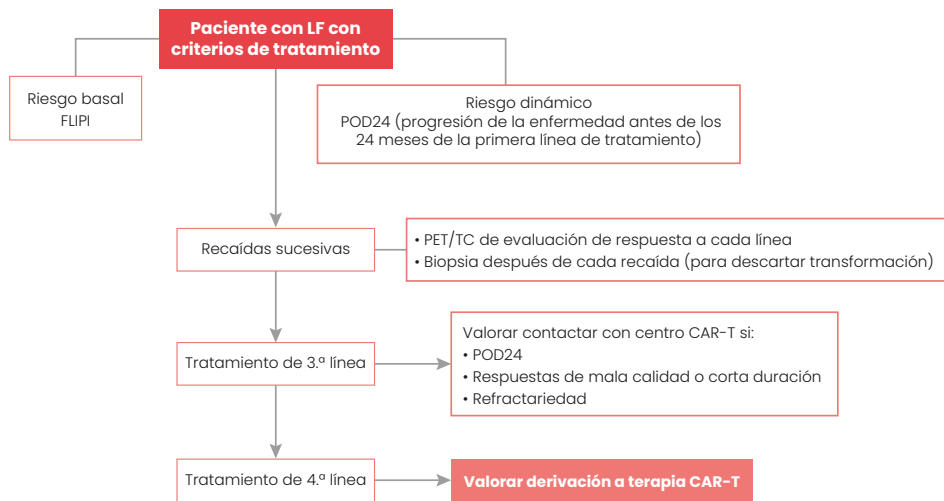


Figura 11. Propuesta de algoritmo para la identificación y la derivación temprana de pacientes con linfoma folicular [LF] a terapias CAR-T
 FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada

Fuente: elaboración propia

Agradecimientos

Los autores desean agradecer su participación a todos los expertos que respondieron al cuestionario del proyecto IDEaL.

Colaboraciones

Como Entidad Colaboradora, GILEAD SCIENCES, S.L.U., no ha participado en ningún momento en la definición del alcance de las Guías, la revisión de la literatura y la redacción de las recomendaciones. El Grupo de Trabajo ha desarrollado su labor con independencia en todo el proceso, declarando cualquier conflicto de interés de forma previa.

VIVACTIS WEBER es una consultora de apoyo estratégico en el sector salud. En el marco de este proyecto ha ofrecido apoyo metodológico y se ha encargado de dinamizar el trabajo del grupo de expertos.

Referencias

1. **Tomasik J, Jasiński M, Basak GW.** Next generations of CAR-T cells - new therapeutic opportunities in hematology? *Front Immunol.* 2022;13:1034707. PMID: 36389658.
2. **Zozaya N, Villaseca J, Abdalla F, Calleja MA, Díez-Martín JL, Estévez J, et al.** A strategic reflection for the management and implementation of CAR-T therapy in Spain: an expert consensus paper. *Clin Transl Oncol.* 2022;24(6):968-80. PMID: 34997475.
3. **McGrath E, Machalik P.** The Regulatory Framework for CAR-T Cells in Europe: Current Status and Foreseeable Changes AND Centre Qualification by Competent Authorities and Manufacturers. En: Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H (eds.). *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook.* Springer; 2022.
4. **Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.** Plan de Abordaje de las terapias avanzadas en el sistema nacional de salud: Medicamentos CAR. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/docs/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf.
5. **Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.** Protocolo farmacoclinico del uso de tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel en linfoma B difuso de células grandes en el SNS. 2019. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/valtermed/docs/20191128_Protocolo_farmacoclinico_tisagenlecleucel_axicel_LBDCG.pdf.
6. **Riedell PA, Downs C, Boehmer L, Ebmeier J, Porter D, Williams A.** If They RECUR, You Should Refer: A Community Oncologist Patient ID Roundtable Summary. *Transplant Cell Ther.* 2024;30(1):14-6. PMID: 37918667.
7. **Bishop MR, Kay GE.** CAR T-cell therapy: A collaboration between authorized treatment centers and community oncologists. *Semin Oncol.* 2024;S0093-7754(24)00004-6. PMID: 38531760.
8. **Canales Albendea MÁ, Canonico PL, Cartron G, Deiters B, Jommi C, Marks R, et al.** Comparative analysis of CAR T-cell therapy access for DLBCL patients: associated challenges and solutions in the four largest EU countries. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1128295. PMID: 37324138.
9. **Martino M, Canale FA, Porto G, Verduci C, Utano G, Policastro G, et al.** Integrating CAR-T cell therapy into the management of DLBCL: what we are learning. *Expert Opin Biol Ther.* 2023;23(12):1277-85. PMID: 38078446.
10. **Feldman J.** Barriers to CAR T-Cell Therapy for LBCL Challenge Physicians and Patients. *Peers Perspect Oncol.* 2023;1:70.
11. **Catalá E, Iacoboni G, Barba P.** Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy in patients with aggressive B-cell lymphomas. Current outlook after a decade of treatment. *Med Clin (Barc).* 2022;158(7):327-32. PMID: 34872767.
12. **Williamson S.** Implementing CAR T cell therapy in the NHS. NHS England; 2019. Disponible en: <https://www.theattcnetwork.co.uk/wp-content/uploads/2019/06/Steve-Williamson-Commissioning-for-Advanced-Therapy-Medicinal-Products-NHS-England-Perspective.pdf>.

13. **Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, Fitzgerald JC, Taraseviciute A, Bollard CM, et al.** Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(1):45-63. PMID: 30082906.
14. **Boyiadzis MM, Dhodapkar MV, Brentjens RJ, Kochenderfer JN, Neelapu SS, Maus MV, et al.** Chimeric antigen receptor (CAR) T therapies for the treatment of hematologic malignancies: clinical perspective and significance. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):137. PMID: 30514386.
15. **Yakoub-Agha I.** Clinical units to set up chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR T-cells): Based on the recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Curr Res Transl Med.* 2018;66(2):57-8. PMID: 29685843.
16. **Ministerio de Sanidad.** Terapias Avanzadas. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/home.htm>.
17. **Ministerio de Sanidad.** Protocolo clínico del uso de brexucabtagén autoleucel en el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto refractario o en recaída después de dos o más líneas de tratamiento sistémico en el Sistema Nacional de Salud. 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/docs/Brexucabtagen_auto-leucel_linfoma_celulas_manto.pdf.
18. **Ministerio de Sanidad.** Protocolo clínico del uso de axicabtagén ciloleucel en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular refractario o en recaída después de tres o más líneas de tratamiento sistémico en el Sistema Nacional de Salud. 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/docs/Axicabtagen_ciloleucel_4_linea_LF.pdf.
19. **Ministerio de Sanidad.** Protocolo clínico del uso de axicabtagén ciloleucel en el tratamiento de pacientes con linfoma B difuso de células grandes y linfoma B de alto grado refractario o en recaída en los 12 meses después de haber completado inmunoterapia de primera línea en el Sistema Nacional de Salud. 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/docs/Axicabtagen_ciloleucel_2_linea_LBDCGB_y_LBAG.pdf.
20. **Hoffmann MS, Hunter BD, Cobb PW, Varela JC, Munoz J.** Overcoming Barriers to Referral for Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(7):440-8. PMID: 37031747.
21. **Cahill KE, Leukam MJ, Riedell PA.** Refining patient selection for CAR T-cell therapy in aggressive large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(4):799-807. PMID: 31750749.
22. **Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, Laetsch T, Locke F, Rouce R, et al.** Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(21):5414-24. PMID: 33147337.

23. **Jacobson CA, Hunter BD, Redd R, Rodig SJ, Chen PH, Wright K, et al.** Axicabtagene Ciloleucel in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3095-106. PMID: 32667831.
24. **Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, et al.** Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3119-28. PMID: 32401634.
25. **European Medicines Agency (EMA).** Summary of product characteristics. EPAR. Kymriah (tisagenlecleucel). 2023. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>.
26. **Ministerio de Sanidad.** BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Nomenclator. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=723579>.
27. **EMA.** Summary of product characteristics. EPAR. Yescarta (axicabtagene ciloleucel). 2024. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>.
28. **EMA.** Summary of product characteristics. EPAR. Tecartus (brexucabtagene autoleucel). 2024. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus>.
29. **EMA.** Summary of product characteristics. EPAR. Breyanzi (lisocabtagene maraleucel). 2023. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/breyanzi>.
30. **Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.** Procedimiento para la valoración de solicitudes por el grupo de expertos del SNS. 2019. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/home.htm>.
31. **Mirones I, Moreno L, Patiño-García A, Lizeaga G, Moraleda JM, Toribio ML, Pérez-Martínez A; Grupo de Inmunoterapia y Terapias Avanzadas de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas; Grupo de Inmunoterapia y Terapias Avanzadas de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas.** Inmunoterapia con células CAR-T en hematooncología pediátrica [Immunotherapy with CAR-T cells in paediatric haematology-oncology]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020;93(1):59.e1-59.e10. PMID: 32107177.
32. **Marzal-Alfaro MB, Escudero-Vilaplana V, Revuelta-Herrero JL, Collado-Borrrell R, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Saez M.** Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Management and Safety: A Practical Tool From a Multidisciplinary Team Perspective. *Front Oncol.* 2021;11:636068. PMID: 33777790.
33. **Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO).** Documento de ayuda a derivación CAR-T. Circuito asistencial. 2020. Disponible en: <https://www.geltamo.com/component/content/article/2-uncategorised-sp-748/123-documento-de-ayuda-a-derivacion-terapia-cart?Itemid=437>.

34. **Jommi C, Bramanti S, Pani M, Ghirardini A, Santoro A.** CAR T-Cell Therapies in Italy: Patient Access Barriers and Recommendations for Health System Solutions. *Front Pharmacol.* 2022;13:915342. PMID: 35837293.
35. **Kuhn A, Roddie C, Kirkwood AA, Tholouli E, Menne T, Patel A, et al.** A national service for delivering CD19 CAR-Tin large B-cell lymphoma. The UK real-world experience. *Br J Haematol.* 2022;198(3):492-502. PMID: 35485402.
36. **Spanjaart AM, Pennings ERA, Mutsaers PGNJ, van Dorp S, Jak M, van Doersum JA, et al.; Dutch CAR-T Tumorboard Consortium.** The Dutch CAR-T Tumorboard Experience: Population-Based Real-World Data on Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Referred for CD19-Directed CAR T-Cell Therapy in The Netherlands. *Cancers (Basel).* 2023;15(17):4334. PMID: 37686611.
37. **Snowden J, Duarte RF.** Patient Referral. En: Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H (eds.). *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook.* Cham: Springer International Publishing; 2022. pp. 225-7.
38. **Sánchez-Escamilla M, Yáñez San Segundo L, Urbano-Ispizua Á, Perales MÁ.** CAR T cells: The future is already present. *Med Clin (Barc).* 2019;152(7):281-6. PMID: 30392694.
39. **Dreger P, Corradini P, Gribben JG, Glass B, Jerkeman M, Kersten MJ, et al.; European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Hematology Association Lymphoma Group.** CD19-directed CAR T cells as first salvage therapy for large B-cell lymphoma: towards a rational approach. *Lancet Haematol.* 2023;10(12):e1006-e1015. PMID: 38030311.
40. **Bhaskar ST, Dholaria BR, Sengsayadeth SM, Savani BN, Oluwole OO.** Role of bridging therapy during chimeric antigen receptor T cell therapy. *EJHaem.* 2021;3(Suppl 1):39-45. PMID: 35844303.
41. **Nagler A, Perriello VM, Falini L, Falini B.** How I treat refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphomas with CD19-directed chimeric antigen receptor T cells. *Br J Haematol.* 2023;201(3):396-410. PMID: 36916189.
42. **Westin J, Sehn LH.** CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood.* 2022;139(18):2737-46. PMID: 35240677.
43. **Roddie C, Neill L, Osborne W, Iyengar S, Tholouli E, Irvine D, et al.** Effective bridging therapy can improve CD19 CAR-T outcomes while maintaining safety in patients with large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2023;7(12):2872-83. PMID: 36724512.
44. **Bethge WA, Martus P, Schmitt M, Holtick U, Subklewe M, von Tresckow B, et al.** GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood.* 2022;140(4):349-58. PMID: 35316325.
45. **Sun Z, Liu M.** Systematic review and meta-analysis of the association between bridging therapy and outcomes of chimeric antigen receptor T cell therapy in patients with large B cell lymphoma. *Cytotherapy.* 2022;24(9):940-53. PMID: 35568624.

- 46. Iacoboni G, Navarro V, Martín-López AÁ, Rejeski K, Kwon M, Jalowiec KA, et al.** Recent Bendamustine Treatment Before Apheresis Has a Negative Impact on Outcomes in Patients With Large B-Cell Lymphoma Receiving Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Clin Oncol.* 2024;42(2):205-17. PMID: 37874957.
- 47. Puckrin R, Owen C, Street L, Perry S, Peters A, Stewart D.** Estimating the impact of early bendamustine failure on feasibility of subsequent CAR-T cell therapy in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2023;64(9):1596-9. PMID: 37337751.
- 48. Nakamura N, Kasahara S, Kitagawa J, Nakamura H, Sawada M, Fukuno K, et al.** A multicenter phase II study of bendamustine, rituximab, and cytarabine (BRAC) for relapsed or refractory patients with follicular lymphoma or mantle cell lymphoma. *Exp Hematol Oncol.* 2022;11(1):9. PMID: 35216626.
- 49. Nastoupil LJ.** The evolving use of CAR T-cell therapy in follicular lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2021;19(11):684-6. PMID: 34807012.
- 50. Wang Y, Jain P, Locke FL, Maurer MJ, Frank MJ, Munoz JL, et al.** Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in Standard-of-Care Practice: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol.* 2023;41(14):2594-606. PMID: 36753699.
- 51. Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, Epperla N, Ulrickson M, Bachy E, et al.** Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood.* 2024;143(6):496-506. PMID: 37879047.
- 52. Kurz KS, Ott M, Kalmbach S, Steinlein S, Kalla C, Horn H, et al.** Large B-Cell Lymphomas in the 5th Edition of the WHO-Classification of Haematolymphoid Neoplasms-Updated Classification and New Concepts. *Cancers (Basel).* 2023;15(8):2285. PMID: 37190213.
- 53. Sethi A, Tandon A, Mishra H, Singh I.** Diffuse large B-cell lymphoma: An immunohistochemical approach to diagnosis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019;23(2):284-8. PMID: 31516237.
- 54. Padala SA, Kallam A.** Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 2023. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 32491728.
- 55. González-Barca E, López-Hernández A, Coronado M, Martín A, Montalbán C, Montes-Moreno S, et al.** Guía de GELTAMO para Tratamiento del Linfoma de Células Grandes B Difuso (LCGBD). GELTAMO; 2022. Disponible en: https://www.geltamo.com/images/PDF/Guia_LCGBD_v1_1.pdf.
- 56. Davies AJ, Rosenwald A, Wright G, Lee A, Last KW, Weisenburger DD, et al.** Transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma proceeds by distinct oncogenic mechanisms. *Br J Haematol.* 2007;136(2):286-93. PMID: 17278262.
- 57. Li S, Young KH, Medeiros LJ.** Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology.* 2018;50(1):74-87. PMID: 29167021.
- 58. Liu Y, Barta SK.** Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2019;94(5):604-16. PMID: 30859597.

- 59. Susanibar-Adaniya S, Barta SK.** 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;96(5):617-29. PMID: 33661537.
- 60. Sathyanarayanan V, Oki Y, Issa AK, Ahmed MA, Noorani M, Fanale MA, et al.** High Risk Diffuse Large B Cell Lymphoma: A Comparison of Aggressive Subtypes Treated with Dose Adjusted Chemotherapy—the University of Texas MD Anderson Experience. *Blood.* 2016;128(22):106.
- 61. Hashmi AA, Iftikhar SN, Nargus G, Ahmed O, Asghar IA, Shirazi UA, et al.** Ki67 Proliferation Index in Germinal and Non-Germinal Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cureus.* 2021;13(2):e13120. PMID: 33728138.
- 62. Zayac AS, Landsburg DJ, Hughes ME, Bock AM, Nowakowski GS, Ayers EC, et al.** High-grade B-cell lymphoma, not otherwise specified: a multi-institutional retrospective study. *Blood Adv.* 2023;7(21):6381-94. PMID: 37171397.
- 63. Tavakkoli M, Barta SK.** 2024 Update: Advances in the risk stratification and management of large B-cell lymphoma. *Am J Hematol.* 2023;98(11):1791-805. PMID: 37647158.
- 64. Friedberg JW.** Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:498-505. PMID: 22160081.
- 65. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al.; MabThera International Trial Group.** CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):379-91. PMID: 16648042.
- 66. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al.** Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4117-26. PMID: 15867204.
- 67. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al.** Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1540-5. PMID: 7477169.
- 68. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al.** Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood.* 2023;141(14):1675-84. PMID: 36542826.
- 69. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al.; All ZUMA-7 Investigators and Contributing Kite Members.** Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(7):640-54. PMID: 34891224.
- 70. Jacobson CA, Munoz J, Sun F, Kanters S, Limbrick-Oldfield EH, Spooner C, et al.** Real-World Outcomes with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapies in

Large B Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant Cell Ther.* 2024;30(1):77.e1-77.e15. PMID: 37890589.

71. **Morrison VA, Hamlin P, Soubeyran P, Stauder R, Wadhwa P, Aapro M, Lichtman S.** Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: impact of prognosis, comorbidities, geriatric assessment, and supportive care on clinical practice. An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position paper. *J Geriatr Oncol.* 2015;6(2):141-52. PMID: 25491101.
72. **Bastos-Oreiro M, Muntañola A, Panizo C, González-Barca E, de Villambrosía SG, et al.** RELINF: prospective epidemiological registry of lymphoid neoplasms in Spain. A project from the GELTAMO group. *Ann Hematol.* 2020;99(4):799-808. PMID: 32076827.
73. **Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al.** Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(7):629-39. PMID: 34904798.
74. **Navarro A, Clot G, Royo C, Jares P, Hadzidimitriou A, Agathangelidis A, et al.** Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features. *Cancer Res.* 2012;72(20):5307-16. PMID: 22915760.
75. **Cheah CY, Seymour JF, Wang ML.** Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(11):1256-69. PMID: 26755518.
76. **Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al.** ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv62-iv71. PMID: 28881919.
77. **Maddocks K.** Update on mantle cell lymphoma. *Blood.* 2018;132(16):1647-56. PMID: 30154113.
78. **Silkenstedt E, Linton K, Dreyling M.** Mantle cell lymphoma - advances in molecular biology, prognostication and treatment approaches. *Br J Haematol.* 2021;195(2):162-73. PMID: 33783838.
79. **Bailly C, Carlier T, Berriolo-Riedinger A, Casasnovas O, Gyan E, Meignan M, et al.** Prognostic value of FDG-PET in patients with mantle cell lymphoma: results from the LyMa-PET Project. *Haematologica.* 2020;105(1):e33-e36. PMID: 31371411.
80. **Bailly C, Carlier T, Touzeau C, Arlicot N, Kraeber-Bodéré F, Le Gouill S, et al.** Interest of FDG-PET in the Management of Mantle Cell Lymphoma. *Front Med.* 2019;6:70. doi: 10.3389/fmed.2019.00070.
81. **Brepoels L, Stroobants S, De Wever W, Dierickx D, Vandenberghe P, Thomas J, et al.** Positron emission tomography in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(9):1693-701. PMID: 18798104.
82. **Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO).** Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Linfoma de Células del Manto. 2022. Disponible en: https://www.geltamo.com/images/Guia_LCM_OK_ACTUALIZADO_08.06.2022_v2.pdf.

- 83. Mian A, Hill BT.** Brexucabtagene autoleucl for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(4):435-41. PMID: 33566715.
- 84. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de pirtobrutinib (Jaypirca®) en monoterapia en pacientes adultos con linfoma de células del manto en recaída o refractario que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). 2024. Disponible en: <https://svadcf.es/documentos/imagenes ipt/pdf/IPT-245-Jaypirca-pirtobrutinib.pdf>.
- 85. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).** Informe de Posición de la SEHH. Brexucabtagene autoleucl (Tecartus®) como terapia del linfoma del manto recaído/refractario a partir de tercera línea de tratamiento. 2022. Disponible en: <https://www.sehh.es/imagenes/stories/recursos/2022/11/14/IPS-TECARTUS-Noviembre-REV.pdf>.
- 86. O'Reilly MA, Sanderson R, Wilson W, Burns D, Besley C, Creasey T, et al.** Brexucabtagene Autoleucl for Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Real-World Outcomes in the United Kingdom. *Blood.* 2022;140:7519-21.
- 87. O'Reilly MA, Sanderson R, Wilson W, Iyengar S, Lambert J, McCulloch R, Eyre TA; BSH Guidelines Committee Haemato-oncology Task Force.** 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.* 2022;199(1):40-4. PMID: 35894253.
- 88. Eyre TA, Bishton MJ, McCulloch R, O'Reilly M, Sanderson R, Menon G, et al.;** Haemato-Oncology Task Force of the British Society for Haematology. Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2024;204(1):108-26. PMID: 37880821.
- 89. López-Guillermo A, Sancho JM, Alonso S, Andrade M, Jiménez-Ubieto A, Mozas P, et al.** Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento del linfoma folicular. GELTAMO; 2022. Disponible en: <https://www.geltamo.com/actividades-cientificas/guias-terapeuticas/159-guia-clinica-para-el-diagnostico-y-tratamiento-del-linfoma-folicular>.
- 90. Yunis JJ, Oken MM, Kaplan ME, Ensrud KM, Howe RR, Theologides A.** Distinctive chromosomal abnormalities in histologic subtypes of non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1982;307(20):1231-6. PMID: 7133054.
- 91. Mohty R, Kharfan-Dabaja MA.** CAR T-cell therapy for follicular lymphoma and mantle cell lymphoma. *Ther Adv Hematol.* 2022;13:20406207221142133. PMID: 36544864.
- 92. Kahl BS.** Follicular lymphoma: are we ready for a risk-adapted approach? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):358-64. PMID: 29222279.

- 93. Montoto S, López-Guillermo A, Altés A, Perea G, Ferrer A, Camós M, et al.** Predictive value of Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in patients with follicular lymphoma at first progression. *Ann Oncol.* 2004;15(10):1484-9. PMID: 15367408.
- 94. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, Hoster E, Hochster HS, Hiddemann W, et al.** Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood.* 2022;139(11):1684-93. PMID: 34614146.
- 95. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, et al.** Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2019;184(5):753-9. PMID: 30515755.
- 96. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, et al.** Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1055-65. PMID: 35803286.
- 97. EMA.** Summary of product characteristics. EPAR. Lunsumio. 2024. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lunsumio>.

Anexo

Los resultados detallados de la encuesta a los especialistas en hematología están disponibles, como material suplementario, [aquí \[clicar\]](#)



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia

