

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-357/V1/25042025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de epcoritamab (Tepkinly®) como monoterapia en linfoma folicular (LF) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico

Fecha de publicación: 25 de abril de 2025

Índice

Introducción	1
Epcoritamab (Tepkinly®)	3
Farmacología	3
Eficacia	4
Estudio pivotal <i>GCT3013-01</i> (24)(23)	4
Seguridad	8
Discusión	10
Conclusión	14
Glosario	15
Grupo de expertos	16
Anexo	17
Referencias	21

Introducción

El linfoma folicular (LF) es un tipo de linfoma no Hodgkin (LNH) de origen B indolente que se caracteriza por presentar un patrón de remisiones y recaídas continuas cada vez más frecuentes y cortas (1). Su incidencia es de unos 5 casos por 100.000 personas y año, y es ligeramente superior en hombres que en mujeres. La mediana de edad al diagnóstico se sitúa alrededor de los 60 años (2). Se calcula que la incidencia en España es de 12,3 casos por cada 100.000 varones/año y 10,8 en el caso de las mujeres, según datos del año 2020 (3).

Representa el segundo subtipo más común LNH y el linfoma no Hodgkin indolente más común (LNHi), y constituye aproximadamente el 20% de todos los casos nuevos de LNH en los países occidentales (4)(5).

El LF incluye un alto grado de heterogeneidad mutacional y clínica, que va desde un curso clínico indolente hasta uno muy agresivo con una necesidad frecuente de varias líneas de tratamiento (6). La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha adoptado anteriormente una clasificación del 1 al 3, en la que el grado 3 se ha subdividido en grado 3a, en el que hay centrocitos, y grado 3b, en el que hay láminas de centroblastos (7). La agresividad clínica del LF aumenta con el aumento del número de centroblastos y, posteriormente, los grados. El LF de grado 1-3a comprende el subtipo de linfoma indolente (de grado bajo) más prevalente del LNH. Por el contrario, el LF de grado 3b, que equivale

en gran medida al subtipo recientemente definido de *FLBL* (linfoma folicular de células B grandes, por sus siglas en inglés), se encuentra en una etapa intermedia de transformación de células grandes y generalmente se trata como un linfoma agresivo (de alto grado) (8)(9)(10).

La estadificación del LF se puede realizar utilizando el sistema de estadificación de Ann Arbor o el sistema de estadificación de Lugano, que son similares para todos los LNH (4). La biopsia unilateral de médula ósea se debe considerar en pacientes con estadios I y II, pero se puede evitar en estadios III y IV, ya que no proporciona información adicional en estos casos (11).

Los pacientes con LF generalmente presentan linfadenopatía asintomática, aunque la presencia de sintomatología varía a lo largo de la enfermedad. La mayoría de los pacientes tienen una enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico, que incluye linfadenopatía periférica y central (abdominal y torácica) y esplenomegalia. Aproximadamente el 10% de los pacientes tienen enfermedad localizada en el momento del diagnóstico y menos del 20% presentan síntomas B (fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso) y niveles séricos elevados de lactato deshidrogenasa (LDH). La afección de la médula ósea está involucrada en alrededor del 40-70% de los casos, mientras que la participación de otros órganos normales en sitios extraganglionares es poco común (10)(12). Los signos relacionados con la afectación de la médula ósea, como anemia, leucopenia o trombocitopenia, son raros en el momento de la presentación, pero pueden observarse en las últimas etapas de la enfermedad.

Se estima que aproximadamente el 20% de los pacientes experimentan progresión de la enfermedad dentro de los 24 meses (POD24) de tratamiento de primera línea (5). Cuanto más precoz es la recaída, más adverso es el pronóstico. En los pacientes con POD24, la supervivencia global a los 5 años oscila entre el 34% y el 50%, en comparación con el 90% para aquellos sin recurrencia temprana de la enfermedad (13).

Los pacientes con LF recién diagnosticado generalmente se tratan con un anticuerpo anti-CD20 en monoterapia, rituximab (R) u obinutuzumab (G), o un régimen que contiene anti-CD20 (por ejemplo: G/R-Bendamustina, G/R-CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) y G/R-CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona))(14)(15). Hasta ahora las opciones de tratamiento disponibles para los pacientes con LF R/R eran de administración intravenosa (IV) y dependen de la salud del paciente, la edad, el estadio de la enfermedad, el grado de LF, el tratamiento previo contra el linfoma y la duración de la respuesta al tratamiento previo.

Actualmente no existe un consenso en el tratamiento de pacientes con LF que han recaído tras dos o más terapias previas. Las guías más recientes de la ESMO para LF recién diagnosticado y en recaída describen parte del estándar de atención actual (16). La terapia debe iniciarse solo después del desarrollo de los síntomas. Las guías identifican dos tipos de poblaciones de LF a las que se les ofrecen dos algoritmos de tratamiento diferentes en función de su carga tumoral, ya sea baja o alta. Para la segunda o posterior recaída de LF se han señalado las siguientes posibilidades terapéuticas: inmunoquimioterapia (IQT), idelalisib, rituximab/lenalidomida (R^2), mosunetuzumab, zanubrutinib en combinación con obinutuzumab y terapias CAR-T: tisagenlecleucel (en adelante, tisa-cel) y axicabtagene ciloleucel (en lo sucesivo, axi-cel) (17). También existen otras opciones de tratamiento, como la radioterapia, el trasplante autólogo (ASCT) y el trasplante alogénico de células madre (aloSCT)(5).

Adicionalmente, las guías de práctica clínica del *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* (18) también describen el abordaje terapéutico de los pacientes en tercera línea de tratamiento y posteriores señalando unos regímenes donde aparecen los anticuerpos biespecíficos (mosunetuzumab y epcoritamab [objeto de este IPT]) y las terapias CAR-T y otros regímenes recomendados.

Idelalisib está aprobado en monoterapia en pacientes adultos refractarios a dos líneas de tratamiento previas aunque su uso es limitado (19). Mosunetuzumab como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LF en recaída o refractario que han recibido al menos dos terapias sistémicas previas (20). Zanubrutinib en combinación

con obinutuzumab también está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LF refractario o recaída que han recibido al menos dos tratamientos sistemáticos previos(21).

Además, los tratamientos basados en las células CAR-T han mostrado excelentes tasas de respuesta global y de respuesta completa (RC) (69%-79%) que parecen ser duraderas. Actualmente cuentan ya con la indicación formal en el LF en 3ª línea (tisa-cel) (22) y en 4ª línea (axi-cel) (23) en pacientes que recaen antes de 24 meses (POD24). Ver tabla 1 del Anexo, de opciones terapéuticas similares.

El objetivo principal del tratamiento en el entorno de la enfermedad tratada previamente es lograr remisiones duraderas con supervivencia libre de progresión (SLP) prolongada para prevenir complicaciones relacionadas con la enfermedad y aumentar la supervivencia, sin incurrir en toxicidades significativas relacionadas con el tratamiento. La valoración psicológica y la intervención apropiada de los pacientes es una parte esencial de los cuidados de los pacientes con cáncer (24).

Epcoritamab (Tepkinly®)

Tepkinly como monoterapia está indicado para el tratamiento del linfoma folicular (LF) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Se trata de una extensión de la indicación para incluir el tratamiento de pacientes adultos con LF a la anterior indicación en linfoma B difuso de células grandes (LBDCG). Se autorizó sobre la base de los resultados de la cohorte de expansión de linfoma no Hodgkin indolente (iNHL) del estudio GCT3013-01, el primer estudio de fase 1/2 en humanos (FIH) en LNH-B R/R, y los datos de apoyo clave del estudio de fase 1b/2 GCT3013-04 en sujetos japoneses. El estudio GCT3013-01 es un estudio global en curso de fase 1/2 de un solo grupo diseñado para evaluar epcoritamab como monoterapia en LNH-B R/R.

Se administra en forma de inyección subcutánea (SC), en ciclos de 28 días. El tratamiento se inicia con inyecciones semanales del ciclo 1 al 3, seguidas de una inyección cada 2 semanas entre el ciclo 4 y el 9. A partir del ciclo 10, el medicamento se administra cada 4 semanas. El tratamiento debe continuar hasta que la enfermedad progrese o se produzcan efectos adversos inaceptables.

Se le concedió una «autorización condicional» porque satisface una necesidad médica no cubierta.

El 21 de junio de 2022, epcoritamab también fue designado como medicamento huérfano EU/3/22/2634 para el tratamiento del LF. A raíz del dictamen positivo del CHMP sobre esta autorización de comercialización y en el momento de la revisión de la designación de medicamento huérfano por parte del Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP), este producto se retiró del Registro Comunitario de medicamentos huérfanos designados el 19 de julio de 2024 a petición del promotor.

Farmacología

Epcoritamab es un anticuerpo biespecífico IgG1 humanizado que se une a un epítipo extracelular específico de CD20 en células B y a CD3 en células T. La actividad de epcoritamab depende de la unión simultánea de las células cancerosas que expresan CD20 y de las células T endógenas que expresan CD3 con epcoritamab, que induce la activación específica de las células T y la eliminación mediada por células T de las células que expresan CD20.

La región Fc de epcoritamab está silenciada para prevenir mecanismos inmunoefectores independientes de la diana, como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA), la citotoxicidad celular dependiente del complemento (CDC), y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (FCDA).(25)

Eficacia

Estudio pivotal **GCT3013-01** (26)(25)

La evaluación de la eficacia de esta indicación se basa en los datos clínicos del estudio pivotal **GCT3013-01** y del estudio de apoyo GCT3013-04. Ambos estudios reclutaron sujetos con LF R/R que habían recibido al menos 2 terapias sistémicas previas, que es la población objetivo para esta indicación.

GCT3013-01 es un estudio de fase 1/2 en curso, abierto, multicohorte, multicéntrico y de un solo brazo que evalúa epcoritamab como monoterapia en pacientes (≥ 18 años) con LF R/R después de dos o más líneas de terapia sistémica. El estudio incluye 3 partes: una parte de escalada de dosis, una parte de expansión y una parte de optimización. La parte de expansión, considerada la parte fundamental del ensayo incluye 3 cohortes: aNHL (subtipo agresivo), iNHL (subtipo indolente) y LCM (linfoma de células del manto) (27).

El estudio incluyó pacientes con LF en grado 1, 2 o 3a histológicamente confirmados en enfermedad recidivante o resistente al tratamiento previo con al menos 2 líneas de terapia antineoplásica sistémica, que habían recibido al menos 1 terapia a base de anticuerpos monoclonales anti-CD20 y un agente alquilante o lenalidomida, y con un estado funcional ECOG (del inglés, *Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0, 1 o 2. La progresión de la enfermedad dentro de los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento anterior más reciente se definió como refractaria.

Se excluyeron los pacientes que hubiesen recibido algún tratamiento previo con otro anticuerpo biespecífico dirigido a CD3 y CD20, tratamiento con terapias CAR-T dentro de los 30 días anteriores a la primera administración de epcoritamab. También fueron excluidos los pacientes con TPH alo o trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), afectación del sistema nervioso central, pacientes con hepatitis B activa o infección continua por hepatitis C, así como con test positivo de VIH.

El objetivo de la parte de expansión de este ensayo fue evaluar la eficacia y la seguridad de epcoritamab mediante el régimen RP2D (recommended phase 2 dose).

La parte de expansión de iNHL se llevó a cabo en 2 etapas. En la etapa 1, solo los sujetos con LF R/R grado 1-3A se inscribieron en la cohorte iNHL, y se recopilaron datos de respuesta. Después de un análisis de utilidad provisional, se podrían inscribir sujetos adicionales con NHL para la etapa 2, incluidos sujetos con otros subtipos de linfoma no hemorrágico (es decir: linfoma linfocítico pequeño (SLL, por sus siglas en inglés) y linfoma de células de manto (LCM). Se planificó que el análisis primario se realizara aproximadamente 9 meses después de la primera dosis del último paciente. Para la cohorte de iNHL, se planificó analizar primero el subtipo primario (LF Grado 1-3A) y luego se analizó la población general de iNHL.

La variable principal estudiada fue la tasa de respuesta global (TRG) determinada por los criterios de Lugano evaluados por un comité de revisión independiente (IRC, por sus siglas en inglés)

Las variables secundarias estudiadas incluyeron la duración de la respuesta (DOR), la tasa de respuesta completa (TRC), la duración de la respuesta completa (DRC), el tiempo hasta la respuesta (TTR), la tasa de negatividad de la enfermedad residual mínima (ERM) en los pacientes en remisión, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

La fecha de corte de datos del análisis principal fue del 21 de abril de 2023, posteriormente se proporcionaron datos de otra fecha de corte de datos, 16 de octubre de 2023.

Las características demográficas y basales de los sujetos fueron: la mediana de edad de los sujetos con LF fue de 65,0 años. Cabe destacar que 67 (52,3%) sujetos tenían ≥ 65 años, de los cuales 17 (13,3%) tenían ≥ 75 años. Un total de 79 (61,7%) sujetos eran hombres y 77 (60,2%) sujetos eran blancos. La raza no se informó en el 32,8% de los sujetos debido a las leyes de protección de datos específicas de cada país y se informó como "otro" en el 1,6% de los sujetos. El estado

funcional del ECOG al inicio del estudio fue de 0 para 70 (54,7%) sujetos, 1 para 51 (39,8%) sujetos y 2 para 7 (5,5%) sujetos. Veintidós (17,2%) sujetos tenían una función renal basal moderadamente deteriorada, y ningún sujeto tenía una función renal basal gravemente deteriorada. La función hepática basal fue normal en 107 (83,6%) sujetos.

La mediana del número de líneas previas de tratamiento antilinfoma en la cohorte LF fue de 3 (rango: 2-9). El 63,3% (81/128) de los pacientes habían recibido al menos 3 líneas previas de tratamiento sistémico. Todos los pacientes habían recibido previamente agentes que contenían alquilantes y tratamiento anti-CD20, el 77,3% (99/128) había recibido tratamiento previo con antraciclinas y el 31,3% (40/128) lenalidomida previo. Aproximadamente dos tercios de los sujetos (90 [70,3%]) eran doblemente refractarios a un anti-CD20 y a un agente alquilante, y 67 (52,3%) sujetos presentaron progresión de la enfermedad dentro de los 24 meses (POD24) de cualquier tratamiento de primera línea. Ciento un sujetos (78,9%) eran refractarios a la terapia anti-CD20 previa y el 54,7% de los pacientes (70/128) eran refractarios a ≥ 2 líneas consecutivas de tratamiento previo contra el linfoma. Sólo seis de los pacientes (4,7%) habían recibido previamente terapia con células CAR-T antes de ingresar al estudio, mientras que el 18,8% (24/128) tenía un ASCT (*autologous stem cell transplantation*) previo, y el 7,8% (10/128) recayó dentro de los 12 meses posteriores al ASCT. (5)

Cuarenta y un sujetos (32,0%) tenían enfermedad LF grado 3A; 109 (85,2%) de los sujetos tenían linfoma en estadio avanzado (enfermedad de Ann Arbor en estadios III y IV); 78 (60,9%) sujetos tenían una puntuación FLIPI ≥ 3 . Treinta y tres (25,8%) sujetos tenían enfermedad voluminosa al inicio del estudio (según la evaluación del IRC) con una masa ganglionar o extraganglionar > 6 cm. La afectación de la médula ósea, evaluada por el investigador, estuvo presente en 38 (29,7%) sujetos. La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la primera dosis de epcoritamab fue de 5,8 años.

Epcoritamab se administró por inyección SC en ciclos de tratamiento de 4 semanas, es decir, 28 días. Durante la parte de expansión del ensayo, se administró el régimen RP2D de epcoritamab, que incluía una dosis de preparación de 0,16 mg (C1D1) (dosis escalonada 1), una dosis intermedia de 0,8 mg (C1D8) (dosis escalonada 2) y una dosis completa de 48 mg (C1D15, C1D22 y posteriores), de acuerdo con el siguiente esquema:

- Ciclos 1 a 3: Días 1, 8, 15, y 22 (una vez a la semana, *Q1W*)
- Ciclos 4 a 9: Días 1 y 15 (una vez cada dos semanas, *Q2W*)
- Ciclo 10 y hasta toxicidad inaceptable, FD*, o retirada del consentimiento: Día 1 (una vez cada cuatro semanas, *Q4W*)

Los sujetos fueron hospitalizados durante al menos 24 horas después de la primera dosis completa de epcoritamab en el ciclo 1. Esta hospitalización programada no fue reportada como un evento adverso grave (EAG).

Los sujetos fueron premedicados con corticosteroides (es decir, prednisolona 100 mg IV o dexametasona 15 mg por vía oral o IV), antihistamínicos (difenhidramina 50 mg IV u oral o equivalente) y antipiréticos (paracetamol).

Resultados:

Se inscribieron un total de 224 sujetos. 155 sujetos recibieron al menos 1 dosis de epcoritamab en la parte de expansión de iNHL. De los 155 sujetos que recibieron al menos 1 dosis de epcoritamab, 128 sujetos fueron diagnosticados con LF grado 1-3A y 27 sujetos con otros subtipos de iNHL (es decir, MZL y SLL).

Con un primer corte de datos el 21 de abril de 2023, la variable principal de estudio TRG (RC + RP) en la población que al menos ha recibido una dosis de epcoritamab en la parte de expansión de iNHL (FAS, *full analysis set*) (n=155), fue del 82,6%, con 97 sujetos con RC (62,6%). La mediana de DOR fue de 21,4 meses (IC 95%: 14,0, NR). En los sujetos con LF (n=128), la TRG fue del 82,0% (IC del 95%: 74,3, 88,3), con 80 (62,5%) y 25 (19,5%) sujetos que alcanzaron mejores respuestas de RC y RP, respectivamente. En el estudio clínico actualizado, con corte de datos del 16 de octubre de 2023, la variable principal TRG basada en la evaluación del IRC determinada por los criterios de Lugano fue del 82,8% (IC del 95%: 75,1,

88,9) en sujetos con LF, con 81 (63,3%) y 25 (19,5%) sujetos que alcanzaron mejores respuestas de RC y RP, respectivamente.

Se observaron tasas de TRG numéricamente inferiores en pacientes que habían recibido 4 o más líneas de tratamiento previas, pacientes con un tiempo relativamente corto desde el último tratamiento hasta la primera dosis de epcoritamab, pacientes refractarios al tratamiento previo más reciente y pacientes que recibieron rituximab/lenalidomida (R2) previamente (68-97%).

Entre los sujetos con LF que alcanzaron RP o RC (n=105), la mediana de seguimiento para el análisis DOR fue de 14,8 meses (intervalo: 0,0, 27,2). En la fecha de corte de los datos (DCO), no se alcanzó la mediana de DOR (NR) (IC 95%: 13,7, NR). El porcentaje estimado de sujetos que seguían respondiendo a los 12 y 18 meses fue del 68,7% y el 58,4%, respectivamente. La estimación a 12 meses de los pacientes que permanecían en respuesta, utilizando la variable secundaria, fue del 66,5% (IC del 95%: 55,9, 75,2). La DOR actualizada, con una DCO del 16 de octubre de 2023 para los sujetos con LF basada en la definición primaria (teniendo en cuenta la terapia antilinfoma posterior y censurando la DOR en la última evaluación adecuada del tumor en la fecha de la terapia antilinfoma posterior o antes) y la definición secundaria (sin tener en cuenta la terapia antilinfoma posterior) fue respectivamente; 23,6 meses [IC 95%: 13,8, NR]) y 21,4 meses [IC 95%: 13,7, NR].

Para los pacientes FAS con RC confirmada, tras una mediana de seguimiento de 14,8 meses (intervalo: 9,9, 15,1), la mediana de DOOR no se alcanzó (NR) (IC del 95%: 21,4, NR), Dentro del FAS, tras una mediana de 14,8 meses de seguimiento (IC del 95%: 10,0, 15,2), los pacientes con LF que tuvieron una RC al tratamiento con epcoritamab, no se alcanzó la mediana de DOOR (NR) (IC del 95%: 21,4, NR). La mediana de SLP en la población FAS fue de 16 meses (IC del 95%: 13,6; NR). Entre los sujetos con LF, la mediana de SLP, tras una mediana de seguimiento de 16,1 meses (intervalo: 0,0, 28,8), fue de 15,4 meses (IC del 95%: 10,9, NR). No se alcanzó la mediana de SG para la población FAS ni para los sujetos con LF (NR, IC del 95%: NR, NR). Tampoco se alcanzó la mediana de TTNT para la población FAS ni para los sujetos con LF (NR, IC del 95%: NR, NR; NR, IC del 95%: NR, NR, respectivamente).

Para los resultados actualizados de la corte de datos de 16 de octubre de 2023, la mediana de SLP fue de 15,1 meses (IC del 95%: 9,5, NR), con un porcentaje estimado de sujetos que seguían en respuesta a los 12 y 18 meses del 57,5% y el 47,9%, respectivamente. En ese momento, con una mediana de seguimiento de la SG de 22,9 meses, la mediana de la SG fue NR (IC 95%: NR, NR). El porcentaje estimado de sujetos que seguían vivos a los 12 y 18 meses fue del 81,9% y el 71,2%, respectivamente.

Los resultados de DOR, SLP y SG podrían estar influidos (negativamente) por la pandemia de COVID. Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar el impacto de la COVID-19 en los resultados de eficacia en la población con LF que mostraron DOR, SLP y SG más prolongados tras el ajuste por las muertes causadas por la COVID-19. Para la población FAS y para los sujetos con LF, la mediana de TTR basada en la evaluación del IRC fue de 1,4 meses (rango: 1,0, 4,3 y 1,0, 3,0, respectivamente). Para los sujetos con LF, la mediana de TCR basada en la evaluación del IRC fue de 1,5 meses (rango: 1,2, 11,1). Esto se correlaciona con la primera evaluación de la enfermedad tras el inicio, lo que indica que, en general, la respuesta se alcanzó pronto con el tratamiento con epcoritamab. A fecha 16 de octubre de 2023, la mediana de TTNT fue NR (IC 95%: 26,5, NR). El porcentaje estimado de sujetos que no iniciaron un tratamiento posterior a los 12 y 18 meses fue del 66,3% y el 62,4%, respectivamente.

Estudio de apoyo GCT3013-04

El estudio GCT3013-04 es un ensayo intervencionista de fase 1/2, abierto, de un solo país, en sujetos japoneses con linfoma no Hodgkin B-r. El ensayo constó de 2 partes; una parte de escalada de dosis y una parte de expansión. Se planeó incluir aproximadamente 20 sujetos en la cohorte de LF Grado 1-3A. Se administró epcoritamab (SC) en ciclos de tratamiento de 4 semanas (es decir, 28 días) de acuerdo con el siguiente cronograma:

- Ciclos 1 a 3: Días 1, 8, 15 y 22 (QW)

- Ciclos 4 a 9: Días 1 y 15 (Q2W)
- Ciclo 10 y posteriores hasta DP, toxicidad inaceptable o fin del ensayo: Día 1 (Q4W)

Se administró una dosis de preparación de 0,16 mg en C1D1, seguido de una dosis intermedia de 0,8 mg en C1D8 y una dosis completa de 48 mg en C1D15 y posteriores.

La profilaxis con corticoides y la premedicación con antihistamínicos y antipiréticos fueron obligatorias.

La variable principal de estudio, la TRG se definió como la proporción de sujetos que alcanzaron una mejor respuesta de RC o RP en un conjunto de análisis. La TRG fue evaluada por el investigador y también fue evaluada por el IRC. Se planificó que el análisis primario se realizara aproximadamente 6 meses después de la primera dosis del último sujeto para la parte de expansión de la monoterapia.

Las variables secundarias de estudio fueron el OR evaluado por IRC según Lyric, DOR, tasa de RC, DOOR, SLP, TTR, TTCR, SG, TTNT y tasa de negatividad de ERM*.

A partir de la fecha límite del 21 de abril de 2023, un total de 21 sujetos se inscribieron en la cohorte de expansión de LF en 12 sitios en Japón. Todos los sujetos eran de raza asiática y etnia japonesa, según lo requerido por el protocolo. Un total de 11 (52,4%) sujetos eran hombres. La mediana de edad fue de 65,0 años (rango: 58, 75), incluyendo 2 (9,5%) sujetos que tenían ≥ 75 años de edad. La mayoría de los sujetos (95,2%) tenían un estado funcional ECOG basal de 0 (se requería un estado de 0, 1 o 2 para la inclusión).

La población del estudio GCT3013-04 era comparable a los pacientes con LF incluidos en el estudio *GCT3013-01*. A la fecha límite del 21 de abril de 2023, la TRG (RC + RP) para los sujetos de la cohorte de expansión de LF fue del 95,2% (IC del 95%: 76,2%, 99,9%), con un 76,2% (16 sujetos) y un 19,0% (4 sujetos) en sujetos que alcanzaron la mejor respuesta de RC y RP, respectivamente. Tras una mediana de seguimiento DOR de 15,3 meses (IC 95%: 9,7, 20,6), la mediana DOR fue de 23,1 meses (IC 95%: 4,4, NR).

LF *GCT3013-01*, Cohorte de optimización

La cohorte de optimización de LF estudió 2 regímenes alternativos de *SUD* de 3 pasos junto con una hidratación adecuada y premedicación con dexametasona en el ciclo 1 en sujetos con LF grados 1-3a para reducir el riesgo de síndrome de liberación de citoquinas (SLC) de grado ≥ 2 y SLC de todos los grados. Los pacientes con LF se incluyeron en paralelo en 2 brazos, ambos con un régimen *SUD* alternativo de 3 pasos, es decir, con una segunda dosis intermedia adicional (Grupo A:3mg; Grupo B:6mg) administrada en el C1D15 seguidos de una dosis completa en C1D22 y posteriormente.

Los objetivos principales de la fase de optimización se referían a la seguridad, sin embargo, se recopilaron algunos datos de eficacia.

En la fecha límite del 31 de junio de 2023, 30 pacientes estaban inscritos en el grupo A y 6 pacientes en el grupo B. Todos los pacientes fueron expuestos al menos a una dosis de epcoritamab (FAS). Por lo general, las características basales son comparables a las de los sujetos con LF inscritos en la cohorte de expansión de iNHL del ensayo *GCT3013-01*. La mediana de duración del seguimiento del ensayo para los pacientes incluidos en el grupo A fue de 3,9 meses (intervalo; 1,9, 8,7). Todas las evaluaciones de eficacia fueron evaluadas por el investigador según los criterios de Lugano. La TRG en los sujetos del grupo A fue del 83,3% (IC del 95%: 65,3%, 94,4%), la tasa de RC fue del 56,7% (IC del 95%: 37,4%, 74,5%) y la tasa de RP fue del 26,7%.

La TRG basada en la evaluación del investigador según los criterios de Lugano en los sujetos del Grupo A de la cohorte de optimización de LF a partir del corte de datos del 8 de enero de 2024 fue del 86,0% (IC del 95%: 76,9, 92,6), y la tasa de RC fue del 64,0% (IC del 95%: 52,9, 74,0). Entre los sujetos del grupo A de la cohorte de optimización de LF que lograron

RP o RC (n = 74), la mediana de seguimiento de la DR fue de 2,8 meses. La mediana de DR basada en la evaluación del investigador según la definición primaria fue NR (IC del 95%: NR, NR). Los resultados de DOR por definición secundaria fueron consistentes con los de la definición primaria.

Seguridad

El perfil de seguridad de epcoritamab se estableció en pacientes con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) recidivante o refractario al tratamiento, que fueron tratados con epcoritamab 0,16/0,8 mg/48 mg en el estudio *GCT3013-01*. Los datos de apoyo en el momento de esta autorización fueron todos los pacientes con linfoma no Hodgkin de células B (LNH-B) tratados con 48 mg de epcoritamab en los estudios *GCT3013-01* y *GCT3013-04*: 374 pacientes con 208 LBCL (de los cuales 188 DLBCL), 128 LNH de crecimiento lento (INHL) y 38 linfoma de células del manto (LCM).

Los resultados de seguridad provienen de los siguientes grupos:

- El grupo de seguridad principal (Safety pool 01 R/R FL [N=129]): incluyó a todos los sujetos LF R/R que fueron asignados a la dosis completa de 48 mg y recibieron al menos 1 dosis de epcoritamab en las partes de Escalada o Expansión del Estudio *GCT3013-01*.

Y dentro del análisis de seguridad de apoyo:

- El grupo de seguridad 01+04 R/R LF (Safety pool 01+04 R/R FL [N=151]) incluyó a todos los sujetos LF R/R que fueron asignados a la dosis completa de 48 mg y recibieron al menos 1 dosis de epcoritamab en las partes de escalada o expansión de los estudios *GCT3013-01* y *GCT3013-04*
- El grupo de seguridad 01+04 todos LNH-B (Safety pool 01+04 All B-NHL [N=449]) incluyó a todos los sujetos con LNH-B que fueron asignados a la dosis completa de 48 mg y recibieron al menos 1 dosis de epcoritamab en las Partes de Escalada o Expansión de los Estudios *GCT3013-01* y *GCT3013-04*

Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron síndrome de liberación de citoquinas (SLC), fatiga, neutropenia, reacciones en el lugar de la inyección, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, pirexia, náuseas y diarrea. Se produjeron eventos adversos graves en el 52% de los pacientes. Los AESI (*adverse events of special interest*) fueron SLC (cualquier grado: 51%, grado 3: 3.0%). Se presentaron SLC de cualquier grado en el 6,6 % de los pacientes después de la dosis de preparación; 13% después de la dosis intermedia (Ciclo 1, Día 8); 44% después de la primera dosis completa (Ciclo 1, Día 15), 4,6% después de la segunda dosis completa (Ciclo 1 Día 22) y 2,8% después de la tercera dosis completa (Ciclo 2 Día 1) o más allá. Se presentaron ICANS (*Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, por sus siglas en inglés) en el 6,0% de los pacientes (un paciente (0,6%) con ICANS de grado 5). El síndrome de lisis tumoral (SLT) se presentó en el 1,8% de los pacientes (no se observaron casos graves). Los riesgos importantes identificados asociados con el tratamiento con epcoritamab son el SLC, el ICANS y las infecciones (graves). Estas últimos se observan en el 25% de los pacientes, incluyendo eventos de grado 5 en el 4,2% de los pacientes. El riesgo de sobredosis debido a errores de medicación es un riesgo potencial importante y faltan datos de seguridad a largo plazo.

Eventos adversos (EA) totales

En general, casi todos los pacientes experimentaron algún tipo de TEAE (98,4%) (*treatment-emergent adverse events*) y la mayoría de los pacientes presentaron un TEAE grave (69,0%). Los TEAE notificados en el 15% de los sujetos incluyeron SLC (66,7%), reacción en el lugar de la inyección (36,4%), COVID-19 (31,0%), fatiga (30,2%), diarrea (26,4%), pirexia (no atribuida al SLC; 24,8%), neutropenia (20,2%), cefalea (19,4%), eritema en el lugar de la inyección (17,8%), náuseas (17,1%), tos (17,1%), estreñimiento (15,5%). No se informan nuevas señales de seguridad, sin embargo, los TEAE en infecciones e infestaciones de *system organ class*, SOC (77,5% frente a 64,4%), trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos (48,8% frente a 37,6%), trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (43,4% frente a 34,1%) se observaron con mayor frecuencia en los pacientes del Safety Pool 01 R/R FL en comparación con el grupo de seguridad All B-NHL.

Eventos relacionados con el tratamiento (TEAE)

En el Safety Pool 01 R/R FL (N=129), el 93,0% de los sujetos experimentaron al menos un TEAE considerado relacionado con el fármaco por el investigador, incluyendo el 37,2% de los sujetos que presentaron al menos un TEAE de grado 3 o 4 relacionado con el fármaco. Los TEAE relacionados con el tratamiento notificados con mayor frecuencia (en $\geq 10\%$ de los sujetos) incluyeron SLC, reacción en el lugar de la inyección, fatiga, neutropenia, eritema en el lugar de la inyección, pirexia y diarrea. Los TEAE de grado 3 o 4 relacionados con fármacos notificados con mayor frecuencia (en $\geq 5\%$ de los pacientes) fueron neutropenia (15,5%) y disminución del recuento de neutrófilos (7,0%).

EA graves (serious)

En el Safety Pool 01 R/R FL (N=129), se reportaron TEAE graves para el 69,0% de los sujetos. Los TEAE graves notificados con mayor frecuencia (en $\geq 5\%$ de los sujetos) fueron el SLC (41,9 %), COVID-19 (11,6 %), la neumonía por COVID-19 (7,8 %) y la neumonía (5,4 %). En general, el 46,5 % de los sujetos experimentaron TEAE graves que el investigador consideró relacionados con el fármaco del estudio, y los TEAE graves relacionados con el fármaco notificados con mayor frecuencia ($\geq 2\%$ de los sujetos) fueron el SLC (41,9 %) y COVID-19, ICANS y neumonía (2,3 % cada uno).

Fallecimientos

En Safety Pool 01 R/R FL (N=129), un total de 34 (26,4%) sujetos murieron durante el estudio hasta la fecha de corte de los datos, incluidos 14 (10,9%) sujetos que murieron durante el tratamiento (es decir, dentro de los 60 días posteriores a la última dosis de epcoritamab) y 20 sujetos que murieron durante el período de seguimiento de supervivencia (es decir, > 60 días después de la última dosis de epcoritamab). De las 15 muertes debidas a EA durante el estudio, 11 ocurrieron durante el tratamiento y 4 ocurrieron durante el período de seguimiento de supervivencia. Un total de 13 (10,1%) sujetos experimentaron TEAE mortales. Existe una aparente discrepancia entre los 11 sujetos que murieron durante el tratamiento y los 13 sujetos que experimentaron TEAE fatales. Esto se debe a que había 3 sujetos cuyos TEAE con desenlace fatal comenzaron durante el período de aparición del tratamiento, pero fueron de larga duración, de modo que la muerte resultante ocurrió más allá de los 60 días después de la última dosis de epcoritamab (período de seguimiento de supervivencia), y otro sujeto cuyo EA fatal (sepsis) ocurrió dentro de los 60 días posteriores a la última dosis de epcoritamab pero después del inicio de una nueva terapia contra el linfoma (es decir, quimioterapia condicionante/trasplante alogénico de células madre), por lo que no es debido al tratamiento.

La única TEAE mortal notificada en más de 1 (0,8%) sujeto fue la neumonía por COVID-19 (5 sujetos, 3,9%). Dos TEAEs fatales incluyeron eventos de transformación del linfoma y síndrome mielodisplásico (SMD) (1 sujeto cada uno). El evento de transformación del linfoma se debió a la progresión de la enfermedad subyacente.

Interrupciones del tratamiento/estudio

El 59,7% de los sujetos experimentó al menos 1 TEAE que condujo a un retraso de la dosis. En el 34,9% de los sujetos, los eventos se consideraron relacionados con los medicamentos. Los TEAE notificados con mayor frecuencia (en $\geq 5\%$ de los sujetos) que provocaron un retraso de la dosis fueron la COVID-19 (21,7%, 4,7% evaluado como relacionado con el fármaco) y el SLC (11,6%, todos relacionados con el fármaco). Otros TEAE notificados con frecuencia fueron neumonía (4,7 %), infección del tracto respiratorio superior (4,7 %) y neutropenia (4,7 %). En el grupo de seguridad 01+04 All B-NHL (N=449), se notificaron TEAE que provocaron un retraso de la dosis en el 52,6% de los sujetos. La frecuencia de los TEAE y los TEAE relacionados con el fármaco que provocaron un retraso de la dosis fue similar a la notificada para el Safety Pool 01 R/R FL. Además de la COVID-19 y el SLC, la neutropenia (5,1%) también fue un TEAE notificado con frecuencia que condujo a un retraso en la dosis.

Descripción de EA de especial interés (EASI)

La mayoría de los pacientes tuvieron un evento de SLC, pero también se observaron múltiples episodios de SLC (2 episodios (19,8%)-6 episodios (1,2%)). El SLC provocó un retraso/interrupción de la dosis en el 17,4% de los pacientes, pero

no provocó interrupciones. Todos los casos de SLC se resolvieron en una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,0 días (rango 1, 54). En la cohorte de optimización del estudio se incluyó una nueva dosis intermedia de 3 mg (dosis escalonada 3) observándose reducciones clínicamente significativas en la frecuencia y la severidad del SLC en comparación con la cohorte pivotal. Se notificó SLC en el 49% de los pacientes siendo todos grado 1 o 2 ocurriendo la mayoría tras la administración de la primera dosis completa.

El ICANS también es un riesgo importante identificado y se observó en el 6,2% de los pacientes de la población de seguridad primaria. No se observaron casos graves. ICANS provocó un retraso de la dosis en 1 (12,5%) sujeto.

No se observó síndrome de lisis tumoral (SLT) en la población de seguridad primaria. En el grupo de seguridad del LNH-B había 7 pacientes con SLT, de los cuales 4 (0,9%) eran SLT de grado 3.

Las infecciones graves son un riesgo importante identificado para el epcoritamab. En total, el 40,3% de los sujetos experimentó al menos 1 infección grave, y los EA notificados con mayor frecuencia (en $\geq 5\%$ de los sujetos) fueron COVID-19 (11,6%), neumonía por COVID-19 (7,8%) y neumonía (5,4%). Se notificaron infecciones graves que condujeron a la interrupción del tratamiento en 14 (10,9%) sujetos y eventos que condujeron a un retraso de la dosis en 32 (24,8%) sujetos.

Discusión

Actualmente no existe un tratamiento estándar universalmente aceptado para el tratamiento de la LF R/R debido al curso clínico muy diverso de la enfermedad. El tratamiento del LF R/R está influenciado por los regímenes de tratamiento previos, la duración de la remisión y el estado funcional.

Epcoritamab en monoterapia está indicado en pacientes adultos con LF R/R después de dos o más líneas de tratamiento, que son refractarios o han recaído.

El estudio principal para esta indicación es el estudio *GCT3013-01*, primero en humanos, fase 1/2, de un solo brazo que consta de una parte de escalada de dosis, una parte de expansión (la parte principal del estudio) y una parte de optimización.

La variable principal de TRG (RC + RP) en la población del estudio ($n = 155$) de la cohorte de expansión de dosis fue del 82,0% (IC del 95%: 74,3, 88,3), con 80 (62,5%) y 25 (19,5%) sujetos que lograron las mejores respuestas de RC y RP, respectivamente. El porcentaje estimado de sujetos que mantuvieron respuesta a los 12 y 18 meses fue de 68,7% y 58,4%, respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 17,4 meses (IC del 95%: 10,0 a 15,2). Para los pacientes con LF, la mediana de DR como variable secundaria, es decir, sin censura para una nueva terapia contra el cáncer, se alcanzó a los 21,4 meses (IC 95%: 13,3, NR). La estimación a 12 meses de los pacientes que permanecieron en respuesta, utilizando la variable secundaria, fue del 66,5% (IC del 95%: 55,9, 75,2). Para los pacientes con LF que tuvieron una RC al tratamiento con epcoritamab, no se alcanzó la mediana de DOCR (definición primaria) (NR) (IC del 95%: 21,4, NR), después de una mediana de seguimiento de DOCR de 14,8 meses (IC del 95%: 10,0, 15,2).

Los datos actualizados de eficacia, con un corte de datos del 16 de octubre de 2023, mostraron una TRG basada en la evaluación del IRC determinada por los criterios de Lugano del 82,8% (IC del 95%: 75,1, 88,9), con 81 (63,3%) y 25 (19,5%) sujetos que lograron las mejores respuestas de RC y RP, respectivamente. La DR actualizada, para los sujetos con LF basada en la variable primaria (que tiene en cuenta el tratamiento posterior contra el linfoma y la censura del DOR en la última evaluación adecuada del tumor en la fecha del tratamiento antilinfoma posterior o antes) y la variable secundaria (que no tiene en cuenta el tratamiento posterior contra el linfoma) fue, respectivamente; 23,6 meses [IC 95%: 13,8, NR] y 21,4 meses [IC 95%: 13,7, NR].

La TRG basada en la evaluación del investigador según los criterios de Lugano en los sujetos del Grupo A de la cohorte de optimización de LF a partir del DCO del 8 de enero de 2024 fue del 86,0% (IC del 95%: 76,9, 92,6), y la tasa de RC fue del 64,0% (IC del 95%: 52,9, 74,0). Entre los sujetos del grupo A de la cohorte de optimización de LF que lograron RP o

RC (n = 74), la mediana de seguimiento de DOR fue de 2,8 meses. La mediana de DR basada en la evaluación del investigador según la definición primaria fue NR (IC del 95%: NR, NR)

Estas características del diseño del ensayo, principalmente que sea sin brazo control, dificultan la evaluación del impacto del medicamento y beneficio clínico real en esta patología y la comparación con otras alternativas. Otra de las limitaciones del estudio es el corto periodo de seguimiento, con una mediana de 17,4 meses en la fecha de corte de datos, aunque se esperan resultados a largo plazo, ya que el estudio aún no ha finalizado (se espera para el 2029)(28).

La población de seguridad principal (*Safety Pool 01 R/R FL* [N=129]) incluyó a todos los sujetos LF R/R que fueron asignados a la dosis completa de 48 mg y recibieron al menos 1 dosis de epcoritamab en las partes de escalada o expansión del estudio *GCT3013-01*. Se utilizó una fecha de corte de datos del 21 de abril de 2023. En la población primaria de seguridad, la mediana de duración del tratamiento fue de 8,3 meses y el 37,2% de los sujetos recibieron al menos 12 meses de tratamiento. Casi todos los pacientes experimentaron algún TEAE (N = 127, 98,4%). Los TEAE más frecuentes fueron el SLC (66,7 %), reacción en el lugar de la inyección (36,4 %), COVID-19 (31,0 %), la fatiga (30,2 %), diarrea (26,4 %), pirexia (24,8 %) y neutropenia (20,2 %). Se observaron infecciones graves en el 40,3% (N = 52) de los pacientes. Los EA notificados con mayor frecuencia fueron COVID-19 (11,6 %), neumonía por COVID 19 (7,8 %) y neumonía (5,4 %). Se notificaron infecciones mortales en 8 (6,2%) sujetos (6 por COVID-19 y uno por neumonía y uno por sepsis pseudomonal que no se consideran relacionados con el tratamiento).

La base de datos de seguridad se basa en estudios de un solo brazo sin comparador y la evaluación de la causalidad de ciertos eventos adversos es difícil debido a la superposición de los síntomas del diagnóstico subyacente, la toxicidad de los tratamientos anticancerosos anteriores y el periodo (COVID 19) del registro de datos. El número de infecciones graves parece ser mayor en comparación con otros fármacos recientemente aprobados para el LF, sin embargo, el número de infecciones mortales es comparable al de fármacos recientemente aprobados para el LF. No se sabe con certeza si esto se debe a epcoritamab, a COVID-19 únicamente, a la enfermedad, a tratamientos anteriores o si puede deberse a las limitaciones de las comparaciones entre estudios. La literatura indica que los pacientes con neoplasias de células B, en particular los pacientes con LF R/R, de edad ≥ 70 años tienen un mayor riesgo de mortalidad por COVID en comparación con otros pacientes con linfoma. El número de infecciones mortales en el estudio pivotal es comparable o inferior en comparación con los otros estudios en pacientes con LF realizados en el mismo período de tiempo que el estudio pivotal.

El tratamiento de elección en la tercera línea de tratamiento para LF no está establecido, siendo heterogéneo de acuerdo a los tratamientos previos, comorbilidades del paciente y disponibilidad de fármacos aprobados. Los inhibidores de PI3K como idelalisib son una opción terapéutica, sin embargo, su uso en la práctica clínica ha sido muy limitado. Otros tratamientos como alquilantes o lenalidomida en combinación antiCD20 (Len+Rit, R²) han sido las alternativas más empleadas. Estos últimos años, han surgido tratamientos como mosunetuzumab, zanubrutinib y las terapias CAR-T, como tisagenlecleucel y axicabtagen ciloleucel. El trasplante alogénico puede considerarse una alternativa en los pacientes considerados candidatos con recaídas tempranas o transformación a linfomas más agresivos con el objetivo de remisiones más prolongadas (29).

La indicación de idelalisib para LF está respaldada por datos de un estudio de fase II, de brazo único de tratamiento (*estudio 101-09*). Con una población con una mediana de tratamientos previos de 3 (intervalo: 1, 12), con una mediana de edad de 71, un poco más envejecida en comparación con la mediana de la población del estudio de epcoritamab (65 años). La TRG con idelalisib en monoterapia fue del 57% (IC 95%: 48, 66), con 71 respuestas en 125 pacientes. La mediana de duración de la respuesta fue de 12,5 meses. La mediana de la SLP fue 11 meses con una mediana de SG esperada de 20,3 meses y con una SG estimada al año de un 80%. La administración de idelalisib se asocia a elevaciones de transaminasas, erupción cutánea y diarrea severa. Los eventos adversos grado 3 ó 4 fueron frecuentes, pero parecen ser revertidos o minimizados con una interrupción y/o reducción de la dosis de idelalisib y el tratamiento de los síntomas (30).

En el ensayo AUGMENT, que estudió la combinación de lenalidomida y rituximab (Len+Rit, R²), la población del estudio había sido menos pretratada que la de epcoritamab, (GCT3013-01 (epcoritamab) la mediana de líneas previas recibidas fue de 3 (rango 2-9) con un 100% de los pacientes recibiendo 2 líneas previas frente a una mediana de 1 (rango 1-12) para Len+Ritu donde el 57% de los sujetos estudiados había recibido únicamente 1 línea de tratamiento). La edad de ambas poblaciones es similar (65 años vs 64 años). La tasa de respuesta objetiva (RC+RP) en el subgrupo de linfoma folicular que recibió R² fue 80,3 % (IC 95 % = 72,9; 86,4) con un 35% de tasa de RC frente a una TRO (RC+RP) de 55,4 % de la población sólo tratada con rituximab (IC 95 % = 47,0; 63,6) ($p < 0,0001$) con una tasa de RC del 20% con rituximab en monoterapia. Las principales EA asociados a R² fueron síndrome de liberación de citoquinas (SLC), reacciones en la zona de inyección, cansancio, infecciones víricas, neutropenia, dolor musculo esquelético, pirexia y diarrea.

La combinación del inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton, zanubrutinib, con el anticuerpo monoclonal anti-CD20, obinutuzumab (Z/O), ha sido aprobada recientemente en pacientes LF sobre la base de los hallazgos del ensayo ROSEWOOD (NCT03332017). Existe un estudio MAIC (comparaciones indirectas ajustadas por emparejamiento) que comparó los resultados de eficacia de los pacientes tratados con epcoritamab en GCT3013-01 con los tratados con Z/O en ROSEWOOD. Antes del ajuste por emparejamiento, más pacientes con epcoritamab tenían más de 65 años, eran refractarios a la última línea de tratamiento previa, tenía POD24 y tenía una puntuación FLIPI ≥ 3 . Después del ajuste (población comparable N: 37), epcoritamab mostró una TRO significativamente mayor vs Z/O 94.6% vs 69.0%, (*odds ratio* [OR] 7.9 [95% CI 3.5-18.1], $p < 0.001$). De la misma manera, la tasa de DR fue significativamente superior para epcoritamab vs Z/O (71.4% vs 39.3%, OR 3.9 [95% CI 1.8-8.2], $P < 0.001$). También proporcionó una disminución del riesgo de mortalidad significativa frente a Z/O, con un HR 0.35 (95% CI 0.16- 0.78, $P = 0.01$). Sin embargo, al tratarse de una comparación indirecta estos resultados hay que interpretarlos con cautela (31).

El ensayo clínico GO29781 evaluó la eficacia y seguridad de mosunetuzumab (IV) en pacientes con linfoma folicular recidivante o refractario en una población similar a la del estudio con epcoritamab (subcutáneo). La media de edad de la población de epcoritamab ligeramente superior (65 años vs 60 años) y con un mayor número de sujetos doblemente refractarios a un tratamiento alquilante y a un tratamiento anti-CD20 (53% en GO29781 vs 70% en GCT3013-01). La mediana del número de terapias previas fue 3 (intervalo: 2 a 10), con un 38% que había recibido 2 terapias previas, el 31% 3 terapias previas y el 31% más de 3 terapias previas. La TRG de mosunetuzumab fue 80%, con un 60% de los pacientes alcanzando una respuesta completa (RC). En la población con LF R/R muy tratada en el GO29781 de estudio que ha agotado varias opciones de tratamiento disponibles, mosunetuzumab indujo una tasa alta de RC del 57,8% (IC del 95%: 46,9, 68,1), con una TRG del 78,9% (IC del 95%: 69,0, 86,8), que se compara favorablemente con otras terapias aprobadas. Se demostró que la RC inducida por mosunetuzumab se mantiene. En los pacientes que lograron una RC como mejor respuesta, se estimó que el 81,8% (IC 95%: 67,2 - 96,3) mantuvo su respuesta a los 12 meses después de las primeras respuestas. Los EA más frecuentes ($\geq 20\%$) incluyeron SLC, neutropenia, pirexia, hipofosfatemia y cefalea. Los EA graves ($\geq 2\%$) fueron SLC, pirexia y neutropenia (32).

Con respecto a tisagenlecleucel, el ensayo ELARA evaluó la eficacia y la seguridad en pacientes con LF en recaída o refractario, la población de tisacel inicialmente estaba más pretratada que la de epcoritamab con una mediana de tratamientos previos de 4 (2-13) frente a 3 (2-9) respectivamente, sin embargo, la media de edad de la población de epcoritamab es ligeramente superior a la de tisacel: 63,2 años vs 57,5 años. La variable principal TRG del estudio ELARA fue 86,2%, con un 70% de los pacientes alcanzando una respuesta completa (RC). La duración de la respuesta (DR) fue notable, con una mediana no alcanzada en los pacientes que lograron respuesta completa. La SLP fue de 6 meses en el 66% de los pacientes. La SG estimada a 24 meses en pacientes con RC fue del 87,7% (95%IC 78,3-93,2)(33) . Entre los eventos adversos más frecuentes el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) ocurrió en el 55% de los pacientes, siendo la mayoría de los casos de grado 1 o 2, neutropenia (33%), infecciones (18,3%), fatiga, fiebre y dolor de cabeza (23%) (34).

El axicabtagene ciloleucel tiene indicación en el tratamiento sistemático en pacientes adultos del LF en R/R después de tres o más líneas, es decir en una línea posterior a epcoritamab. En el estudio ZUMA-5 los pacientes tenían una mediana

de tratamiento de 4 (intervalo 2 a 13), la TRO fue del 94%, con un 80% (IC 95%, 70-88) de los pacientes alcanzando una remisión completa (RC). Además, la tasa de respuesta parcial (RP) fue del 14%, lo que subraya la alta efectividad de este tratamiento, incluso en pacientes con enfermedad refractaria o en recaída tras múltiples líneas de terapia. Los pacientes que alcanzaron una RC mantuvieron la respuesta más de 12 meses. La SLP fue superior a 18 meses. Aunque la SG aún no mostró diferencias significativas en los primeros análisis, los resultados preliminares apuntaron hacia una tendencia positiva en la supervivencia para los pacientes tratados con axicel. Respecto a la seguridad, los efectos adversos más comunes fueron el SLC que ocurrió en el 33% de los pacientes, y la neurotoxicidad (15%), con un 6% de los casos siendo graves (35).

La disponibilidad y accesibilidad de terapias CAR-T puede suponer una limitación en caso de necesidad de un inicio de tratamiento rápido debido al proceso de fabricación o precisar de una terapia puente, así como el requerimiento de un centro acreditado para la administración de dichas terapias mientras que la administración de epcoritamab puede considerarse más rápida y sin necesidad actualmente de acreditación para su administración.

Se realizó otro análisis comparativo de epcoritamab frente a las terapias clave disponibles en la actualidad en LF en recaída o refractario tras al menos dos terapias sistémicas. Dado que *GCT3013-01* y los ensayos comparadores (quimioinmunoterapia [CIT] (*SCHOLAR-5*), mosunetuzumab (*GO29781*, NCT02500407), tisagenlecleucel [tisa-cel] (*ELARA*, NCT03568461), y axicabtagene ciloleucel [axi-cel] (*ZUMA-5*, NCT03105336)) eran ensayos no controlados, se realizaron comparaciones indirectas (ICT) utilizando el método de comparaciones indirectas ajustadas por emparejamiento (MAIC), con datos de pacientes individuales de LF (grado 1-3a) de la cohorte iNHL de *GCT3013-01* y los datos agregados publicados de los comparadores relevantes.

Se aplicaron ponderaciones de puntuación de propensión a las poblaciones de pacientes superpuestas en ensayos de *GCT3013-01* y comparadores para crear distribuciones equilibradas de las características basales clave de esta cohorte con cada uno de los ensayos comparadores, en términos de modificadores del efecto medidos y factores pronósticos. La selección de las características basales clave de los pacientes utilizadas para el emparejamiento se determinó sobre la base de la revisión de la literatura y las aportaciones clínicas.

Se identificaron notables diferencias en los criterios de inclusión/exclusión de estos ensayos a partir de la información disponible públicamente sobre los protocolos de ensayos de los comparadores. En general, *GCT3013-01* incluyó una mayor proporción de sujetos de edad avanzada, líneas de tratamiento más avanzadas, enfermedad resistente al tratamiento y FLIPI ≥ 3 , en comparación con los respectivos ensayos de la competencia para mosunetuzumab, tisa-cel y axi-cel. Además de que la recopilación de datos en los diferentes ensayos fue en diferentes momentos.

El número de EA de grado ≥ 3 para epcoritamab es menor en comparación con axi-cel y tisa-cel, pero comparable o mayor en comparación con R² e idealisib. El epcoritamab no parece tener un número menor de EAG en comparación con R², axi-cel, tisa-cel. En cuanto a la interrupción con otras terapias (o se desconoce el número de interrupciones para estas terapias) no se observa un número menor de interrupciones.

A fin de confirmar la eficacia de epcoritamab, se presentarán los resultados del estudio *M20-638* en curso (un estudio abierto de fase 3 para epcoritamab en combinación con R² en comparación con R² (*EPCORE™FL-1*) como estudio confirmatorio. El criterio de valoración principal del estudio es la SLP y los principales criterios de valoración secundarios son el porcentaje de participantes que logran una RC, la SG y el porcentaje de participantes que logran una ERM negativa.

En comparación con mosunetuzumab, que tiene una autorización de comercialización condicional para LF, varios aspectos de seguridad de epcoritamab parecen comparables, excepto que para mosunetuzumab se informan menos interrupciones, así como los EAG. Por lo tanto, tampoco es evidente si epcoritamab tiene un perfil de seguridad comparable en comparación con mosunetuzumab.

Los datos presentados se consideran insuficientes para demostrar una eficacia mejorada de epcoritamab sobre mosunetuzumab en pacientes con LF R/R. En comparación con mosunetuzumab, epcoritamab no mostró una mejora de la eficacia en cuanto a las tasas de respuesta (TRG: 80 vs. 82 %, TRC: 60 vs. 62,5 % y DR: 22,8 meses vs. NR, respectivamente) mediante una comparación descriptiva del tratamiento en paralelo. Una vez las poblaciones fueron ajustadas y comparadas entre *GCT3013-01* (epcoritamab) y *GO29781* (mosunetuzumab), no mostraron diferencia en las tasas de respuesta proporcionadas por epcoritamab vs. mosunetuzumab (TRG ajustada: 84,3 % vs. 80,0%, respectivamente). Otro MAIC más reciente mostró unas TRO más altas a favor de epcoritamab (91% vs 80%, $p=0,07$)(36)

A nivel práctico, es conveniente el poder disponer de un anticuerpo biespecífico de administración subcutánea y otro de administración intravenosa, pues en la práctica clínica habitual hay pacientes más favorables para un tipo administración y otros para la otra.

Del mismo modo, tampoco se observaron diferencias significativas entre los datos ajustados y los emparejados población de *GCT3013-01* y *ELARA*, las tasas de respuesta entre epcoritamab vs tisa-cel fueron comparables (TRG ajustada 85,5% vs. 86,2% respectivamente).

La TRG ajustada para el axicel (a partir de la ZUMA-5) fue ligeramente más alta que para epcoritamab (TRG ajustada: 93,7 vs. 86,2 %, respectivamente).

Ajustando y emparejando las poblaciones superpuestas entre *GCT3013-01* y *SCHOLAR-5*, epcoritamab mostró tasas de respuesta significativamente más altas que la quimioterapia (CIT): TRG ajustada (90,9 % vs. 56,8 %) y RC ajustada (73,7 vs. 32,0 %) para epcoritamab vs. CIT, respectivamente.

A pesar de que se realizaron análisis comparativos con población superpuesta y emparejada, los resultados de esta comparación indirecta deben interpretarse con cautela, ya que aún pueden existir diferencias entre estudios que no se tienen en cuenta durante el análisis, pero que podrían afectar a los resultados del estudio.

Conclusión

Epcoritamab está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con LF R/R que han recibido al menos 2 terapias sistémicas previas, basado en el estudio *GCT3013-01*, un ensayo fase 1/2, multicéntrico, de escalada/expansión de dosis, multicohorte, de un solo brazo en pacientes que tuvieron linfoma de células B maduras en recaída, progresivo y/o refractario, en el que se han demostrado tras una mediana de seguimiento de 17,4 meses, una TRG del 82,6% con 97 sujetos con RC (62,6%). En la fecha de corte de los datos, no se alcanzó la mediana de DR. En los sujetos con LF, la TRG fue del 82 (IC del 95%: 74,3, 88,3), con 80 (62,5%) y 25 (19,5%) sujetos que alcanzaron mejores respuestas de RC y RP, respectivamente.

En relación a la seguridad, casi todos los pacientes experimentaron algún grado de EA (N=127, 98,4%). Los más frecuentes fueron SLC (66,7%), reacción en el lugar de inyección (36,4%), COVID-19 (31,0%), fatiga (30,2%), diarrea (26,4%), pirexia (24,8%), neutropenia (20,2%).

A día de hoy, no se dispone de una terapia estándar específica para el tratamiento de estos pacientes. Tampoco existen estudios comparativos directos de los diferentes tratamientos disponibles que puedan demostrar un beneficio significativo de epcoritamab sobre idelalisib, lenalidomida + rituximab (R²), mosunetuzumab y zanubrutinib (más obinutuzumab), tisa-cel y axi-cel en pacientes adultos con LF R/R en el entorno de la tercera línea y posteriores líneas.

Por lo tanto, epcoritamab se posiciona como una opción terapéutica en el LF R/R en pacientes que hayan recibido al menos 2 terapias sistémicas previas, junto con idelalisib, lenalidomida + rituximab (R²), mosunetuzumab, zanubrutinib (más obinutuzumab), tisa-cel. Además, axi-cel, aunque este último está autorizado en pacientes que han recibido al menos 3 líneas anteriores. A la hora de la elección de tratamiento se debe tener en cuenta la vía de administración, la pauta posológica, las características de cada paciente, el perfil de seguridad.

Glosario

AES, *EAE*: *adverse events of special interest*, eventos adversos de especial interés

LF: linfoma folicular

LF R/R: linfoma folicular recidivante o refractario

LMZ, MZL: linfoma de células de manto

ICANS: *Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras

iHNL: Linfoma no Hodking indolente

POD24: pacientes experimentan progresión de la enfermedad dentro de los 24 meses

SLT: síndrome de lisis tumoral

SMD: síndrome mielodisplásico

SUD (*step- up dosing*): ajuste de dosificación

DCO: fecha de corte de los datos

OR: respuesta completa, RC

DOCR: *duration of complete response*, duración de la respuesta completa

TEAE: *treatment-emergent adverse events*, eventos adversos relacionados con el tratamiento

TTNT: *time to next (anti-lymphoma) treatment*, tiempo hasta el siguiente tratamiento antilinfoma

TTCR: *time to complete response*, tiempo hasta respuesta completa

PD: *progressive disease*, progresión de la enfermedad

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorio titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Agrupación Española de Entidades de Lucha Contra la Leucemia y Enfermedades de la Sangre (AELCLÉS), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas

Nombre	Epcoritamab (25)	Lenalidomida-rituximab (R ²) (37)	Zanubrutinib-Obinutuzumab (38)	Mosunetuzumab (20)	Tisagenlecleucel (tisa-cel) (22)	Axicabtagene ciloleucel (21)
Presentación	Vial de 0,8 ml contiene 4 mg de epcoritamab o 48 mg de epcoritamab	Viales de 100 o 500mg/comprimido	Cápsulas duras de 80 mg de zanubrutinib. Perfusión 100 o 200 mg obinutuzumab	Viales de 1 mg y 30 mg de solución para perfusión	Dispersión celular para infusión intravenosa	Dispersión para perfusión
Posología	Epcoritamab se administra por vía subcutánea, en ciclos de 28 días. El tratamiento se inicia en el ciclo 1 con una pauta posológica escalonada en 3 fases (0,16mg en el día 1, 0,8 mg en el Día 8 y 3 mg en el día 15 alcanzándose la primera dosis completa de 48 mg en el Día 22. El inicio se realiza con inyecciones semanales del ciclo 1 al 3, seguidas de una inyección cada 2 semanas entre el ciclo 4 y el 9. A partir del ciclo 10, el medicamento se administra cada 4 semanas.	Lenalidomida: 20mg días 1 a 21 del ciclo Rituximab se debe administrar 375mg/m ² cada semana durante C1 (días 1,8,15 y 22). Posteriormente, día 1 cada ciclo	Zanubrutinib debe administrarse por vía oral antes de la perfusión de obinutuzumab. La dosis recomendada es obinutuzumab 1.000 mg por vía intravenosa los días 1, 8 y 15 del ciclo 1 y el día 1 de cada ciclo de 28 días desde el ciclo 2 hasta el ciclo 6. A discreción del médico, obinutuzumab puede administrarse como 100 mg el día 1 y 900 mg el día 2 del ciclo 1 en lugar de 1000 mg el día 1 del ciclo 1. Puede prescribirse mantenimiento con obinutuzumab (una perfusión cada dos meses durante un máximo de dos años). Consulte la ficha técnica de obinutuzumab para obtener más información sobre la administración,	Mosunetuzumab se debe administrar durante 8 ciclos, a menos que el paciente desarrolle toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Para los pacientes que alcanzan una respuesta completa tras recibir 8 ciclos, no se requiere continuar con el tratamiento. Para los pacientes que alcanzan una respuesta parcial o tienen enfermedad estable en respuesta al tratamiento después de 8 ciclos, se deben administrar 9 ciclos adicionales de tratamiento (17 ciclos en total), a menos que el paciente desarrolle toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Las dosis recomendadas son en el primer ciclo, de 1 mg el día 1,	Uso autólogo, infusión única de células CAR-T positivas viables. Para el LF R/R, la dosis se encuentra en el intervalo de 0,6-6 × 10 ⁸ linfocitos CAR-T positivos viables (no basado en el peso). Los pacientes pueden necesitar medicación para la linfodepleción, medicación puente, y medicación previa antes de la infusión.	Infusión única

			incluida la premedicación antes de cada perfusión.	2 mg el día 8, 60 mg el día 15, de 60 mg en el ciclo 2 y en ciclos posteriores de 30 mg.		
Indicación aprobada en FT o no	Epcoritamab como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractario después de <u>dos o más líneas</u>	LF que han recibido <u>tratamiento previo</u>	Zanubrutinib en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) refractario o recaída que han recibido <u>al menos dos tratamientos sistémicos previos.</u>	Mosunetuzumab está indicado para en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LF R/R que han recibido <u>al menos dos terapias sistémicas previas.</u>	Tisa-cel está indicado para el tratamiento del LF R/R después <u>de dos o más líneas de tratamiento sistémico</u> en pacientes adultos.	Axi-cel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) R/R <u>después de tres o más líneas de tratamiento sistémico.</u>
Eventos adversos	Muy frecuentes: SLC, cansancio, neutropenia, reacciones en la zona de inyección, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, fiebre, náuseas y diarrea Frecuentes: SLC, neutropenia y anemia	Muy frecuentes: Infecciones respiratorias, exacerbaciones tumorales, neutropenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, hiporexia, cefalea, mareos, disnea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, exantema prurito, pirexia, astenia, edema periférico, hipertransaminemia Frecuentes: Neumonías, carcinomas de piel, depresión, insomnio, neuropatía sensorial periférica, disgeusia, disfonía, dolor orofaríngeo, sudoración nocturna, dolor muscular, mal estar general, pérdida de peso, hiperbilirrubinemia	Muy frecuentes: trombocitopenia, neumonía, diarrea, recuento de neutrófilos disminuido, plaquetas disminuidas Frecuentes: astenia, ITUs, mareo, epistaxis, prurito, hipertensión, mareo.	Los EA más frecuentes fueron SLC, neutropenia, pirexia, hipofosfatemia y cefalea. Los EA graves más frecuentes incluyeron SLC, pirexia, y neumonía.	Las EA más frecuentes fueron síndrome de liberación de citoquinas, infecciones, y dolor de cabeza, disminución de hemoglobina, de linfocitos, de glóbulos blancos, de neutrófilos, y de plaquetas. Los EA graves notificados de manera más frecuente fueron las infecciones, disminución del recuento de linfocitos, de glóbulos blancos, de neutrófilos, de plaquetas y de hemoglobina.	Muy frecuentes: Infecciones bacterianas o víricas, anemia, neutropenia, trombocitopenia, síndrome de liberación de citoquinas (SLC), hipogammaglobulinemia, hiporexia, trastornos del sueño, cefaleas, encefalopatía, taquicardia, hemorragia, alteraciones GI. Frecuentes: Infecciones fúngicas, coagulopatía, reacciones relacionadas con la infusión, enfermedad del injerto contra receptor, linfohistocitosis hemofagocítica,

						alteraciones iónicas, neuropatías, edema pulmonar, hiperbilirrubinemia, fallo multiorgánico, pérdida de peso, ansiedad, insuficiencia renal.
Inconveniencia	Epcoritamab sólo debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado en el uso de tratamientos contra el cáncer. Se administra por vía subcutánea No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada ni en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Tampoco se requiere ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años. Epcoritamab no se recomienda en niños y adolescentes menores de 18 años, puesto que no hay información sobre su uso en este grupo de edad. No se recomienda utilizar epcoritamab durante el	Tratamiento durante 12 ciclos para lenalidomida y 2 años para rituximab. Permita administrar mediación vía oral (lenalidomida) Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos congénitos graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida indujo malformaciones en monos similares a las descritas con talidomida. La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, mareo, somnolencia, vértigo y visión borrosa relacionados con el uso de	No se recomienda modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min, estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault). Se dispone de datos limitados sobre pacientes con insuficiencia renal grave y NC ($n = 12$). Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina. Tampoco es necesario realizar ajustes específicos de la dosis para los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). La dosis recomendada de zanubrutinib en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh de clase C) es de 80 mg por vía oral dos veces al día. La seguridad de BRUKINSA no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave	No se requiere ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años de edad. No se ha estudiado mosunetuzumab en pacientes con insuficiencia renal grave, ni en pacientes con insuficiencia hepática. Basado en la farmacocinética, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con IR leve a moderada y en pacientes con IH. No se ha establecido, por falta de datos, la seguridad y eficacia de mosunetuzumab en pacientes pediátricos ni adolescentes menores de 18 años. No se deben administrar vacunas vivas y/o atenuadas simultáneamente con mosunetuzumab. No se han realizado estudios en pacientes que recibieron recientemente vacunas vivas. No se recomienda su uso durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén tomando	La disponibilidad y accesibilidad de terapias CAR-T puede suponer una limitación en caso de necesidad de un inicio de tratamiento rápido debido al proceso de manufactura o precisar de una terapia puente, así como el requerimiento de un centro acreditado Se deben considerar las contraindicaciones a la quimioterapia reductora de linfocitos. No se requieren ajustes de dosis en pacientes mayores de 65 años de edad. No se ha establecido, por falta de datos, la seguridad y eficacia de tisa-cel en pacientes pediátricos ni en adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas durante o después del tratamiento. Como medida de precaución, no se recomienda la vacunación con vacunas vivas	La disponibilidad y accesibilidad de terapias CAR-T puede suponer una limitación en caso de necesidad de un inicio de tratamiento rápido debido al proceso de manufactura o precisar de una terapia puente, así como el requerimiento de un centro acreditado Pacientes muy seleccionados y con características quizás más agresivas de la enfermedad. Necesidad de tratamiento previo con quimioterapia linfodepletiva, Premedicación con paracetamol y difenhidramina para reducir posibilidad de una reacción a la perfusión. No se realizaron estudios en pacientes con

	embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. La influencia de epcoritamab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Debido a la posibilidad de EA, se debe aconsejar a los pacientes que actúen con precaución al conducir, usar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa	lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas. En pacientes con insuficiencia renal y hepática seguir las recomendaciones de reducción de dosis establecidas en la Ficha técnica, apartado 4.2	Puede provocar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con zanubrutinib y hasta 1 mes después del fin del tratamiento. La influencia de zanubrutinib sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se ha notificado fatiga, mareos y astenia, esto debe tenerse en cuenta a la hora al evaluar la capacidad del pacientes para conducir y operar máquinas.	anticonceptivos. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Se debe advertir a las mujeres que están dando pecho del posible riesgo para el lactante. La influencia de mosunetuzumab sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes que sufran acontecimientos que perjudiquen la consciencia deben ser evaluados y advertidos de no conducir y evitar manejar máquinas pesadas o potencialmente peligrosas hasta que los acontecimientos se hayan resuelto.	durante al menos 6 semanas antes del inicio de la quimioterapia reductora del número de linfocitos, durante el tratamiento y hasta la recuperación inmunitaria después del tratamiento. No se recomienda su uso durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Se debe advertir a las mujeres que están dando pecho del posible riesgo para el lactante. La influencia de tisa-cel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante, los pacientes que reciban tratamiento deben abstener de conducir o manejar maquinaria pesada durante las 8 semanas después de la perfusión	insuficiencia renal y hepática. Las mujeres que deseen quedarse embarazadas deben consultar a su médico para iniciar el tratamiento con axicel. Algunas personas pueden sentirse cansadas, mareadas o experimentar temblores después de la administración de axicel. Por tanto, no conduzca ni utilice maquinaria pesada hasta por lo menos 8 semanas después de la perfusión o hasta que su médico confirme que se ha recuperado por completo.
--	---	---	---	---	---	--

Referencias

1. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis BC, et al. Non-Hodgkin 's Lymphomas Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 4.2014. J Natl Compr Canc Netw. 2014;12(9):1282–303.
2. Mozas P, Sorigué M, López-Guillermo A. Follicular lymphoma: an update on diagnosis, prognosis, and management. Med Clin (Barc) [Internet]. 2021;157(9):440–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.03.041>
3. Provencio M. Linfomas no Hodgkin- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Available from: <https://seom.org/175-Información al Público - Patologías/linfomas-no-hodgkin>
4. Esplin BL, Gertz MA. Current Trends in Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. Curr Probl Cardiol [Internet]. 2013;38(2):53–96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9490109/>
5. European Medicines Agency. Orphan designation withdrawal assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/elfabrio-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf [Internet]. 2023;31(September). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/elfabrio-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
6. Salles G, Qualls D. Prospects in the management of patients with follicular lymphoma beyond first-line therapy. Haematol [Internet]. 2022;107(1):19–34. Available from: <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278717>
7. Ott G, Katzenberger T, Lohr A, Kindelberger S, Rüdiger T, Wilhelm M, et al. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. Blood. 2002;99(10):3806–12.
8. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720–48.
9. Linton K, Dreyling M. EHA Endorsement of ESMO Clinical Practice Guidelines for Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma. HemaSphere. 2020;4(5):E464.
10. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375–90.
11. Bruce D Cheson, Richard I Fisher, Sally F Barrington, Franco Cavalli LHS et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol [Internet]. 2014; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113753/>
12. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. Am J Hematol. 2020;95(3):316–27.
13. 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.
14. Melgarejo Márquez ZN, Nieto Chávez MA. Tratamiento del linfoma no Hodgkin con rituximab y quimioterapia CHOP . Experiencia de 6 años en el Hospital Regional “ General Ignacio Zaragoza ” ISSSTE. Acta Médica Grup Ángeles. 2007;5(1):17–22.
15. Walewski J, Paszkiewicz-Kozik E, Michalski W, Rymkiewicz G, Szpila T, Butrym A, et al. First-line R-CVP versus R-CHOP induction immunochemotherapy for indolent lymphoma with rituximab maintenance. A multicentre, phase III randomized study by the Polish Lymphoma Research Group PLRG4. Br J Haematol. 2020;188(6):898–906.
16. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2021;32(3):298–308. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.008>
17. Alonso, Sara; Andrade, Marcio; Jimenez-Ubieto, Ana; Mozas, Pablo; Peñalver FJ. Diagnóstico y Tratamiento del Linfoma Folicular GUÍA CLÍNICA para el GELTAMO-Comité de linfomas indolentes. 2022.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Follicular Lymphoma [Internet]. 2024. Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/nhl-follicular-patient.pdf>
19. European Medicines Agency. Ficha Técnica Zydelig (idelalisib) [Internet]. 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zydelig-epar-product-information_en.pdf
20. European Medicines Agency. Ficha Técnica: Lunsumio (mosunetuzumab) [Internet]. 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information_en.pdf

21. European Medicines Agency. Ficha Técnica Brukinsa (zanubrutinib). 2020;193–214. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_en.pdf
22. European Medicines Agency. Ficha Técnica Kymriah (tisagenlecleucel). 2020;193–214. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf
23. European Medicines Agency. Ficha Técnica Yescarta (axicabtagene ciloleucel). 2020;193–214. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf
24. Prasad Vijay Barre GP, Rana S, Tiamongla. Stress and Quality of Life in Cancer Patients: Medical and Psychological Intervention [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29875530/>
25. European Medicines Agency. Ficha técnica: Tepkinly. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2024;1–33. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tepkiny-epar-product-information_es.pdf
26. EMA. EPAR de Tepkinly (epcoritamab). Agencia Eur Medicam [Internet]. 2015;44(February). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tepkiny-h-c-005985-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf
27. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(12):2238–47.
28. Kim M Linton MBChB P a, B UVM, C WJM, D PJLM, E EGM, F ASM, et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. *Lancet Haematol*. Volume 11:Pages e593–e605.
29. Agencia Española de medicamentos y productos (AEMPS). IPT Mosunetuzumab (Lunsumio®) en el tratamiento de linfoma folicular (LF) en recaída o refractario que han recibido al menos dos terapias sistémicas previas. 2024;(5):1–18. Available from: https://svadcf.es/documentos/images_ipt/pdf/IPT-261-Lunsumio-mosunetuzumab.pdf
30. AEMPS. Informe de Posicionamiento en linfoma folicular. 2016;(Llc):1–7.
31. Karen Cumings, Viktor Chirikov, Zhijie Ding, Felipe Marques Goncalves, Nicole Heaps, Savreet Bains Chawla, Anthony W Wang, Mohammad Atiya, Fernando Rivas Navarro, Elena Favaro, Daniela Hoehn AM. Matching-Adjusted Indirect Treatment Comparison of Epcoritamab Versus Zanubrutinib Plus Obinutuzumab in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma [Internet]. Available from: [https://ashpublications.org/blood/article/144/Supplement 1/7802/528455/Matching-Adjusted-Indirect-Treatment-Comparison-of](https://ashpublications.org/blood/article/144/Supplement%201/7802/528455/Matching-Adjusted-Indirect-Treatment-Comparison-of)
32. European Medicines Agency. Lunsumio : EPAR - Public assessment report. Ema [Internet]. 2022;44(September):0–88. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lunsumio-epar-public-assessment-report_en.pdf
33. Dreyling M, Fowler NH, Dickinson M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma: ELARA trial update. *Blood*. 2024;143(17):1713–25.
34. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Kymriah : EPAR - Public assessment report. Eur Med Agency [Internet]. 2018;EMA/485563(June). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf
35. European Medicines Agency. Yescarta: EPAR- Public assessment report Axicabtagene ciloleucel. 2022;31(September). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf
36. Alexey Danilov, Swetha Kambhampati, Kim Linton, Karen Cumings, Viktor Chirikov, Alex Mutebi, Savreet Bains Chawla, Fernando Rivas Navarro, Anthony Wang, Zhijie Ding, Abualbisher Alshreef, Elena Favaro, Daniela Hoehn ASB. European Hematology Association. 2024. MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISONS OF EPCORITAMAB VS MOSUNETUZUMAB OR ODRONEXTAMAB IN RELAPSED/REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AFTER ≥2 SYSTEMIC THERAPIES. Available from: https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/419208/alexey.danilov.matching-adjusted.indirect.comparisons.of.epcoritamab.vs.html?f=menu%3D6%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Ace_id%3D2552%2Aot_id%3D29170%2Amarker%3D510%2Afeatured%3D18527
37. European Medicines Agency. Ficha técnica: Revlimid. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1–33. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_es.pdf
38. European Medicines Agency. Ficha técnica: Brukinsa. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1–33. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_es.pdf

