

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-466/V1/27072026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lisocabtagén maraleucel (Breyanzi®) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario, después de al menos dos líneas de tratamiento sistémico que incluyan un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK)

Fecha de publicación: 27 de julio de 2026

En el momento actual, este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

Introducción	1
Lisocabtagén maraleucel (Breyanzi®) (24-26)	3
Farmacología (24, 25)	3
Eficacia (25-27)	4
Resultados (25, 26)	5
Seguridad (25-27)	6
Discusión	7
Conclusión	10
Grupo de expertos	12
Anexo	13
Referencias	17

Introducción

El linfoma de células del manto (LCM) es un linfoma no Hodgkin de células B maduras. Se caracteriza por una evolución clínica variable y, además de a ganglios linfáticos, puede también afectar a zonas extraganglionares, como tracto gastrointestinal, sangre y médula ósea y, aunque más frecuentemente en recaídas, también puede afectarse el sistema nervioso central (SNC). El LCM se asocia con un aumento de la proliferación celular, una respuesta atenuada al daño del ácido desoxirribonucleico (ADN) y una mayor supervivencia celular causada por una apoptosis deficiente. Generalmente está compuesto por células linfoides de tamaño pequeño a intermedio que expresan BCL2, CD5 y ciclina nuclear D1, y carecen de expresión de CD23. La mayor parte de los casos presentan la translocación cromosómica t(11;14), que fusiona CCND1 (que codifica la ciclina D1) y el gen de la cadena pesada de inmunoglobulina, lo que resulta en una sobreexpresión de ciclina D1. La sobreexpresión de ciclina D1 promueve la proliferación al contrarrestar los efectos supresores del ciclo celular de RB y p27, promoviendo así la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular (1-5).

El linfoma de células del manto (LCM) constituye una entidad poco frecuente (3-7%) y agresiva dentro de los linfomas no-Hodgkin (LNH) en países occidentales, con una incidencia anual de 1-2 casos por 100.000 habitantes. La mediana de edad al diagnóstico se sitúa alrededor de los 65-68 años y típicamente predomina en el sexo masculino, con una ratio 3:1 (1-5). Se estima que en España en 2025 se diagnosticarán unos 446 nuevos casos (6). La mayoría de los pacientes con LCM presentan una enfermedad en estadio avanzado al diagnóstico (5).

El LCM es heterogéneo, tanto desde un punto de vista biológico como clínico. Se reconocen dos variantes distintas: el subtipo clásico o nodal y el subtipo no nodal, ambas asociadas con la $t(11;14)$. El LCM clásico es el mayoritario. La mayor parte de los LCM suelen derivar de una célula linfoide B sin experiencia del centro germinal, pero una pequeña parte se origina a partir de una célula que ha iniciado los procesos B-específicos de maduración centrogerminal, lo que tiene repercusión en el comportamiento clínico del tumor, que suele ser más indolente y se asocia con las formas leucémicas no nodales. La traslocación $t(11;14)$ ($q13;q32$) es el marcador genético que caracteriza a la mayor parte de los casos de LCM y conduce a la sobreexpresión de ciclina D1. El 80% de los LCM expresan SOX11 y esto contribuye al diagnóstico diferencial con otros síndromes linfoproliferativos crónicos B. En los raros casos de LCM clásico que no se detecta reordenamiento de ciclina D1, la detección de SOX11 facilita su identificación. (3, 7)

El LCM suele diagnosticarse en estadios clínicos avanzados (Ann Arbor III-IV) por su gran tendencia a diseminarse, siendo muy habitual la presencia de afectación extranodal hasta en el 90% de los casos, incluyendo la sangre periférica, médula ósea, anillo de Waldeyer y la afectación gástrica o intestinal en el momento del diagnóstico. La afectación del SNC por el LCM se asocia a un peor pronóstico y más difícil manejo terapéutico. El LCM se considera una neoplasia potencialmente muy agresiva e incurable con las estrategias actuales de tratamiento. La mediana de supervivencia global es de 3-5 años (7, 8).

El pronóstico del LCM se ve afectado por la presentación clínica, el estadio de la enfermedad y las características patológicas. El Índice Pronóstico Internacional del Linfoma de Células del Manto (MIPI, por sus siglas en inglés) divide prospectivamente a los pacientes en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto según la edad, la LDH, el recuento leucocitario y el estado funcional. Los subtipos blastoide y pleomórfico, así como un índice de proliferación Ki-67 elevado $\geq 30\%$, son características de mal pronóstico. Además, la mutación de Tp53 se asocia con mal pronóstico en pacientes con LCM tratados con terapia convencional, incluido el trasplante (5, 9).

Aquellos pacientes que pueden recibir inicialmente estrategias de tratamiento intensivas que con frecuencia incluyen altas dosis de citarabina (10-12) y trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (13-15) presentan medianas de supervivencia global superiores, pero la recidiva continúa siendo prácticamente inevitable en todos los grupos de riesgo (16, 17). Otros factores pronósticos son la proliferación del tumor elevada (Ki-67 $\geq 30\%$), las formas blastoides y las mutaciones de TP53, así como la progresión precoz de la enfermedad tras tratamiento dentro de los dos primeros años desde el diagnóstico. Estos factores pronósticos no se han usado hasta ahora para individualizar la estrategia de tratamiento. El tratamiento inicial del LCM depende en gran medida de la edad y el estado general del paciente, lo que condicionará el uso de tratamientos intensivos que incluirá citarabina a dosis altas, rituximab y un trasplante autólogo en primera línea de tratamiento (12-14). La enfermedad se caracteriza por recaídas recurrentes tras la primera línea de tratamiento y estos pacientes refractarios o en recaída, tienen una pobre respuesta a los tratamientos de rescate clásicos (inmunoquimioterapia de rescate o los primeros agentes dirigidos: bortezomib, lenalidomida y temsirolimus), especialmente si presentan factores de mal pronóstico. Los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTKi) han demostrado beneficios en el LCM recidivante/refractario, con una eficacia favorable observada con su uso en líneas de tratamiento más tempranas, incluyendo la primera línea en pacientes jóvenes (17-21). Tras los BTKi no hay un standard of care único para el tratamiento del LCM en recaída o refractario, ni una secuencia de tratamiento óptima, a la espera de datos comparando las opciones disponibles en ensayos clínicos randomizados. Entre las opciones disponibles en la Unión Europea antes de que los BTKi entrasen a formar parte de la práctica clínica en LCM se encuentran temsirolimus, lenalidomida, bortezomib y regímenes de inmunoquimioterapia como rituximab-bendamustina $\pm$ citarabina. Ya en la

era post-BTKi se han incorporado más recientemente, con autorización condicional, brexucabtagén autoleucel y pirtobrutinib (13, 23), que figuran en las recomendaciones para el tratamiento del LCM en recaída o refractario post-BTKi en las guías clínicas de referencia. Se suma a estas opciones terapéuticas actualmente lisocabtagén maraleucel, liso-cel, del cual es objeto el presente informe. Ver tabla A1.

Lisocabtagén maraleucel (Breyanzi®) (24-26)

Breyanzi (lisocabtagén maraleucel, liso-cel) es una inmunoterapia celular autóloga, basada en linfocitos T modificados genéticamente, dirigida frente a CD19 y formulada para mantener constante la relación de linfocitos T CD8+ y CD4+. El CAR está compuesto por un fragmento variable de cadena única (scFv) derivado de un anticuerpo monoclonal murino FMC63, una región bisagra IgG4, un dominio transmembrana CD28, un dominio coestimulador 4-1BB (CD137) y un dominio de activación CD3 zeta. La señalización de CD3 zeta es fundamental para iniciar la activación de los linfocitos T y la actividad antitumoral, mientras que la señalización de 4-1BB (CD137) potencia la expansión y la persistencia de liso-cel. La unión de CAR a CD19 expresado en la superficie celular de las células B tumorales y normales induce la activación y proliferación de los linfocitos T-CAR, la liberación de citocinas proinflamatorias y la eliminación citotóxica de las células diana (24, 25).

La dosis de liso-cel es 100×10^6 linfocitos T CAR+ (rango: 44-120 $\times 10^6$), en una única administración y con una composición definida de células CAR+ CD4+ y CD8+. El componente de linfocitos CD8+ viene en un vial de 4,6 ml que contiene entre 1,1 y 70 $\times 10^6$ linfocitos T CD8+ CAR+ viables/ml. El componente de linfocitos CD4+ viene en un vial de 4,6 ml con la misma formulación (1,1-70 $\times 10^6$ linfocitos T CD4+ CAR+ viables/ml). Puede ser necesario más de un vial de cada uno de los componentes para obtener la dosis final de liso-cel. Antes de la perfusión de liso-cel, debe estar disponible al menos una dosis de tocilizumab para su uso en caso de síndrome de liberación de citocinas (SLC) y un equipo de asistencia urgente por paciente (24).

Liso-cel ha obtenido la extensión de la indicación para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario, después de al menos dos líneas de tratamiento sistémico que incluyan un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) en base a los resultados de la cohorte de LCM del ensayo clínico 017001 TRANSCEND (24-26).

Farmacología (24, 25)

Las características farmacológicas de liso-cel en los pacientes con LCM en recaída o refractario después de al menos dos líneas de tratamiento sistémico incluyendo BTKi se pudieron caracterizar durante el ensayo clínico TRANSCEND, siendo uno de los objetivos secundarios del mismo. Para el análisis farmacocinético se empleó PCR cuantitativa, apoyado por datos de citometría de flujo. Tras la perfusión, liso-cel mostró una expansión inicial seguida de un declive biexponencial. La mediana de tiempo hasta la máxima expansión en sangre periférica se alcanzó a los 10 días tras la perfusión. Breyanzi pudo detectarse en sangre periférica hasta 2 años. La mediana de $C_{m\acute{a}x}$ en los respondedores ($n = 67$) y en los no respondedores ($n = 8$) fue de 31631 y 12444 copias/ μg , respectivamente. La mediana de AUC_{0-28d} en los respondedores ($n = 67$) y no respondedores ($n = 8$) fue de 309578 y 142462 copias/ $\mu g \cdot d\acute{a}a$, respectivamente. Por subgrupos, no se detectaron diferencias en los parámetros farmacocinéticos por edad, sexo y raza. En cuanto a farmacodinamia, se observó aplasia de células B en el 58 % de los sujetos al inicio, aumentando al 98 % al mes 2, y el 69 % mantuvo la aplasia de células B hasta el mes 12. Al inicio, el 40 % de los sujetos tenía niveles de IgG < 500 mg/dl, que aumentaron al 68 % al mes 6 y se mantuvieron por encima del valor inicial hasta el mes 24.

Eficacia (25-27)

La eficacia clínica de liso-cel en el tratamiento de pacientes adultos con LCM en recaída o refractario después de al menos dos líneas de tratamiento sistémico que incluyan un BTKi ha sido evaluada en la cohorte de LCM del ensayo clínico 017001 (TRANSCEND-NHL-001). TRANSCEND es un estudio de fase I, abierto, multicéntrico, multicohorte y de diseño integrado que evalúa la seguridad, la actividad antitumoral y la cinética celular de liso-cel en pacientes adultos con linfoma no Hodgkin de células B en recaída o refractario. Además de la de LCM, este estudio incluyó también una cohorte de linfoma difuso de células B grandes, que dio lugar a la autorización inicial de comercialización de liso-cel (27).

La cohorte LCM del estudio TRANSCEND incluyó a pacientes adultos (edad ≥ 18 años) con LCM en recaída o refractariedad, PET-positivo según los criterios de Lugano 2014 y diagnóstico confirmado mediante la presencia de t(11;14) o la sobreexpresión de ciclina D1 y que hubieran recibido ≥ 2 líneas de tratamiento previas, incluyendo un inhibidor de la BTK, un agente alquilante y rituximab (u otro anti CD20). Los pacientes con disfunción renal y cardíaca moderada, linfoma secundario del sistema nervioso central (SNC) o que habían recibido previamente un trasplante autólogo o alogénico de células madre hematopoyéticas (TAPH) fueron elegibles. Entre los criterios de exclusión se encontraban la afectación primaria del SNC, enfermedad injerto contra huésped, otra neoplasia activa en los 2 años previos y haber recibido antes de la leucoaféresis alemtuzumab en los 6 meses previos y fludarabina o cladribina en los 3 meses previos (26).

El estudio consistía de 3 periodos:

- **Pretratamiento:** En esta etapa se realizaba la leucoaféresis y se permitía administrar una quimioterapia puente mientras se preparaba el liso-cel siempre que ésta se completase al menos 7 días antes del inicio de la linfodepleción (LD) y habiendo confirmado con un PET positivo para la enfermedad antes del tratamiento.
- **Tratamiento:** Los pacientes recibieron fludarabina (30 mg/m²/día durante 3 días) más ciclofosfamida (300 mg/m²/día durante 3 días) antes del tratamiento con liso-cel. Entre 2 y 7 días tras completarse la quimioterapia de LD se administró una única infusión de liso-cel, que estaba compuesta por células T CD4+ y CD8+ autólogas que expresan un CAR específico para CD19. El producto se suministró en suspensiones celulares congeladas para administración intravenosa de células T CD4+ y CD8+ formuladas individualmente en un medio con DMSO para administración intravenosa directa en cantidades iguales de células T CAR+. Las dosificaciones de liso-cel exploradas fueron de 50 y 100 x 10⁶. En base a los resultados de eficacia y seguridad en la fase de búsqueda de dosis y por extrapolación de los datos del estudio en LDCBG en la fase de confirmación de dosis se seleccionó la pauta de 100 x 10⁶ células T CAR+.
- **Post-tratamiento:** Se realizaron evaluaciones de seguridad y respuesta en el día 29 y cada 3-6 meses durante 2 años. Las medidas profilácticas o terapéuticas para el manejo del síndrome de liberación de citocinas (SLC), la neurotoxicidad y otros eventos adversos se permitieron a criterio del investigador.

El objetivo principal del estudio TRANSCEND en la cohorte LCM fue evaluar la eficacia antitumoral de liso-cel a través de la variable tasa de respuesta global (TRG) definida como la proporción de pacientes que lograron una mejor respuesta global de respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP), según la evaluación del comité de revisión independiente y criterios de Lugano. Como objetivos secundarios se encontraban evaluar la tasa de RC y duración de la actividad antitumoral de liso-cel, estimar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) y evaluar el impacto en calidad de vida y recursos. Las principales variables secundarias fueron la tasa de RC (definida como la proporción de pacientes cuya mejor respuesta global fue RC) y la duración de respuesta (DdR) definida como el intervalo desde la primera respuesta objetivada como RC o RP y la fecha de progresión o muerte. Para evaluar el impacto en la calidad de vida se midió el cambio en la puntuación de los cuestionarios QLQ-C30 y EQ-5D-5L cumplimentados por los pacientes (26).

La hipótesis nula del criterio principal de eficacia fue $TRG \leq 40\%$ y la hipótesis alternativa de $TRG > 40\%$, con potencia calculada para $TRG = 65\%$, lo que implicaba que un tamaño muestral de 50 sujetos en el grupo de análisis primario (GAP) de MCL proporcionaría un 93% de potencia para demostrar significación estadística basándose en una prueba exacta con un nivel de significación unilateral de 0,025. Para el principal criterio secundario de eficacia, TRC, considerando una hipótesis nula de $RC \leq 18\%$ y una hipótesis alternativa de $RC > 18\%$, con potencia calculada para $RC = 40\%$, se estimaba que 50 sujetos proporcionarían un 97% de potencia para demostrar significación estadística basándose en una prueba exacta con un nivel de significación unilateral de 0,025. La hipótesis secundaria principal (relativa a la TRC) solo se evaluaría si la hipótesis primaria para TRG fuera rechazada (25, 26).

Resultados (25, 26)

Se seleccionaron 105 pacientes en la cohorte TRANSCEND-LCM en 14 centros de Estados Unidos entre marzo 2016 y febrero 2022, de los que finalmente 104 se sometieron a leucoaféresis y que constituyen el grupo por intención de tratar (GIT). De ellos, 93 recibieron linfodepleción y 92 recibieron liso-cel. Dado que, en 4 de los casos, el producto administrado no se consideró óptimo, 88 pacientes conformaron el grupo de análisis de sujetos tratados: 6 de ellos recibieron la dosis de 50×10^6 y 82 la dosis de 100×10^6 y de ellos 81 pacientes fueron finalmente evaluables para eficacia.

La mediana de edad fue de 68,5 años (rango: 36–86; edad ≥ 75 años: $n = 18$ [20%]). Sesenta y seis pacientes (75%) presentaban un índice de proliferación Ki-67 $\geq 30\%$; 27 (31%) tenían morfología blastoide; 20 (23%) presentaban mutación en TP53; y siete (8%) tenían linfoma del sistema nervioso central (SNC) secundario al inicio del estudio. La mediana del número de líneas previas de terapia sistémica fue de tres (rango: 1–11), con 26 pacientes (30%) que habían recibido ≥ 5 líneas previas, y 29 (33%) que habían recibido previamente trasplante de células madre hematopoyéticas. Sesenta y un pacientes (69%) tenían enfermedad refractaria; 47 (53%) presentaban enfermedad refractaria a un tratamiento previo con inhibidores de BTK y 36 (41%) tenían enfermedad que progresó durante o después de recibir tratamiento con BTKi. Además, 58 pacientes (66%) recibieron terapia puente durante el proceso de fabricación de liso-cel. Tras revisarse los criterios de inclusión, 81 pacientes fueron evaluables para la eficacia. Las características basales demográficas y de la enfermedad en la cohorte TRANSCEND-MCL se presentan en la figura A1.

La mediana de tiempo desde la leucoaféresis hasta la disponibilidad del medicamento fue de 24,5 días (rango: 17 a 80 días) y la mediana de tiempo desde la leucoaféresis hasta la perfusión fue de 39 días (rango: 28 a 489 días). La mediana de tiempo de seguimiento en el estudio fue de 19,5 meses (rango: 0,4 a 72 meses).

El análisis primario se realizó con una mediana de seguimiento de 16,10 meses para la cohorte GAP de LCM (fecha de corte de datos: 19/01/2023). La variable primaria fue de TRG: 86,5% [IC 95%: 76,5–93,3]; valor $p < 0,0001$, lo que permitió rechazar la hipótesis nula de la cohorte ($TRG \leq 40\%$). El análisis final (fecha de corte de datos: 16/05/2024) sobre este mismo grupo informó una TRG de 86,7% [IC 95%: 76,8–93,4]. La mayoría de las respuestas correspondieron a RC, con un 74,7% (95% CI: 63,3, 84,0). Se notificó enfermedad estable (SD) en 5 casos (6,7%) y progresión en 1 caso (1,3%). En 4 casos (5,3%) la respuesta se registró como no evaluable, ya que no se realizaron exploraciones posteriores a la infusión de liso-cel en estos pacientes. Los datos proporcionados por el comité independiente tras el análisis ad hoc de la cohorte de eficacia ($n=81$), con una mediana de seguimiento de 19,5 meses, fueron de TRG: 82,7% [IC 95%: 72,7–90,2] con una tasa de RC de 71,6% [IC 95%: 60,5–81,1]. La TRG evaluada por el comité independiente en el conjunto de pacientes sometidos a leucoaféresis (GIT) fue del 70,2% (IC 95%: 60,4–78,8), inferior a la TRG evaluada en el grupo de eficacia. Este es un resultado esperado, ya que el GIT incluía todos los sujetos que se sometieron a leucoaféresis, incluidos aquellos que no recibieron liso-cel (12 sujetos) y aquellos que recibieron un producto no conforme (4 sujetos).

La TRC evaluada por el comité independientes en el momento del análisis primario (fecha de corte 19/01/2023) fue del 74,3% (IC 95%: 62,8–83,8). En el análisis final (fecha de corte de datos: 16/05/2024) se informó una TRC similar, del 74,7% (IC 95%: 63,3–84,0), esperable, dado que la mayoría de las respuestas encontradas fueron RC. Ver tabla A2.

Entre los 81 pacientes incluidos en el conjunto de eficacia, la mediana de tiempo hasta la primera respuesta (RC o RP) fue de 0,95 meses (rango: 0,7 a 3,0 meses) y la mediana de tiempo hasta la primera RC fue de 0,95 meses (rango: 0,7 a 4,9 meses). La duración de la respuesta fue mayor en los pacientes que lograron una mejor respuesta global (MRG) de RC, en comparación con los pacientes con una MRG de RP, con una mediana de DdR evaluada por el comité independiente de 14,5 meses (IC 95%: 7,0–24,0) en los sujetos con RC, en comparación con 2,2 meses (IC 95%: 1,5–2,4) en los sujetos con una MRG de RP. La duración de la respuesta evaluada por el comité independiente en el grupo de eficacia se representa en la figura A2.

Respecto a la SLP y SG, en este estudio fueron consideradas variables secundarias, con un papel más descriptivo dada la ausencia de grupo control que les resta fuerza en términos de contextualización de la eficacia. Para la SLP, en el grupo de eficacia se estableció un tiempo de 10,7 meses (95% IC: 6,1-17,8) en el grupo DL2S y 10,7 meses (95% IC: 6,1-16,6) para el total tras la evaluación del comité independiente. Para la SG, se reportó una mediana de 20,7 meses (95% IC: 13,5-NA) en el grupo DL2S y 18,4 meses (95% IC: 12,9-NA) para el total.

El estudio TRANSCEND-LCM se llevó a cabo durante la pandemia COVID-19 y esta fue la causa del fallecimiento de 7 pacientes, 6 de los cuales estaban en RC. Estos eventos, que afectan a la evaluación de las variables DdR, SLP y SG, fueron censurados.

En cuanto a la percepción de la calidad de vida por parte de los pacientes como última variable secundaria de eficacia, las diferencias observadas en los cuestionarios EQ-5D-5L y QLQ-C30 no permitieron obtener conclusiones sobre el efecto del liso-cel sobre este objetivo secundario.

Seguridad (25-27)

Liso-cel está aprobado en la UE desde 2022 para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B de células grandes en recaída después de dos o más líneas de tratamiento, con posteriores extensiones de esta primera indicación, entre las que se encuentra la que es motivo de este informe. La base de datos de seguridad del producto incluye cientos de pacientes incluidos en los múltiples ensayos clínicos además de informes postcomercialización, en diferentes neoplasias linfoides de fenotipo B. Si se analiza la base de datos de seguridad de los ensayos clínicos disponibles, incluida la cohorte LCM del estudio TRANSCEND, en los datos agrupados de más de 800 pacientes tratados con liso-cel, observamos que los EAET más frecuentes son neutropenia (66%), anemia (44%), trombocitopenia (35%), SLC (46%), astenia (35%) y cefalea (26%), siendo los más frecuentes de grado 3 o superior neutropenia (62%), anemia (30%), trombocitopenia (26%), leucopenia (18%), infecciones no especificadas (11%).

En los 88 pacientes de la cohorte LCM del estudio TRANSCEND que recibieron una perfusión de liso-cel las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado fueron síndrome de liberación de citocinas (SLC) (61%), neutropenia (59%), anemia (44%), fatiga (35%), trombocitopenia (30%) y cefalea (23%). Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron SLC (24 %), estado confusional (6%), pirexia (3%), cambios en el estado mental (2%), encefalopatía (2%), infección del tracto respiratorio superior (2%) y derrame pleural (2%). Las reacciones adversas de Grado 3 o superior más frecuentes incluyeron neutropenia (56%), anemia (38%), trombocitopenia (25%), hipofosfatemia (9%) y leucopenia (7%).

Se produjo SLC en el 61 % de los pacientes tratados, de los cuales el 1% presentó SLC de Grado 3 o Grado 4. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 4 días (rango: 1 a 10 días) y la mediana de duración del SLC fue de 4 días (rango: 1 a 14 días). Las manifestaciones más frecuentes del SLC fueron pirexia (60%), hipotensión (22%), hipoxia (11%), taquicardia (10%), escalofríos (8%), cefalea (8%), náuseas (3%) y disnea (2%). En la cohorte TRANSCEND-MCL, 24 de 88 (27%) pacientes recibieron tocilizumab y/o un corticoesteroide para el SLC después de la perfusión de liso-cel. Quince (17%) pacientes recibieron solo tocilizumab, 8 (9%) pacientes recibieron tocilizumab y un corticoesteroide y 1 (1%) paciente recibió solo corticoesteroides.

Se produjeron toxicidades neurológicas asociadas a los linfocitos T-CAR evaluadas por el investigador en el 31% de los pacientes que recibieron liso-cel, incluidas toxicidades neurológicas de Grado 3 o 4 en el 9% de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento fue de 8 días (rango: 1 a 25 días); el 100 % de todas las toxicidades neurológicas se produjeron en las primeras 8 semanas tras la perfusión de liso-cel. La mediana de la duración de las toxicidades neurológicas fue de 5 días (rango: 1 a 45 días). Las toxicidades neurológicas más frecuentes fueron encefalopatía (26%), temblor (7%), delirio (6%), afasia (6%), cefalea (5%) y mareo (3%). Se han observado crisis convulsivas en 1 paciente (1,1%) en los pacientes tratados con Breyanzi. Se han notificado casos mortales de ICANS en el ámbito poscomercialización.

Se ha presentado neutropenia febril en el 6% de los pacientes después de recibir liso-cel para el LCM y se produjeron infecciones (todos los grados) en un 35% de los pacientes. El 15 % de los pacientes tuvo infecciones de Grado 3 o superior. Fueron de origen bacteriano en un 5% de los pacientes y víricas y fúngicas en un 5% y 1,1% de los pacientes, respectivamente. Se han observado infecciones oportunistas (todos los grados) en un 1 (1,1%) de los 88 pacientes que recibieron liso-cel para el LCM; todas fueron de Grado 3 o superior. Se notificaron dos casos de infecciones mortales en los 88 pacientes tratados con liso-cel para el LCM.

Se produjeron citopenias de grado 3 o superior presentes el día 29 tras la administración de liso-cel en el 40% de los pacientes e incluían trombocitopenia (32%), neutropenia (24%) y anemia (5%). Del total de 88 pacientes tratados en la cohorte TRANSCEND-MCL que presentaban resultados de laboratorio el día 29 de trombocitopenia de Grado 3-4 (n = 28) o neutropenia de Grado 3-4 (n = 21) o anemia de Grado 3-4 (n = 4), para los que se disponía de resultados de laboratorio de citopenia de seguimiento, la mediana de tiempo (mín., máx.) en días hasta la resolución (citopenia que se recupera hasta el Grado 2 o menor) fue la siguiente: trombocitopenia 30 días (5; 302), neutropenia 30 días (8; 275) y anemia 18 días (9; 32).

En la fase post-tratamiento, los acontecimientos adversos más frecuentes fueron trastornos de la sangre y del sistema linfático (trombocitopenia 7,3%, anemia 6,1% y neutropenia 6,1%), así como neoplasias benignas, malignas y no especificadas (17,1% cada uno), seguidos de infecciones (13,4%).

Liso-cel tiene el potencial de inducir anticuerpos frente a este medicamento. La inmunogenicidad humoral se midió mediante la determinación de anticuerpos anti-CAR antes y después de la administración. Se detectaron anticuerpos antiterapéuticos preexistentes en el 13% (11/88) de los pacientes del estudio TRANSCEND-LCM, y se detectaron anticuerpos antiterapéuticos inducidos o potenciados por el tratamiento en el 20% (17/86) de los pacientes. Las relaciones entre el estado de los anticuerpos antiterapéuticos y la eficacia, la seguridad o la farmacocinética no fueron concluyentes debido al número limitado de pacientes con anticuerpos antiterapéuticos en el estudio.

Discusión

El LCM se considera una neoplasia agresiva e incurable con las estrategias actuales de tratamiento, con una mediana de supervivencia global de 3-5 años (7, 8). Los pacientes que pueden recibir inicialmente estrategias de tratamiento intensivas que incluyen altas dosis de citarabina (10-12) y trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (13-15) presentan medianas de supervivencia global superiores. No obstante, la recidiva continúa siendo prácticamente inevitable en todos los grupos de riesgo (16, 17) y la enfermedad se caracteriza por recaídas recurrentes tras la primera línea de tratamiento. Estos pacientes refractarios o en recaída, tienen una pobre respuesta a los tratamientos actualmente disponibles, especialmente si presentan factores de mal pronóstico. Los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton han revolucionado el tratamiento del LCM recidivante/refractario, desplazando a la quimioterapia de rescate y a los agentes dirigidos que se habían aprobado antes y convirtiéndose en el standard of care en la 2ª línea de tratamiento (incluso más recientemente en 1ª línea en pacientes seleccionados). Esto hizo que actualmente, el factor de peor pronóstico en LCM R/R fuera el fracaso o no respuesta a los iBTK, porque los rescates clásicos no consiguen más

de 4-11 meses de supervivencia tras los iBTK. En el rescate de estos pacientes se encontró una necesidad médica que han venido a cubrir nuevas terapias como brexu-cel, pirtobrutinib y, más recientemente, liso-cel.

La eficacia y seguridad de liso-cel en el tratamiento de pacientes adultos con LCM en recaída o refractario después de al menos dos líneas de tratamiento sistémico que incluyan un BTKi, se demostró en base a los resultados de la cohorte de MCL del ensayo clínico TRANSCEND-NHL-001 (26). Se trata de un estudio fase I, abierto, multicéntrico, multicohorte y de diseño integrado que evalúa la seguridad, la actividad antitumoral y la cinética celular de liso-cel en pacientes adultos con linfoma no Hodgkin de células B en recaída o refractario. La cohorte LCM-TRANSCEND evaluó la eficacia en base a los resultados de 81 pacientes tratados con liso-cel a la dosis de 50×10^6 (n=6) o 100×10^6 (n=75) células T CAR+. Se alcanzaron el objetivo primario (determinación de TRG como variable de eficacia) y principal objetivo secundario (TRC) en el análisis primario con una TRG: 86,5% y TRC 74,3%. Los resultados en el grupo de eficacia del análisis final fueron: TRG 82,7% (IC 95%: 72,7-90,2), TRC 71,6% (IC 95%: 60,5-81,1) y DdR 11,5 meses (IC 95%: 6,2-24). Además, las respuestas al tratamiento con liso-cel se indujeron rápidamente (mediana del tiempo hasta la respuesta: 0,95 meses) y un subgrupo de pacientes en remisión completa logró un control duradero de la enfermedad (tasa de DdR a 24 meses: 44,8%). Alcanzar RC se asoció con una mayor duración de la respuesta, con una mediana de DdR evaluada por el comité independiente de 14,5 meses en sujetos con RC, en comparación con 2,2 meses en sujetos cuya MR fue RP. Respecto a la dosis autorizada, la de 100×10^6 células T CAR+, se ha de tener en cuenta que la TRG evaluada por el comité independiente en el subgrupo DL1S (grupo de dosis única de 50×10^6) fue inferior (33,3%) a la TRG en el subgrupo DL2S, que fueron tratados con una dosis también única, pero de 100×10^6 (N=77; TRG 87,0%). Pero sucede que los pacientes del grupo DL1S presentaban factores pronósticos asociados a peor evolución, como mayor incidencia de morfología blastoide, una mediana de líneas previas de tratamiento más elevada y mayor grado de refractariedad, con lo cual existe la incertidumbre sobre la posibilidad de que dosis más bajas de liso-cel se asocien realmente a menor eficacia. No obstante, la dosis autorizada en esta ampliación de indicación está en consonancia con las recomendaciones posológicas vigentes en la ficha técnica para las indicaciones previamente aprobadas de liso-cel.

En cuanto a la DdR como objetivo secundario, los datos de eficacia de la cohorte de LCM del estudio TRANSCEND mostraron que el tratamiento con liso-cel resultó en una tasa clínicamente relevante de respuestas profundas e incluso duraderas en un contexto avanzado de recaída de LCM. En particular, se observó una tendencia hacia un control duradero de la enfermedad en un subgrupo de pacientes que lograron una RC con liso-cel (25, 26).

Los efectos desfavorables observados con liso-cel se limitaron generalmente a los riesgos conocidos asociados a las terapias CAR-T, incluidos síndrome de liberación de citocinas (CRS), neurotoxicidad e infecciones, que llegaron a ser $\geq$ grado 3 en sólo un 1%, 9% y 15% respectivamente, en los pacientes tratados en estudio. Las bajas tasas de toxicidad grave relacionada con CAR-T se compararon favorablemente con las observadas previamente en LCM en recaída/refractario; sin embargo, las limitaciones del diseño no controlado del estudio dificultan realizar comparaciones fiables entre diferentes estudios, especialmente teniendo en cuenta la heterogeneidad clínica del LCM. Sin embargo, si bien este período es suficiente para identificar los eventos adversos más tempranos e inmediatos, existen riesgos potenciales para los cuales no se pudieron obtener datos concluyentes debido al tamaño limitado de la muestra y al tiempo de seguimiento limitado, especialmente en términos de seguridad a largo plazo. Los datos de seguridad a largo plazo de liso-cel en la indicación de LCM se están recopilando en el estudio GC-LTFU-001 y en el estudio de seguridad posautorización (PASS) JCAR017-BCM-005, actualmente en curso (25). Es fundamental la farmacovigilancia para poder establecer su seguridad post comercialización. Los pacientes con LCM refractarios o en recaída tras BTKi tienen limitadas opciones terapéuticas, como ya se ha comentado. Entre las opciones disponibles en la Unión Europea antes de que los BTKi entrasen a formar parte de la ráctica clínica en LCM se encuentran temsirolimus, lenalidomida, bortezomib y regímenes de inmuoquimioterapia como rituximab-bendamustina $\pm$ citarabina. Temsirolimus y lenalidomida fueron aprobados para el tratamiento de LCM refractario/en recaída, pero han mostrado una eficacia limitada con TRG desde 22,2% hasta 40% y TRC de 3% a 4,7%. El bortezomib (combinado con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona) está autorizado en primera línea de tratamiento de LCM y no candidatos a trasplante de

progenitores hematopoyéticos pero su eficacia en monoterapia en enfermedad recurrente o refractaria es limitada (TRG 33%, TRC 8%). Los regímenes de quimioinmunoterapia como rituximab – bendamustina ± citarabina, se han asociado a mejor TRG (hasta 83%) pero con escasa mejoría en SG y elevada toxicidad. Ya en la era post-BTKi se han incorporado más recientemente, con autorización condicional, brexucabtagén autoleucel y pirtobrutinib que pueden ser comparadores en este contexto clínico (13,25). Por una parte, pirtobrutinib, es un BTKi no covalente y reversible, y su autorización, en octubre 2023, se basó en los resultados del estudio BRUIN 18001 (28), de un solo brazo. Los resultados del ensayo de registro han sido actualizados recientemente tras un seguimiento de hasta 5 años y mostraron una DdR de 21,6 meses (95% IC, 9.2-27.2), una TRG de 49.3% (95% CI, 41.1-57.6) y una TRC de 15.8% (31). Si bien la mediana de DdR es mayor a la asociada a liso-cel, las tasas de respuesta global y completa son claramente inferiores. Por otra parte, brexucabtagén autoleucel (brexu-cel), terapia CAR-T anti CD19 con coestimulación CD28, ha sido la única terapia con células CAR-T aprobada hasta el momento. Su autorización, en diciembre 2020, se basó en el estudio ZUMA-2 (29,30), que evaluó la eficacia y seguridad de brexu-cel en pacientes con LCM refractarios o en recaída tras tratamiento previo con BTKi, demostrando una TRG del 93% y una TRC del 67% en los primeros 60 pacientes analizados con ≥ 7 meses de seguimiento. En el análisis de seguimiento de aproximadamente 3 años, la tasa de supervivencia global a 30 meses fue del 60,3% y recientemente se han publicado datos de seguimiento a 5 años que mostraban una SG de 46,5 meses (95% IC: 24,5–60,2) (32). Aunque brexu-cel ha demostrado una eficacia alta en el ensayo ZUMA-2 y con un seguimiento más prolongado, también se ha informado toxicidad significativa: el 15% de los pacientes presentó síndrome de liberación de citocinas grado ≥ 3 , 31% presentó eventos neurológicos grado ≥ 3 , y 32% tuvo infecciones grado ≥ 3 , si bien los datos de estudios en vida real sugieren una menor tasa de SLC e ICANS de grado ≥ 3 (33). Un dato a tener en cuenta es que el estudio ZUMA-2 excluyó a pacientes que habían recibido más de cinco líneas de terapia previas, mientras que TRANSCEND-MCL incluyó a pacientes sin límite superior en el número de líneas previas, con un rango entre 1-11 y 26 pacientes que habían recibido ≥ 5 , lo cual también afecta a los resultados de eficacia, tal como se observa en el subanálisis según número de líneas previas (34). Por su parte, en el estudio BRUIN 18001, la mediana de líneas de tratamiento previas fue de 3 (rango entre 1-9), en una población que presentaba características basales de mal pronóstico, incluyendo factores biológicos y clínicos de alto riesgo. Igualmente, mientras que en el estudio ZUMA-2 los pacientes con afectación del sistema nervioso central se excluyeron, TRANSCEND-MCL incluyó a siete pacientes con linfoma secundario del sistema nervioso central, y en ellos la TRG fue 85,7 % y TRC: 85,7 %, comparables a las de la población general, lo cual, a pesar del pequeño tamaño de la muestra, podría ser un dato a tener en cuenta en estos pacientes.

Existen otras opciones de rescate evaluándose actualmente en ensayos clínicos entre los que se encuentran nuevos CAR-T como tisagenlecleucel, anticuerpos biespecíficos como glofitamab o anticuerpos anti-ROR1, que pudieran ofrecer alternativas en un futuro.

Los resultados de TRANSCEND-MCL apoyan a liso-cel como una posible nueva opción de tratamiento para el LCM recurrente/refractario, incluyendo poblaciones en las que la toxicidad es una preocupación importante (p. ej., pacientes de edad avanzada o con comorbilidades), ya que este estudio incluyó a pacientes que históricamente han estado subrepresentados o excluidos de otros ensayos clínicos. No obstante, el estudio TRANSCEND-MCL cuenta con la importante limitación de ser un diseño de brazo único, no comparativo. Además, el pequeño tamaño de la muestra impide sacar conclusiones definitivas en algunos subgrupos, incluidos los pacientes con linfoma secundario del SNC. Ante la ausencia de comparaciones directas, se han empleado métodos indirectos de comparación de tratamientos para estimar la eficacia y seguridad de liso-cel frente a brexu-cel, así como la eficacia comparativa de liso-cel frente a pirtobrutinib en pacientes con LCM refractarios o en recaída tras ≥ 2 líneas. Estas comparaciones se incluyen en el informe público europeo de evaluación (EPAR) como estudios de apoyo (25). Se estimaron los efectos relativos del tratamiento ajustados por población asociados con liso-cel en la cohorte de LCM del estudio TRANSCEND, en comparación con brexu-cel (estudio ZUMA-2) y pirtobrutinib (estudio BRUIN 18001) utilizando comparaciones indirectas ajustadas por emparejamiento no ancladas para estimar los efectos relativos del tratamiento, ajustados a la población,

asociados con liso-cel en comparación con brexu-cel y pirtobrutinib. Para evaluar la eficacia, se compararon TRG, TRC, DdR, SLP y SG, y se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de liso-cel frente a pirtobrutinib en TRG, TRC y SLP, con una OR: 2,756 (1,456, 5,218) para la TRG, OR: 8,220 (4,222, 16,004) para la TRC y un HR: 0,642 (0,426, 0,966) para la SLP en la comparación indirecta ajustada por emparejamiento. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las variables de eficacia en la comparación liso-cel frente a brexu-cel. Para los resultados de seguridad, no pudieron realizarse comparaciones ajustadas por emparejamiento entre liso-cel y pirtobrutinib debido a las diferencias en el tipo de la mayoría de los eventos adversos de especial interés notificados para ambos medicamentos y a las diferencias en los períodos de seguimiento de los mismos. Sí se pudo hacer la comparación ajustada con brexu-cel y los resultados favorecieron a liso-cel frente a brexu-cel en la mayoría de los resultados de seguridad, como CRS de cualquier grado, toxicidad neurológica de cualquier grado y de grado ≥ 3 , infecciones y citopenias prolongadas.

Conclusión

Lisocabtagén maraleucel (liso-cel) ha obtenido la extensión de la indicación para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto en recaída o refractario, después de al menos dos líneas de tratamiento sistémico que incluyan un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton. El linfoma de células del manto es una enfermedad agresiva, con un mal pronóstico y una mediana de supervivencia global de 5 años. Se caracteriza por recaídas recurrentes tras la primera línea de tratamiento y estos pacientes refractarios o en recaída tienen una pobre respuesta a los tratamientos actualmente disponibles. Tras los BTKi no hay un *standard of care* único para el tratamiento del LCM en recaída o refractario, ni una secuencia de tratamiento óptima.

La aprobación de liso-cel se basa en los resultados de la cohorte de LCM del ensayo clínico 017001 (TRANSCEND-NHL-001), estudio de fase I, abierto, multicéntrico, multicohorte y de diseño integrado que evalúa la seguridad, la actividad antitumoral y la cinética celular de liso-cel en pacientes adultos con linfoma no Hodgkin de células B en recaída o refractario. El estudio TRANSCEND-LCM demostró una alta tasa de respuesta y respuestas profundas y duraderas, con una TRG del 82,7% (IC 95%: 72,7–90,2), TRC de 71,6% [IC 95%: 60,5–81,1] y una DDR de 11,5 meses (IC 95%: 6,2–24), asociado a una incidencia baja de síndrome de liberación de citocinas (SLC) de grado ≥ 3 , de eventos neurológicos y de infecciones en pacientes con LCM recidivante/refractario tras varias líneas previas de tratamiento, incluidos pacientes con enfermedad agresiva de alto riesgo.

Como posibles comparadores en esta población de pacientes está brexu-cel, que es una terapia CAR-T que obtuvo la aprobación en base al ensayo clínico ZUMA-2, y el inhibidor no covalente de la tirosina quinasa de Bruton pirtobrutinib, cuya aprobación se basó en el estudio BRUIN 18001. No se dispone de datos comparativos directos entre liso-cel y pirtobrutinib y brexu-cel que permitan establecer la superioridad o inferioridad de liso-cel frente a ellos. También los ensayos ZUMA-2 y BRUIN 18001, que condujeron a la autorización de brexu-cel y pirtobrutinib respectivamente, fueron de brazo único, sin comparador, si bien el seguimiento en ambos estudios es más prolongado que en el TRANSCEND-LCM, llegando hasta 5 años. Los resultados de los estudios comparativos indirectos realizados hasta el momento no permiten establecer una diferencia relevante entre ambos medicamentos, aunque algunas comparaciones indirectas ajustadas por emparejamiento apuntan hacia una posible mayor eficacia de liso-cel frente a pirtobrutinib en TRG, TRC y SLP. Por otra parte, si bien brexu-cel ha demostrado una eficacia alta en el ensayo ZUMA-2, también se ha informado toxicidad significativa y en este sentido, en la comparación indirecta ajustada entre liso-cel y brexu-cel los resultados favorecieron a liso-cel en la mayoría de los resultados de seguridad. También hay que apuntar que la cohorte de pacientes incluidos en el estudio TRANSCEND-LCM tuvo un perfil de pacientes con más líneas previas de tratamiento, con mayor proporción de pacientes de peor pronóstico que en el estudio ZUMA-2 y con pacientes con afectación secundaria del SNC, a pesar de lo cual los datos de seguridad favorecían a liso-cel.

Como conclusión, ante la falta de comparaciones directas y las limitaciones inherentes a las comparaciones indirectas, liso-cel se considera una opción de tratamiento junto con pirtobrutinib y brexu-cel para pacientes adultos con linfoma de células del manto en recaída o refractario, después de al menos dos líneas de tratamiento sistémico que incluyan un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton. La decisión sobre el tratamiento en este contexto debe tener en cuenta el perfil de seguridad, especialmente en poblaciones en las que la toxicidad sea una preocupación importante, perfil del paciente y sus preferencias, así como de la disponibilidad de los fármacos.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Noelia Vega Gil. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

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, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), la Agrupación Española de Entidades de Lucha Contra la Leucemia y Enfermedades de la Sangre (AELCLÉS), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Lisocabtagén maraleucel	Brexucabtagén autoleucel	Pirtobrutinib
Presentación	Dispersión para perfusión	Dispersión para perfusión	Comprimidos recubiertos 50 mg o 100 mg
Posología	100 x10 ⁶ células viables T-CAR+ anti-CD19 (rango entre 44 y 120 x10 ⁶)	2x10 ⁶ células viables T-CAR anti-CD19 viables/kg peso corporal (intervalo: 1 x 10 ⁶ –2 x 10 ⁶ células/kg)	Recomendada: 200 mg/día
Indicación aprobada en FT o no	LCM en recaída o refractario, después de al menos dos líneas de tratamiento sistémico que incluyan un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton	LCM refractario o en recaída después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, incluido un inhibidor de la tirosina-quinasa de Bruton (autorización condicional)	LCM en recaída o refractario que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton
Efectos adversos	Muy frecuentes: Infecciones no especificadas, neutropenia, anemia, trombocitopenia, linfopenia, SLC, insomnio, cefalea, encefalopatía, mareo, temblor, taquicardia, hipotensión, tos, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, vómitos, rash, fatiga pirexia, edema, Frecuentes: Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, neutropenia febril, hipofibrinogenemia, hipogammaglobulinemia, hipofosfatemia, delirium, ansiedad, afasia, neuropatía periférica, alteración visual, ataxia, alteraciones del gusto, síndrome cerebeloso, arritmia, hipertensión, trombosis, disnea, derrame pleural, hipoxia, hemorragia gastrointestinal, lesión renal aguda, escalofríos, reacciones infusionales	Muy frecuentes: Infecciones por patógenos inespecíficos, bacterianas, fúngicas y víricas, leucopenia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia febril, síndrome de liberación de citocinas, hipogammaglobulinemia, hipofosfatemia, disminución del apetito, hipomagnesemia, hiperglucemia, delirio, ansiedad, insomnio, encefalopatía, temblores, cefalea, ICANS, afasia, mareos, neuropatía, taquicardia, bradicardias, hipotensión, hipertensión, hemorragia, tos, disnea, derrame pleural, hipoxia, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, vómitos, dolor oral, erupción, trastorno de la piel, dolor musculoesquelético, disfunción motora, insuficiencia renal, edema, fatiga, pirexia, dolor, escalofrío, ALT ,AST, ácido úrico y bilirrubina elevados, hipocalcemia, hiponatremia, hipopotasemia Frecuentes: coagulopatía, hipersensibilidad, linfocitosis hemofagocítica, hipoalbuminemia, deshidratación, crisis convulsivas, ataxia, presión intracraneal elevada, arritmias no ventriculares, trombosis, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar, boca seca, disfagia, micción disminuida, reacción	Muy frecuentes: Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, neutropenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, hemorragias, hematomas, contusión, diarrea, dolor abdominal, náusea, urticaria, artralgia, fatiga, edema periférico Frecuentes: Infección del tracto urinario, linfocitosis, fibrilación auricular/aleteo auricular, hematuria, epistaxis, hematomas, hemorragia conjuntival, petequias

		relacionada con la perfusión, alteración visual, bilirrubina elevada	
Conveniencia	Uso hospitalario, vía intravenosa, en centros cualificados. Requiere de un proceso de elaboración especializado. Requiere disponibilidad de tocilizumab y de equipo para emergencias. Posibilidad de administración con el paciente ingresado o ambulante. Después de la primera semana, la frecuencia de monitorización se deja a criterio médico, y debe continuar durante al menos 2 semanas tras la perfusión.	Uso hospitalario, vía intravenosa, en centros cualificados. Requiere de un proceso de elaboración especializado. Requiere disponer de tocilizumab y de un equipo para emergencias. Se debe considerar la hospitalización durante los primeros 10 días tras la perfusión o ante los primeros signos o síntomas de SLC y/o acontecimientos neurológicos.	Tratamiento oral domiciliario, administrado con o sin alimentos.

Tabla A2. Resultados del estudio principal.

Eficacia en el análisis del comité independiente en el grupo de eficacia				
Variable evaluada en el estudio			DL2S* + DL1S** (n=81)	DL2S* (n=75)
TRG, n (%) ^a			67 (82,7)	65 (86,7)
95% IC			72,7 – 90,2	76,8 – 93,4
TRC, n (%)			58 (71,6)	56 (74,7)
95% IC			60,5 – 81,1	63,3 – 84,0
TRP, n (%)			9 (11,1)	9 (12,0)
95% IC			5,2 – 20,0	5,6 – 21,6
DdR, meses	RC o RP	Mediana (95% IC)	11,5 (6,2 – 24,0)	
		Min, max	0,0+, 24,0	
		Mediana de seguimiento (95% IC)	22,9 (22,8 – 23,0)	
		Probabilidad de respuesta continuada post-respuesta inicial % (95% IC)		
		≥ 6 meses	63,2 (50,3 – 73,6)	
		≥ 12 meses	49,3 (36,7 – 60,7)	
		≥ 18 meses	41,2 (29,3 – 52,9)	
		≥ 24 meses	41,2 (29,3 – 52,9)	
	RC	Mediana (95% IC)	15,2 (7,5 – 24,0)	
Min, max			0,6 – 24,0	

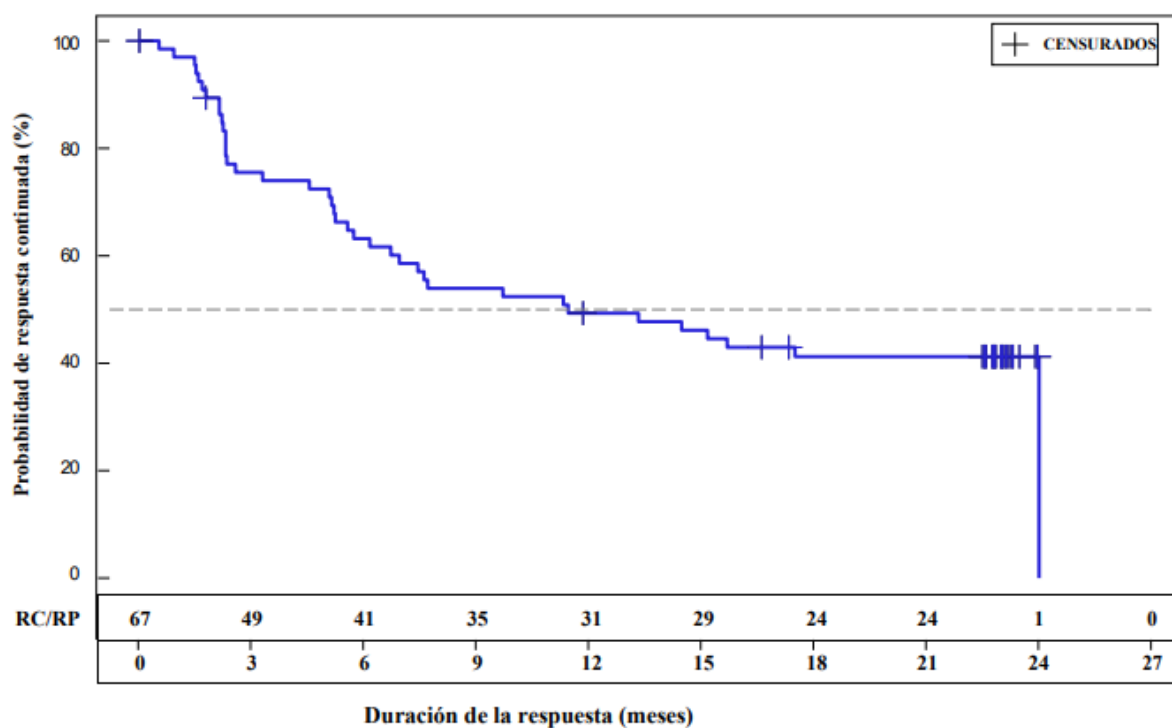
* DL2S = 100 x 10⁶ linfocitos T CAR+; ** DL1S = 50 x 10⁶ linfocitos T CAR+

^a De acuerdo con los criterios de Lugano 2014

Figura A1. Características basales demográficas y de la enfermedad de los pacientes de la cohorte LCM-TRANSCEND

Characteristic	Liso-Cel-Treated Set (N = 88)
Age, years	
Median (range)	68.5 (36-86)
≥65, No. (%)	64 (73)
≥75, No. (%)	18 (20)
Male, No. (%)	67 (76)
Race, No. (%)	
White	77 (87.5)
Other	8 (9)
Unknown	3 (3)
Ethnicity, No. (%)	
Hispanic or Latino	4 (5)
Not Hispanic or Latino	81 (92)
Unknown	3 (3)
ECOG PS at screening, No. (%)	
0	48 (55)
1	40 (45)
sMIPI score, No. (%) ^a	
Low risk (0-3)	36 (41)
Intermediate risk (4-5)	44 (50)
High risk (≥6)	8 (9)
Ki-67 proliferation index, %	
Median (range)	60 (5-95)
≥30, No. (%)	66 (75)
TP53 mutation, No. (%)	
Yes	20 (23)
No	34 (39)
Indeterminate	4 (5)
Not done	30 (34)
Blastoid morphology, No. (%)	
Yes	27 (31)
No	48 (55)
Not done	13 (15)

Figura A2. Duración de la respuesta evaluada por el comité independiente, conjunto de eficacia de la cohorte TRANSCEND-MCL



Referencias

1. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A. D., Araujo, I. B. D. O., Berti, E., et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7), 1720-1748.
2. James O. Armitage, M.D., and Dan L. Longo, M.D. Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:2495-2506. DOI: 10.1056/NEJMr2202672
3. Navarro, A., Beà, S., Jares, P., Campo, E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.*2020;34:795-807
4. Hill HA, Qi X, Jain P, Nomie K, Wang Y, Zhou S, Wang ML. Genetic mutations and features of mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2020 Jul 14;4(13):2927-2938. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001350. PMID: 32598477; PMCID: PMC7362354.
5. James O. Armitage, M.D., and Dan L. Longo, M.D. Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:2495-2506. DOI: 10.1056/NEJMr2202672
6. Manterias, A. (2025, mayo 12). Los hematólogos españoles marcan el futuro de los linfomas: 29.000 casos registrados y 13 ensayos clínicos en marcha. Opinando sin anestesia. Disponible en: <https://opinandosinanestesia.es/index.php/2025/05/12/los-hematologos-espanoles-marcan-el-futuro-de-los-linfomas-29-000-casos-registrados-y-13-ensayos-clinicos-en-marcha/>
7. Dreyling M., Campo E., Hermine O., et al., "Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up," supplement, *Annals of Oncology* 28, no. S_4 (2017): iv62-iv71
8. Dreyling, M., Aurer, I., Cortelazzo, S., Hermine, O., Hess, G., Jerkeman, M., et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. *Leuk Lymphoma* 2018; 59(8), 1814-1828.
9. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558-65
10. Hermine O, Jiang L, Walewski J, et al. High-dose cytarabine and autologous stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma: long-term follow-up of the randomized mantle cell lymphoma younger trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol* 2023; 41: 479-84.
11. Ryan CE, Armand P, LaCasce AS. Frontline management of mantle cell lymphoma. *Blood.* 2025 Feb 13;145(7):663-672. doi: 10.1182/blood.2023022352. PMID: 38498174
12. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. (2024). Guía de recomendaciones para la identificación y derivación temprana de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B candidatos a terapias CAR-T. Madrid, España: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. ISBN: 978-84-09-63501-6.
13. GELTAMO-SEHH (2022) Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Linfoma de Células del Manto. Disponible en: https://www.geltamo.com/images/Guia_LCM_OK_ACTUALIZADO_08.06.2022_v2.pdf.
14. Eskelund C. W., Kolstad A., Jerkeman M., et al., "15-Year Follow-Up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma Trial (MCL2): Prolonged Remissions Without Survival Plateau," *British Journal of Haematology* 175, no. 3 (2016): 410-418, 10.1111/bjh.14241.
15. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Informe de Posición de la SEHH (2024). R-CHOP / R-DHAP + ibrutinib en primera línea para el tratamiento del linfoma de células del manto (LCM). [Internet] [cited 2025 Nov 05] Disponible en: https://sehh.es/images/2025/08/04/IPS_SEHH_RCHOP_RDHAP_Ibrutinib_OK.pdf
16. Martin P., Chadburn A., Christos P., et al., Outcome of Deferred Initial Therapy in Mantle-Cell Lymphoma, *Journal of Clinical Oncology* 27, no. 8 (2009): 1209-1213, 10.1200/jco.2008.19.6121
17. Tucker DL, Rule SA. Ibrutinib for mantle cell lymphoma. *Future Oncol.* 2016 Feb;12(4):477-91. doi: 10.2217/fon.15.342. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26759179.
18. Silkenstedt E, Dreyling M. First Line Therapy in Mantle Cell Lymphoma-The Role of BTKi in the Initial Treatment of Transplant-Eligible and -Ineligible Patients. *Hematol Oncol.* 2025 Jun;43 Suppl 2(Suppl 2):e70073. doi: 10.1002/hon.70073. PMID: 40517546; PMCID: PMC12167644.
19. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 2482-94

20. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al: Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 391:659-667, 2018
21. Wang ML, Rule S, Martin P, et al: Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 369:507-516, 2013
22. Kumar A, Sha F, Toure A, et al: Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: Progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J* 9:50, 2019
23. NCCN Guidelines 2025. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>.
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Breyanzi [Internet]. [cited 2026 Mar 15]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_es.pdf
25. Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency. Breyanzi Summary of opinion (initial authorisation) EMA/CHMP/200822/2025 [Internet] [Cited 2026 Mar 15] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/breyanzi-vr-0000265024-epar-assessment-report-variation_en.pdf
26. Wang, M., Siddiqi, T., Gordon, L. I., et al. (2024). Lisocabtagene maraleucel in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Primary analysis of the mantle cell lymphoma cohort from TRANSCEND NHL 001, a phase I multicenter seamless design study. *Journal of Clinical Oncology*, 42(10), 1146–1157. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02214>
27. Abramson, J. S., Palomba, M. L., Gordon, L. I., et al. (2020). Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): A multicentre seamless design study. *The Lancet*, 396(10254), 839–852. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31366-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31366-0)
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Jaypirca [Internet]. [cited 2026 Mar 15]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231738007/FT_1231738007.html
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Tecartus [Internet]. [cited 2026 Mar 15]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201492001/FT_1201492001.html
30. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):555-567
31. Wang M, Cohen J, Shah N et al. (2025, Dec). Pirtobrutinib in Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL): Final update from the Phase 1/2 BRUIN study. En Annual Meeting of the American Society of Hematology, P-665. Orlando, USA. <https://meetings-api.hematology.org/api/abstract/vmpreview/295713>
32. Muñoz, J., Locke, F.L., Reagan, P.M. et al. Five-year follow-up of patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma treated with anti-CD19 CAR T-cell therapy in ZUMA-2, Cohorts 1 and 2. *J Hematol Oncol* (2026). <https://doi.org/10.1186/s13045-026-01797-4>
33. Oluwale O, Santaolalla A, Harrigan S et al. (2025, Jun). Real-world outcomes of brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. Congress of the European Hematology Association, PF954, Milán, Italia. Disponible en: <https://library.ehaweb.org/eha/2025/eha2025-congress/4160360/olalekan.oluwale.real-world.outcomes.of.brexucabtagene.autoleucel.28brexu-cel29.html>
34. Palomba, M. L., Siddiqi, T., Gordon, L. I., Kamdar, M. K., Lunning, M. A., Hirayama, A. V., et al. (2024). Lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in patients with R/R mantle cell lymphoma (MCL): Subgroup analyses by number of prior systemic lines of therapy (LOT) and by response to prior Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi) from the TRANSCEND NHL 001 MCL cohort (TRANSCEND-MCL). *Journal of Clinical Oncology*, 42(16 Suppl), 7016. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7016