

MOSUNETUZUMAB EN EL LINFOMA FOLICULAR: *de la teoría a la práctica*

Ana Muntañola
4 de abril 2025



SANT PAU
Campus Salut
Barcelona



Hospital de
la Santa Creu i
Sant Pau

Disclosures

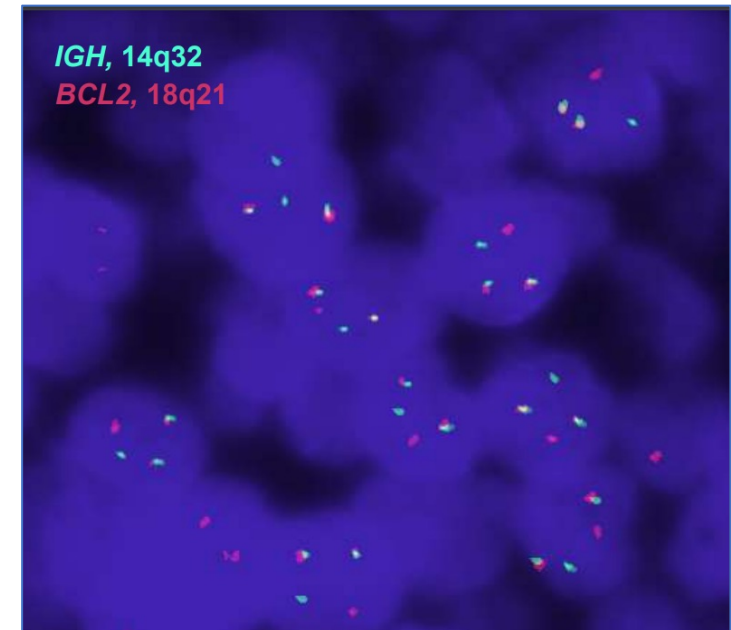
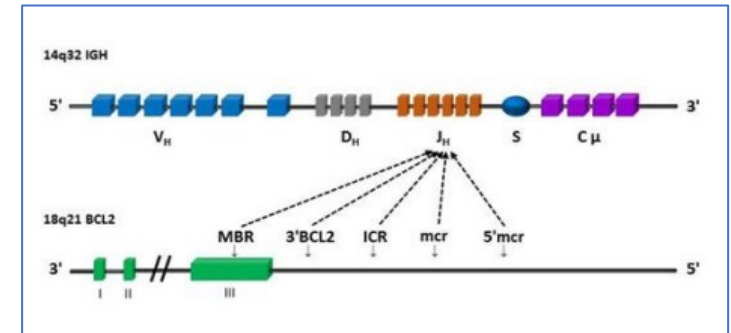
- Speaker honorarium and travel grants: Roche, Abbvie, AstraZeneca, Beigene, Gilead, Incyte and Janssen
- Advisory boards: Roche, Abbvie, AstraZeneca and Janssen.

Introducción

LF: etiopatogenia

- Paradigma de linfoma originado en un linfocito B del centro germinal
- El sello genético característico es la **t(14;18)(q32.3;q21.3)** → gen de fusión *BCL2-IGH* → sobreexpresión BCL2
- ≥ 85% de los LF

t(14;18)



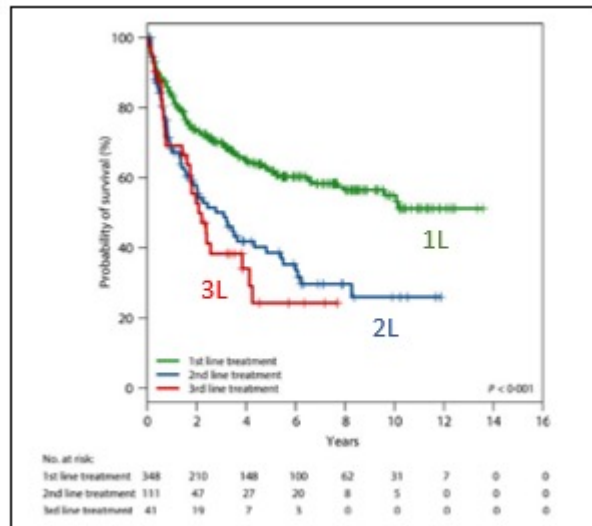
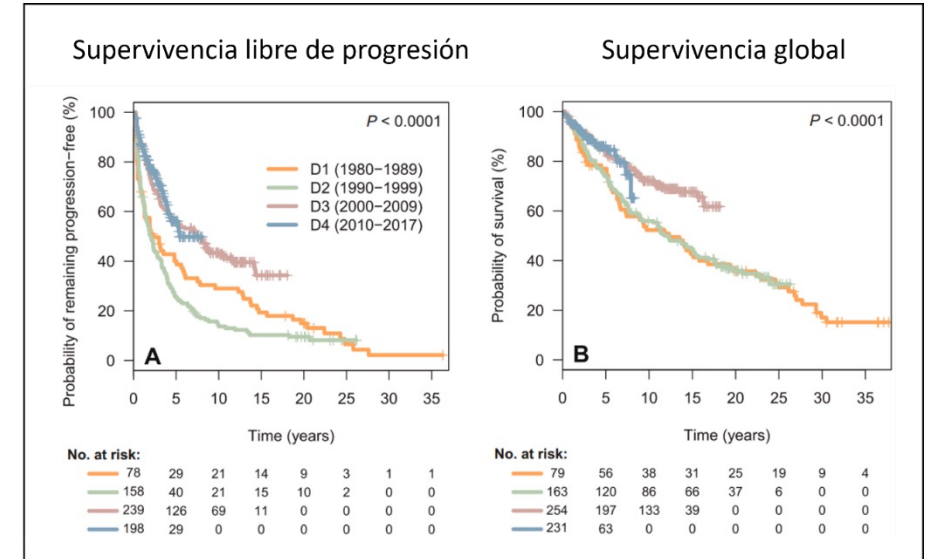
LF: epidemiología y curso clínico

- 2º linfoma más frecuente (20-25%)
- Incidencia de 2-3 casos / 100.000h / año
- 1,2 veces más frecuente en varones, con predominio en la raza blanca no hispana
- Edad mediana al diagnóstico: 60-65 años

- Paradigma de linfoma indolente, aunque con un curso clínico heterogéneo
- Clínica más frecuente: ↑ progresivo de tamaño de adenopatías (pueden estar asintomáticos)
- Habitualmente en estadio avanzado (\approx 60-70% MO+)

LF: pronóstico

- Historia natural de curso crónico con recaídas sucesivas
- La duración de la respuesta es más corta con cada recaída
- Aunque el pronóstico ha mejorado en las últimas décadas (18-20 años de mediana de SG) se sigue considerando una enfermedad incurable



Aunque “todos” los pacientes recaen, **NO hay un tratamiento estándar para la recaída**

Linfoma folicular RR

Aspectos básicos en la toma de decisión

- **1º descartar SIEMPRE transformación histológica (TH) → REBIOPSIAR!!!**
- Los criterios para iniciar tratamiento son en general los mismos que en la primera línea → **estadios localizados / baja carga tumoral**: W&W, RDT o rituximab en monoterapia son las opciones de elección
- En el resto de casos, se debe **individualizar** la decisión según:

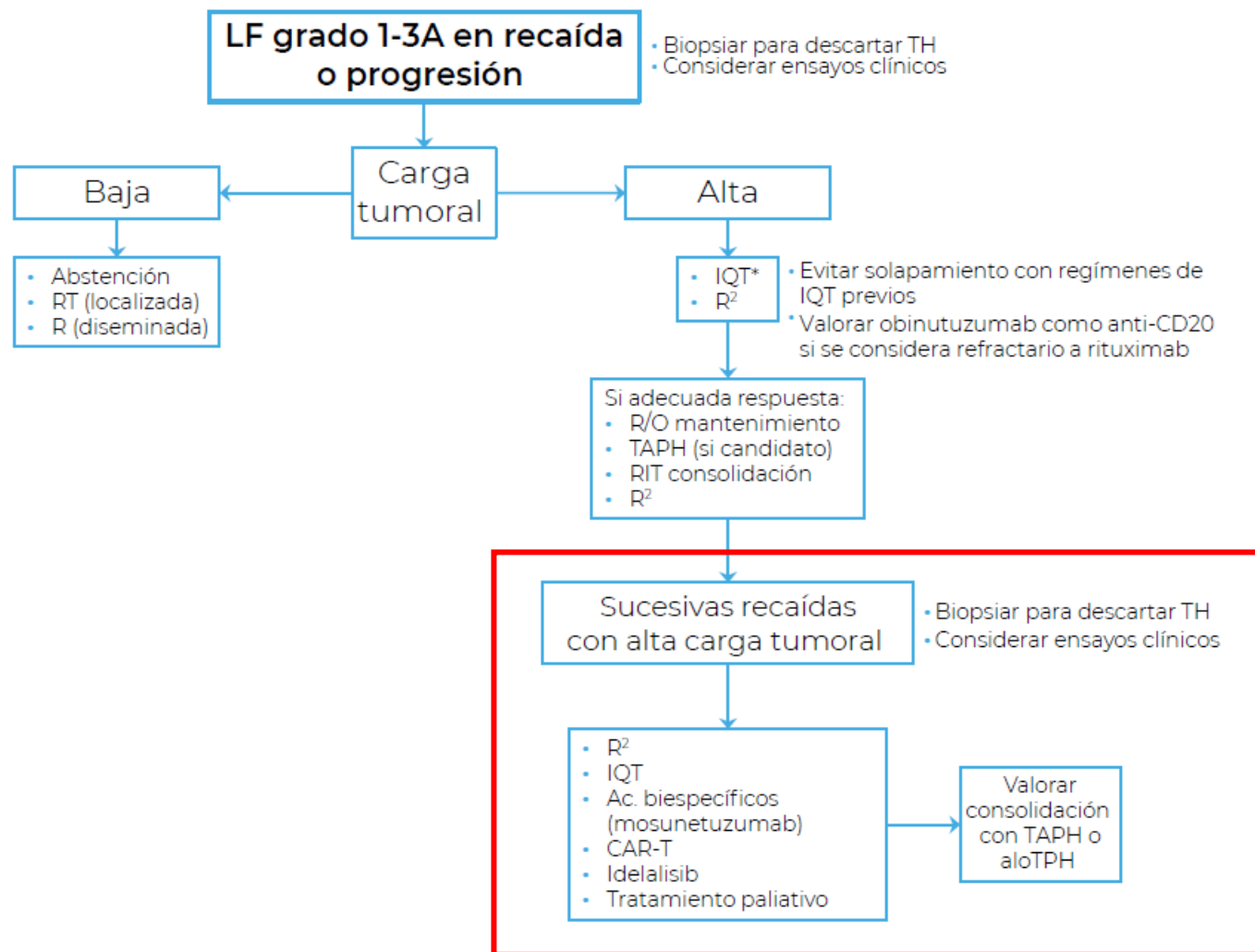
FACTORES DEL PACIENTE

Edad
Estado general
Comorbilidades
Preferencias del paciente

FACTORES DEL LINFOMA

Tratamiento previo recibido
Duración de la respuesta (POD24)
Presencia o no de TH
Objetivo terapéutico

Algoritmo terapéutico LF RR GELTAMO 2022

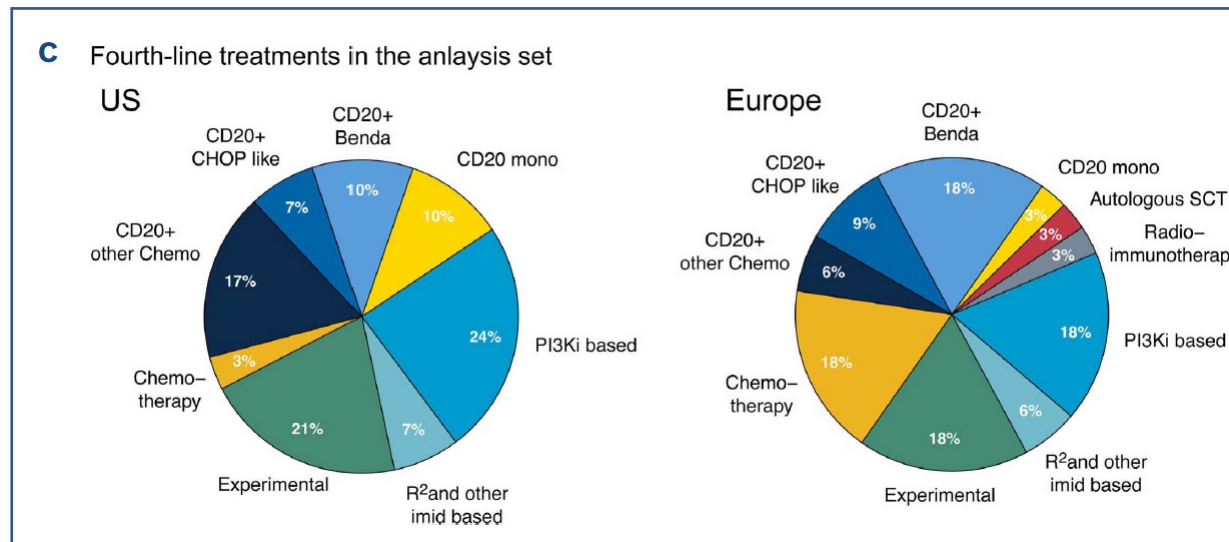
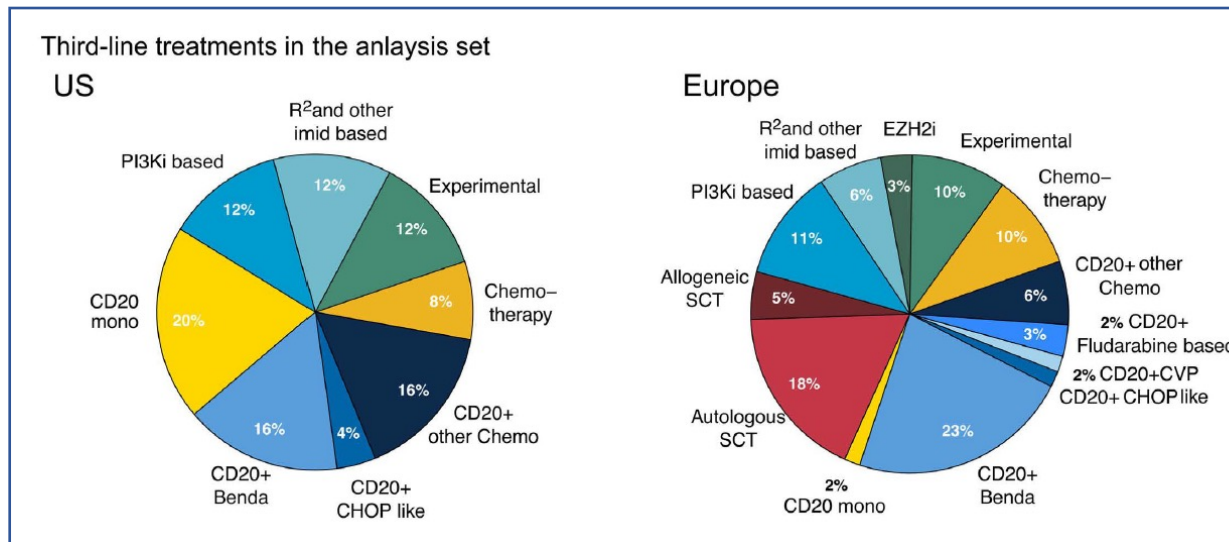


Tratamiento LF > 2ª recaída: datos Scholar-5

- Estudio internacional retrospectivo (7 centros de 5 países)
- N=160 LF grado 1-3a tratados ≥ 3ºL a partir de junio 2014
- Excluidos CARTs

3L

4L



64% antiCD20 +/-QMT

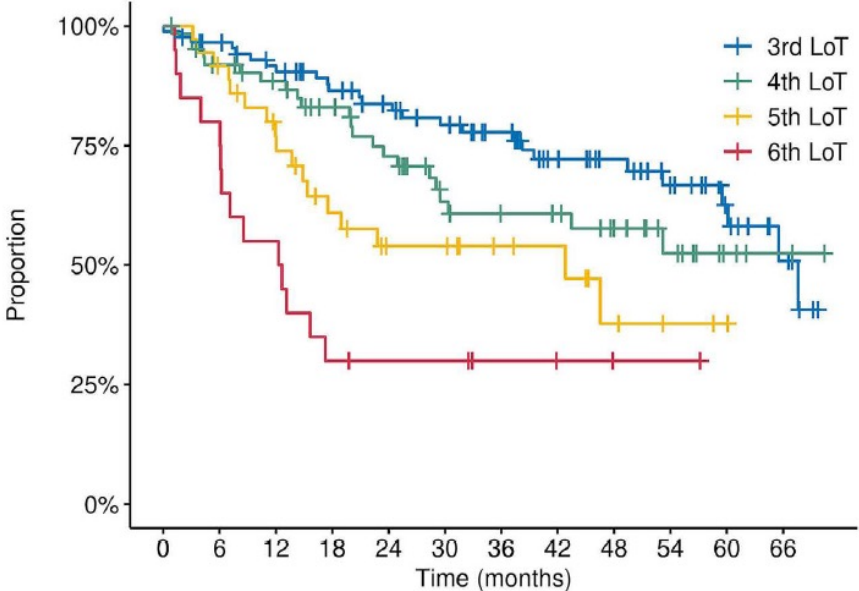
66% antiCD20 +/-QMT
(18% TASP)

47% antiCD20 +/-QMT

57% antiCD20 +/-QMT
(3% TASP)

Tratamiento LF > 2ª recaída: datos Scholar-5

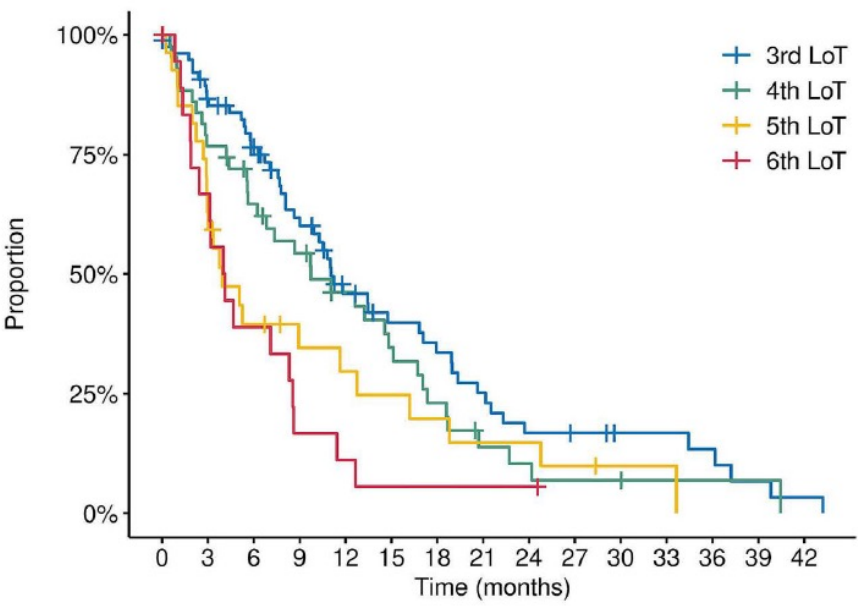
A Overall survival



Number at risk

| | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 | 66 |
|---------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 3rd LoT | 87 | 81 | 74 | 66 | 59 | 53 | 45 | 34 | 29 | 22 | 14 | 7 |
| 4th LoT | 63 | 55 | 50 | 42 | 35 | 25 | 22 | 21 | 16 | 10 | 4 | 2 |
| 5th LoT | 36 | 32 | 25 | 18 | 13 | 13 | 9 | 8 | 4 | 2 | 1 | 0 |
| 6th LoT | 20 | 16 | 11 | 6 | 5 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |

B Progression-free survival

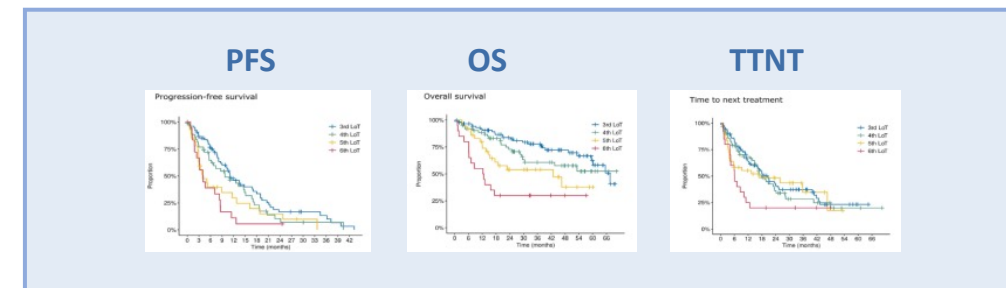
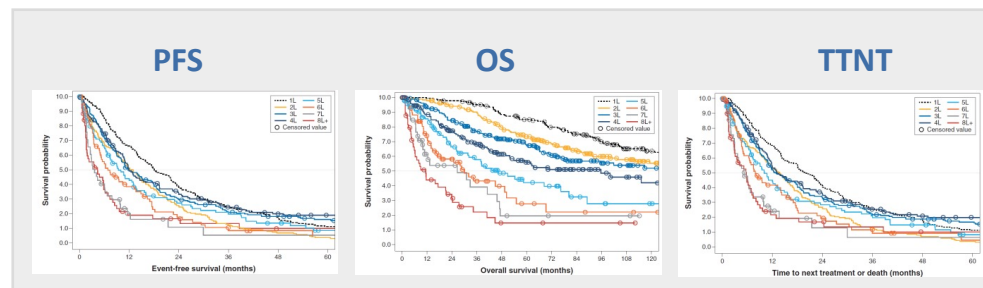


Number at risk

| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 |
|---------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 3rd LoT | 87 | 62 | 52 | 37 | 24 | 19 | 16 | 12 | 8 | 7 | 5 | 5 | 4 | 2 | 1 |
| 4th LoT | 63 | 33 | 26 | 21 | 16 | 12 | 8 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 5th LoT | 36 | 17 | 10 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 6th LoT | 20 | 12 | 7 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Treatment outcomes of R/R FL: real-world studies

| | ReCORD-FL (n=187) Median follow-up: 9 years Salles <i>et al.</i> HemaSphere 2022 | | SCHOLAR-5 (n=128) Median follow-up: 7 years Ghione <i>et al.</i> Haematologica 2023 | |
|---|--|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| | 3L | 5L | 3L | 5L |
| ORR, n(%) | 70% | 46% | 68% | 37% |
| CR, n (%) | 37% | 22% | 44% | 22% |
| PFS Median, mo (95% CI) 18-mo PFS rate | 12 (10.1-16.6) 40% | 9 (6.8-13) 33% | 11 (9-17.9) 34% | 3.9 (3-8.5) 10% |
| OS Median, mo (95% CI) 18-mo PFS rate | 128 (78-232) 94% | 46 (32-76.5) 86% | 68 (60-1-ne) 87% | 43 (15-3-ne) 60% |
| TTNT Median, mo (95% CI) | 13 (10.9-17.6) | 10 (7.3-13) | 20 (15.7-40) | 7 (4.3-17.4) |



Treatment Patterns and Outcomes of Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Receiving Three or More Lines of Systemic Therapy: Results from a Lymphoma Epidemiology of Outcomes Consortium Observational Study

Carla Casulo, MD¹, Melissa C. Larson, MS², Julianne J. Lunde, MA², Thomas M. Habermann, MD³, Izidore S. Lossos, MD⁴, Yucai Wang, MD, PhD³, Loretta J. Nastoupil, MD⁵, Christopher Strouse, MD⁶, Dai Chihara, MD, PhD⁵, Peter Martin, MD⁷, Jonathon B. Cohen, MD, MS⁸, Brad S. Kahl, MD⁹, Jean L. Koff, MD, MS⁸, Yong Mun, PhD¹⁰, Anthony Masaquel, PhD, MPH¹⁰, Mei Wu, PharmD¹⁰, Michael C. Wei, MD, PhD¹⁰, Ashwini Shewade, MS, MSc¹⁰, Jia Li, PhD¹⁰, James Cerhan, MD, PhD², Christopher R. Flowers, MD, MS, FASCO⁵, Brian K. Link, MD⁶, Matthew J. Maurer, MS, DrMedSci²

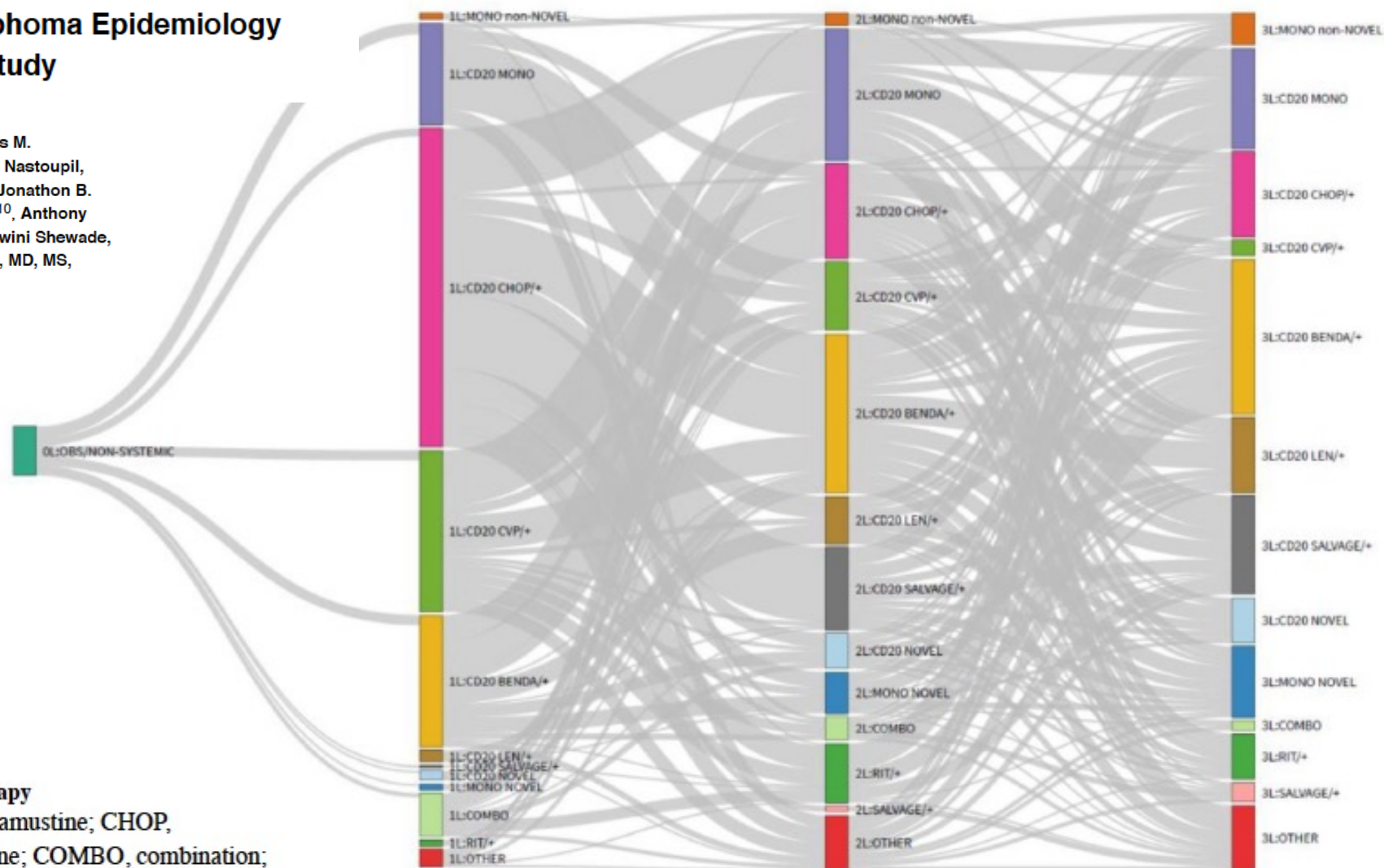
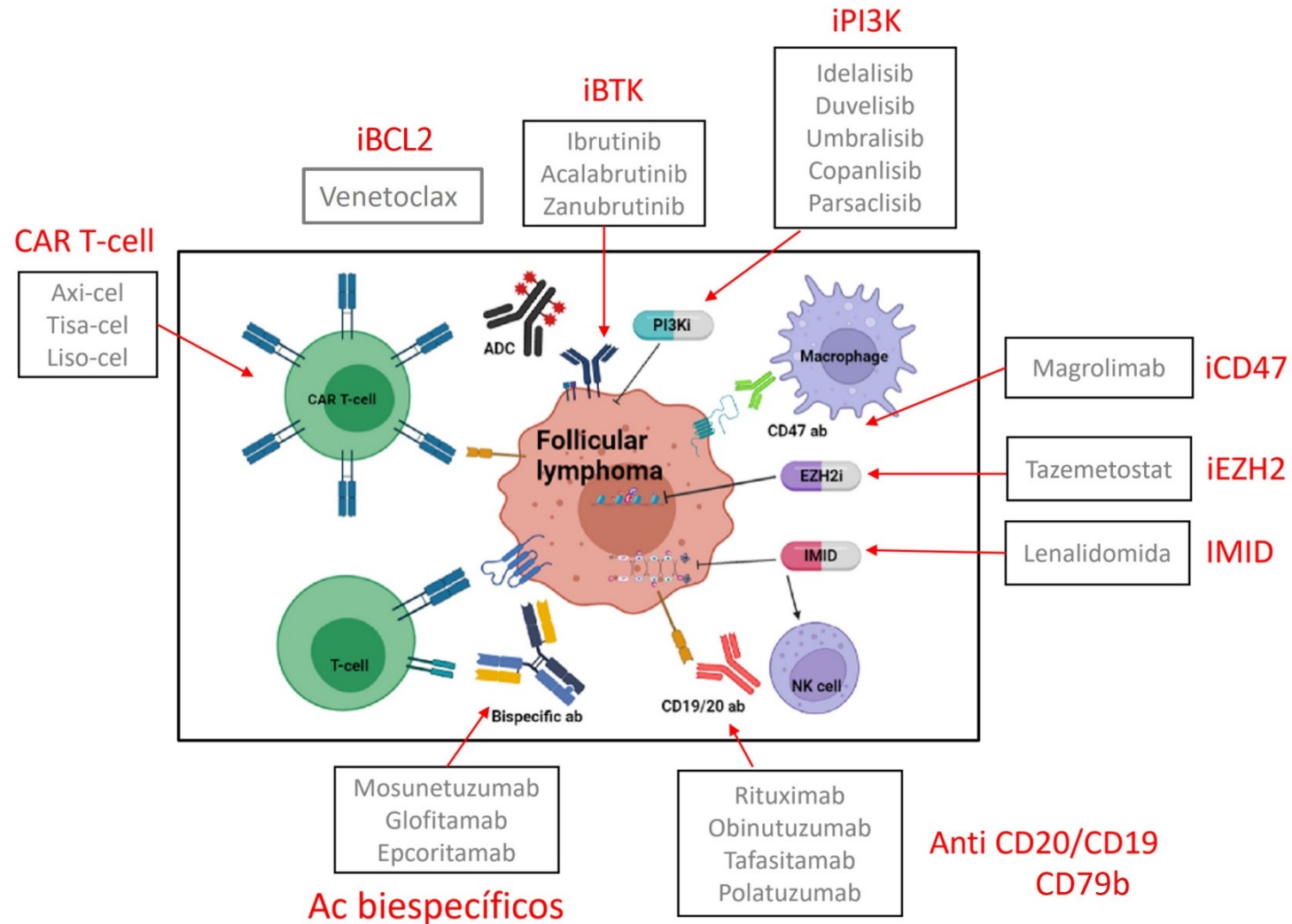


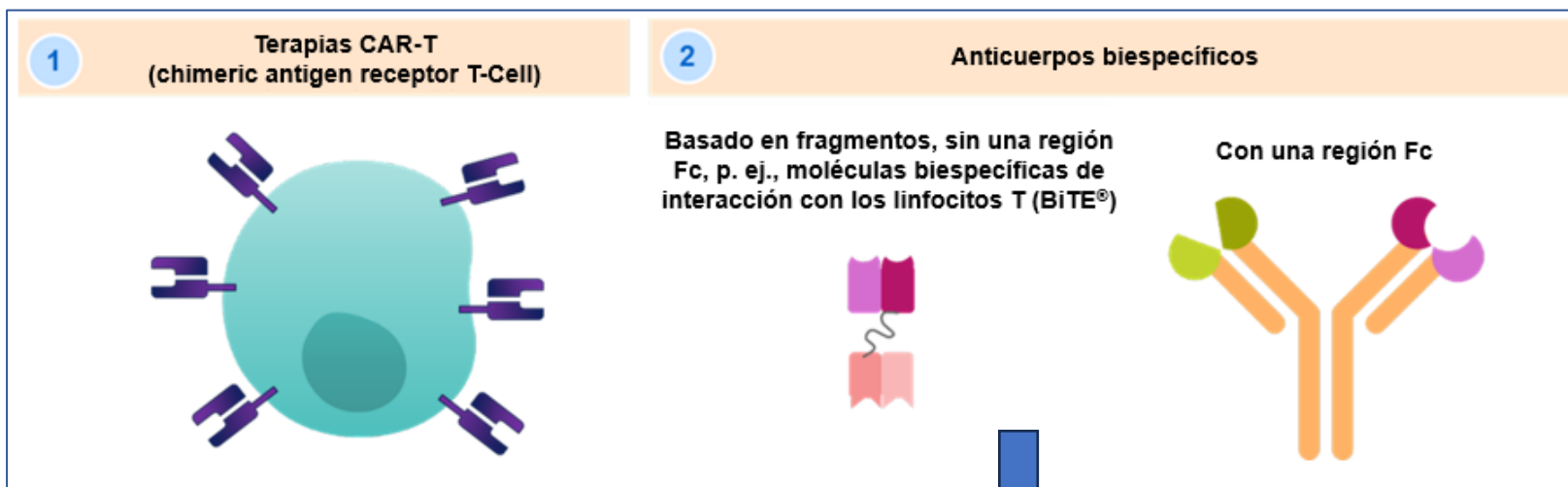
Figure 1. Sankey plot of treatment patterns across lines of therapy
 1L, first-line; 2L, second-line; 3L, third-line; BENDA, bendamustine; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone; COMBO, combination; CVP, cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone; LEN, lenalidomide; MONO, monotherapy; RIT, rituximab.

Tratamiento del LF RR con terapias dirigidas



Tratamiento del LF RR con terapias celulares

Estrategias para aprovechar la actividad de los linfocitos T



Batlevi CL, et al. Nat Rev Clin Oncol 2016;13:25-40

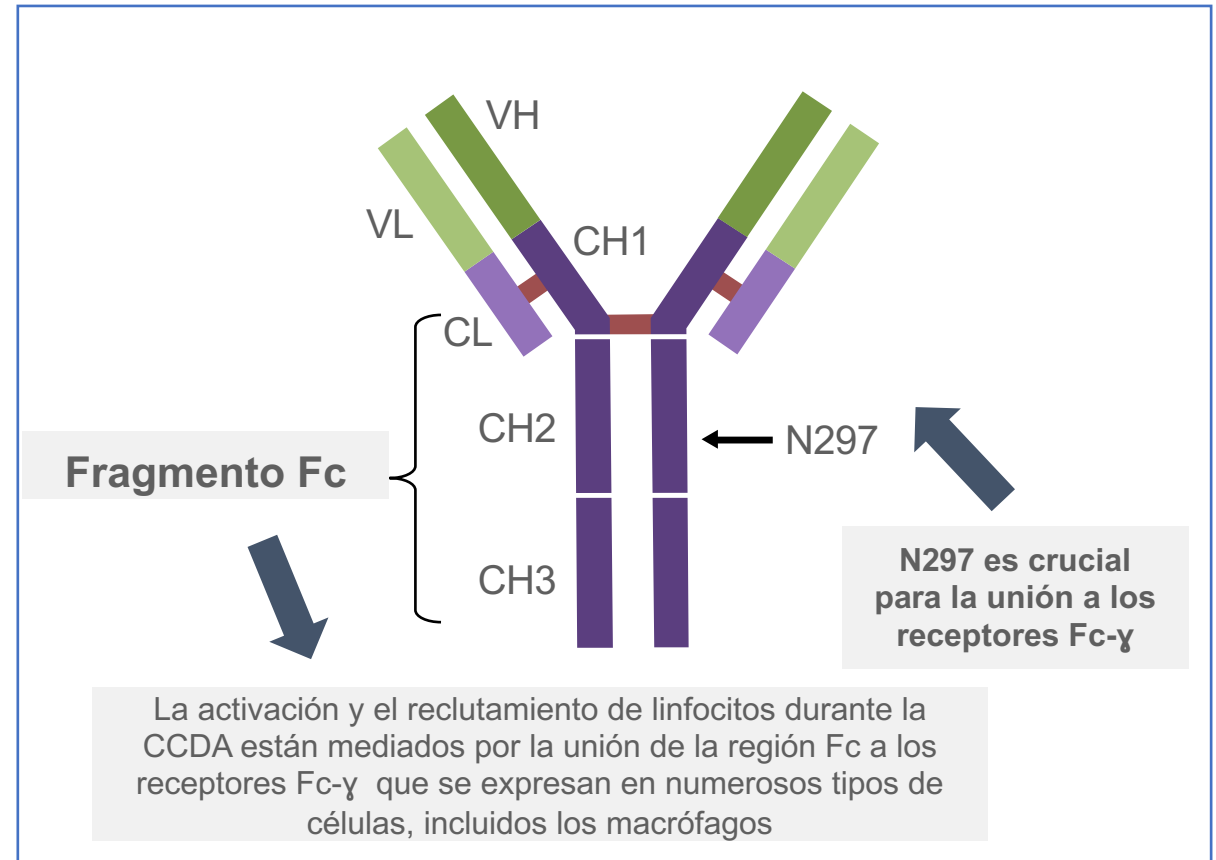
Los anticuerpos biespecíficos pueden reconocer y unirse simultáneamente a dos antígenos diferentes en la misma célula o en células diferentes, o a dos epítopos diferentes en un mismo antígeno diana¹⁻⁴.

Mosunetuzumab: diseño y mecanismo de acción

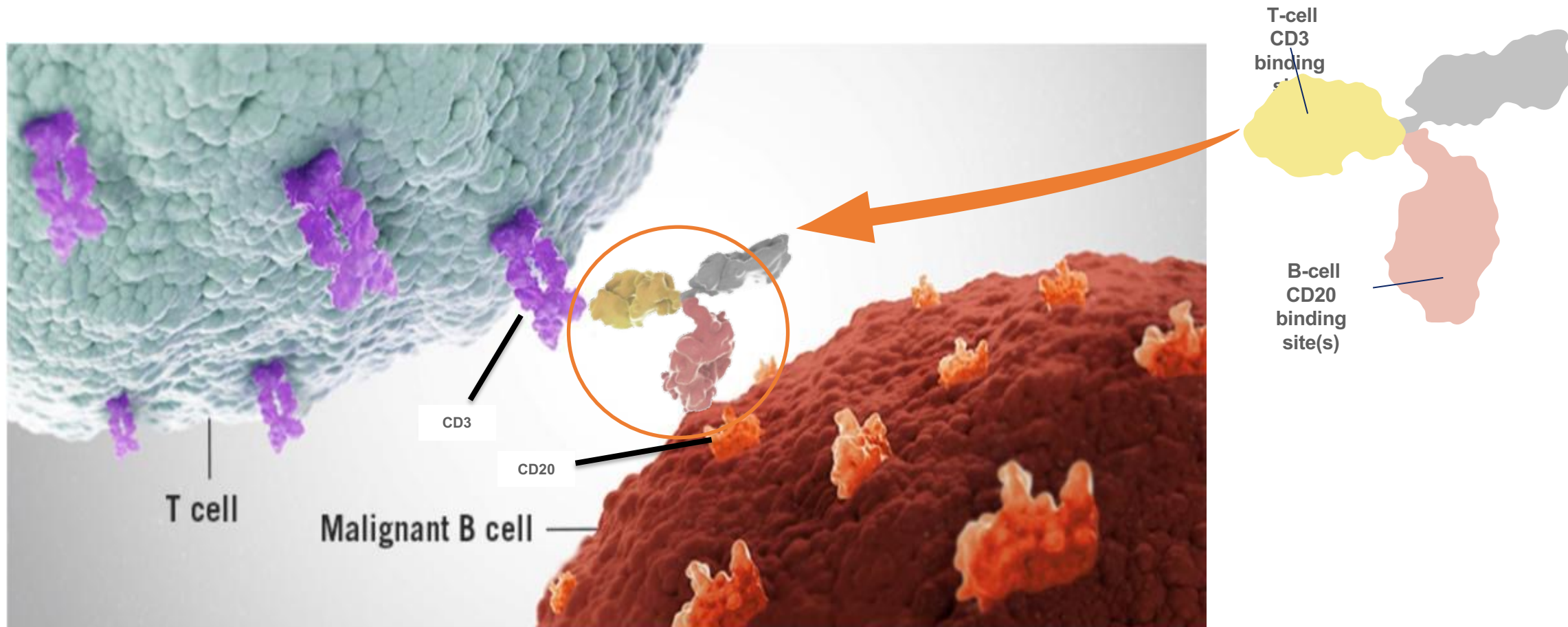
Mosunetuzumab es un anticuerpo biespecífico IgG1 humanizado dirigido tanto a CD3 como a CD20

La sustitución de un aminoácido en la región Fc de mosunetuzumab impide la activación de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)

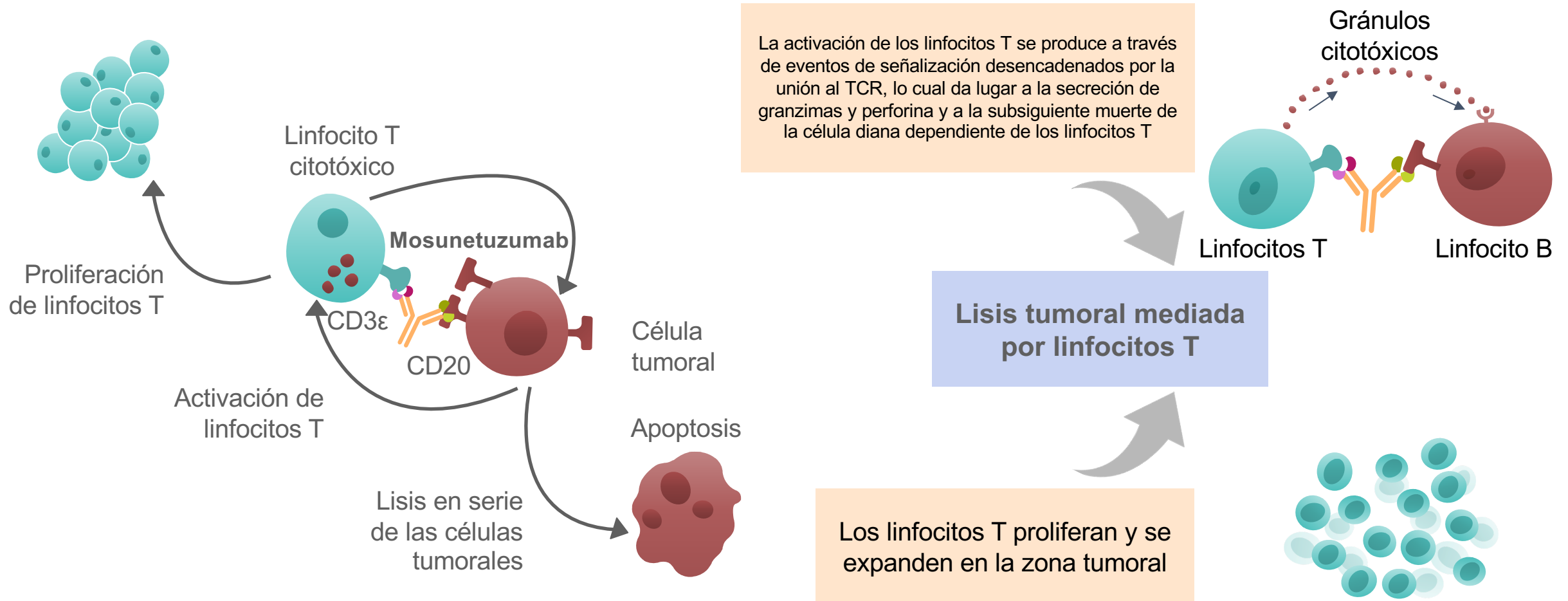
- Ausencia de CCDA^{1,2}
 - Elimina los mecanismos efectores inmunitarios citolíticos, lo que potencialmente mejora la seguridad



Los anticuerpos biespecíficos antiCD20/anti-CD3 crean una sinapsis inmunológica entre los linfocitos T y los linfocitos B diana tumorales



Mosunetuzumab redirige los linfocitos T endógenos no-específicos para que se activen y eliminen los linfocitos B malignos



Primer anticuerpo biespecífico aprobado en LF

EMA¹

- El 3 de junio de 2022, LUNSUMIO (mosunetuzumab) recibió una autorización de comercialización condicional válida en toda la UE
- Mosunetuzumab está indicado para el tratamiento de **adultos con LF R/R que hayan recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos**
- Mosunetuzumab recibió la designación de medicamento huérfano para el tratamiento del linfoma folicular parte de la EMA el 16 de noviembre de 2021. (Lunsumio® EPAR 2022)

FDA²

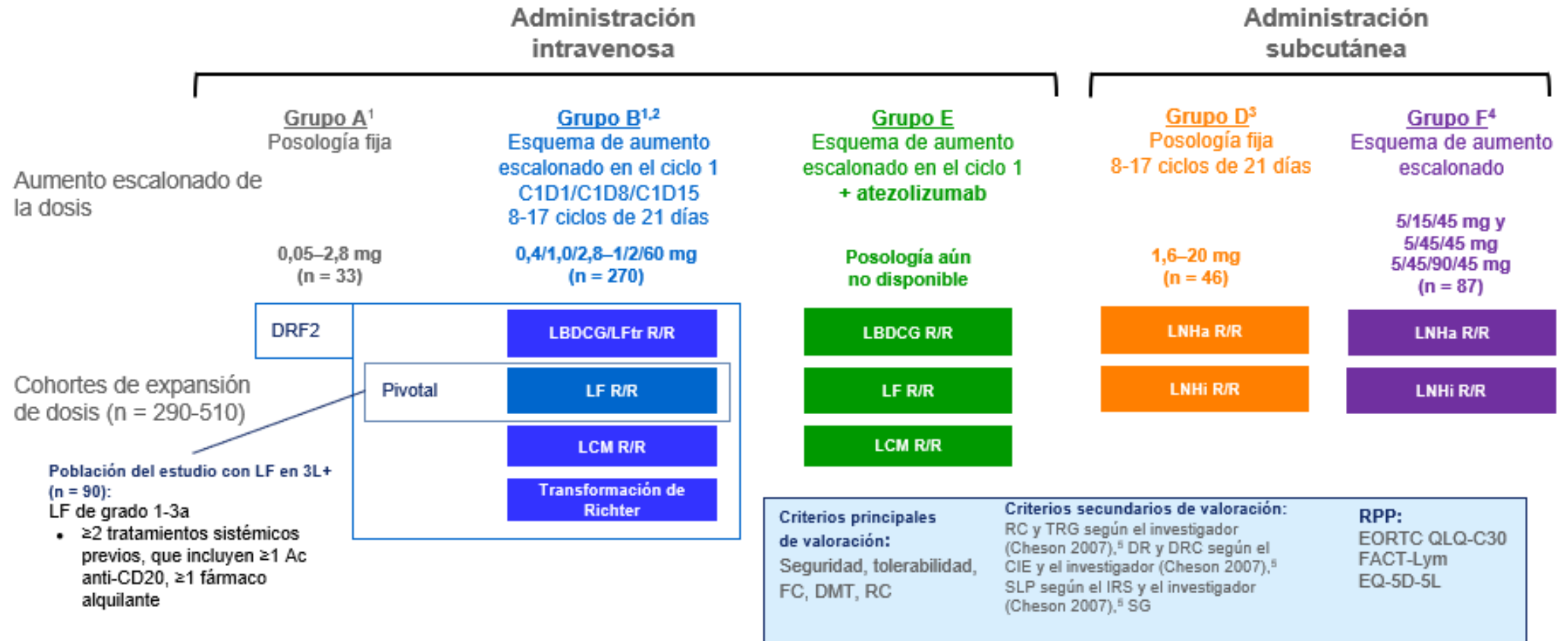
- El 22 de diciembre de 2022, la FDA aplicó un procedimiento acelerado de autorización para LUNSUMIO (mosunetuzumab)
- Mosunetuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes **adultos con LF R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico**

1. RCP de la EMA. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information_en.pdf (consultado en Noviembre de 2023);

2. Ficha técnica de la FDA. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761263s000lbl.pdf (consultado en Noviembre de 2023)

Mosunetuzumab: datos de eficacia

GO29781: Estudio fase I/II, en LNH-B RR



1. Budde LE, et al. J Clin Oncol 2022;40:481-491; 2. Schuster SJ, et al. ASH 2019; presentación oral (resumen n.º 6);

3. Matasar M, et al. ASH 2020; presentación en póster (resumen n.º 2096); 4. Budde LE, et al. ASH 2022; presentación en póster (resumen n.º 1628); 5. Cheson BD, et al. J Clin Oncol 2007;25:579-86

GO29781: expansión fase II en LF 3L+

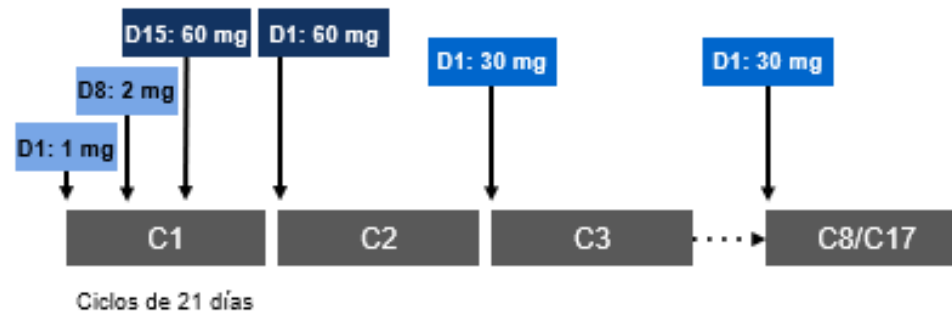
Cohorte pivotal: ampliación de fase II de un solo grupo y multicéntrica en pacientes con LF R/R y ≥ 2 tratamientos previos

Criterios de selección

- LF (grado 1-3a)
- EF ECOG 0-1
- R/R a ≥ 2 tratamientos previos, que incluyen:
 - ≥ 1 anticuerpo anti-CD20
 - ≥ 1 fármaco alquilante

Administración de mosunetuzumab (N = 90)

- Administración i.v. c/3sem
- 8 ciclos si RC después del C8
- 17 ciclos si RP/EE después del C8



- Tratamiento de duración fija
- Esquema de aumento escalonado de la dosis en el C1 para mitigar el SLC
- Se permite el retratamiento con mosunetuzumab en caso de recaída en los pacientes que alcanzaron una RC
- Sin hospitalización obligatoria*

Criterios de valoración

Principal:

- Tasa de RC evaluada por la IRF³ (como mejor respuesta)

Secundarios:

- TRG
- DR (DRC)
- SLP
- DRC
- SG
- Seguridad
- RPP

1. Budde LE, et al. ASH 2021; presentación oral (resumen n.º 127); 2. Budde LE, et al. Lancet Oncol 2022;23:1055-1065; 3. Schuster SJ, et al. ASH 2023; Presentación oral (abstract #603); 4. Cheson J, et al. J Clin Oncol 2007;25:579-86; 5. RCP de la EMA. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information_en.pdf (consultado en junio de 2022); 6. USPI. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761263s000bl.pdf (consultado en junio de 2023).

Características iniciales

N=90

- Mediana edad: 60a (20-90)
- 61% varones
- Median LoT: 3 (2-10)
- 100% anti-CD20 y alquilantes previo

77%
Ann Arbor ≥ 3

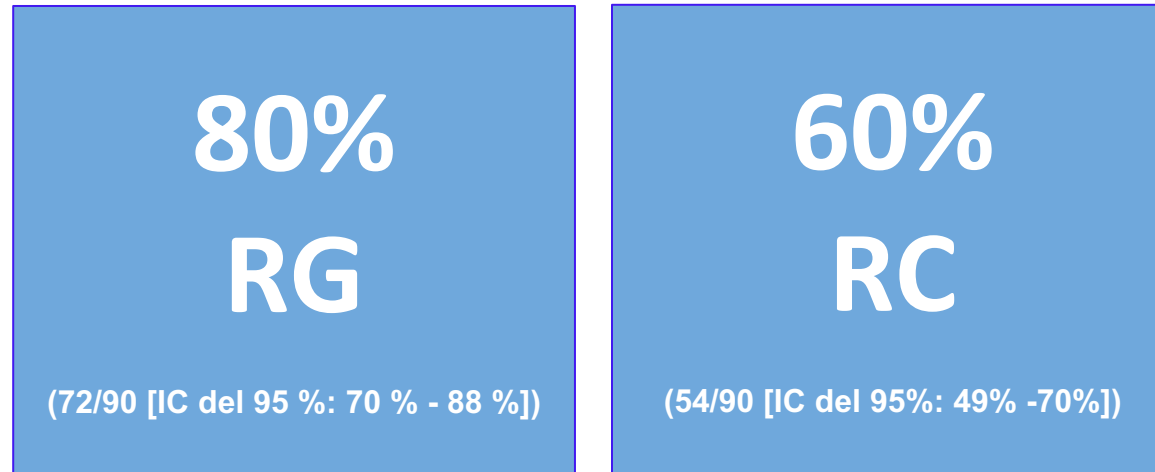
44%
FLIPI ≥ 3

52%
POD24

69%
Refract. tto previo

Mediana de seguimiento: 37.4 meses

Tasas de respuesta



Tiempo hasta la primera respuesta: 1,4 meses (1,0-1,1)³
 Tiempo hasta la primera RC: 3,0 meses (1,0-19)³

El 62% completaron el tratamiento

1. Budde LE, et al. ASH 2021; presentación oral (resumen n.º 127); 2. Budde LE, et al. Lancet Oncol 2022;23:1055-1065;
 3. Bartlett NL, et al. ASH 2022; presentación oral (resumen n.º 610); 4. Dreyling et al. J Clin Oncol 2017;35:3898-905



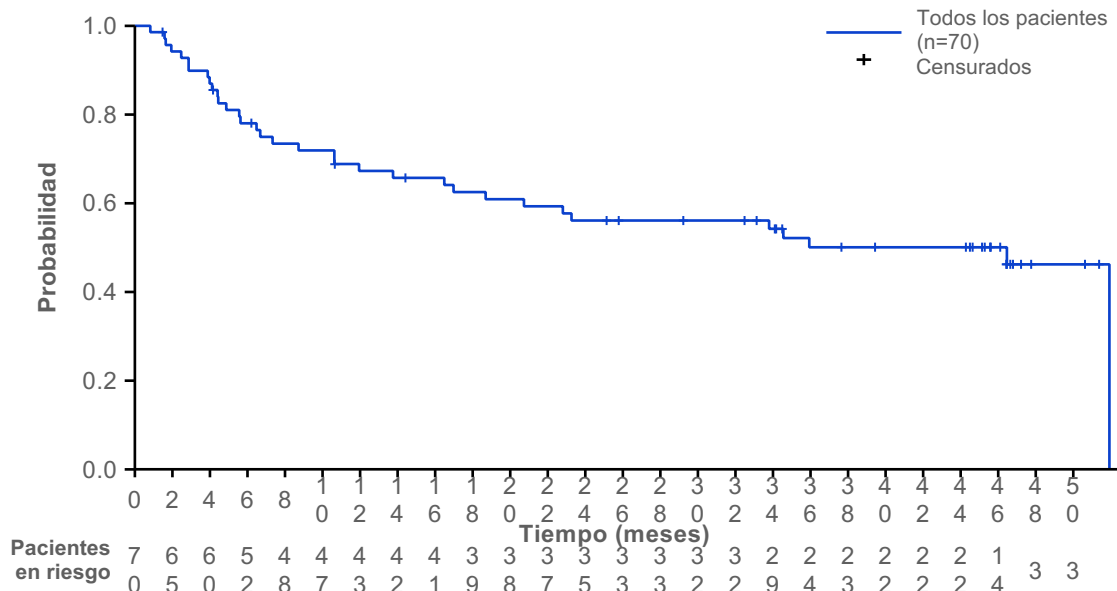
Actualización ASH meeting 2024

4 AÑOS DE SEGUIMIENTO!!



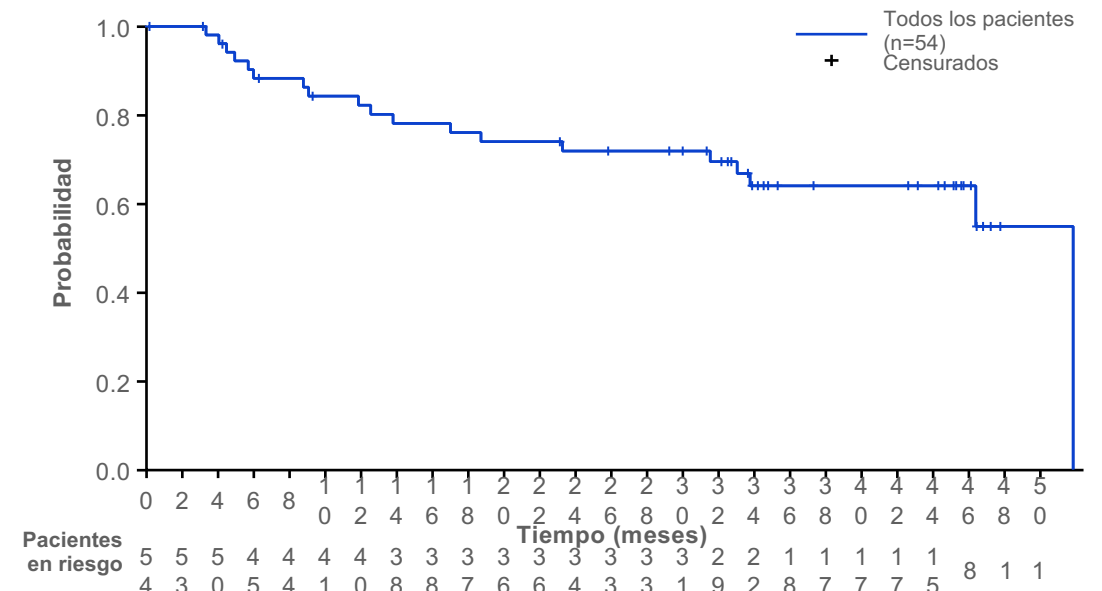
Mosunetuzumab indujo respuestas prolongadas y duraderas

DR



| n=70 | |
|--------------------------------|-------------------|
| Mediana de DR, meses (95% CI)* | 46.4 (18.7–NE) |
| DR a los 45 meses, % (95% CI) | 50.1% (37.5–62.6) |

DRC



| n=54 | |
|---------------------------------|-----------------|
| Mediana de DRC, meses (95% CI)† | 51.8 (46–NE) |
| DRC a los 45 meses, % (95% CI) | 64% (50.1–78.0) |

Con un seguimiento de 49.4 meses, 2 de cada 3 pacientes (64%) con RC están libres de progresión.

Fecha de corte para la inclusión de datos: 13 de Mayo de 2024.
 *La mediana de DR se evaluó solo entre los pacientes que tuvieron una RC o una RP.
 †La mediana de DRC se evaluó solo entre los pacientes con RC
 NE, no estimable.
 DR, Duración de la respuesta; DRC, Duración de la respuesta completa

Características iniciales por tipo de respuesta al final de tratamiento



| | Pacientes con RC al final del tto. n=49 | Pacientes sin RC al final del tto. n=41 | Todos los pacientes N=90 |
|--|--|--|-----------------------------|
| Mediana de edad, años (rango) | 63 (29–90) | 59 (35–83) | 60 (29–90) |
| Mujer, % | 47 | 29 | 39 |
| ECOG PS, % | | | |
| 0 | 61 | 56 | 59 |
| 1 | 39 | 44 | 41 |
| Estadio Ann Arbor, % | | | |
| I/II | 18 | 29 | 23 |
| III/IV | 82 | 71 | 77 |
| Mediana de líneas de tto. previas, n (rango) | 3 (2–10) | 3 (2–7) | 3 (2–10) |
| Refractario a la última terapia previa, % | 55 | 85 | 69 |
| Refractario a la terapia previa con anti-CD20, % | 71 | 88 | 79 |
| Doble refractario*, % | 41 | 68 | 53 |
| POD24, % | 53 | 51 | 52 |
| Trasplante autólogo de células madre previo, % | 22 | 20 | 21 |
| Bendamustina previa, % | 59 | 73 | 66 |

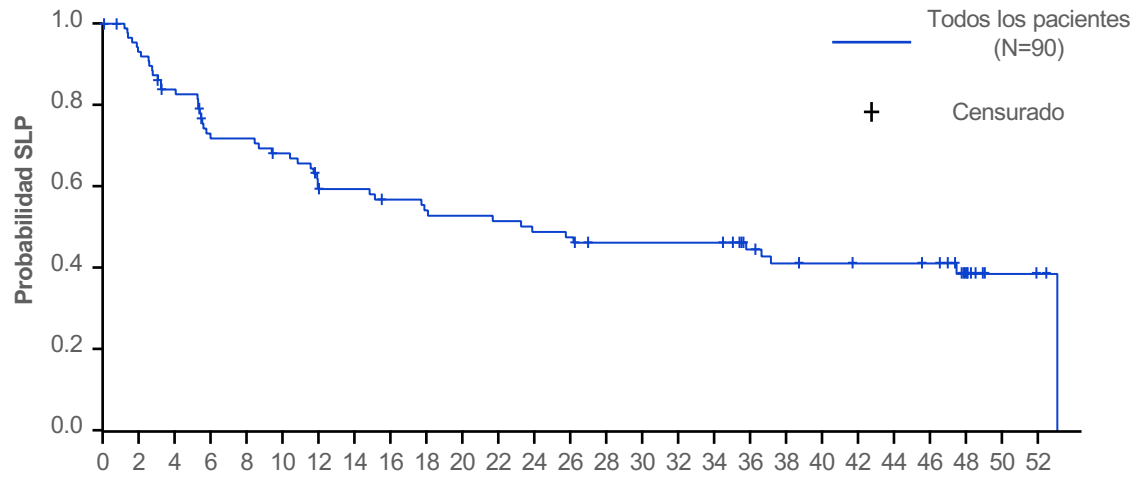
Fecha de corte para la inclusión de datos: 8 de julio de 2022

*Doble refractario a la terapia previa con anti-CD20 y agente alquilante.

RC, respuesta completa; POD24, progresión de la enfermedad en los primeros 24 meses

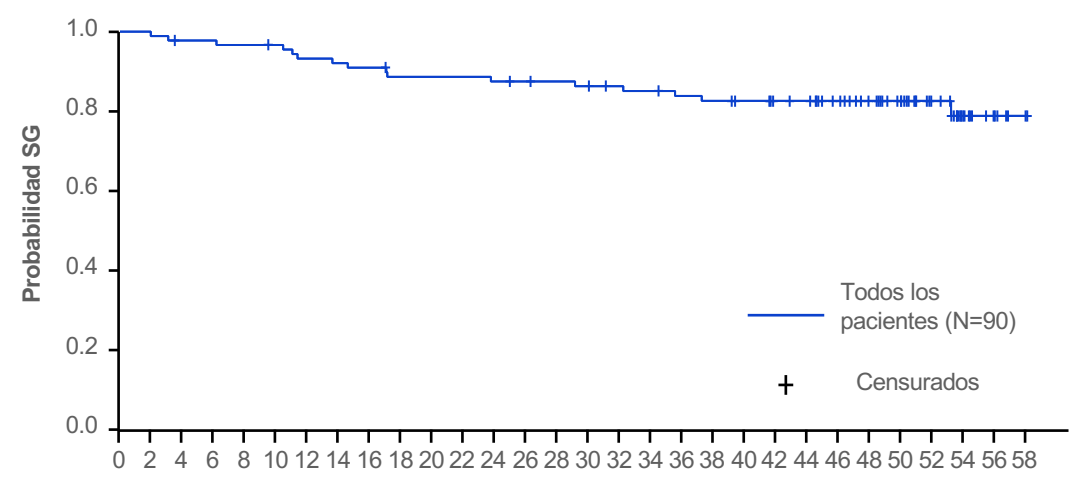


SLP



Pacientes en riesgo 90 81 71 60 59 55 47 46 43 41 40 39 37 36 33 33 33 33 27 24 23 22 22 21 11 3 2

SG



Pacientes en riesgo 90 89 87 87 86 85 82 81 80 77 77 77 76 75 74 72 71 70 68 67 65 60 59 50 43 34 24 13 5 1

| N=90 | |
|-----------------------------------|-------------------|
| Mediana de la SLP, meses (95% CI) | 24.0 (12.0–NE) |
| SLP a los 48 meses, % (95% CI) | 38.6% (27.1–50.2) |

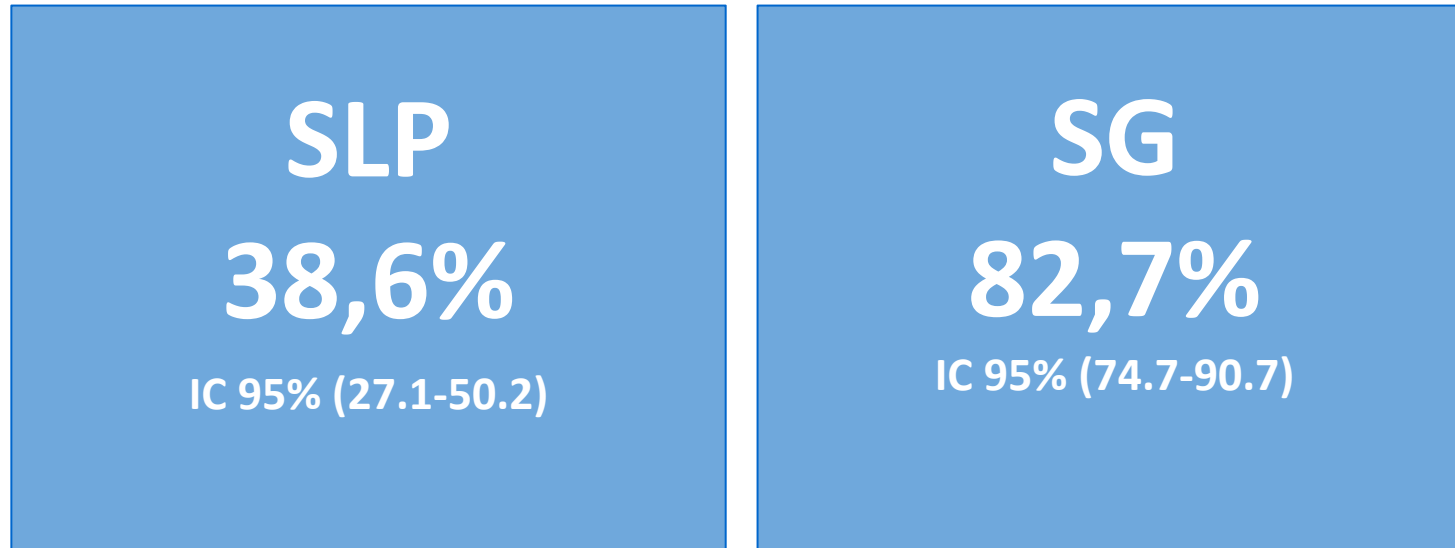
| N=90 | |
|-------------------------------|-------------------|
| Mediana de SG, meses (95% CI) | NA (NE–NE) |
| SG a los 48 meses, % (95% CI) | 82.7% (74.7–90.7) |

La SG se mantuvo alta después de 4 años de seguimiento



DATOS EFICACIA

Seguimiento a 4 años (49,4 meses)



Mediana de SLP
24 meses
IC 95% (12.0–NE)

Mosunetuzumab: datos de eficacia

Subanálisis según grupos de riesgo

Nº línea (3L vs. 4L+)

Edad (< 65 vs. ≥ 65)

POD24 (sí vs. no)

Características basales según línea de tratamiento (3L vs 4L+)



| Subgrupos | Población total (N=90) | Línea de tratamiento | |
|---|---------------------------|----------------------|---------------|
| | | 3L (n=35) | 4L+ (n=55) |
| Mediana de edad, años (rango) | 60 (29–90) | 61 (29–90) | 59 (30–82) |
| Género masculino | 55 (61%) | 17 (49%) | 38 (69%) |
| EF ECOG, n (%) | | | |
| 0 | 53 (59%) | 19 (54%) | 34 (62%) |
| 1 | 37 (41%) | 16 (46%) | 21 (38%) |
| Estadio Ann Arbor III/IV | 69 (77%) | 25 (71%) | 44 (80%) |
| Mediana de líneas previas, n (rango) | 3 (2–10) | 2 (2–2) | 4 (3–10) |
| Refractario a la terapia previa | 62 (69%) | 22 (63%) | 40 (73%) |
| Refractario a la terapia previa anti-CD20 | 71 (79%) | 25 (71%) | 46 (84%) |
| Doble refractario | 48 (53%) | 13 (37%) | 35 (64%) |

Eficacia según línea de tratamiento (3L vs 4L+)



3L

TRG 86%

(30/35 [IC del 95%: 69,7–95,2])

RC 69%

(24/35 [IC del 95%: 50,7–83,2])

DRC 77% @ 30m

(59,3-94,9), mediana NA

4L+

TRG 73%

(40/55 [IC del 95%: 59,0–83,9])

RC 55%

(30/55 [IC del 95%: 40,6–68,0])

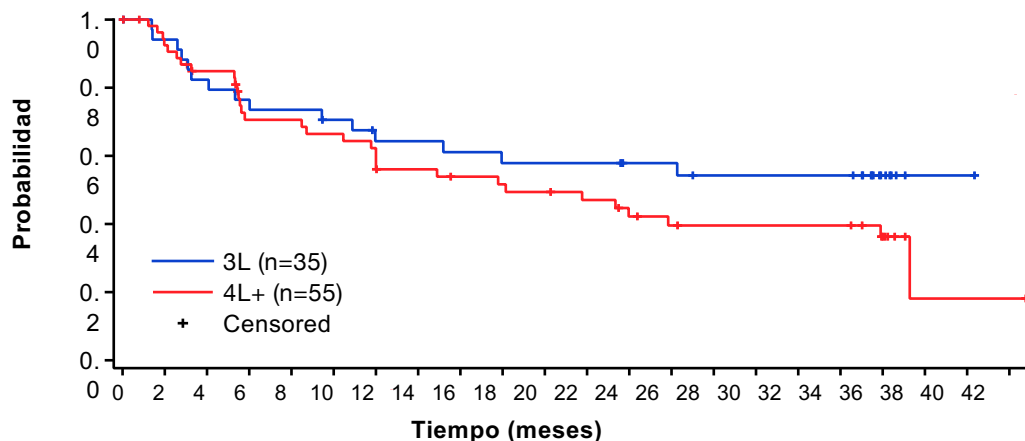
DRC 66% @ 30m

(48,5-84,5), mediana 33 meses

Eficacia según línea de tratamiento (3L vs 4L+)



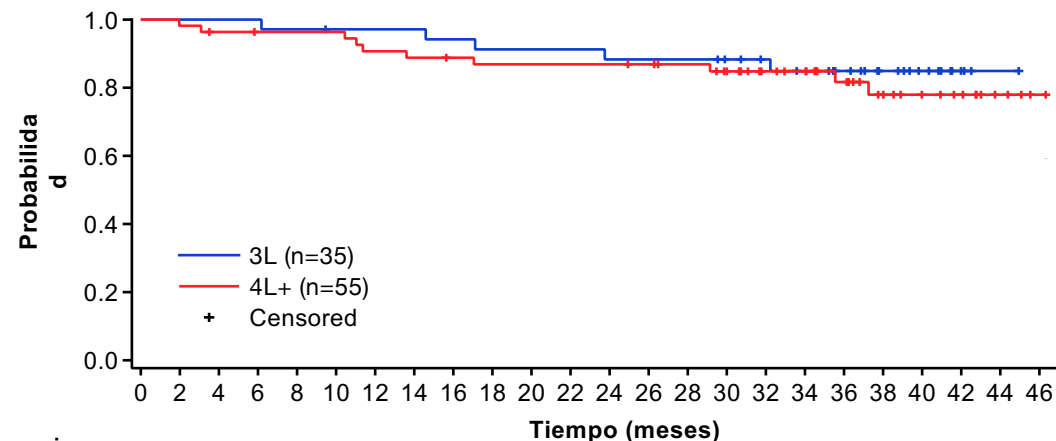
SLP



Pacientes en riesgo:

3L (n=35) 35 32 28 26 25 23 20 20 19 18 18 18 16 16 14 14 14 14 6 1 1 NE
 4L+ (n=55) 55 49 43 34 34 32 27 26 24 23 22 20 17 15 14 14 14 14 10 1 1 1

SG



Pacientes en riesgo:

3L (n=35) 35 35 35 35 34 33 33 32 31 31 31 30 30 30 28 26 24 19 14 10 3 1 NE
 4L+ (n=55) 55 54 52 51 51 51 48 47 46 45 45 45 45 44 42 38 33 31 26 20 15 13 6 1

| | Población total (N=90) | 3L (n=35) | 4L+ (n=55) |
|--------------------------------|------------------------|----------------|------------------|
| Mediana de SLP, meses (IC 95%) | 24.0 (12.0–NE) | NA (12.0–NE) | 18.1 (11.8–37.3) |
| SLP 36 meses, % (IC 95%) | 43 (31.8–54.7) | 54 (37.0–71.5) | 36 (21.8–50.7) |

| | Población total (N=90) | 3L (n=35) | 4L+ (n=55) |
|-------------------------------|------------------------|----------------|----------------|
| Mediana de SG, meses (IC 95%) | NA (NE) | NA (NE) | NA (NE) |
| SG 36 meses, % (IC 95%) | 83 (74.6–91.2) | 85 (72.7–97.2) | 82 (70.5–92.8) |

Mosunetuzumab: datos de eficacia

Subanálisis según grupos de riesgo

Nº línea (3L vs. 4L+)

Edad (< 65 vs. ≥ 65)

POD24 (sí vs. no)

Características basales según edad (<65 vs. ≥65)



| Subgrupos | Población total (N=90) | Edad | |
|---|---------------------------|--------------------|--------------------|
| | | <65 años (n=60) | ≥65 años (n=30) |
| Mediana de edad, años (rango) | 60 (29–90) | 56 (29–64) | 71 (65–90) |
| Género masculino | 55 (61%) | 41 (68%) | 14 (47%) |
| EF ECOG, n (%) | | | |
| 0 | 53 (59%) | 36 (60%) | 17 (57%) |
| 1 | 37 (41%) | 24 (40%) | 13 (43%) |
| Estadio Ann Arbor III/IV | 69 (77%) | 48 (80%) | 21 (70%) |
| Mediana de líneas previas, n (rango) | 3 (2–10) | 3 (2–10) | 3 (2–7) |
| Refractario a la terapia previa | 62 (69%) | 44 (73%) | 18 (60%) |
| Refractario a la terapia previa anti-CD20 | 71 (79%) | 48 (80%) | 23 (77%) |
| Doble refractario | 48 (53%) | 35 (58%) | 13 (43%) |

Eficacia según edad (<65 vs. ≥65 años)

<65 años

TRG 75%

(45/60 [IC del 95%: 62,1–85,3])

RC 56,7%

(34/60 [IC del 95%: 43,2–69,4])

DRC 73% @ 30m

(56,8 -89,2), mediana NA

≥65 años

TRG 83%

(25/30 [IC del 95%: 65,3–94,4])

RC 66,7%

(20/30 [IC del 95%: 47,2–82,7])

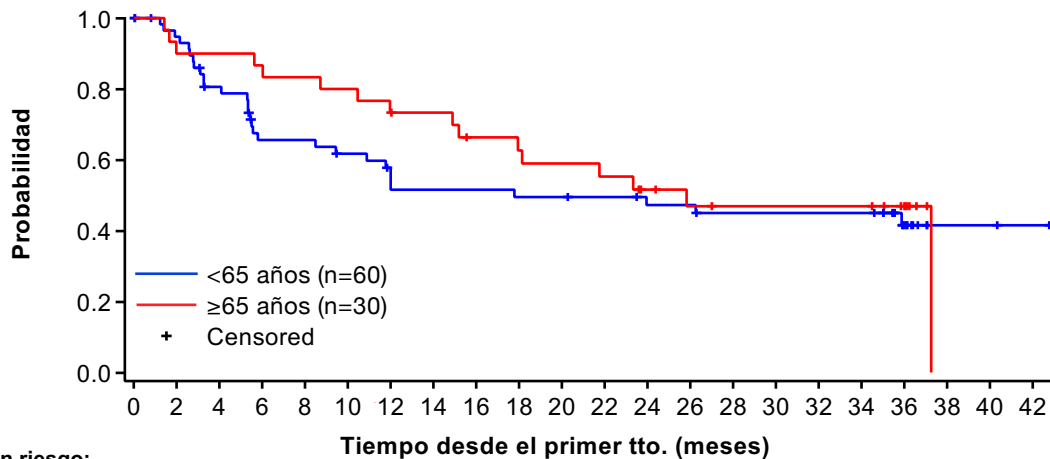
DRC 69% @ 30m

(48,1 -89,6), mediana NA

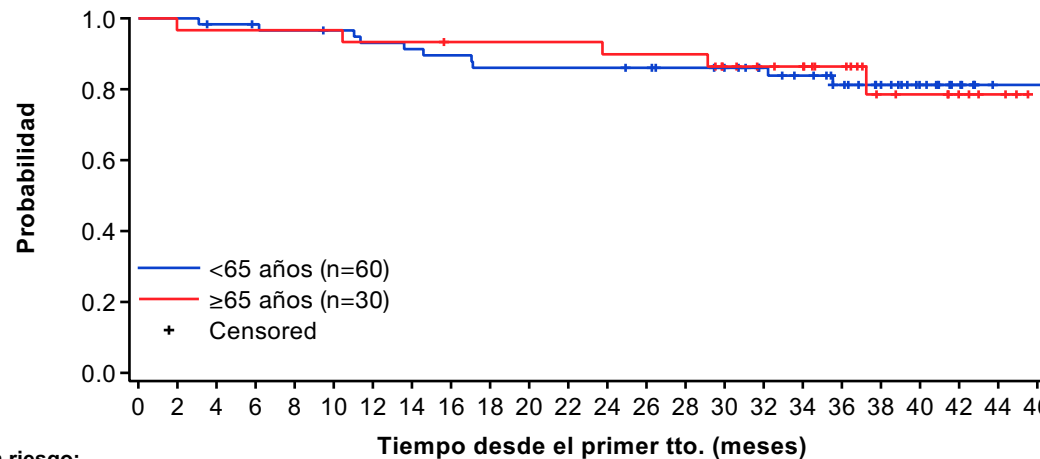
Eficacia según edad (<65 y ≥65 años)



SLP



SG



Pacientes en riesgo:

| | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 40 | 42 |
|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| <65 años (n=60) | 60 | 54 | 44 | 34 | 34 | 31 | 25 | 25 | 25 | 24 | 24 | 23 | 21 | 21 | 19 | 19 | 19 | 19 | 10 | 2 | 2 | 1 |
| ≥65 años (n=30) | 30 | 27 | 27 | 26 | 25 | 24 | 22 | 21 | 18 | 17 | 16 | 15 | 12 | 10 | 9 | 9 | 9 | 9 | 6 | NE | NE | NE |

Pacientes en riesgo:

| | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 40 | 42 | 44 | 46 |
|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| <65 años (n=60) | 60 | 60 | 58 | 57 | 56 | 55 | 53 | 52 | 51 | 49 | 49 | 49 | 49 | 48 | 46 | 44 | 39 | 36 | 30 | 25 | 17 | 11 | 4 | 1 |
| ≥65 años (n=30) | 30 | 29 | 29 | 29 | 29 | 29 | 28 | 28 | 27 | 27 | 27 | 27 | 26 | 26 | 26 | 22 | 20 | 19 | 15 | 9 | 8 | 5 | 3 | NE |

| | Población total (N=90) | <65 años (n=60) | ≥65 años (n=30) |
|---------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Mediana de SLP, meses (IC 95%) | 24.0 (12.0–NE) | 17.8 (9.4–NE) | 25.8 (15.2–NE) |
| SLP 36 meses, % (IC 95%) | 43 (31.8–54.7) | 42 (27.3–55.8) | 47 (28.1–65.8) |

| | Población total (N=90) | <65 años (n=60) | ≥65 años (n=30) |
|--------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Mediana de SG, meses (IC 95%) | NA (NE) | NA (NE) | NA (NE) |
| SG 36 meses, % (IC 95%) | 83 (74.6–91.2) | 81 (70.6–91.9) | 86 (74.0–98.8) |

Mosunetuzumab: datos de eficacia

Subanálisis según grupos de riesgo

4 años seguimiento

Nº línea (3L vs. 4L+)

Edad (65 vs. > 65)

POD24 (sí vs. no)

Características basales según POD24 (sí vs.no)



| Subgrupos | Población total (N=90) | POD24 estatus | |
|---|---------------------------|--------------------|-----------------|
| | | No POD24 (n=43) | POD24 (n=47) |
| Mediana de edad, años (rango) | 60 (29–90) | 63 (29–90) | 57 (30–83) |
| Género masculino | 55 (61%) | 22 (51%) | 33 (70%) |
| EF ECOG, n (%) | | | |
| 0 | 53 (59%) | 24 (56%) | 29 (62%) |
| 1 | 37 (41%) | 19 (44%) | 18 (38%) |
| Estadio Ann Arbor III/IV | 69 (77%) | 29 (67%) | 40 (85%) |
| Mediana de líneas previas, n (rango) | 3 (2–10) | 3 (2–7) | 3 (2–10) |
| Refractario a la terapia previa | 62 (69%) | 26 (61%) | 36 (77%) |
| Refractario a la terapia previa anti-CD20 | 71 (79%) | 31 (72%) | 40 (85%) |
| Doble refractario | 48 (53%) | 19 (44%) | 29 (62%) |



Actualización ASH'24



Eficacia según POD24 (sí vs. no)

No POD24

TRG 74%

(32/43 [IC del 95%: 58,8–86,5])¹

RC 60,5%

(26/43 [IC del 95%: 44,4–75,0])¹

DRC 60,7% @ 45m

(40,1-81,2), mediana 51,8 meses

POD24

TRG 81%

(38/47 [IC del 95%: 66,7–90,9])¹

RC 59,6%

(28/47 [IC del 95%: 44,3–73,6])¹

DRC 67,7% @ 45m

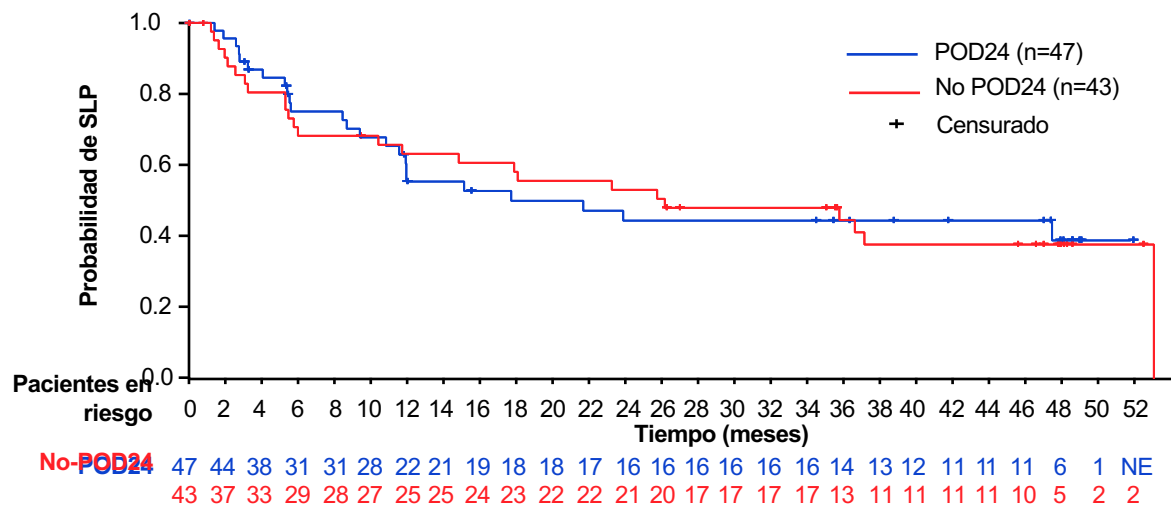
(49,2-86.2), mediana 46,4 meses



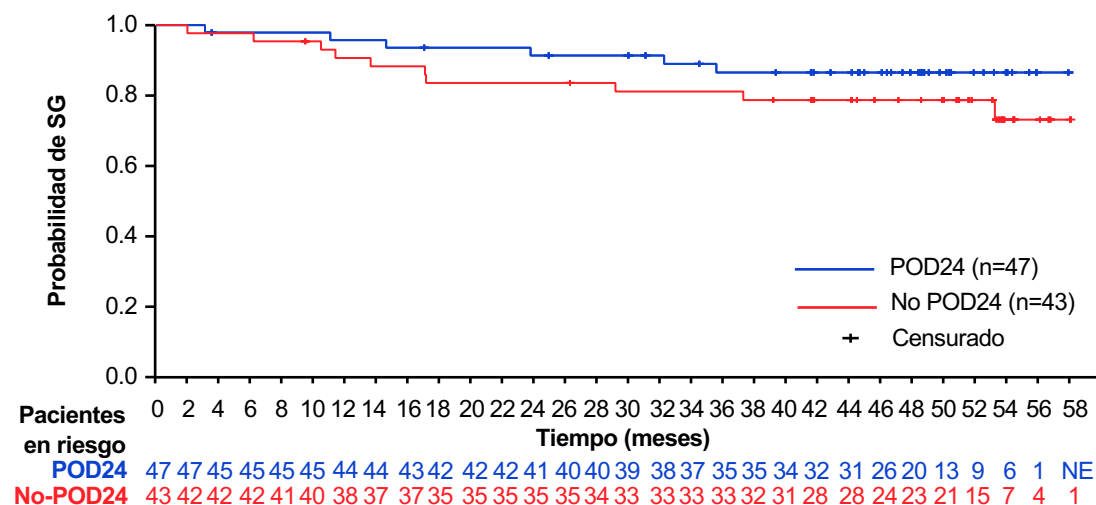
Eficacia según POD24 (sí vs. no)



SLP



SG



| | Población total (N=90) | No POD24 (n=43) | POD24 (n=47) |
|--------------------------------|------------------------|------------------|------------------|
| Mediana de SLP, meses (95% CI) | 24.0 (12.0–NE) | 26.3 (11.8–NE) | 21.7 (11.6–NE) |
| SLP 48 meses, % (95% CI) | 38.6 (27.1–50.2) | 37.8 (21.8–53.7) | 38.9 (22.0–55.9) |

| | Población total (N=90) | No POD24 (n=43) | POD24 (n=47) |
|-------------------------------|------------------------|------------------|------------------|
| Mediana de SG, meses (95% CI) | NA (NE) | NA (NE) | NA (NE) |
| SG 48 meses, % (95% CI) | 82.7 (74.7–90.7) | 78.5 (66.1–91.0) | 86.4 (76.3–96.6) |

Mosunetuzumab: perfil de seguridad

Perfil de seguridad



| EAs | LF R/R (N=90) | |
|--|-----------------|----------------|
| | Cualquier grado | Grado ≥ 3 |
| Pacientes con ≥ 1 AE (%) | | |
| SLC (por ASCTC) | 40 (44.4%) | 2 (2.2%) |
| Fatiga | 33 (36.7%) | 0 (0.0%) |
| Neutropenia | 26 (28.9%) | 24 (26.7%) |
| Fiebre | 26 (28.9%) | 1 (1.1%) |
| Dolor de cabeza | 28 (31.1%) | 1 (1.1%) |
| Hipofosfatemia | 24 (26.7%) | 15 (16.7%) |
| Prurito | 19 (21.1%) | 0 (0.0%) |
| Pacientes con ≥ 1 EAS (%) | | |
| SLC (por ASCTC) | 21 (23.3%) | 2 (2.2%) |
| Progresión de neoplasia maligna | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) |
| Fiebre | 2 (2.2%) | 0 (0.0%) |
| Neumonía | 2 (2.2%) | 2 (2.2%) |
| Neutropenia febril | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |

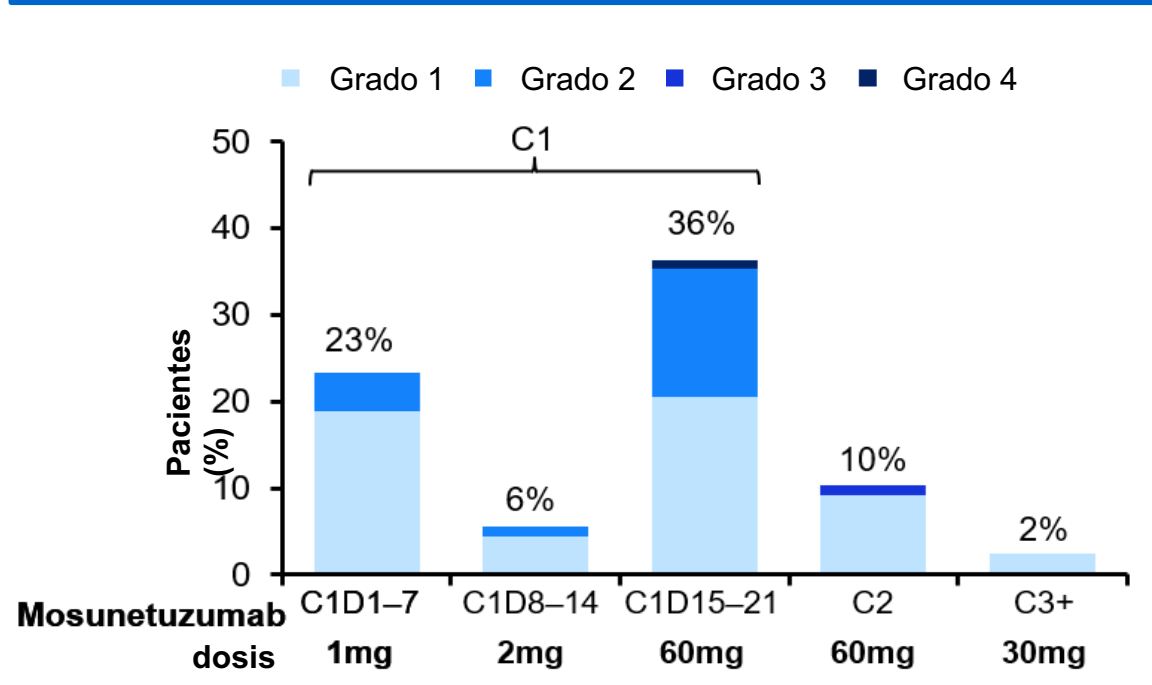
Incidencia ICANS
 G1-2 3%
 \geq G3 0%

SLC



| SLC por criterio de la ASTCT ^{2,*} | N=90 |
|--|----------------------|
| SLC (cualquier grado), n (%) | 40 (44) |
| Grado 1 | 23 (26) |
| Grado 2 | 15 (17) |
| Grado 3 | 1 (1) |
| Grado 4 | 1 (1) |
| Tiempo medio hasta el inicio del SLC, horas (rango) | |
| C1D1 | 5 (1–24) |
| C1D15 | 27 (0–391) |
| Mediana de duración del SLC, días (rango) | 3 (1–29) |
| Corticosteroides para el manejo de SLC, n (%) | 10 (11) [†] |
| Tocilizumab para el manejo del SLC, n (%) | 7 (8) [†] |
| Eventos resueltos, % | 100 |

SLC por ciclo y grado



El SLC fue predominantemente de bajo grado y ocurrió principalmente durante el ciclo 1
Todos los eventos de SLC se resolvieron; no se han reportado nuevos eventos en el seguimiento a 4 años²

1. Sehn, et al. Blood 2024; doi: 10.1182/blood.2024025454 [epub ahead of print];
 2. Shadman, et al. ASH 2024; Poster presentation (abstract #4407);
 3. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–38.

Respuesta tumoral y aparición de SLC



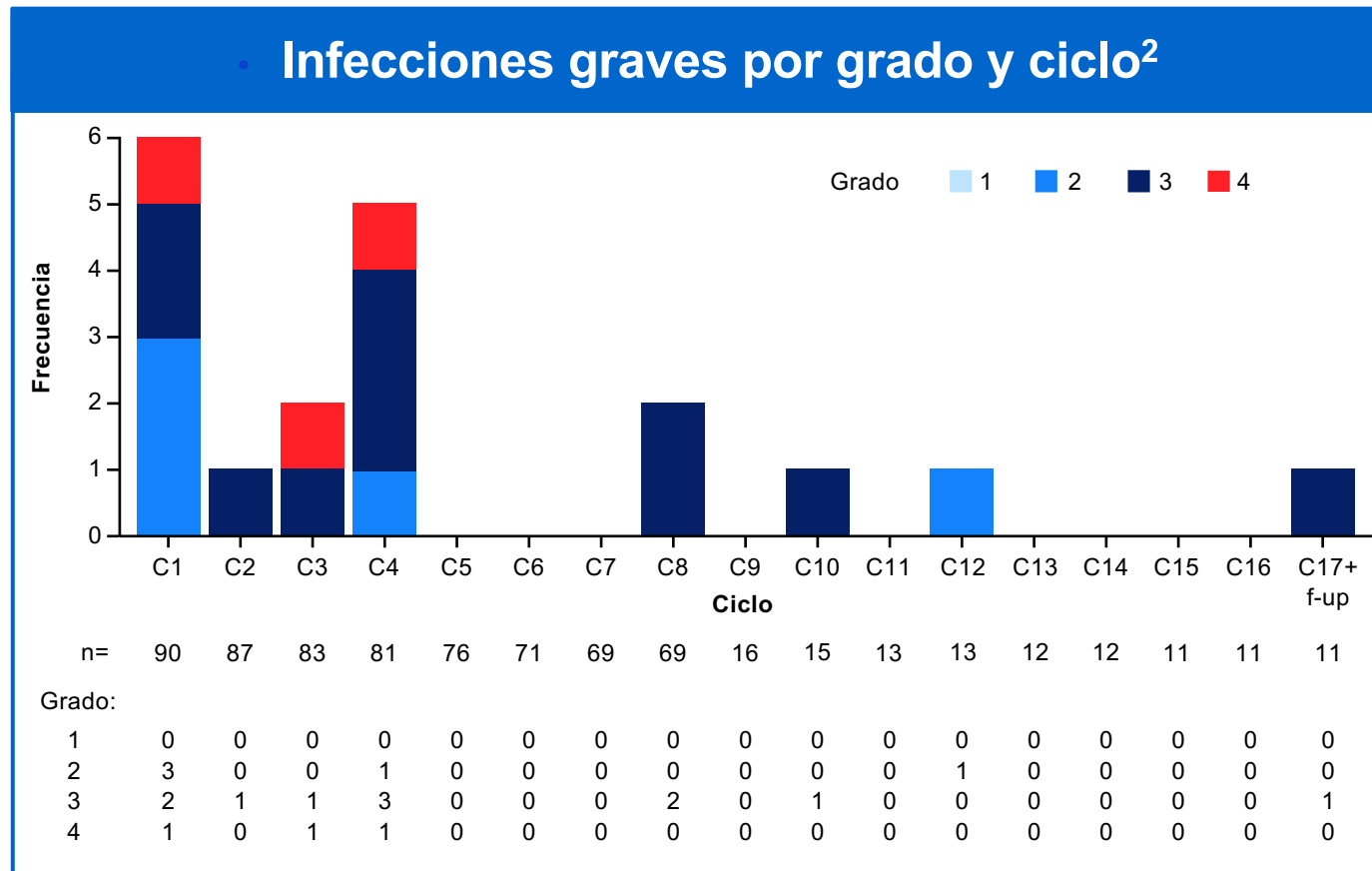
| Criterios de valoración de la eficacia según la evaluación del investigador | SLC (n = 40) | Sin SLC (n = 50) |
|---|-----------------|---------------------|
| TRG | 78 % | 78 % |
| RC | 65 % | 56 % |
| Mediana de la DR, meses (IC 95 %) | 23 (11-n. a.) | n. a. (19-n. a.) |
| DR a los 18 meses (IC 95 %) | 65 % (48–83) | 66 % (51–81) |
| Mediana de la DRC, meses (IC 95 %) | 23 (12-n.a.) | n. a. (n. a.-n. a.) |
| DRC a los 18 meses (IC 95 %) | 66 % (47–86) | 91 % (80–100) |

No se observó ninguna correlación entre la aparición del SLC y la respuesta tumoral

Infecciones y EAs tras finalizar el tratamiento



- No EAs adicionales desde el análisis de seguimiento a los 3 años^{1,2}
- Las infecciones y las infestaciones ocurrieron en el 50% de los pacientes²
- Se reportaron infecciones graves en el 20% de los pacientes y no se reportaron infecciones de Grado 5²



Fecha de corte para la inclusión de datos: 13 de mayo de 2024.

*Herpes zoster (n=1; Grado 2), bacteriemia estafilocócica (n=1; Grado 3), celulitis (n=1; Grado 3).

†Las infecciones graves no se resolvieron en dos pacientes: Grado 2 de herpes zóster, no relacionado con el tratamiento del estudio y se informó que estaba en proceso de recuperación/resolución (n=1); Infección por Klebsiella de Grado 3, no relacionada con el tratamiento del estudio y el paciente no se recuperó al momento de la progresión fatal de la enfermedad (n=1).

C, ciclo.

1. Sehn, et al. Blood 2024; doi: 10.1182/blood.2024025454 [epub ahead of print];
 2. Shadman M, et al. ASH 2024; Poster presentation (abstract #4407);
 3. Assouline, et al. EHA 2024; Oral presentation (abstract #S233).



Caso clínico 1



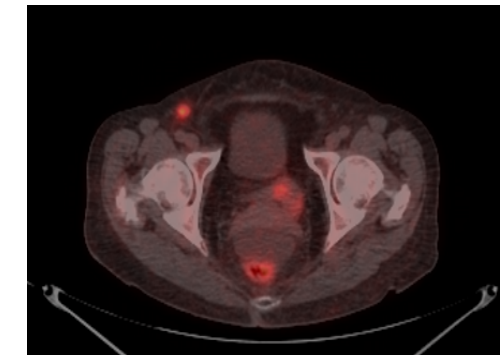
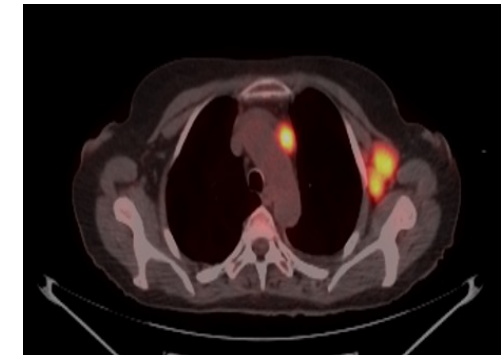
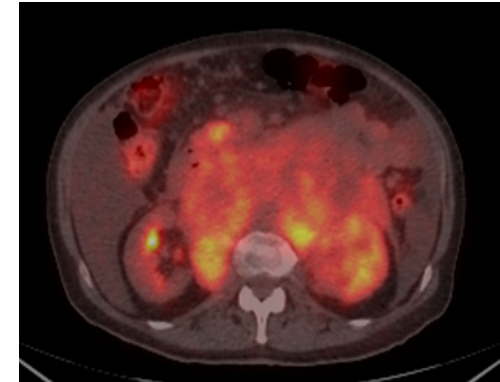
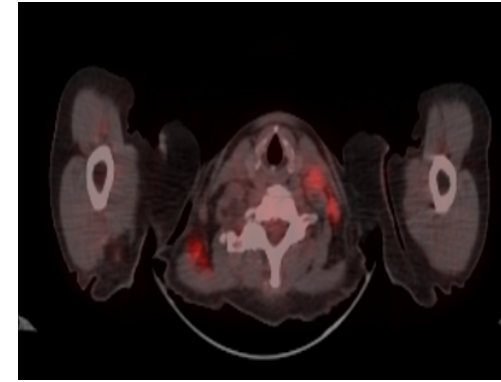
M^a Carmen

Mujer de 55 años, antecedentes de DM tipo 2 (antidiabéticos orales), hipoacusia bilateral leve

- **Agosto 2020:** síndrome tóxico y palpación de masa abdominal dolorosa
 - **Analítica:**
 - Hemograma: Hb 11,8 g/dl (NN), resto normal
 - Bioquímica: creatinina 1,11 mg/dl, FG 62 ml/min, FA 125 U/L, PCR 30 mg/L, LDH 305 U/L, B2M 5,6 mg/L
 - Serologías víricas: VIH, VHB, VHC negativas
 - **Ecografía abdominal:** gran masa que engloba asas intestinales, además de riñón y uréter izquierdo, suprarrenales, páncreas y bazo, a descartar síndrome linfoproliferativo

PET/TC:

- afectación adenopática supra e infradiafragmática
- masa bulky abdominal, que infiltra cruras diafragmáticas, hoja peritoneal, riñón y uréter izquierdo, suprarrenales, páncreas, asas de duodeno y yeyuno proximal, bazo y probablemente hígado y anejo izquierdo
- Actividad en amígdala izquierda y diversas estructuras óseas sugestivas de infiltración
- Derrame pleural de predominio izquierdo y líquido libre abdominal.



Biopsia adenopatía inguinal: Proceso linfoproliferativo de células B, compatible con linfoma folicular. Inmunofenotipo: CD20+, CD3-, CD5-, CD10+, BCL6+, BCL2+, CD23-, CD43-, Ciclina D1-, Ki67 30%

BMO: sin evidencia de infiltración

Ecocardiograma: VI no hipertrófico ni dilatado, con función sistólica global y segmentaria conservadas (FE 65%)

**Linfoma folicular estadio IVB,
FLIPI 4**



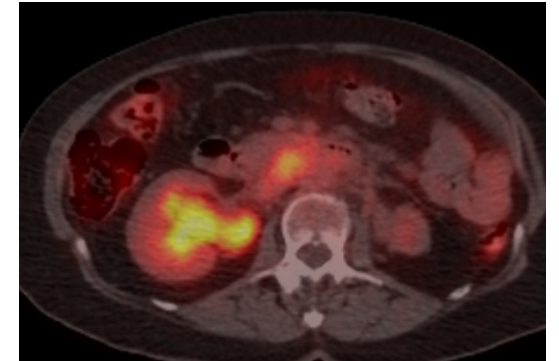
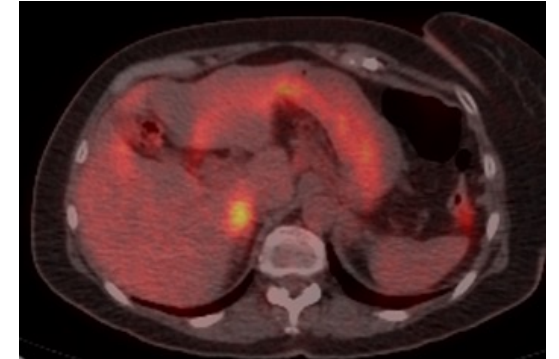
**Crterios GELF de inicio de
tratamiento**

Tratamiento (septiembre 2020)

- **R-CHOP-21 x 6** → RC metabólica
(PET/TC: persistencia de masa residual retroperitoneal con leve captación similar a la hepática o DS3)
- **Mantenimiento con rituximab** cada 8 semanas x 12 dosis
(finalizado diciembre 2022, mantiene RC metabólica)

Junio 2023: Consulta por dolor abdominal similar al diagnóstico

- **Analítica:** Hb 11,7 g/dl, creatinina 1,4 mg/dl, FG 50 ml/min/1,73m², LDH 290 U/L, B2M 5,3 mg/L
- **PET/TC:** reaparición de lesión adenopática hipermetabólica entre hígado y glándula suprarrenal derecha (17x13mm, SUVmáx 8); incremento de la tasa metabólica de la masa retroperitoneal con mayor metabolismo en espacio perirrenal derecho (SUVmáx 16.1) e hidronefrosis retrógrada ipsilateral



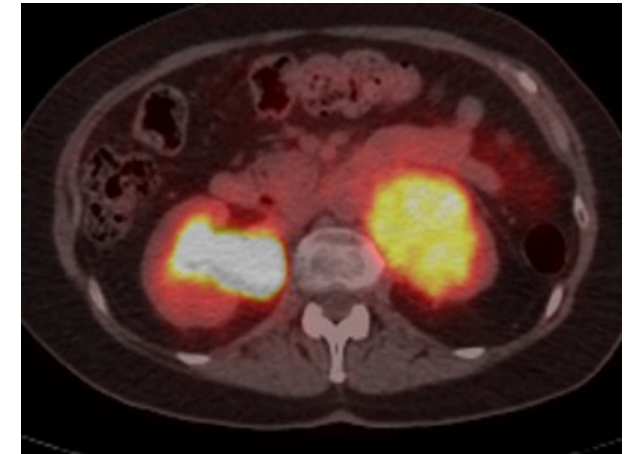
**Biopsia guiada por
eco: linfoma folicular**

Tratamiento 2ª línea (julio 2023)

- **R-bendamustina x 6:** RP buena tras 3 ciclos, RC metabólica al finalizar los 6 ciclos
- **Mantenimiento con rituximab** cada 12 semanas, sólo 2 dosis (marzo 2024, junio 2024)

Julio 2024: dolor en hemiabdomen izquierdo

- **PET/TC:** masa retroperitoneal/fosa renal izquierda hipermetabólica (SUV máx. 9,07) de 58 x 64 mm , que infiltra pelvis renal del riñón atrófico izquierdo y lo desplaza



BAG guiada por eco: linfoma folicular

Pregunta 1. ¿Qué tratamiento elegiría en 3L?

1. Rituximab-lenalidomida
2. Rituximab-lenalidomida y consolidación con TAPH
3. Mosunetuzumab
4. Terapia CART

Mujer 59 años, LF 3L, no TH

Independiente para ABVD

Vive con su marido y sus dos hijas cerca del hospital

Buen soporte familiar

Pregunta 1. ¿Qué tratamiento elegiría en 3L?

1. Rituximab-lenalidomida
2. Rituximab-lenalidomida y consolidación con TAPH
3. **Mosunetuzumab**
4. Terapia CART

Mujer 59 años, LF 3L, no TH
Independiente para ABVD
Vive cerca del hospital. Buen soporte familiar

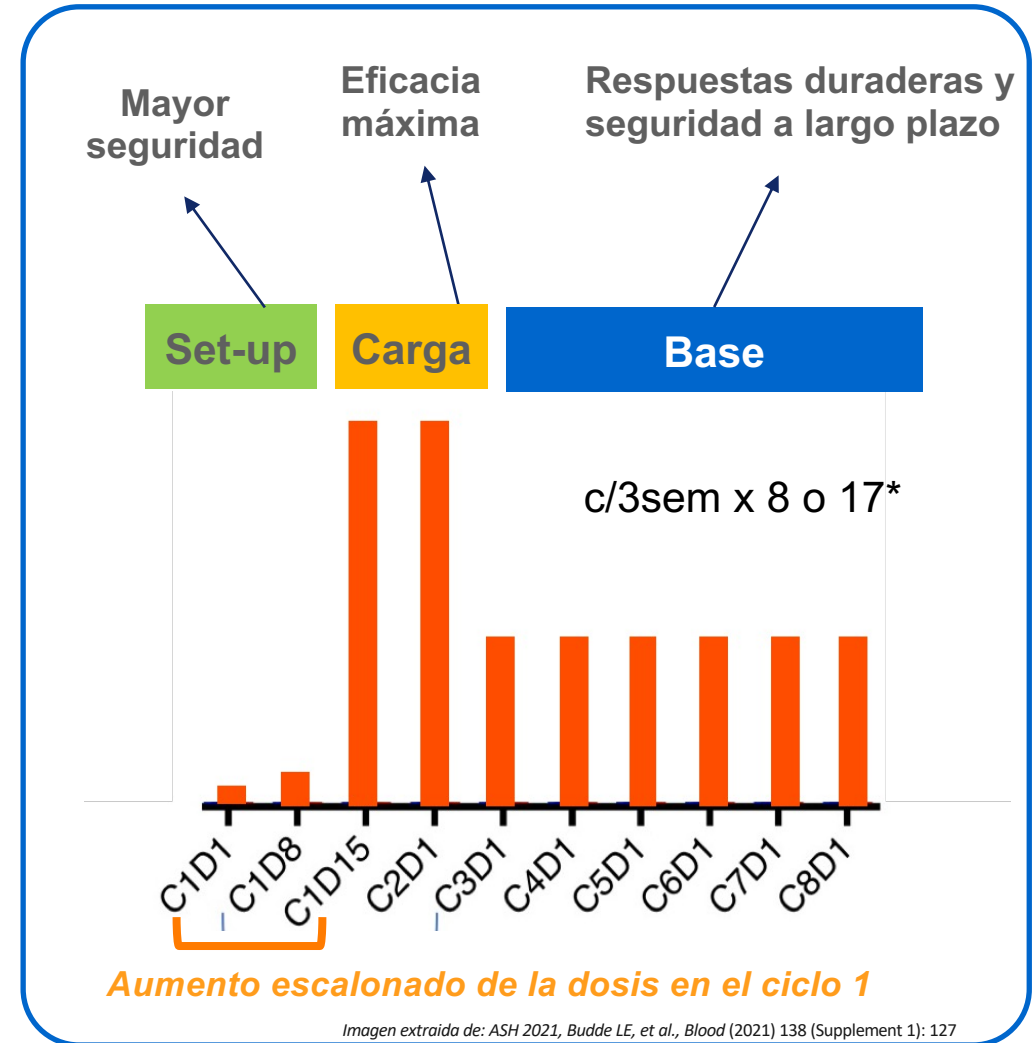
Posología Mosunetuzumab

Dosis y esquema posológico recomendados de mosunetuzumab (ciclos de tratamiento de 21 días)

| Día de tratamiento | | Dosis de mosunetuzumab | Velocidad de infusión |
|------------------------------|--------|------------------------|--|
| Ciclo 1 | Día 1 | 1 mg | Administrar durante un mínimo de 4 horas. |
| | Día 8 | 2 mg | |
| | Día 15 | 60 mg | |
| Ciclo 2 | Día 1 | 60 mg | Administrar durante 2 horas si las infusiones del ciclo 1 se toleraron bien. |
| Ciclo 3 y ciclos posteriores | Día 1 | 30 mg | |

Descripción general del esquema posológico clínico de mosunetuzumab y su racional

- **Dosis escalonadas** (1 mg en el D1C1, 2 mg en el D8C1)
 - Clínicamente activo y perfil de seguridad controlable
 - Riesgo bajo de SLC determinado empíricamente
 - Respaldo por el modelo farmacológico y los datos de exposición y respuesta clínica en cuanto a seguridad
- **Dosis de carga** (60 mg el D15C1 y el D1C2)
 - Citorreducción rápida para maximizar la eficacia en pacientes con mayor masa tumoral
 - Inicio más temprano de la interacción con la diana en los pacientes con anticuerpos anti-CD20 residuales de tratamientos previos
- **Dosis de base** (30 mg a partir del D1C3, c/3sem)
 - Maximización de la eficacia tras la citorreducción tumoral inicial
 - Mantiene unas respuestas clínicas duraderas
 - Minimización de la sobreexposición innecesaria y de los potenciales riesgos de seguridad acumulativos o de largo plazo



Pregunta 2. ¿Qué deberemos informar a la paciente acerca del tratamiento?

1. Se administra por vía s.c, cada 21 días, de forma indefinida
2. Se administran 17 ciclos e.v., siendo las primeras dosis las de mayor riesgo de SLC
3. Las dosis de 60mg (D15C1 y D1C2) requieren hospitalización obligatoria
4. Se administra un mínimo de 8 ciclos e.v. y puede suspenderse si se alcanza la RC

Pregunta 2. ¿Qué deberemos informar a la paciente acerca del tratamiento?

1. Se administra por vía s.c, cada 21 días, de forma indefinida
2. Se administran 17 ciclos e.v., siendo las primeras dosis las de mayor riesgo de SLC
3. Las dosis de 60mg (D15C1 y D1C2) requieren hospitalización obligatoria
4. Se administra un mínimo de 8 ciclos e.v. y puede suspenderse si se alcanza la RC

Duración del tratamiento

- Administrar durante **8 ciclos**, a menos que los pacientes experimenten toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad
- En los pacientes que alcancen una respuesta completa, no se requiere continuar el tratamiento durante más de 8 ciclos
- En los pacientes que alcancen una **respuesta parcial o que tengan enfermedad estable tras 8 ciclos**, se deben administrar **9 ciclos de tratamiento adicionales (17 ciclos en total)**, a no ser que el paciente presente una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

Mosunetuzumab se puede administrar de forma ambulatoria

La hospitalización puede ser necesaria para tratar determinados EA. Se debe hospitalizar en las infusiones posteriores a un SLC de grado 3

Premedicación: profilaxis SLC

| Premedicación que se debe administrar a los pacientes antes de la infusión de mosunetuzumab | | | | |
|---|---------------------------------------|------------------|---|--|
| Ciclo de tratamiento | Pacientes que requieren premedicación | Premedicación | Posología | Administración |
| Ciclos 1 y 2 | Todos los pacientes | Corticoesteroide | 20 mg de dexametasona i.v. u 80 mg de metilprednisolona i.v. | Completar al menos 1 hora antes de la infusión |
| | | Antihistamínico | 50-100 mg de hidrocloreuro de difenhidramina o un antihistamínico por vía oral o i.v. equivalente | Al menos 30 minutos antes de la infusión |
| | | Antipirético | Paracetamol (500-1000 mg) | Al menos 30 minutos antes de la infusión |

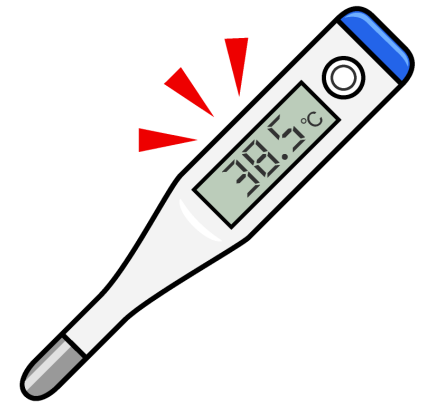
A partir del ciclo 3, SÓLO hay que administrar premedicación a los pacientes que presentaron un SLC de cualquier grado con la dosis previa



M^a Carmen

Se inicia Mosunetuzumab como tratamiento de 3^a línea

- Recibe las dosis C1D1 (1mg), C1D8 (2mg) y C1D15 (60mg) sin incidencias en Hospital de día con la premedicación correspondiente
- A las 24h tras la dosis de C1D15 llama al Hospital porque quiere hablar con el Hematólogo de guardia



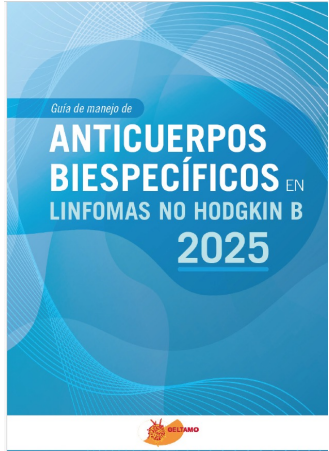
Pregunta 3. 24h tras recibir la dosis de 60mg del C1D15 la paciente presenta fiebre de 38.5°C y llama al Hospital de Día. ¿Qué debemos recomendarle?

1. Debe acudir al hospital ya que debe tratarse de un SLC y deberá valorarse de forma presencial
2. Debe tratarse de un SLC de grado 1 por lo que ha de iniciar antitérmicos hasta que remita la fiebre
3. Debe tratarse de una infección por lo que hemos de iniciar antibiótico

Pregunta 3. 24h tras recibir la dosis de 60mg del C1D15 la paciente presenta fiebre de 38.5°C y llama al Hospital de Día. ¿Qué debemos recomendarle?

1. Debe acudir al hospital ya que debe tratarse de un SLC y deberá valorarse de forma presencial
2. Debe tratarse de un SLC de grado 1 por lo que ha de iniciar antitérmicos hasta que remita la fiebre
3. Debe tratarse de una infección por lo que hemos de iniciar antibiótico

SLC con Mosunetuzumab



4.1. Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

La activación de las células T provoca la producción masiva de citoquinas proinflamatorias, como interleucinas (IL-6, IL-1, IL-2) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Esta liberación descontrolada de citoquinas puede resultar en un proceso inflamatorio sistémico. Los síntomas del SLC incluyen fiebre, escalofríos, erupciones cutáneas y, en casos severos, pueden llevar a disfunción orgánica y *shock*^{1,2}.

| | Mosunetuzumab ¹ |
|---------------------------------------|---|
| Incidencia global | 44% |
| G1 | 26% |
| G2 | 17% |
| G3 | 1% |
| G4 | 1% |
| G5 | 0% |
| Incidencia por ciclos | C1D1: 23,3% C1D8: 5,6% C1D15: 36,4% C2D1: 10,3% C3+D1: 2,4% |
| Mediana de tiempo de aparición | C1D1: 5h C1D8: 20h C1D15: 27h C2D1: 38h |
| Mediana de duración (rango) | 3 días (IQR 2-4) |

SLC con Mosunetuzumab

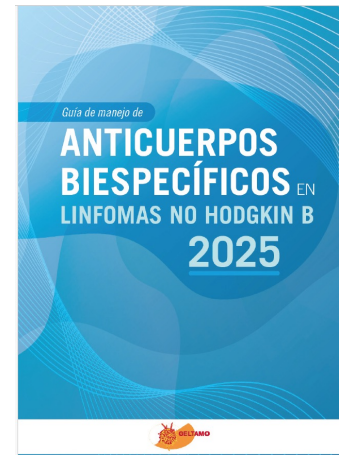
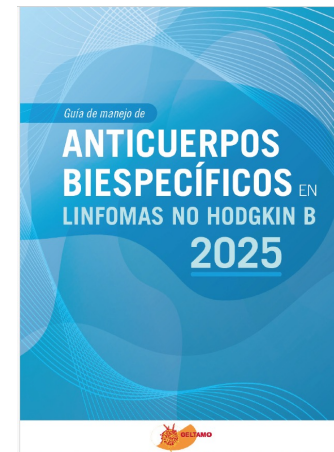


Tabla 2. Gradación del SLC (clasificación de consenso de la ASTCT)⁸.

| | Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 | Grado 4 |
|-----------------|---------------------------------------|--|--|--|
| Fiebre | Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ | Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ | Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ | Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ |
| Con hipotensión | No | Sin requerir vasopresores | Requerimiento de vasopresores | Múltiples vasopresores |
| y/o hipoxia | No | Dosis bajas de oxígeno (cánulas nasales a bajo flujo [≤ 6 l/minuto]) | Dosis altas de oxígeno (cánula nasal de alto flujo [>6 l/minuto], mascarilla facial o mascarilla Venturi) | Presión positiva (p.ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica) |

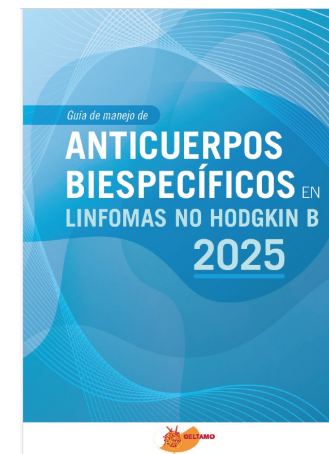
Manejo del SLC

| | Manejo |
|----------------|---|
| Grado 1 | <ul style="list-style-type: none">• Medidas de soporte, incluyendo hidratación, y valoración de otras causas de fiebre (cultivos microbiológicos, considerar cobertura antibiótica).• Tratamiento antipirético. En caso de fiebre recurrente (p. ej., $\geq 6-8$ horas después del primer episodio), en ausencia de otros síntomas, repetir antipiréticos.• Si fiebre persistente o recurrente ($< 6-8$ horas) considerar añadir dexametasona 10 mg cada 24 horas hasta resolución del episodio. Valorar una administración precoz en aquellos pacientes con edad avanzada, comorbilidades, o alta carga tumoral.• Valorar añadir tocilizumab (8mg/kg [no exceder 800 mg]) si fiebre persistente a pesar de corticoides > 48 horas. Considerar iniciar de forma más temprana en aquellos pacientes con edad avanzada, comorbilidades, o alta carga tumoral. |
| Grado 2 | <ul style="list-style-type: none">• Manejo hospitalario.• Tratamiento antipirético y medidas de soporte (hidratación e.v., aporte de oxígeno según requerimiento).• Iniciar dexametasona 10 mg/12 horas.• En caso de no mejoría a las 4-6 horas de inicio de tratamiento con corticoides, administrar tocilizumab (8 mg/kg). |



Manejo del SLC

| | |
|----------------|--|
| Grado 3 | <ul style="list-style-type: none">• Considerar manejo en Unidad de cuidados intensivos para asegurar un correcto soporte hemodinámico, hidratación e.v., vasopresores y oxigenoterapia adecuada según se requiera.• Tratamiento antipirético.• Iniciar dexametasona 10 mg/6 horas hasta la resolución hasta grado ≤ 1 y seguir con pauta de descenso gradual posterior.• Añadir tratamiento con tocilizumab (8 mg/kg; máximo de dos dosis con un intervalo de al menos 8 horas entre dosis). Si persistencia de la clínica una vez administrada la dosis máxima, considerar un agente anti-citoquinas alternativo (anakinra o siltuximab). |
| Grado 4 | <ul style="list-style-type: none">• Ingreso en la Unidad de cuidados intensivos para asegurar un correcto soporte hemodinámico, hidratación e.v., vasopresores y oxigenoterapia adecuada según se requiera.• Tratamiento antipirético.• Iniciar dexametasona 20 mg/6 horas hasta la resolución hasta grado ≤ 1 y seguir con pauta de descenso gradual posterior.• Añadir tratamiento con tocilizumab (8 mg/kg; máximo de dos dosis con un intervalo de al menos 8 horas entre dosis). Si persistencia de la clínica una vez administrada la dosis máxima, considerar un agente anti-citoquinas alternativo (anakinra o siltuximab). |



- Al llegar a Urgencias, BEG, sin focalidad neurológica. TA 115/68, FC 105x', Tª 38.1C. Resto normal.
- Se orienta como **SLC grado 1**
- Se realizan HC y se inicia ATB con Levofloxacino (no neutropenia ni focalidad infecciosa)
- Se decide ingreso y se mantienen antitérmicos fijos
- Por persistencia de la fiebre se inicia dexametasona 10mg con resolución del cuadro
- Es dada de alta a las 48h (C1D18)

Pregunta 4. Respecto a la siguiente dosis de Mosunetuzumab...

1. Debe reiniciarse de nuevo el “step-up” desde la dosis de 1mg.
2. Se puede continuar con la dosis de 60mg del D1C2, aunque con control más estrecho de la paciente
3. La siguiente dosis debe administrarse en régimen de hospitalización
4. La siguiente dosis debe retrasarse una semana

Pregunta 4. Respecto a la siguiente dosis de Mosunetuzumab...

1. Debe reiniciarse de nuevo el “step-up” desde la dosis de 1mg.
2. Se puede continuar con la dosis de 60mg del D1C2, aunque con control más estrecho de la paciente
3. La siguiente dosis debe administrarse en régimen de hospitalización
4. La siguiente dosis debe retrasarse una semana

¿Cómo proseguir con Mosunetuzumab?

| Grado SLC | Manejo Mosunetuzumab |
|-----------|---|
| 1 | Los síntomas se deben resolver al menos 72 horas antes de la próxima perfusión. El paciente debe ser monitorizado frecuentemente. |
| 2 | Los síntomas se deben resolver al menos 72 horas antes de la próxima perfusión. Se debe maximizar la premedicación como se considere adecuado. Considerar la administración de la siguiente perfusión a una velocidad del 50%, con una monitorización más frecuente del paciente. |

| Grado SLC | Manejo Mosunetuzumab |
|-----------|---|
| 3 | Los síntomas se deben resolver al menos 72 horas antes de la próxima perfusión. Se debe hospitalizar a los pacientes para la próxima perfusión. Se debe maximizar la premedicación como se considere adecuado. La siguiente perfusión se debe administrar a una velocidad del 50%. |
| 4 | El tratamiento con Lunsumio se debe discontinuar permanentemente. |

Recomendaciones para reiniciar el tratamiento con mosunetuzumab tras el retraso de una dosis

| Durante que ciclo | Tiempo transcurrido desde la última dosis administrada | Medidas para la(s) siguiente(s) dosis |
|-------------------------------|--|---|
| CICLO 1 | > 7 días | Se debe repetir la dosis previa tolerada antes de reanudar el calendario planeado de tratamiento. |
| ENTRE LOS CICLOS 1 Y 2 | ≥ 6 semanas | Mosunetuzumab se debe administrar a 1 mg en el Día 1, 2 mg en el Día 8, y luego reanudar el Ciclo 2 de tratamiento planeado de 60 mg en el Día 15. |
| CICLOS 3 Y POSTERIORES | ≥ 6 semanas | Mosunetuzumab se debe administrar a 1 mg en el Día 1, 2 mg en el Día 8, y luego reanudar el calendario de tratamiento planeado de 30 mg en el Día 15. |

Caso clínico 2

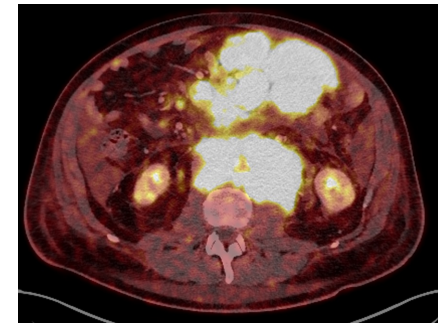
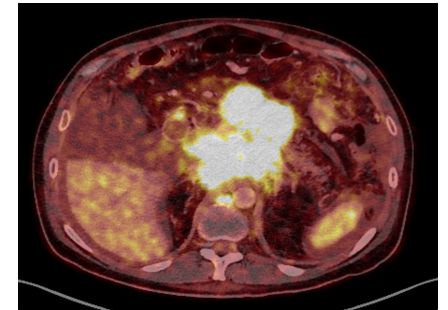
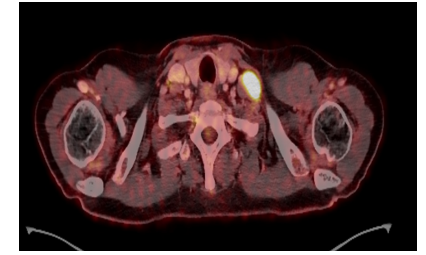


Varón de 72 años, dislipemia en tratamiento farmacológico,
TBC hace 20 años tratada correctamente

Julio 2022: ingresa en Hospital comarcal (2º nivel) para estudio de síndrome tóxico en Hospital con molestias abdominales y malestar general

- **Analítica:**
 - Hemograma: leucocitos $5,6 \times 10^9/L$, Hb 13,3 g/dl, plaquetas $343 \times 10^9/L$
 - Bioquímica: creatinina 1,07 mg/dl, FG 78 ml/min/ $1,73m^2$, PCR 57 mg/L, LDH 295 U/L, B2M 3,2 mg/L
 - Serologías víricas: VIH, VHB, VHC negativos
- **TC abdominal:** tumoración retroperitoneal de 12,3x8,6x22,1 cm que rodea aorta abdominal y se extiende hasta bifurcación ilíaca. Asimismo destaca un componente de aprox 13x9x14cm. Moderada cantidad de líquido libre intraabdominal

- **PET/TC: adenopatías patológicas:** supraclaviculares/nivel cervical IV (lado I SUVmáx 14.13 y 16.4x25.3), ambas cadenas mamarias internas (D de 9.69x6.7 mm y SUVmáx 6.79; I SUVmáx 3.79); seno costodiafragmático anterior D (SUVmáx.=7.03) y también en el I (SUVmáx4.76 la más caudal); retrocrales bilaterales (SUVmáx 10.56 en el lado D); intercostales D (SUVmáx.=3.72); **gran masa abdominal retroperitoneal y mesentérica** que se extiende desde región pericelíaca hasta bifurcación ilíaca, de unos 22x18.3x12.24 cm y SUVmáx. 16.55, y engloba estructuras vasculares, páncreas y asas intestinales; se individualiza algún pequeño foco ilíaco externo izquierdo (SUVmáx.=4.46). Leve **derrame pleural** bilateral y cisural izquierdo y **pericárdico**, con leve actividad; **ascitis** perihepática, periesplénica, perigástrica, interasas, en espacios parietocólicos y en pelvis. Bazo con leve hipermetabolismo difuso, reactivo vs infiltrativo. Hígado heterogéneo, con algún refuerzo focal de actividad, el más evidente con SUVmáx.=6.03 subcapsular en el LHI. **médula ósea con actividad discretamente irregular**



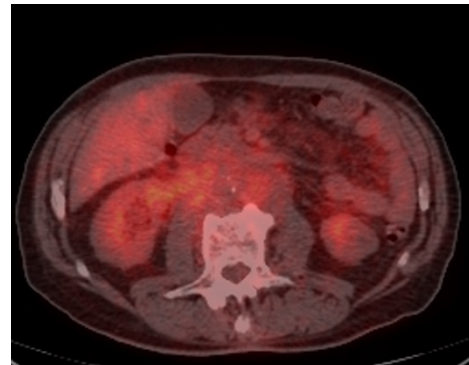
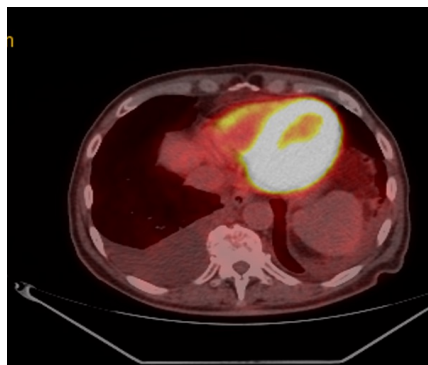
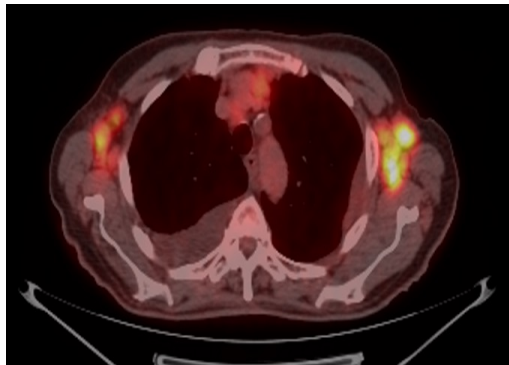
- **BAG mesentérica:** linfoma folicular de bajo grado Comentario: proliferación difusa de células B que expresan marcadores de centro germinal y BCL-2 en disposición difusa. Estudio de reordenamiento: BCL2 reordenado
- **BMO:** infiltración por linfoma
- **Ecocardiograma:** FEVI 68%, sin alteraciones de la motilidad ni valvulares.

- **Tratamiento (agosto 2022)**

- **R-CHOP-21 x6** : RC metabólica (PET/TC: masa residual retroperitoneal y mesentérica con leve captación, DS3)
- **Mantenimiento con rituximab (inicia en febrero-2023)** cada 8 semanas, pero tras la 6ª dosis (noviembre-2023) se realiza TC control

- **Noviembre 2023** (después de 6ª dosis de mantenimiento)

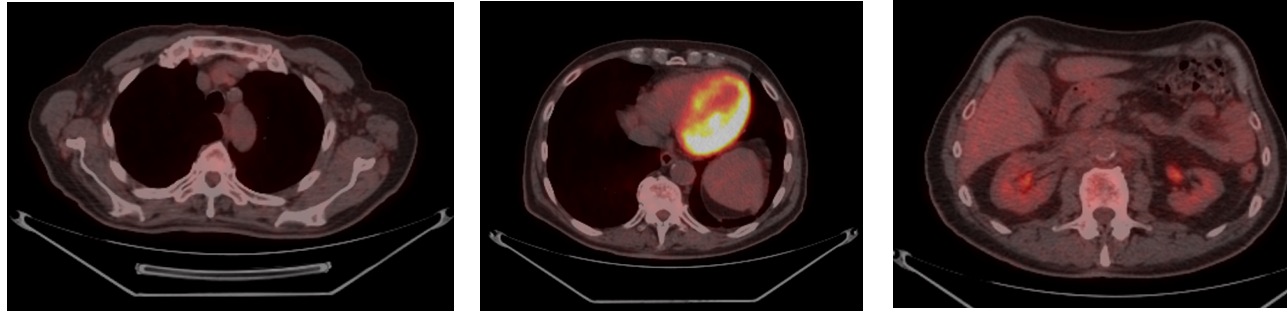
- **PET/TC:** Adenopatías **laterocervicales** (yugular dcha de 19x9mm, SUVmáx= 4 g/ml), **axilares** (izquierda 24x17mm, SUVmáx= 6.8 g/ml), yuxtafrénica dcha. Aumento de la densidad de la grasa **mediastínica** en espacio prevascular y paratraqueal dcho (SUVmáx= 3 g/ml). **Derrame pleural** moderado en lado dcho y loculado en lado izdo. Aumento de la densidad de partes blandas **retroperitoneal** que engloba las estructuras vasculares retroperitoneales e hilos renales hasta la bifurcación aortoiliaco, con aumento difuso de la actividad metabólica Adenopatías hipermetabólicas **ilíacas** externas (D 24x13mm, SUVmáx 6 g/ml), internas e **inguinales** bilaterales (D 17 mm, SUVmáx 4 g/ml).



**Exéresis adenopatía axilar:
linfoma folicular**

- **Tratamiento 2ª línea (diciembre 2023) → derivado a Hosp de tercer nivel para EC**

- **Ensayo clínico fase 3 InMIND (R-lenalidomida +/- tafasitamab)*:** aleatorizado a rama control con R-lenalidomida (previstos 12 ciclos: los 7 últimos sólo rituximab)

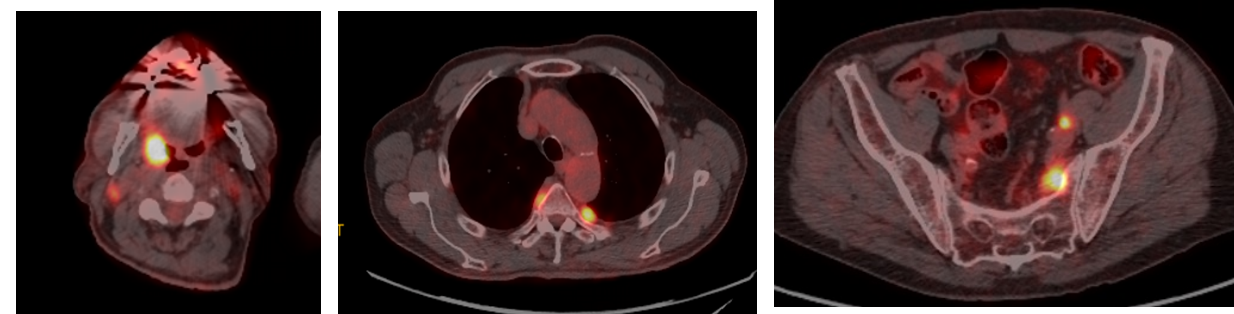


PET/TC junio 2024 (tras 6 ciclos R-lena)

- **Evolución (septiembre 2024)**

- Tras 9º ciclo (rituximab) se realiza PET/TC control según protocolo del Ensayo clínico
- **PET/TC:** estudio sugestivo de progresión del linfoma con: infiltración de amígdala derecha; afectación adenopática supra e infradiafragmática; afectación de partes blandas en espacios paravertebrales, así como implantes pleurales y pericárdicos. lesión hipermetabólica en cúpula hepática

PET/TC septiembre 2024 (tras 9 ciclos R-lena)



**Biopsia amígdala derecha:
linfoma folicular**

Pregunta 1. ¿Qué tratamiento elegiría en 3L?

1. Rituximab-bendamustina
2. Rituximab-bendamustina y consolidación con TAPH
3. Mosunetuzumab
4. Terapia CART

Varón 75 años, LF 3L, POD24, no TH
Independiente para ABVD
Vive solo, a 1h del hospital terciario

Pregunta 1. ¿Qué tratamiento elegiría en 3L?

1. Rituximab-bendamustina
2. Rituximab-bendamustina y consolidación con TAPH
3. **Mosunetuzumab**
4. Terapia CART

Varón 75 años, LF 3L, POD24, no TH
Independiente para ABVD
Vive solo, a 1h del hospital terciario

La eficacia de Mosu es independiente de la edad y el POD24

<65 años

TRG 75%

(45/60 [IC del 95%: 62,1–85,3])

RC 56,7%

(34/60 [IC del 95%: 43,2–69,4])

DRC 73% @ 30m

(56,8 -89,2), mediana NA

≥65 años

TRG 83%

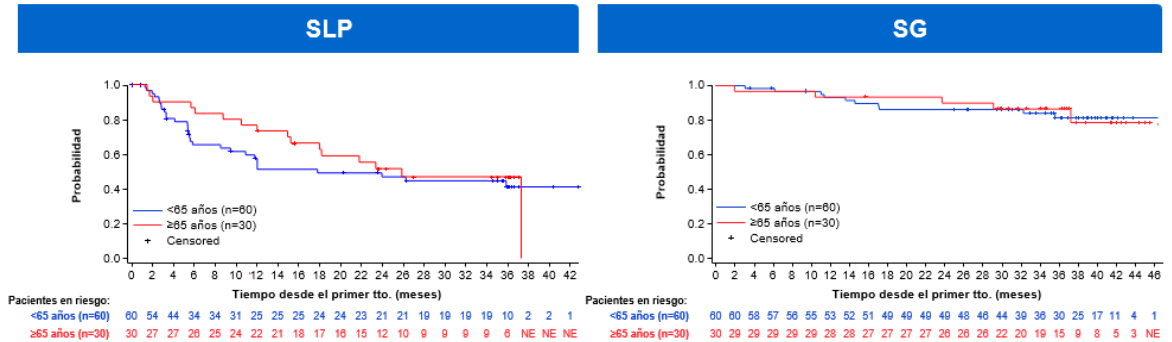
(25/30 [IC del 95%: 65,3–94,4])

RC 66,7%

(20/30 [IC del 95%: 47,2–82,7])

DRC 69% @ 30m

(48,1 -89,6), mediana NA



No POD24

TRG 74%

(32/43 [IC del 95%: 58,8–86,5])¹

RC 60,5%

(26/43 [IC del 95%: 44,4–75,0])¹

DRC 60,7% @ 45m

(40,1-81,2), mediana 51,8 meses

POD24

TRG 81%

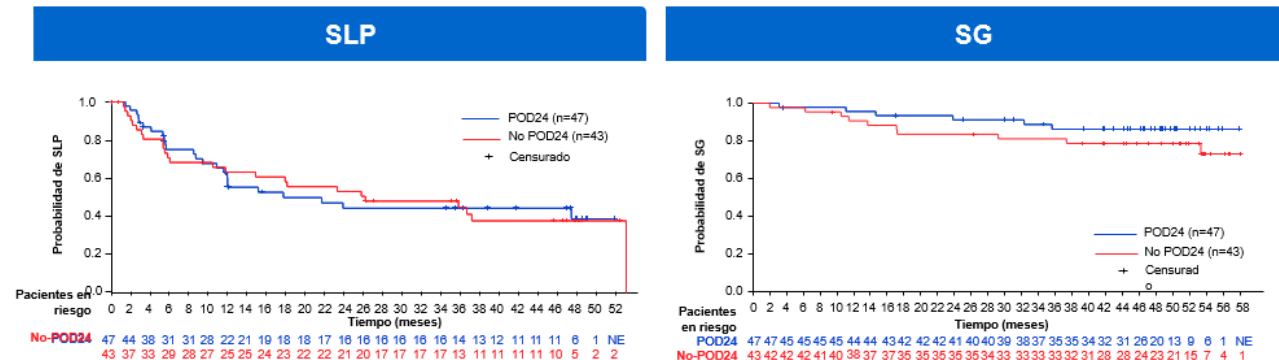
(38/47 [IC del 95%: 66,7–90,9])¹

RC 59,6%

(28/47 [IC del 95%: 44,3–73,6])¹

DRC 67,7% @ 45m

(49,2-86,2), mediana 46,4 meses



Pregunta 2. ¿Dónde debería recibir Mosunetuzumab?

1. En el hospital terciario, ya que son los que manejan los AcBis
2. En el hospital pequeño si dispone de circuitos establecidos y el soporte de otras especialidades
3. En el hospital pequeño si dispone de protocolos de manejo actualizados y una buena red de contacto con el Hospital terciario
4. 2 y 3 son correctas

Varón 75 años, LF 3L, POD24, no TH
Independiente para ABVD
Vive solo, a 1h del hospital terciario

Pregunta 2. ¿Dónde debería recibir Mosunetuzumab?

1. En el hospital terciario, ya que son los que manejan los AcBis
2. En el hospital pequeño si dispone de circuitos establecidos y el soporte de otras especialidades
3. En el hospital pequeño si dispone de protocolos de manejo actualizados y una buena red de contacto con el Hospital terciario
4. **2 y 3 son correctas**

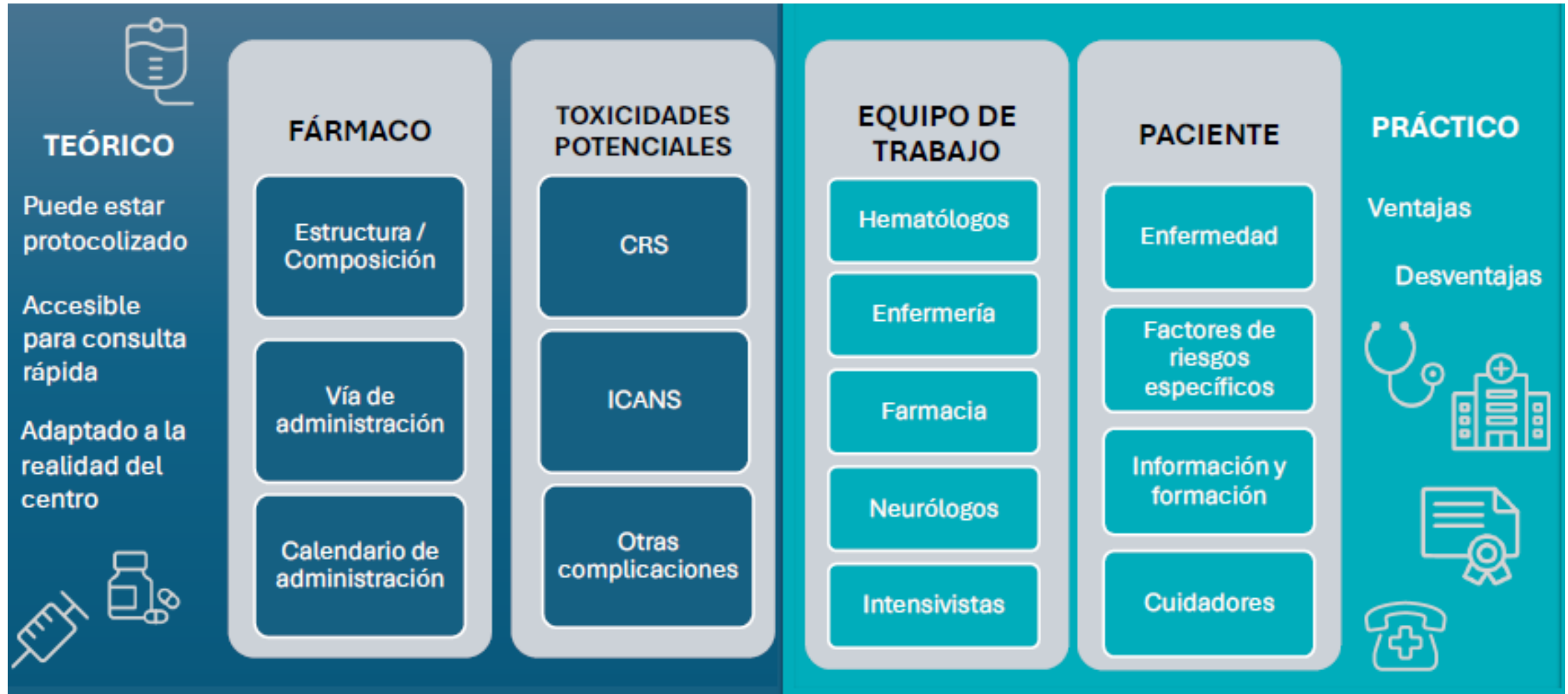
Varón 75 años, LF 3L, POD24, no TH
Independiente para ABVD
Vive solo, a 1h del hospital terciario



Tabla 1. Requisitos para la administración de anticuerpos biespecíficos en un centro NO CAR-T.

| Requisitos del centro | |
|-------------------------|--|
| 1. | Disponer de hematólogo de guardia (de presencia física o localizable). |
| 2. | Disponer de planta de hospitalización de Hematología (o en su defecto de Medicina Interna siempre que se haya pactado y formado a enfermería/internistas para ello). |
| 3. | Disponer de una unidad de vigilancia intensiva (formada e informada de cada paciente que inicie el fármaco). |
| 4. | Disponer de servicio de Neurología (con persona de referencia formada) o en su defecto, contar con un centro de referencia, previamente identificado. |
| 5. | Disponer de un circuito de atención de Urgencias (formado e informado de cada paciente que inicie el fármaco). |
| 6. | Disponibilidad inmediata de dos dosis de tocilizumab, en caso de ser necesarias (confirmar con Farmacia Hospitalaria). |
| Requisitos del paciente | |
| 1. | No deterioro neurológico previo, con capacidad de entender el tratamiento y los signos de alarma por los que debería contactar/acudir al hospital. |
| 2. | Disponer de un familiar/ cuidador responsable. |
| 3. | Domicilio próximo al centro sanitario (máximo 1h de distancia). |

Visión general pre-tratamiento



AcBis en centros No-CART



**OBJETIVO PRIMORDIAL:
GARANTIZAR LA SEGURIDAD**

Si centro poco experimentado, aunque no sea obligatorio por ficha técnica, mejor optar por administración en régimen de hospitalización si:

- Primer y segundo ciclo (hasta tolerar la dosis máxima), que es cuando de forma general, el riesgo de complicaciones agudas (SLC y neurotoxicidad) es mayor.
- Alta carga tumoral (mayor riesgo de SLC): enfermedad “*bulky*”, LDH elevada.
- Paciente sin cuidador responsable.
- Paciente con domicilio lejano al centro.

... HASTA TENER CURVA DE APRENDIZAJE

Pregunta 3. Respecto a la administración ambulatoria de Mosunetuzumab en centros pequeños, ¿cuál es falsa?

1. Sólo pueden hacerlo los centros grandes, en el resto debe ser con ingreso de 24h para priorizar seguridad
2. Es segura cuando ya no ha presentado EAs tras haber recibido la dosis máxima de carga
3. Es segura cuando el paciente tiene un cuidador responsable
4. Proporcionar tarjeta con indicaciones de donde acudir, teléfono e instrucciones de monitorización en domicilio

Pregunta 3. Respecto a la administración ambulatoria de Mosunetuzumab en centros pequeños, ¿cuál es falsa?

1. Sólo pueden hacerlo los centros grandes, en el resto debe ser con ingreso de 24h para priorizar seguridad
2. Es segura cuando ya no ha presentado EAs tras haber recibido la dosis máxima de carga
3. Es segura cuando el paciente tiene un cuidador responsable
4. Se debe proporcionar una tarjeta con indicaciones: donde acudir, teléfono de contacto e instrucciones de monitorización de SLC y ICANS en domicilio

Criterios de administración ambulatoria

1. Paciente **acompañado en el domicilio hasta 24h tras la administración, y que tanto el paciente como su cuidador hayan sido adecuadamente informados**. En caso de que el paciente viva solo, debe tener un contacto de apoyo que asegure disposición inmediata, y que pueda acompañarlo en el corto plazo (no más de 15 minutos).
2. Distancia al hospital <1h.
3. Disponer en el domicilio de termómetro, pulsioxímetro y aparato para medir la tensión arterial.
4. Proporcionar al paciente la siguiente documentación/formularios:
 - Escala simplificada de gradación del SLC.
 - Formulario para anotar las constantes (T^a y TA).
5. Tarjeta con número de teléfono de contacto y lugar donde acudir en caso necesario.

Muchas gracias
por su atención!



ENCUESTA - ROCHE

