

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de polatuzumab vedotina (Polivy®) en combinación con bendamustina y rituximab en el tratamiento de linfoma B difuso de células grandes en recaída o/refractario no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas

IPT 53/2021

Fecha de publicación: 12 de noviembre de 2021[†]

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) representa aproximadamente el 40% de todos los pacientes recién diagnosticados con linfoma no Hodgkin (1,2). La quimioterapia con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) es el estándar de tratamiento actual (3,4). Aproximadamente un 30%-40% de los pacientes son refractarios o recaen después del tratamiento, observándose tasas elevadas de fracaso terapéutico en los subgrupos de mal pronóstico como los subtipos de células B activadas (ABC) y los linfomas con doble expresión MYC / BCL2 (5,6).

La terapia de rescate basada en platino seguida de dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) puede curar alrededor del 30%-40% de los pacientes en recaída o refractarios (R/R) (7,8).

El pronóstico es desfavorable para la mayoría de los pacientes con LBDCG R/R no candidatos a trasplante (debido a la edad, comorbilidades, respuesta inadecuada a la quimioterapia de rescate) o que recaen después del TAPH, con una mediana de supervivencia global (SG) de aproximadamente 6 meses (8). No existe un estándar terapéutico en estas situaciones, y las opciones de tratamiento más utilizadas son rituximab+gemcitabina+oxaliplatino (R-GEMOX) y bendamustina + rituximab (BR) (9,10).

Otro fármaco con indicación autorizada es pixantrona: está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas no hodgkinianos (LNH) de linfocitos B agresivos, multirrecidivantes o resistentes al tratamiento (11).

La terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) dirigido frente CD19, como tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel, ha sido aprobada recientemente para su uso en LBDCG R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos. (12-15).

POLATUZUMAB VEDOTINA (POLIVY®)

Polatuzumab está autorizado con una "aprobación condicional" en combinación con bendamustina y rituximab (BR) para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG en recaída o/refractario

que no sean candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas. La dosis recomendada de polatuzumab es 1,8 mg/kg en infusión intravenosa cada 21 días, en combinación con bendamustina y rituximab durante 6 ciclos. Polatuzumab, bendamustina y rituximab pueden administrarse en cualquier orden en el día 1 de cada ciclo (16).

Cuando se asocia a polatuzumab, la dosis recomendada de bendamustina es 90 mg/m²/día en el día 1 y día 2 de cada ciclo, y la dosis recomendada de rituximab es 375 mg/m² en el día 1 de cada ciclo. Debido a la experiencia clínica limitada en pacientes tratados con 1,8 mg/kg en una dosis total de >240mg, se recomienda no superar la dosis de 240 mg/ciclo.

Se recomienda premedicar al paciente con un antihistamínico y un antipirético previo a la administración de polatuzumab.

Se presenta en viales de polvo para concentrado para solución para perfusión que contiene 140 mg de polatuzumab vedotina, tras la reconstitución cada ml contiene 20 mg de polatuzumab.

Farmacología

Polatuzumab vedotina es un anticuerpo conjugado anti-CD79b que suministra de forma preferente un potente agente antimetabólico (monometil auristatina E, o MMAE) a las células B, provocando la muerte de las células B malignas. La molécula de polatuzumab vedotina está formada por la unión covalente de MMAE a un anticuerpo monoclonal de isotipo G1 humanizado a través de un conector escindible.

El anticuerpo monoclonal se une con alta afinidad y selectividad a CD79b, un componente de la superficie celular del receptor de células B. La expresión de CD79b se limita a las células normales dentro del linaje de células B (con la excepción de las células plasmáticas) y las células B malignas; se expresa > 95% de los linfomas B difusos de células grandes. Al unirse a CD79b, polatuzumab vedotina se internaliza rápidamente y el conector se escinde mediante proteasas lisosómicas para permitir el suministro intracelular de MMAE. MMAE se une a los microtúbulos y mata las células en división al inhibir la división celular e inducir la apoptosis (17).

Eficacia (16,17)

La eficacia de polatuzumab vedotina se ha evaluado en la fase II del estudio GO29365, es un ensayo internacional, multicéntrico, abierto, fase Ib/II. La fase II incluyó una cohorte aleatorizada de 80 pacientes con LBDCG previamente tratados (18). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir polatuzumab + BR o BR solo, durante seis ciclos de 21 días. Los pacientes se estratificaron según la duración de la respuesta al último tratamiento previo de ≤ 12 meses o > 12 meses.

Se incluyeron pacientes ≥ 18 años, con enfermedad recurrente o resistente al tratamiento después de recibir al menos una línea previa de quimioterapia, no candidatos para trasplante de médula ósea o con fracaso a trasplante autólogo previo. Si los pacientes habían recibido tratamiento previo con bendamustina, debían haber tenido una duración de respuesta > 1 año.

El estudio excluyó a pacientes con trasplante de médula ósea alogénico previo, linfoma del sistema nervioso central, linfoma indolente transformado, linfoma folicular grado 3b, enfermedad cardiovascular o pulmonar significativa, infecciones activas, aspartato aminotransferasa (AST) o alanina transaminasa (ALT) > 2,5 límite superior de normalidad (LSN) o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN, creatinina > 1,5 x LSN (o CrCl <40 mL/min) a menos que se deba a un linfoma subyacente.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 12 de mayo de 2020.

Polatuzumab vedotina se administró por vía intravenosa a 1,8 mg/kg administrado el día 2 del ciclo 1 y el día 1 de los ciclos 2-6. Bendamustina se administró a 90 mg/m² por vía intravenosa diariamente en los días 2 y 3 del ciclo 1 y en los días 1 y 2 de los ciclos 2-6. Rituximab se administró a 375 mg/m² el día 1 de los ciclos 1-6.

Entre los 80 pacientes que fueron aleatorizados para recibir polatuzumab vedotina más BR (n=40) o BR solo (n=40), la mayoría eran caucásicos (71%) y hombres (66%). La mediana de edad fue de 69 años [30-86]. El 80% tenía un ECOG 0-1 y el 18% tenía ECOG 2. La mayoría de los pacientes (98%) tenían LBDCG no especificado (NOS). El 48% de los pacientes tenía LBDCG de células B activadas (ABC) y el 40% de tipo centro germinal (GCB). Las razones principales por las que los pacientes no fueron candidatos para trasplante de médula ósea incluyeron: edad (40%), respuesta insuficiente a la terapia de rescate (26%) y fracaso previo del trasplante (20%). En el grupo de polatuzumab+BR, los motivos por el que no fueron candidatos a trasplante fueron: edad en el 32,5%, respuesta insuficiente a terapia de rescate en el 30%, fracaso a trasplante previo en el 25% y comorbilidades en el 2,5%. Mientras que en el grupo de BR fueron: edad en el 47,5%, respuesta insuficiente a terapia de rescate en el 22,5%, fracaso a trasplante previo en el 15% y comorbilidades en el 2,5%. La mediana del número de terapias previas fue 2 [1-7], un 29% (n=23) recibió una terapia previa, un 25% (n=20) recibió dos terapias previas, y un 46% (n=37) recibió tres o más terapias previas. Ningún paciente del grupo control había recibido tratamiento previo con bendamustina y solamente uno del grupo activo.

En el grupo BR había mayor número de pacientes con índice pronóstico internacional (IPI) de alto riesgo que en el grupo polatuzumab+BR: 4 (30% vs. 20%) y 5 (12,5% vs. 2,5%).

El objetivo primario de la fase Ib fue evaluar la seguridad y tolerancia, y el de esta fase II aleatorizada fue evaluar la eficacia de polatuzumab+BR. La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta completa (RC) medida con tomografía por emisión de positrones-tomografía computada (PET-TC) y según los criterios de Lugano modificados (19) 6-8 semanas después del día 1 del ciclo 6 o de la última dosis del fármaco del estudio, evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI). Entre las variables secundarias se evaluaron tasas de RC evaluada por el investigador y respuesta objetiva evaluada por el investigador y por CRI, duración de respuesta y supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por CRI. La SG evaluada por CRI fue variable exploratoria.

Las respuestas se valoraron por TC, PET-TC y biopsia de médula ósea (BMO) si era necesaria para confirmar RC después de 3 ciclos (provisional) y al final del tratamiento. Los TC de seguimiento se realizaron cada 6 meses durante 2 años o hasta enfermedad progresiva o negación del paciente. Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 1.

La tasa de RC fue mayor en la rama polatuzumab+BR: 40,0% (16/40 pacientes; IC95%: 24,9%-56,7%) vs. 17,5% en la rama de BR (7/40 pacientes; IC95%: 7,3%-32,8%). La diferencia en las tasas de RC fue significativa entre ambos brazos con un 22,5% a favor de polatuzumab + BR (IC 95%: 2,6%-40,2%; p=0,0261, chi-cuadrado Cochran Mantel-Haenszel [CMH]).

La mediana de duración de respuesta fue 12,6 meses (IC95% 7,2-NE) para polatuzumab+BR frente a 7,7 meses (IC95% 4-18,9) para BR; HR estratificada=0,47 (IC95% 0,19-1,14); p=0,0889.

Tras una mediana de seguimiento de 22,3 meses, la SG fue significativamente mayor en la rama polatuzumab+BR (12,4 meses; IC95% 9,0-No alcanzada) que en BR (4,7 meses; IC 95% 3,7-8,3) con una reducción del riesgo relativo de muerte del 58%; HR 0,42 (IC95% 0,24-0,75); p=0,002 (figura 1).

La mediana de SLP en el brazo de polatuzumab vedotina+BR fue de 9,5 meses (IC95% 6,2-13,9) frente a 3,7 meses (IC95% 2,1-4,5) en el brazo control; con un HR=0,36 (IC95% 0,21-0,63); p=0,0002.

A los 12 meses de seguimiento 19/40 (47,5%) pacientes en la rama polatuzumab+BR permanecieron vivos vs 7/40 (17,5%) pacientes en la rama BR.

El análisis de subgrupos *post hoc*, no preespecificado, refleja un beneficio consistente en la SG en los diferentes subgrupos evaluados, no se observó interacción significativa entre ellos.

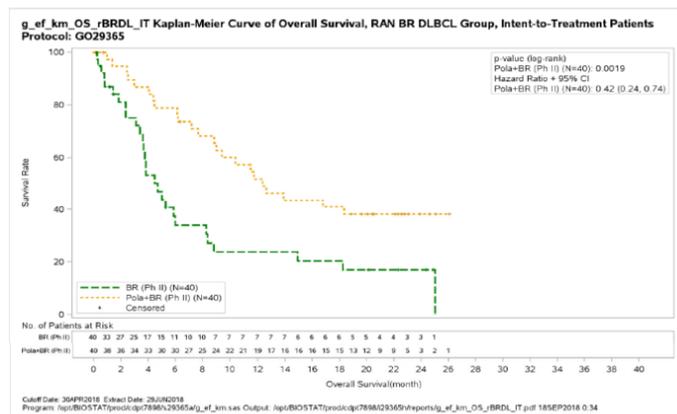
Tabla 1: Resumen de la eficacia del estudio GO29365 en pacientes con LBDCG R/R

Study Phase	Randomized Phase		Expansion Phase
	BR Phase II	Pola+BR Phase II	
Treatment	n=40	n=40	Pola+BR Phase II
Sample size			n=21
Primary Efficacy Endpoint			
CR at PRA by PET (IRC assessed)			
n (%)	7 (17.5%)	16 (40.0%)	6 (28.6%)
95% CI for response rate (Clopper-Pearson)	(7.3, 32.8)	(24.9, 56.7)	(11.3, 52.2)
Δ (95% CI) (Wilson); p-value (CMH chi-square*)	22.5 (2.6, 40.2); p=0.0261		-
Secondary Efficacy Endpoints			
Response rates with PET			
OR (CR/PR) at PRA by PET (IRC assessed)			
n (%)	7 (17.5%)	18 (45.0%)	5 (23.8%)
95% CI for response rate (Clopper-Pearson)	(7.3, 32.8)	(29.3, 61.5)	(8.2, 47.2)
Δ (95% CI) (Wilson); p-value (CMH chi-square*)	27.5 (7.2, 45.0); p=0.0069		-
CR at PRA by PET (INV assessed)			
n (%)	6 (15.0%)	17 (42.5%)	7 (33.3%)
95% CI for response rate (Clopper-Pearson)	(5.7, 29.8)	(27.0, 59.1)	(14.6, 57.0)
Δ (95% CI) (Wilson); p-value (CMH chi-square*)	27.5 (7.7, 44.7); p=0.0061		-
OR (CR/PR) at PRA by PET (INV assessed)			
n (%)	7 (17.5%)	19 (47.5%)	7 (33.3%)
95% CI for response rate (Clopper-Pearson)	(7.3, 32.8)	(31.5, 63.9)	(14.6, 57.0)
Δ (95% CI) (Wilson); p-value (CMH chi-square*)	30.0 (9.5, 47.4); p=0.0036		-
Response rates without PET (CT alone)			
CR at PRA by CT (IRC assessed)			
n (%)	1 (2.5%)	9 (22.5%)	5 (23.8%)
95% CI for response rate (Clopper-Pearson)	(0.1, 13.2)	(10.8, 38.5)	(8.2, 47.2)
Δ (95% CI) (Wilson); p-value (CMH chi-square*)	20.0 (5.5, 35.1); p=0.0078		-
OR (CR/PR) at PRA by CT (IRC assessed)			
n (%)	6 (15.0%)	17 (42.5%)	8 (38.1%)
95% CI for response rate (Clopper-Pearson)	(5.7, 29.8)	(27.0, 59.1)	(18.1, 61.6)
Δ (95% CI) (Wilson); p-value (CMH chi-square*)	27.5 (7.7, 44.7); p=0.0051		-
CR at PRA by CT (INV assessed)			
n (%)	2 (5.0%)	8 (20.0%)	3 (14.3%)
95% CI for response rate (Clopper-Pearson)	(0.6, 16.9)	(9.1, 35.7)	(3.1, 36.3)
Δ (95% CI) (Wilson); p-value (CMH chi-square*)	15.0 (0.1, 30.2); p=0.0454		-

Study Phase	Randomized Phase		Expansion Phase
Treatment	BR Phase II	Pola+BR Phase II	Pola+BG Phase II
OR (CR/PR) at PRA by CT (INV assessed)			
n (%)	6 (15.0%)	18 (45.0%)	7 (33.3%)
95% CI for response rate (Clopper-Pearson)	(5.7, 29.8)	(29.3, 61.5)	(14.6, 57.0)
Δ (95% CI) (Wilson); p-value (CMH chi-square*)	30.0 (9.9, 47.1); p=0.0032		–
BOR by PET-CT or CT (CR/PR) (INV assessed)			
n (%)	13 (32.5%)	28 (70.0%)	11 (52.4%)
95% CI for response rate (Clopper-Pearson)	(18.6, 49.1)	(53.5, 83.4)	(29.8, 74.3)
Δ (95% CI) (Wilson); p-value (CMH chi-square*)	37.5 (15.6, 54.7); p=0.0006		–
DOR (IRC assessed)			
Patients with event, n (%)	8/10 (80.0%)	11/23 (47.8%)	2 (25.0%)
median DOR (95% CI)	7.7 (3.2, 18.9)	NE (8.8, NE)	NE (14.9, NE)
HR (95% CI); stratified p-value (log-rank)	0.40 (0.16, 1.01); p=0.0462		–
PFS (IRC assessed)			
Patients with event, n (%)	31 (77.5%)	25 (62.5%)	14 (66.7%)
median PFS (95% CI)	3.7 (2.4, 4.5)	11.1 (6.2, 13.9)	5.85 (3.2, 16.9)
HR (95% CI); stratified p-value (log-rank)	0.36 (0.21, 0.63); p=0.0002		–
Exploratory Efficacy Endpoints			
DOR (INV assessed)			
Patients with event, n (%)	11/13 (84.6%)	17/28 (60.7%)	6 (54.5%)
median DOR (95% CI)	4.1 (2.6, 12.7)	10.3 (5.6, NE)	16.1 (2.8, NE)
HR (95% CI); stratified p-value (log-rank)	0.44 (0.20, 0.95); p=0.0321		–
PFS (INV assessed)			
Patients with event, n (%)	35 (87.5%)	27 (67.5%)	15 (71.4%)
median PFS (95% CI)	2.0 (1.5, 3.7)	7.6 (6.0, 17.0)	5.1 (2.1, 18.2)
HR (95% CI); stratified p-value (log-rank)	0.34 (0.20, 0.57); p<0.0001		–
EFS (INV assessed)			
Patients with event, n (%)	38 (95.0%)	29 (72.5%)	16 (76.2%)
median EFS (95% CI)	2.0 (1.5, 3.1)	6.4 (4.0, 11.1)	4.5 (2.1, 11.6)
HR (95% CI); stratified p-value (log-rank)	0.30 (0.18, 0.50); p<0.0001		–
OS			
Patients with event, n (%)	28 (70.0%)	23 (57.5%)	13 (61.9%)
median OS (95% CI)	4.7 (3.7, 8.3)	12.4 (9.0, NE)	9.3 (4.4, NE)
HR (95% CI); stratified p-value (log-rank)	0.42 (0.24, 0.75); p=0.0023		–

BG=bendamustine and obinutuzumab; BOR=best objective response; BR=bendamustine and rituximab; CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CR=complete response; CT=computed tomography; DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma; DOR=duration of response; EFS=event-free survival; INV=investigator; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent to treat; K-M=Kaplan-Meier; NE=not estimable; OR=objective response; OS=overall survival; PD=progressive disease; PET=positron emission tomography; PFS=progression-free survival; PR=partial response; PRA=primary response assessment (6–8 weeks after Cycle 6 Day 1 or last dose of study medication); R/R=relapsed/refractory.
* Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 test adjusted for randomization stratification factors: DOR to prior therapy (≤ 12 months vs. > 12 months); see Section 3.6.3.
† Includes patients who achieved objective response (CR/PR) during the study.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de SG en pacientes con LBGCD



Seguridad

Los datos de seguridad clínica para polatuzumab vedotina se obtuvieron del estudio pivotal GO29365, y tres estudios de apoyo (GO27834, GO29044 y DCS4968g). En total, 588 pacientes recibieron al menos una dosis de polatuzumab vedotina como agente único o en régimen combinado. Entre estos pacientes, 383 pacientes recibieron dosis de 1,8 mg/kg de polatuzumab vedotina.

La tasa de discontinuación por eventos adversos fue del 33,3% en la rama de polatuzumab-BR y del 23,1% en la rama de BR.

El ensayo pivotal comparó pacientes con LBDCG tratados con polatuzumab 1,8 mg/kg + BR (n=45 en fase Ib + fase II) vs. BR (n=39 en fase II), los efectos adversos (EA) en $\geq 20\%$ de los pacientes en cualquier grupo fueron anemia (46,7% vs. 25,6%), neutropenia (46,7% vs. 38,5%), trombocitopenia (46,7% vs. 28,2%), fatiga (40,0% vs. 35,9%), diarrea (37,8% vs. 28,2%), náuseas (33,3% vs. 41,0%), pirexia (33,3% vs. 23,1%), disminución del apetito (26,7% vs. 20,5%), neuropatía periférica (20,0% vs. 2,6%), estreñimiento (17,8% vs. 20,5%) y tos (15,6% vs. 20,5%).

Además, se observó linfopenia en el 11,1% con polatuzumab+BR, y pancitopenia en el 6,7%, frente a ningún caso en el grupo BR.

La neutropenia observada en los brazos polatuzumab+BR vs. BR fue de 60% vs 53,8%, siendo la mayoría de grado 3-4 (55,6% vs. 46,2%). La incidencia de neutropenia febril también fue comparable (11,1% vs. 12,8%). Un 8,9% de pacientes discontinuaron e interrumpieron polatuzumab debido a la neutropenia. Todos los casos de neutropenia se resolvieron en el brazo polatuzumab+BR.

La incidencia de eventos infecciosos fue similar en los brazos polatuzumab+BR y BR (53,3% vs. 51,3%), y la mayoría de los eventos fueron de grado ≥ 3 en ambos grupos. La incidencia de eventos de infecciones graves también fue comparable entre ambos brazos (28,9% vs. 30,8%). En el grupo polatuzumab+BR, 4 pacientes (8,9%) fallecieron: 2 por neumonía, 1 meningococcal meningitis y 1 sepsis.

En el grupo BR, 4 pacientes (10,3%) experimentaron eventos fatales, incluyendo sepsis (2), neumonía (1) y shock séptico (1).

En el estudio pivotal, los eventos de neuropatía periférica (NP) fueron más frecuentes en el brazo polatuzumab+BR que en el brazo BR (40,0% vs. 7,7%), principalmente con neuropatía sensorial periférica (13,3% vs 0) y polineuropatía (PNP) (20,0% vs. 2,6%). Ninguno fue fatal, grave ni condujo a interrupción del tratamiento. Todos los eventos fueron de grado 1 o 2 en ambos brazos. En el brazo polatuzumab+BR, se han descrito 9 casos de neuropatía periférica y 6 con neuropatía sensorial periférica. La mayoría de los eventos (11/18) se resolvieron en el grupo polatuzumab+BR. El promedio de exposición al tratamiento fue de 1,4 meses para el grupo polatuzumab+BR.

La incidencia de toxicidad hepática fue mayor en el brazo polatuzumab+BR frente a BR (20,0% vs. 12,8%). La mayoría de los eventos fueron grado 1-2 de gravedad en ambos brazos, y la mayoría de los eventos se resolvieron (6/9) en el brazo polatuzumab+BR, y la mediana de tratamiento en este grupo fue de 1,6 meses. Un caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que fue fatal, ocurrió en un paciente con linfoma folicular tratado con polatuzumab+BR y obinutuzumab. Este paciente tenía tres líneas anteriores de terapia que incluían anticuerpos anti-CD20.

Se informaron eventos de toxicidad gastrointestinal en el 80,0% de los pacientes en el brazo polatuzumab+BR en comparación con el 64,1% de los pacientes en el brazo BR. La mayoría de los eventos fueron de grado 1-2, y los eventos de grado 3-4 se informaron en el 22,2% de los pacientes en el brazo polatuzumab+BR en comparación con el 12,8% de los pacientes en el brazo BR. Los eventos de toxicidad gastrointestinal más comunes fueron diarrea y náuseas.

El perfil de seguridad fue similar entre hombres y mujeres en todos los grupos, así como entre pacientes más jóvenes y mayores (< 65 y ≥ 65 años).

No se han realizado estudios de polatuzumab vedotina en mujeres embarazadas.

DISCUSIÓN

Polatuzumab se ha autorizado con una “aprobación condicional” en combinación con bendamustina y rituximab (BR) para el

tratamiento de pacientes adultos con LBDCG en recaída o/refractario que no sean candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas.

Según los resultados obtenidos en la fase II aleatorizada del ensayo principal, el tratamiento con polatuzumab+BR aumentó significativamente la tasa de RC, la SLP y la SG en comparación con BR.

Las tasas de RC alcanzadas fueron 40,0% con polatuzumab+BR vs. 17,5% con BR. La mediana de SLP con polatuzumab+BR fue 9,5 meses vs. 3,7 meses en el grupo control (HR=0,36; IC95% 0,21-0,63; p=0,0002). La mediana de SG fue 12,4 meses con polatuzumab+BR vs. 4,7 meses con BR (HR 0,42; IC95% 0,24-0,75; p=0,002). La mediana de duración de respuesta fue 12,6 meses para polatuzumab+BR vs. 7,7 meses para BR (HR estratificada=0,47; IC95% 0,19-1,14; p=0,0889).

Estos resultados obtenidos con polatuzumab+BR frente BR son de relevancia clínica y suponen un beneficio clínico considerable, ya que se trata de pacientes con mal pronóstico que tienen opciones terapéuticas limitadas. Sin embargo, el diseño del ensayo tiene limitaciones importantes, puesto que es un ensayo exploratorio fase Ib/II, con número reducido de pacientes (40 en cada brazo), en el que se incluyó una población heterogénea en relación al pronóstico de la enfermedad y no se estratificó según éste, siendo el porcentaje de pacientes con enfermedad de alto riesgo mayor en el grupo de BR que en el grupo polatuzumab+BR: IPI 4 (30% vs. 20%) y 5 (12,5% vs. 2,5%) respectivamente, lo que podría favorecer al grupo de polatuzumab+BR.

Se realizó un análisis de subgrupos *post hoc* de la SG, en el que no se observó interacción significativa entre subgrupos, observándose un efecto favorable de polatuzumab+BR respecto BR en todos ellos. Se trata de un análisis no preespecificado de una variable exploratoria, y con algunos subgrupos con número muy reducido de pacientes.

Puesto que polatuzumab+BR está indicado en LBDCG en R/R, es importante considerar que en esta fase II aleatorizada del ensayo, la mediana del número de líneas previas de tratamiento fue 2, el 29% de los pacientes había recibido una línea previa, el 25% dos y el 46% había recibido tres o más, es decir, un 71% de los pacientes había recibido dos o más líneas previas de tratamiento, siendo estos porcentajes similares entre ambos brazos. En relación a TAPH previo, un 25% de los pacientes del brazo polatuzumab+BR se había sometido a éste y un 15% en el de BR.

Otra limitación del ensayo es que la SG fue una variable exploratoria, siendo la tasa de respuesta completa, evaluada como variable primaria de eficacia, una variable intermedia.

En relación al comparador utilizado, BR se utiliza en la práctica, sin embargo, uno de los tratamientos más utilizados actualmente en recaída o refractariedad de la enfermedad en pacientes no candidatos a trasplante de células madres hematopoyéticas es R-GEMOX, por lo que sería adecuado también disponer de datos comparados frente a éste.

Los efectos adversos más frecuentes con polatuzumab+BR fueron alteraciones hematológicas como anemia, neutropenia y trombocitopenia, y alteraciones gastrointestinales como diarrea y náuseas. Además, se observó linfopenia en el 11,1% con polatuzumab+BR, y pancitopenia en el 6,7% vs. ningún caso en el grupo control. Se observó una mayor tasa de citopenias de grado 3-4 con polatuzumab+BR frente a BR, pero no hubo diferencia de riesgo de infección o necesidad de transfusión entre ellos, siendo la incidencia de eventos adversos infecciosos alta en ambos grupos, y la mayoría de grado ≥ 3 .

La polineuropatía (PNP) es una toxicidad reconocida asociada a los anticuerpos basados en MMAE y se monitorizó de cerca durante este estudio. Aunque muchos pacientes tuvieron una exposición previa a vincristina o platino, la mayoría de las PNP observadas fueron

de bajo grado y reversibles, requiriendo reducción o retraso de la dosis en relativamente pocos pacientes.

Actualmente las opciones de tratamiento más utilizadas en segunda línea son R-GEMOX y BR, aunque con datos de eficacia limitada: en pacientes con LBDCG R/R, R-GEMOX en su estudio principal demostró una tasa de respuesta global del 61% (IC95% 45-74), con una mediana de SLP de 5 meses y una mediana de SG de 11 meses (20). En cuanto a la combinación de BR en pacientes con LBDCG R/R en el ensayo clínico fase II principal se describe SLP de 6 meses (21). No existe un ensayo que compare R-GEMOX vs BR, y el mejor pronóstico de los pacientes incluidos en estos estudios, así como las diferencias en la evaluación de la respuesta, dificultan cualquier comparación.

Pixantrona está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas no hodgkinianos (LNH) de linfocitos B agresivos, multirrecidivantes o resistentes al tratamiento, aunque también con datos de eficacia limitada: pixantrona, en su ensayo pivotal demostró una tasa de respuesta del 20% (IC95% 11,4-31,3), una mediana de SLP de 5,3 meses y una mediana de SG de 10,2 meses (22). La eficacia de pixantrona se valoró frente a un agente en monoterapia a elección del investigador (vinorelbina, oxaliplatino, ifosfamida, etoposido, mitoxantrona, o gemcitabina), no siendo, la monoterapia una opción habitualmente utilizada en nuestro ámbito.

Tras dos o más líneas de tratamiento sistémico, el uso de las terapias CAR-T, tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel o axi-cel son opciones terapéuticas preferentes en pacientes candidatos con buen estado funcional, que han conseguido aprobación por parte de la EMA ante tasas de respuesta elevadas (52-83%, RC 40-58) descritas en ensayos clínicos fase II (14,15) y medianas de seguimiento ya superiores a 2 años (23): Tisagenlecleucel consiguió una TRO del 34% y la mediana de SG fue de 8 meses en los pacientes incluidos en el estudio (infundidos y no infundidos). Los resultados obtenidos sólo en los pacientes infundidos alcanzan TRO del 52% y mediana de SG de 13 meses. Con axicabtagén ciloleucel se han alcanzado TRO del 64%, mediana de SLP de 7,3 meses y mediana de SG de 15,4 meses.

El uso generalizado de la terapia CAR-T está limitado por la falta de terapias puente efectivas, la toxicidad del tratamiento y la necesidad de centros especializados para su realización. Por lo tanto, sigue haciendo falta rescates terapéuticos eficaces para pacientes con LBDCG R/R no candidatos a trasplante, incluidos aquellos con recaída tras TAPH, o pacientes no candidatos a terapia CAR-T.

Es necesario valorar adecuadamente la secuenciación óptima de los tratamientos disponibles, y aunque no hay evidencia que permita confirmarlo, el uso en segunda línea de fármacos que producen linfodepleción prolongada, como bendamustina, podría comprometer la posibilidad de tratamiento con terapias CAR-T como tisagenlecleucel o axicabtagén ciloleucel en líneas posteriores (24), por lo que la combinación polatuzumab+BR sería una opción en pacientes no candidatos en líneas posteriores a estas terapias. Por este mismo motivo, no se debería utilizar como terapia puente para CAR-T antes de la linfoaféresis.

Actualmente están en marcha ensayos clínicos de polatuzumab combinado con R-GEMOX en R/R (estudio POLARGO, NCT04182204) y combinado con R-CHP en primera línea (estudio POLARIX).

CONCLUSIÓN

La combinación de polatuzumab con bendamustina y rituximab (BR) es significativamente más eficaz que BR en el tratamiento de pacientes con LBDCG R/R no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas. Se ha observado un aumento en la RC (40% vs. 17,5%), un aumento clínicamente significativo en SLP (9,5 meses vs. 3,7 meses; HR 0,36) y un beneficio para SG (12,4 meses vs. 4,7 meses; HR 0,42).

Solo el 25% de los pacientes tratados con polatuzumab+BR había recibido TAPH previo; por lo tanto, las conclusiones definitivas sobre la eficacia de esta combinación post-TAPH no pueden determinarse actualmente.

Los efectos adversos más frecuentes de polatuzumab+BR son las alteraciones hematológicas y gastrointestinales. La incidencia de infecciones grado ≥ 3 es alta, similar a la de BR. La neuropatía periférica, principalmente neuropatía periférica sensorial y polineuropatía es un efecto adverso frecuente, aunque generalmente de bajo grado.

Los resultados obtenidos con polatuzumab+BR muestran un beneficio clínicamente relevante respecto a BR. Sin embargo, no se pueden obviar las limitaciones de la evidencia con este fármaco en el momento actual: ensayo fase Ib/II abierto, variable principal intermedia, bajo número de pacientes y mayor número de pacientes con IPI de alto riesgo en el grupo BR. Habrá que esperar a la finalización de los ensayos clínicos en marcha para confirmar este beneficio clínico, por lo que se ha autorizado con una aprobación condicional.

No hay datos de eficacia que permitan estimar si hay o no diferencias en la magnitud del beneficio clínico con otras opciones terapéuticas como R-GEMOX, sin embargo, son tratamientos con eficacia limitada, por lo que la combinación de polatuzumab+BR es una opción adecuada en el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG en recaída o refractario tras progresión a una o más líneas previas, que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas, y no sean candidatos en líneas posteriores a terapias CAR-T.

CONSIDERACIONES FINALES REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiación para POLIVY® (polatuzumab vedotina) en combinación con bendamustina y rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG) en recaída o refractario que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas, mediante un acuerdo de pago por resultados en base a los criterios establecidos en el Protocolo Farmacoclínico del uso de polatuzumab vedotina en el SNS.

Dicho protocolo se elaborará por la DGCCSSNSYF y se publicará en la página web del Ministerio de Sanidad, a través del siguiente enlace:
<https://www.mschs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/home.htm>

La elección entre POLIVY® (polatuzumab vedotina) en combinación con bendamustina y rituximab y las alternativas existentes, deberá basarse en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Armitage JO, Weisenburger DD: New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 16:2780-2795, 1998
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Volume 2 (rev ed 4). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2017
3. Vitolo U, Trnený M, Belada D, et al: Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 35:3529-3537, 2017
4. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 346:235-242, 2002
5. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, et al: Prognostic significance of diffuse large B-cell lymphoma cell of origin determined by digital gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue biopsies. J Clin Oncol 33:2848-2856, 2015
6. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al: Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol 30:3452-3459, 2012
7. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al: Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 28:4184-4190, 2010
8. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al: Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 130: 1800-1808, 2017
9. National Comprehensive Cancer Network: NCCN guidelines for diffuse large B-cell lymphoma. Version 1.2020. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
10. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas RO, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. Haematologica. 2013; 98(11):1726-31.
11. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Oncol. 2012; 13:696-706.
12. European Medicines Agency. Kymriah. Product Information [Internet]. London: European Medicines Agency; 2018 [citado 10 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.
13. European Medicines Agency. Yescarta. Product Information [Internet]. London: European Medicines Agency; 2018 [citado 10 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.
14. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al: Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 377:2531-2544, 2017
15. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al: Primary analysis of JULIET: A global, pivotal, phase 2 trial of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 130:577, 2017

16. Ficha técnica de polatuzumab vedotina (Polivy®) disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_es.pdf
17. Informe público de evaluación de Polatuzumab vedotin. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/polivy>
18. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 10;38(2):155-165.
19. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al: Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol* 32:3059-3068, 2014
20. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas RO, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013 Nov; 98(11): 1726-1731.
21. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et al: Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 31:2103-2109, 2013
22. Informe público de evaluación de Pixantrona. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pixuvri-epar-public-assessment-report_en.pdf
23. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):31-42. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
24. Jain T, Bar M, Kansagra AJ, Chong EA, Hashmi SK, Neelapu SS, et al. Use of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Clinical Practice for Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphoma: An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2019; 25(12):2305-21.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Medicamentos de Sacyl

Maria Stefania Infante

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Asociación Española de afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la RevalMed.