

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO**  
**PT 137-2023/V1/02062023**

**Informe de posicionamiento terapéutico de tafasitamab (Minjuvi®) en combinación con lenalidomida, seguido de tafasitamab en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes en recaída o refractario no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos**

**Fecha de publicación: 02/06/2023**

**INTRODUCCIÓN**

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el subtipo más frecuente, constituyendo el 30-58% de todos los linfomas no-Hodgkin (LNH) (1). Según GLOBOCAN, la incidencia de LNH en España está en torno a los 8200 casos anuales, lo que correspondería a 3500-4000 casos de LBDCG aproximadamente (2). La incidencia aumenta con la edad y en personas que padecen enfermedades autoinmunes o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o el virus de la hepatitis C (3).

El LBDCG es una enfermedad agresiva, asociada a una corta esperanza de vida si se deja a su evolución natural, pero que con los tratamientos actuales puede curarse en un 50% de los casos (4). El LBDCG puede originarse como transformación de un linfoma indolente (p.e. linfoma folicular), lo que se conoce como linfoma transformado. El pronóstico de la enfermedad se puede calcular mediante el índice pronóstico internacional (IPI) basado en la edad, estadio según la clasificación de Ann Arbor, concentración de LDH sérica, estado funcional del paciente según la clasificación ECOG y presencia o no de enfermedad extraganglionar (5).

La mayoría de los pacientes se diagnostican en estadio avanzado y a una edad avanzada (mediana de 70 años) (6). El tratamiento estándar consiste en 6-8 ciclos de quimioterapia tipo R-CHOP (1). Aproximadamente 20% de los pacientes son primariamente refractarios al tratamiento, y un 30% más experimenta enfermedad progresiva que acaba siendo la causa de muerte (7). En los pacientes refractarios o en recaída (R/R), el tratamiento habitual consiste en quimioterapia intensiva de rescate (p.e. esquemas con platino) seguida de consolidación mediante trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) (8). Este es un tratamiento potencialmente curativo, pero un porcentaje importante de pacientes no es candidato a quimioterapia intensiva y TAPH, ya sea por su edad o la presencia de otras enfermedades asociadas, y su pronóstico es infausto (9).

No existe consenso respecto al tratamiento más adecuado para los pacientes que recaen o son refractarios y no son

candidatos a TAPH. El tratamiento convencional consiste en esquemas que incluyen platino y/o gemcitabina, bendamustina + rituximab (BR), o ensayos clínicos con fármacos experimentales (1). Más recientemente se han autorizado los siguientes medicamentos para esta indicación: las células T con receptor antigénico quimérico (T-CAR) tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel, en pacientes que han recibido dos o más líneas de tratamiento sistémico, cuya fabricación es compleja y se asocia a eventos adversos graves como neurotoxicidad y síndrome de liberación de citocinas (10,11), polatuzumab vedotina, en combinación con BR, para el tratamiento de pacientes R/R no candidatos a TAPH (segunda línea o posterior) (12) y pixantrona en monoterapia, en pacientes con LNH B agresivo R/R tras múltiples líneas de tratamiento (13). La lenalidomida en monoterapia o en combinación con rituximab ha demostrado tener actividad en pacientes con LBDCG R/R, aunque no es un fármaco aprobado para esta indicación (14,15)

Teniendo en cuenta la indicación solicitada (tratamiento de segunda línea o posterior en pacientes con LDCGB no candidatos a TAPH) y los fármacos aprobados en la Unión Europea en el momento actual, el comparador más idóneo sería la combinación BR + polatuzumab vedotina, cuya indicación es prácticamente superponible a la solicitada, si bien es cierto que la aprobación de polatuzumab no es completa sino condicional. La pixantrona también está indicada en una población que se solapa parcialmente con la obtenida por tafasitamab + lenalidomida, mientras que los productos T-CAR también podrían considerarse comparadores, aunque en mucha menor medida, pues la mayoría de los pacientes no candidatos a TAPH tampoco son candidatos a estos fármacos dada su importante toxicidad (Tabla 1 del Anexo).

**TAFASITAMAB (MINJUVI®)**

Tafasitamab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al antígeno de superficie CD19, que está presente en toda la diferenciación linfocitoide B justo hasta el

estadio final de célula plasmática. Además, CD19 está presente en la gran mayoría de las neoplasias linfoides B, incluido el LBDCG (16,17).

La indicación aprobada es en combinación con lenalidomida seguido de tafasitamab en monoterapia para el tratamiento de los pacientes adultos con LBDCG R/R que no son candidatos al TAPH.<sup>2</sup>

Tafasitamab se presenta en viales de 200 mg de sustancia activa en forma de polvo liofilizado. Tras reconstituirlo con agua para inyección, cada mL de solución contiene 40 mg de tafasitamab. La solución reconstituida se diluye posteriormente en suero salino al 0,9%, de manera que la concentración final es de 2-8 mg/mL (18).

El tratamiento se administra en ciclos de 28 días en combinación con lenalidomida hasta un máximo de 12 ciclos, seguido de tafasitamab en monoterapia hasta progresión o toxicidad inaceptable. La dosis es 12 mg/kg en perfusión endovenosa los días 1, 8, 15 y 22 de los primeros 3 ciclos (con una dosis extra en el día 4 del primer ciclo). En los ciclos restantes, tafasitamab se administra a la misma dosis (12 mg/kg) en los días 1 y 15 hasta progresión de la enfermedad o intolerancia (18).

La dosis de lenalidomida es 25 mg por vía oral en los días 1-21 de cada ciclo de 28 días (12 ciclos como máximo), con posibles modificaciones según la ficha técnica del fármaco (19).

### Farmacología

Tafasitamab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD19 producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Los estudios farmacodinámicos demostraron que tafasitamab reconoce el antígeno CD19 humano y de mono, pero no el de otros animales de laboratorio, tales como ratón, rata, conejo o perro (20). Por otro lado, la modificación de la Fc del anticuerpo le confiere una mayor afinidad por sus receptores naturales en comparación con el anticuerpo nativo (17,20).

El mecanismo de acción se evaluó *in vitro* en líneas celulares de neoplasias B con diversos niveles de expresión de CD19: LBDCG, linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica crónica (LLC), tricoleucemia, leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloide crónica en crisis blástica linfocítica (17). Como células efectoras se emplearon linfocitos T gamma-delta y NK, además de macrófagos. Tafasitamab provocó una elevada ADCC y ADCP frente a todas las líneas celulares positivas para CD19 y células primarias de LLA, LLC y linfoma de células del manto. También se observó una elevada citotoxicidad directa de la línea celular de LBDCG SU-DHL-6. La eficacia *in vivo* se evaluó en modelos de xenotransplante subcutáneo de la línea celular Raji o Ramos en ratones inmunocomprometidos (17,20,21).

También se investigó el efecto de la combinación de tafasitamab con el fármaco inmunomodulador lenalidomida. Tanto en los estudios *in vitro* con líneas celulares como en los modelos murinos de xenotransplante, el tratamiento

combinado incrementó la ADCC y la actividad antitumoral en comparación con la administración aislada de ambos fármacos (22).

### Eficacia

El ensayo clínico pivotal es MOR208C203 (L-MIND), un estudio fase 2 de un único brazo, abierto, que evaluaba la eficacia del fármaco, en combinación con lenalidomida, en pacientes con LBDCG R/R no candidatos a TAPH (23,24). El estudio no solo incluyó pacientes con LBDCG *de novo* sino también casos de transformación a partir de un linfoma de bajo grado (como linfoma folicular, linfoma de la zona marginal, LLC). En cuanto a la enfermedad en recaída/refractaria (R/R), la enfermedad primariamente refractaria se definió como progresión durante el tratamiento de primera línea según los criterios de respuesta de Grupo de Trabajo Internacional (IWG) y/o respuesta inferior a una RP al tratamiento de primera línea o recurrencia/progresión en los 6 meses siguientes. Entre los criterios de inclusión/exclusión, merece la pena destacar la inclusión de pacientes que rechazaron el TAPH aunque fueran candidatos al mismo, y la exclusión de los pacientes con LBDCG primariamente refractarios, linfoma primario mediastínico, linfoma de Burkitt o linfoma doble/triple hit (con reordenamiento de MYC, BCL2 o BCL6) (23).

El objetivo primario del estudio era la tasa de respuestas objetivas (TRO, completas + parciales) según un comité de revisión independiente. Los objetivos secundarios eran la tasa de control de la enfermedad (TRO + enfermedad estable), duración de la respuesta (DR), supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG), tiempo hasta progresión y tiempo hasta el siguiente tratamiento.

En total, 81 pacientes ingresaron en el estudio, aunque solo 80 de ellos recibieron el tratamiento experimental (tafasitamab + lenalidomida). La mediana de edad de los pacientes fue 72 años (valores extremos: 41 y 86) y el 46,3% eran mujeres. Exactamente la mitad de los pacientes habían recibido una única línea de tratamiento, mientras que el resto habían recibido dos o más.

En la Tabla 2 del Anexo se presentan los resultados de eficacia del corte de datos del 30 de octubre de 2020. La mejor TRO (en cualquier momento del estudio) según el comité de evaluación independiente fue del 56,8% (intervalo de confianza [IC] al 95%: 45,3-67,8%), mientras que la tasa de respuestas completas (TRC) fue del 39,5% (IC 95%: 28,8-51,0%). Según los investigadores, la TRO fue del 54,3% (IC 95%: 41,9-66,3%).

La mediana de la DR fue de 34,6 meses (IC 95%: 26,1-no alcanzada) tanto para el comité de revisión independiente como para los investigadores. La SLP mediana fue de 12,1 meses (IC 95%: 5,7-no alcanzada), mientras que la SG mediana fue de 31,6 meses (IC 95%: 18,3-no alcanzada).

En cuanto al resto de objetivos, según el comité de revisión independiente el tiempo mediano hasta la progresión fue de 23,5 meses (IC 95%: 7,6-no alcanzado), el tiempo mediano hasta el siguiente tratamiento fue de 12,5 meses (IC 95%:

7,6-24,7) y la supervivencia libre de evento mediana fue de 8,7 meses (IC 95%: 5,3-23,5).

En septiembre de 2021 se publicó una actualización del estudio con más de 35 meses de seguimiento (corte de datos: 30 de octubre 2020). En esta actualización, la TRO fue 56,8%, incluyendo una TRC del 39,5%, una DR mediana de 43,9 meses (IC 95%: 26,1-no alcanzada), una SLP mediana de 11,6 meses (IC 95%: 5,7-45,7) y una SG mediana de 31,6 meses (IC 95%: 18,3-no alcanzada) con una mediana de seguimiento de 42,7 meses (IC 95%: 38,0-47,2) (24).

Estudios de soporte: MOR208C201 (ensayo fase 2<sup>a</sup> de tafasitamab en monoterapia en pacientes con diversos tipos de LNH R/R). En este ensayo los pacientes recibieron tafasitamab 12 mg/kg semanal durante 8-12 semanas, seguido de administraciones cada 2-4 semanas a criterio del investigador. Entre los 35 pacientes con LBDCG incluidos en este estudio se documentó una TRO del 17,1% (25).

### Seguridad

De todos los estudios presentados, el único que evaluó la combinación de tafasitamab + lenalidomida fue el estudio L-MIND (n=81) (23). El resto de estudios evaluaron el tratamiento con tafasitamab en monoterapia en un total de 141 pacientes (ensayos MOR208C201, MOR208C202 y XmAb5574-01) (25,27,28). Considerando el total de pacientes (n = 222), con o sin lenalidomida, el esquema de administración de tafasitamab fue similar y la mediana de duración del tratamiento fue de 232 días (extremos: 1-1170) en el estudio L-MIND y 51 días en los estudios en monoterapia (extremos: 1-1198). La mayoría de los pacientes del estudio L-MIND recibieron más de 5 ciclos, y el 28,4% de los mismo recibieron más de 12 meses de tafasitamab monoterapia tras la suspensión de la lenalidomida marcada por el protocolo. Los eventos adversos (EAs) más frecuentes en el ensayo L-MIND se clasificaron en infecciones e infestaciones (72,8%), trastornos de la sangre y el sistema linfático (65,4%), trastornos gastrointestinales (64,2%) y trastornos generales o del sitio de la administración (58,0%). Las reacciones adversas más frecuentes son: infecciones (73 %), neutropenia (51 %), astenia (38 %), anemia (36 %), diarrea (36 %) y trombocitopenia (31 %), tos (26 %), edema periférico (24 %), pirexia (24 %) y disminución del apetito (22 %). (18)

Se establecieron EAs de interés especial (EAIEs) en base a los estudios preclínicos y estudios previos, que fueron los siguientes: anafilaxia, hepatopatía inducida por fármacos, prolongación del intervalo QT, rebrote tumoral (“tumour flare”), síndrome de lisis tumoral, segundas neoplasias primarias, reacciones infusionales, reacciones alérgicas, síndrome de liberación de citocinas, sobredosificación, diarrea, insuficiencia renal aguda, infecciones, neutropenia y eventos tromboembólicos.

- No se documentaron casos de reacción anafiláctica o anafilactoide, pero sí 4 casos de reacción alérgica grado  $\geq 3$ : en dos casos se

suspendió la lenalidomida y en los otros dos se suspendieron ambos fármacos.

- No hubo casos de hepatopatía inducida por fármacos, pero sí 5 casos de elevación de enzimas hepáticas consideradas no relacionadas con el tratamiento.
- Se informó de un caso de alargamiento del intervalo QT en el ensayo L-MIND y dos más en el ensayo MOR208C201, pero la revisión de los casos detectó otros factores de confusión que podrían haber contribuido a la alteración electrocardiográfica. Además, hubo 4 casos de síncope y uno de pérdida de conciencia, pero ninguno se asoció a un alargamiento del intervalo QT.
- Rebotes del tumor (“tumour flare”) se observaron en 3 pacientes, uno de ellos grado 3, pero no casos de síndrome de lisis tumoral.
- Las reacciones infusionales se documentaron en 6,2% de los pacientes del estudio L-MIND, así como en 59,1% de los pacientes del estudio MOR208C202 (en pacientes con leucemia linfoblástica aguda), 66,7% de los pacientes del estudio XmAb5574-01 (en pacientes con leucemia linfocítica crónica) y en el 13% de los pacientes del estudio MOR208C201 (en pacientes con varios tipos de LNH).
- No hubo casos de síndrome de liberación de citocinas ni de sobredosificación.
- Hasta el momento se han detectado tres casos de segundas neoplasias primarias, uno de ellos una mielodisplasia.
- La diarrea se documentó en 35,8% de los pacientes incluidos en el estudio L-MIND (solo 2 casos grado 3, sin casos grado 4) y en 14,2% de los pacientes tratados con tafasitamab en monoterapia.
- Se observó dermatotoxicidad no alérgica en 37% de los pacientes del estudio L-MIND y 9,9% de los pacientes tratados con tafasitamab en monoterapia.
- Los eventos tromboembólicos se observaron en 13,6% de los pacientes del estudio L-MIND y solo un paciente (1%) tratado con tafasitamab en monoterapia. El tromboembolismo es una reacción adversa bien conocida de la lenalidomida y no se sabe si tafasitamab proporciona toxicidad adicional.

Se observaron EAs graves en el 51,9% de los pacientes incluidos en el ensayo L-MIND, y un 57% de ellos se clasificaron como infecciones e infestaciones. Las infecciones más frecuentes fueron neumonía (8,6%), neutropenia febril (6,2%), bronquitis (2,5%), infección del tracto respiratorio bajo (2,5%) y sepsis (1,2%). Entre los

EAs graves también destacan 3 casos (3,7%) de tromboembolismo pulmonar.

Hasta el 30 de noviembre de 2019 se había informado de 8 fallecimientos potencialmente debidos a EAs en la población global de seguridad (n = 222). Cuatro de ellos pertenecen al ensayo L-MIND (leucoencefalopatía multifocal progresiva, ictus, insuficiencia respiratoria y muerte súbita) y el resto a pacientes tratados con tafasitamab en monoterapia (colangitis esclerosante, neumonía y dos casos de sepsis).

### Valoración del beneficio clínico

Uno de los elementos más importantes para la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con LBDCG R/R es conocer si es factible la consolidación mediante TAPH, que puede ofrecer una segunda oportunidad de curación en un 30-40% de los casos. Lamentablemente, la mayoría de los pacientes con LBDCG R/R no son candidatos a TAPH por su edad avanzada o por la presencia de enfermedades asociadas, y para estos pacientes las opciones terapéuticas son limitadas y el objetivo ya no es la curación sino el alargamiento de la supervivencia. Polatuzumab en combinación con bendamustina y rituximab (12), y las células T-CAR axicabtagén ciloleucel (10) y tisagenlecleucel (11) tienen aprobados esta indicación, aunque estas últimas pueden no ser adecuadas en pacientes no candidatos a TAPH (a menos que la razón por la que no son candidatos es que lo hayan recibido en el pasado).

Los resultados de eficacia de la combinación tafasitamab + lenalidomida, obtenidos a partir de un solo brazo, se constatan por la TRO del 56,8% y una TRC del 39,5%, asociadas a una DR mediana de 43,9 meses, una SLP mediana de 11,6 meses y una SG mediana de 31,6 meses. La incertidumbre principal viene dada por la ausencia de brazo comparador en el estudio de registro y el pequeño número de pacientes.

Entre los efectos desfavorables, destacar que la combinación se asocia a una alta incidencia de EAs de todos los grados, sobre todo infecciones/infestaciones (72,8%), trastornos sanguíneos o del sistema linfático (65,4%), gastrointestinales (64,2%), y generales y relacionados con el lugar de administración (58,0%). Dada la enfermedad hematológica subyacente, en fase de recaída/refractoriedad, este tipo de EAs es esperable, aunque es difícil aislar el efecto de los fármacos experimentales por ser un estudio de un solo brazo. Otras incertidumbres son una mediana de exposición al fármaco corta y el pequeño número de pacientes, que impide identificar EAs infrecuentes.

Utilizando como orientación el formulario 3 de la escala de beneficio clínico de ESMO (ESMO-MCBS v.1.1), en entorno no curativo y con TRO como objetivo principal y resultado entre 20 y 60%, además de una DR superior a los 9 meses y una SLP superior a los 6 meses, se obtiene una puntuación de 3. Esto corresponde a un beneficio intermedio, si bien se trata de una escala validada únicamente en tumores sólidos.

### DISCUSIÓN

El estudio de registro de tafasitamab + lenalidomida para esta indicación (MOR208C203, L-MIND) es un ensayo clínico fase 2 de un único brazo, abierto y multicéntrico. La indicación es en pacientes con LBDCG R/R no candidatos a TAPH, donde las opciones terapéuticas son limitadas, no existe un verdadero consenso entre las diferentes sociedades, y el pronóstico es infausto (1,4). El estudio L-MIND constaba de dos fases, una de inducción con tafasitamab + lenalidomida y otra de mantenimiento con tafasitamab en monoterapia, esta última con datos inmaduros. Aún así, el estudio se analizó de manera global y el tamaño de la muestra se calculó en función del tratamiento completo, lo que se consideró aceptable.

El objetivo primario del estudio fue la TRO en cualquier momento del estudio, y los objetivos secundarios fueron la tasa de control de la enfermedad, DR, SLP, SG y tiempo hasta progresión y hasta nuevo tratamiento, lo que se consideró aceptable. Los criterios de inclusión y exclusión se consideraron adecuados para la indicación propuesta. El tamaño de la muestra se basó en que el tratamiento combinado alcanzaría una TRO del 35% en comparación con el 20% obtenido en cohortes históricas de pacientes tratados con lenalidomida en monoterapia. Sin embargo, la TRO del 20% asumida para los pacientes tratados con lenalidomida es inferior a la obtenida en el estudio más extenso (28%) (15). Por lo tanto, esta asunción no se considera suficientemente precisa.

Tanto la mediana de edad de los pacientes incluidos (72 años) como la mediana de tratamientos previos (2) se consideran representativas de la indicación solicitada.

El estudio de un único brazo no permite aislar el efecto terapéutico del tafasitamab, y la comparación indirecta con los pacientes incluidos en el estudio retrospectivo con lenalidomida en monoterapia (RE-MIND) se considera exploratoria dada la heterogeneidad de las poblaciones, las incertezas del emparejamiento y las potenciales diferencias en el manejo de los pacientes. A pesar de que estos ensayos no se pueden comparar directamente, la evolución clínica observada en los pacientes incluidos en el estudio L-MIND es más favorable y se ha considerado suficiente para conceder la aprobación (26). Además, el estudio L-MIND confirmó dos elementos clínicamente significativos: el efecto sinérgico entre tafasitamab y lenalidomida, y la posibilidad de poder administrar de manera prolongada tafasitamab de mantenimiento.

La incidencia de EAs fue significativamente superior en los pacientes que recibieron tafasitamab + lenalidomida en comparación con los pacientes que recibieron tafasitamab en monoterapia, lo que era esperable en vista del perfil de seguridad de la lenalidomida. Esta diferencia se acentuó en el caso de las infecciones o infestaciones, lo que probablemente refleja la administración concomitante de lenalidomida o el efecto de una exposición más larga a tafasitamab.

En cuanto a los EAIEs, los más frecuentes fueron las reacciones infusionales, si bien la mayoría de los casos

fueron leves y manejables. Aún así, se recomienda la estrecha monitorización de los pacientes durante la infusión del fármaco, especialmente en la primera administración, y el uso de premedicación. También se documentaron infecciones graves e incluso mortales, por lo que no se debería administrar el fármaco en caso de infección no controlada. En el caso de pacientes afectados de infecciones crónicas o recurrentes se recomienda la administración bajo estrecha vigilancia.

Los EAs graves observados exclusivamente en los pacientes que recibieron el tratamiento combinado fueron tromboembolismo pulmonar, fibrilación auricular, bronquitis e insuficiencia cardíaca congestiva, lo que refleja el perfil de seguridad de la lenalidomida. Por el contrario, los EAs graves observados exclusivamente en los pacientes que recibieron tafasitamab en monoterapia fueron neumonía, sepsis, neutropenia febril, reacción infusional, síndrome de lisis tumoral y otras infecciones. Por lo tanto, parece que las infecciones, la neutropenia y las reacciones infusionales están relacionadas hasta cierto punto con el tafasitamab. Aún así, la interpretación es difícil por el uso concomitante de lenalidomida, el escaso número de pacientes y la naturaleza no aleatorizada del ensayo clínico.

La aparición de neutropenia, trombocitopenia y anemia obliga a la monitorización periódica de los recuentos hematológicos y al uso de G-CSF y/o reducción de dosis en casos graves. También debe considerarse el riesgo de síndrome de lisis tumoral y aplicar las medidas preventivas habituales.

En cuanto al posicionamiento del fármaco, otras alternativas con indicación autorizada son: polatuzumab vedotina en combinación con bendamustina y rituximab; T-CAR axicabtagén ciloleucel y tisagenlecleucel, pero ambos fármacos tienen un perfil de toxicidad que dificulta su administración en pacientes no candidatos a TAPH, (a menos que la razón por la que no son candidatos es que lo hayan recibido en el pasado); y pixantrona, aprobado en pacientes con LNH B agresivo que han recaído en múltiples ocasiones, sin mención alguna a la elegibilidad para TAPH, pero se podría considerar otra alternativa válida, aunque de resultados limitados. Las características de los 3 fármacos se pueden observar en la Tabla 2 del Anexo.

A destacar que la alternativa de polatuzumab+BR consiguió la indicación y financiación en base a los resultados obtenidos de un ensayo fase II con comparador activo directo, BR, de lo que carece el ensayo de tafasitamab. 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% 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<0,001). 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). Pese a que el diseño del estudio también tiene limitaciones, los

resultados obtenidos con polatuzumab+BR frente a BR suponen un beneficio clínico considerable, ya que se trata de pacientes con mal pronóstico que tienen opciones terapéuticas limitadas.

Actualmente no se dispone de comparaciones directas publicadas entre las alternativas existentes. Recientemente ha sido publicada una comparación indirecta ajustada (MAIC) frente a diferentes alternativas, incluyendo polatuzumab +BR, y un estudio retrospectivo (29,30), si bien no se han tenido en cuenta en el IPT por no considerarse relevantes para el posicionamiento.

## CONCLUSIÓN

Tras todo lo expuesto, y con todas las reservas derivadas de un estudio fase 2 no aleatorizado sin comparador, se considera que tafasitamab en combinación con lenalidomida ha mostrado una tasa de respuesta relevante en la indicación solicitada, que es la siguiente: “Tafasitamab está indicado en combinación con lenalidomida seguido de tafasitamab en monoterapia para el tratamiento de los pacientes adultos con LBDCG R/R que no son candidatos al TAPH.”

Tafasitamab consigue en los datos actualizados disponibles una TRO del 56,8%, una mediana de SLP de 11,6 meses (IC95%=5,7-45,7) y una mediana de SG de 31,6 meses (IC95%=18,3-no alcanzada).

Los eventos adversos (EAs) más frecuentes se clasificaron en infecciones e infestaciones (72,8%), trastornos de la sangre y el sistema linfático (65,4%), trastornos gastrointestinales (64,2%) y trastornos generales o del sitio de la administración (58,0%).

Los resultados y la magnitud del beneficio clínico están limitados por el diseño no comparativo del estudio del que provienen. Esto no permite estimar objetivamente qué opción de las disponibles es la más adecuada para los pacientes.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento MINJUVT® en combinación con lenalidomida, seguido de MINJUVT® en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) recidivante o resistente al tratamiento que no son aptos para trasplante autólogo de células madre (TACM).*

*La elección entre MINJUVT® (tafasitamab) en combinación con lenalidomida y las alternativas existentes, se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Tilly et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:116-25.
2. GLOBOCAN 2020. International Agency for Research on Cancer 2021. Available at [www.gco.iarc.fr](http://www.gco.iarc.fr)
3. Morton et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;48:130-44.
4. Sehn & Salles. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2021;384:842-58.
5. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987-94.
6. Smith et al. Impact of age and socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma: a UK population-based study of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:1103-12.
7. Coiffier et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346:235-42.
8. Philip et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995;333:1540-5.
9. Thieblemont & Coiffier. Lymphoma in older patients. *J Clin Oncol.* 2007;25:1916-23.
10. Neelapu et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377:2531-44.
11. Schuster et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380:45-56.
12. Sehn et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38:155-165.
13. Pettengell 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, randomized trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:696-706.
14. Wiernik et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:4952-7.
15. Witzig et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2011;22:1622-7.
16. Olejniczak et al. A quantitative exploration of surface antigen expression in common B-cell malignancies using flow cytometry. *Immunol Invest.* 2006;35:93-114.
17. Horton et al. Potent in vitro and in vivo activity of an Fc-engineered anti-CD19 monoclonal antibody against lymphoma and leukemia. *Cancer Res.* 2008;68:8049-57.
18. Ficha técnica de Minjuvi. Disponible en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_es.pdf)
19. Ficha técnica de Revlimid. Disponible en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_es.pdf)
20. The impact of Fc engineering on an anti-CD19 antibody: increased Fcγ receptor affinity enhances B-cell clearing in nonhuman primates. *Blood.* 2009;113:3735-43.
21. Kellner et al. The Fc-engineered CD19 antibody MOR208 (XmAb5574) induces natural-killer cell-mediated lysis of acute lymphoblastic leukemia cells from pediatric and adult patients. *Leukemia.* 2013;27:1595-8.
22. Awan et al. CD19 targeting of chronic lymphocytic leukemia with a novel Fc-domain-engineered monoclonal antibody. *Blood.* 2010;115:1204-13.
23. Salles et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21:978-88.
24. Duell. Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2021;106:2417-26.
25. Jurczak et al. Phase IIa study of the CD19 antibody MOR208 in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2018;29:1266-72.
26. Delgado et al. The EMA review of tafasitamab in combination with lenalidomide for the treatment of adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hemasphere.* 2021;5:12.

27. Woyach et al. A phase 1 trial of the Fc-engineered CD19 antibody XmAb5574 (MOR00208) demonstrates safety and preliminary efficacy in relapsed CLL. *Blood*. 2014;124:3553-60.
28. Klisovic et al. A phase 2a, single-arm, open-label study of tafasitamab, a humanized, Fc-modified, anti-CD19 antibody, in patients with relapsed/refractory B-precursor cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2021 Aug 3 (online ahead of print).
29. Cordoba, R., Prawitz, T., Westley, T. et al. Tafasitamab Plus Lenalidomide Versus 3 Rituximab-Based Treatments for Non-Transplant Eligible Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther* (2022). <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02094-5>
30. Nowakowski GS, Yoon DH, Peters A, Mondello P, Joffe E, Fleury I, et al. Improved Efficacy of Tafasitamab plus Lenalidomide versus Systemic Therapies for Relapsed/Refractory DLBCL: REMIND2, an Observational Retrospective Matched Cohort Study. *Clin Cancer Res*. 2022 Sep 15;28(18):4003-4017.
31. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR, Kim TM, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 2022 Jan 25;6(2):533-543.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**Julio Delgado.** Servicio de Hematología. Hospital Clínic de Barcelona.

### Nodos de la red REvalMed: Nodo de Hematología Oncológica.

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 Hematología y Hemoterapia, la Alianza General de Pacientes, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, el Foro Español 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 GC de REvalMed.

**ANEXO**

**Tabla 1.** Características diferenciales de tafasitamab comparadas con otras alternativas similares

<b>Características diferenciales de tafasitamab comparadas con otras alternativas similares</b>			
<b>Nombre</b>	<b>Tafasitamab</b>	<b>Polatuzumab vedotina</b>	<b>Pixantrona</b>
Tipo de medicamento	Anticuerpo monoclonal	Anticuerpo monoclonal conjugado	Citostático convencional (aza-antracenediona)
Posología	12 mg por kg de peso corporal administrados en forma de perfusión intravenosa de acuerdo con el calendario siguiente: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclo 1: perfusión el día 1, 4, 8, 15 y 22 del ciclo.</li> <li>• Ciclos 2 y 3: perfusión el día 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo.</li> <li>• Ciclo 4 hasta la progresión de la enfermedad: perfusión el día 1 y 15 de cada ciclo.</li> </ul> Cada ciclo tiene 28 días. Además, los pacientes deben autoadministrarse las cápsulas de lenalidomida a la dosis inicial recomendada de 25 mg al día de los días 1 a 21 de cada ciclo.	1,8 mg/kg cada 3 semanas, en combinación con bendamustina y rituximab durante 6 ciclos	50 mg/m <sup>2</sup> en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días (máximo de 6 ciclos). (Dosis referida a pixantrona principio activo, no a su sal).
Indicación aprobada en FT o no	Sí	Sí	Sí, con la salvedad que la indicación no es idéntica
Efectos adversos más relevantes	Infecciones, neutropenia, reacciones infusionales leves	Neuropatía periférica, infecciones, neutropenia	Neutropenia, infecciones, función cardíaca deprimida (asintomática)
Utilización de recursos	Administración endovenosa ambulatoria	Administración endovenosa ambulatoria	Administración endovenosa ambulatoria
Conveniencia	Infusiones endovenosas hasta intolerancia o progresión. Se combina con un fármaco oral	Tratamiento de duración fija (6 ciclos) en combinación con otros fármacos endovenosos	Tratamiento de duración fija (6 ciclos)

**Tabla 2:** Extracción y expresión de resultados de los tres fármacos aprobados para pacientes con LBDCG R/R en variables binarias y de supervivencia

<b>Resultados de eficacia de tafasitamab + lenalidomida; polatuzumab vedotina + bendamustina + rituximab; y pixantrona en pacientes con LBDCG R/R (comparaciones indirectas sin ningún tipo de ajuste)</b>			
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Tafasitamab + lenalidomida N = 81 Seguimiento (mediana): 35 meses</b>	<b>Polatuzumab vedotina + bendamustina + rituximab vs. bendamustina + rituximab N = 40+40 Seguimiento (mediana): 27meses (31)</b>	<b>Pixantrona vs. comparador* N = 70+70 Seguimiento (mediana): 18 meses</b>
Características de los pacientes	Edad, mediana (extremos): 72 (41-86) Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos): 2 (1-4) TAPH previo, n (%): 9 (11,1%)	Edad, mediana (extremos): 67 (33-86) vs. 71 (30-84) Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos): 2 (1-7) vs. 2 (1-5) TAPH previo, n (%): 10 (25%) vs. 6 (15%)	Edad, mediana (extremos): 60 (18-80) vs. 58 (26-82) Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos): 3 (2-9) vs. 3 (2-9) TAPH previo, n (%): 34 (48,6%) vs. 30 (42,9%)
Tasa de respuestas objetivas (IC 95%) Proporción de pacientes que alcanzan una respuesta completa o parcial	56,8 % (45,3-67,8%)	42,5% vs 17,5% IC95%ND	37,1% (25,9-49,5%) vs. 14,3% (7,1-24,7%)
Tasa de respuestas completas (IC 95%) Proporción de pacientes que alcanzan una respuesta completa	39,5% (28,8-51%)	42,5% vs 17,5% IC95% ND	20,0% (11,4-31,3%) vs. 5,7% (1,6-14,0%)
Duración de la respuesta mediana en meses (IC 95%) Meses desde la primera constatación de respuesta objetiva hasta la primera constatación de recaída	43,9 (26,1-no alcanzada)	10,9 (5,7-40,7) vs. 10,6 (4,0-19,6)	7,0 (3,8-11,6) vs. 4,5 (0,0-6,0)
Supervivencia libre de progresión mediana en meses (IC 95%) Meses desde la inclusión en el estudio hasta la primera progresión o muerte por cualquier causa	11,6 (5,7-45,7)	9,2 (6,0-13,9) vs. 3,7 (2,1-4,5)	5,3 (2,3-6,2) vs. 2,6 (1,9-3,5)
Supervivencia global mediana en meses (IC 95%) Meses desde la inclusión en el estudio hasta la muerte por cualquier causa	31,6 (18,3-no alcanzada)	12,4 (9,0-32,0) vs. 4,7 (3,7-8,3)	10,2 (6,4-15,7) vs. 7,6 (5,4-9,3)

\*En el estudio pivotal de pixantrona el tratamiento comparador era a elección del investigador entre vinorelbina, oxaliplatino, ifosfámid, etopósido, mitoxantrone o gemcitabina además de rituximab.