

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-194/V1/07112023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de polatuzumab vedotina (Polivy®) en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona, para el tratamiento del linfoma B difuso de células grandes en primera línea

Fecha de publicación: 07 de noviembre de 2023

Introducción

Los Linfomas No Hodgkin (LNH) son un grupo de enfermedades neoplásicas hematológicas que consisten en una proliferación clonal de células de estirpe linfoide. El Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG) es una entidad heterogénea que afecta a células linfoides B activadas y/o células germinales. Los procesos de recombinación de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas son necesarios para generar diversidad antigénica, pero también pueden dar lugar a fallos genéticos (aberraciones cromosómicas y/o translocaciones en algunos genes como *MYC*, *BCL2* y/o *BCL6*, otras mutaciones somáticas, y cambios en el número de copias) (1, 2, 3). Estas mutaciones aumentan la supervivencia de las células, produciendo una replicación clonal anómala (tumoral) de las mismas, y asocian un comportamiento agresivo, con un patrón difuso de invasión de los ganglios linfáticos (de ahí el nombre de la enfermedad). En la gran mayoría de los pacientes la etiología de la enfermedad es desconocida, aunque existen factores de riesgo que pueden aumentar el riesgo de desarrollarla (como la obesidad, el tabaquismo, la exposición a ciertos químicos, la presencia de una inmunodeficiencia, inmunodepresión farmacológica previa a un trasplante, radioterapia previa, o un tratamiento previo de enfermedades autoinmunes, así como la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), o Virus de la Hepatitis C (VHC)) (4, 5).

Inicialmente, la enfermedad puede cursar de forma asintomática, o bien presentar síntomas leves como fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, dolor o compresión local debido al aumento de los ganglios linfáticos, y posteriormente da lugar a un fallo progresivo de la médula ósea. El LBDCG es una enfermedad potencialmente curable, pero sin tratamiento es mortal, con una mediana de supervivencia de unos 6 meses. Los síntomas de la enfermedad, junto con los efectos secundarios relacionados con el tratamiento, a menudo conducen a un deterioro de la calidad de vida (6).

Las características de la enfermedad permiten estratificarla según su gravedad. Diferentes puntuaciones clínicas han clasificado a estos pacientes en grupos pronósticos con impacto sobre la tasa de respuesta y la supervivencia. El Índice Pronóstico Internacional (IPI) (7), incluye cinco grupos según la edad (> 60 años), el estadio clínico Ann Harbor III-IV, los niveles de Lactato Deshidrogenasa (LDH), el número de sitios extra-nodales o extra-ganglionares afectados (médula ósea, tracto digestivo, hígado, pulmón, sistema nervioso central, piel, testículos, y amígdalas) y el estado funcional ECOG (por sus siglas en inglés, *Eastern Cooperative Oncology Group*). Según esta puntuación, los pacientes de alto riesgo (IPI 4 o 5) presentan una Supervivencia Global (SG) a los 5 años del 32 %, en comparación con el 83 % de los pacientes de bajo riesgo. Posteriormente, se han desarrollado otros índices con mejor capacidad discriminativa, entre los que cabe mencionar, el IPI de la Red Nacional de Trabajo Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés, *National Comprehensive Cancer Network*), IPI-NCCN (8) de LBDCG que clasifica a los pacientes en cuatro grupos: bajo

riesgo, riesgo bajo-intermedio, riesgo intermedio-alto y alto riesgo, cuyas tasas de SG a 5 años son, respectivamente, 96 %, 82 %, 64 % y 33 %.

El LBDCG representa aproximadamente el 30-40% de todos los pacientes recién diagnosticados con LNH y supone el 80 % de los linfomas más agresivos (9, 10, 11). Es una enfermedad mayoritariamente de pacientes adultos, con una mediana de edad de 65 años al diagnóstico, pero se puede dar también en población pediátrica y adultos jóvenes. Según los datos proporcionados por Orphanet (registro europeo de enfermedades raras), en la Unión Europea (UE), la incidencia del LBDCG es de 2,79/100.000 habitantes/año, y la prevalencia se estima en 43/100.000 personas (12). Estos datos están en consonancia con el informe de mantenimiento de designación de medicamento huérfano (polatuzumab vedotina en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (siglas de la combinación R-CHP)) (13).

Los objetivos del tratamiento del LBDCG son aumentar la supervivencia de los pacientes, conseguir altos porcentajes de remisión a largo plazo, y, al menos, no empeorar la calidad de vida de estos pacientes, permitiendo un control de los síntomas asociados a la propia enfermedad, y a los tratamientos. Con el tratamiento estándar en primera línea [combinación de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP)], la SG a 5 años es del 60 %, de modo que las alternativas terapéuticas que se utilicen en primera línea de tratamiento deberán mejorar este umbral, y en su defecto, mostrar mejoría en la duración de la respuesta.

Las estrategias de tratamiento se clasifican principalmente en función del IPI, edad y viabilidad de intensificación de las dosis. Las principales guías de práctica clínica, como la Sociedad Americana del Cáncer, la NCCN, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés, *European Society for Medical Oncology*), y las publicaciones al respecto (14, 15, 16), recomiendan las siguientes pautas de tratamiento): el tratamiento estándar en primera línea consiste, por lo general, en una combinación R-CHOP (17, 18), seguida o no de radioterapia local (Ver Tabla 1 del Anexo de Alternativas Terapéuticas). Otras opciones terapéuticas pueden ser un régimen de quimioterapia intensiva combinando rituximab con doxorubicina, vindesina, ciclofosfamida, bleomicina, prednisona (R-ACVBP) o tratamiento de dosis ajustadas con rituximab en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido, y prednisona (R-CHOEP), sin embargo, su uso se limita a casos concretos como una alternativa. En parte, los criterios de tratamiento de estas alternativas se encuentran limitados a pacientes menores de 60 años, con IPI de riesgo intermedio-alto, y no pueden ser administradas en pacientes ancianos o en pacientes con comorbilidades por la toxicidad asociada a quimioterapia intensiva (19, 20, 21, 22, 23). Existen, además, otras opciones de tratamiento en pacientes con baja funcionalidad ventricular izquierda, pacientes > 80 años con comorbilidades, o pacientes con afectación del SNC. En algunos casos, como terapia de mantenimiento, la lenamidomida, se podría usar, en pacientes > 60 años. El régimen de tratamiento objeto de evaluación en este IPT es para su uso como primera línea de tratamiento.

Aproximadamente un 30-40 % de los pacientes son refractarios o recaen (R/R) después del primer tratamiento (24, 25). En estos casos, las combinaciones de tratamiento de rescate se basan en platino y sus análogos, con o sin rituximab, con altas dosis de quimioterapia en distintas combinaciones (26, 27, 28, 29, 30, 31), seguido en algunos pacientes de una consolidación con Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (auto-TPH) (31, 32). En los pacientes no candidatos a auto-TPH, que no responden a la quimioterapia de rescate o que recaen después del autoTPH existen también otras opciones (33, 34, 35, 36), entre las que se encuentra, el tratamiento con polatuzumab vedotina en combinación con bendamustina y rituximab (polatuzumab vedotina con BR) (37, 38).

En una minoría de pacientes, existe la posibilidad de un Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos (aloTPH) como terapia de consolidación después de una terapia de segunda línea. Por último, la inmunoterapia basada en células CAR (por sus siglas en inglés, *Chimeric Antigen Receptor*)-T anti-CD19 como tisagenlecleucel,

axicabtagén ciloleucel o lisocabtagene maraleucel (este último tratamiento aún no está comercializado en España) (39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46) se puede utilizar en distintas situaciones en pacientes R/R.

Polatuzumab vedotina (Polivy®)

Polatuzumab vedotina (Polivy®) es un Anticuerpo Inmunoconjugado (AcIC), compuesto de un anticuerpo monoclonal (AcMo) dirigido contra CD79b conjugado de forma covalente con agente antimetabólico Monometil Auristatina E (MMAE). Polatuzumab vedotina está autorizado en las siguientes indicaciones (6, 47):

- en combinación con bendamustina y rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG en R/R que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas.
- en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (R-CHP) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG que no han recibido tratamiento previo. Esta es la indicación objeto de evaluación en este informe.

Polatuzumab vedotina, ciclofosfamida y doxorubicina (polatuzumab vedotina 1,8 mg/kg, rituximab 375 mg/m², ciclofosfamida 750 mg/m² y doxorubicina 50 mg/m² se administran vía Intravenosa (IV) cada 21 días, en cualquier orden en el día 1 después de la administración de prednisona (que se administra los días 1-5 de cada ciclo (100 mg/día) vía oral). En los ciclos 7 y 8 se administra rituximab (375 mg/m², vía IV) en monoterapia. Para más información sobre los productos administrados en combinación con polatuzumab vedotina se recomienda consultar sus Fichas Técnicas (FT) (48, 49, 50, 51).

La velocidad de perfusión de polatuzumab vedotina se debe ralentizar o interrumpir si el paciente desarrolla una Reacción Relacionada con la Perfusión (RRP). Su administración se debe interrumpir de forma inmediata y definitiva si el paciente experimenta una reacción potencialmente mortal. En caso de neuropatía periférica, mielosupresión y/o RRP se modificará la dosis, según lo indicado en la FT.

Polatuzumab vedotina sólo se debe administrar bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con neoplasias malignas hematológicas. Si se omite una dosis planificada se debe administrar lo antes posible, y el calendario de administración se debe ajustar para mantener un intervalo de 21 días entre las dosis.

Polatuzumab vedotina fue designado medicamento huérfano el 16 de abril de 2018 (52).

Farmacología

Polatuzumab vedotina (Polivy®) es un AcIC, compuesto por una inmunoglobulina recombinante grupo Ig1 frente a CD-79b conjugada de forma covalente a través de un conector escindible a un agente citotóxico antimetabólico, el MMAE. Polatuzumab vedotina se une a CD79b, un antígeno de superficie restringido a las células B normales y malignas (excepto en las células plasmáticas) que se expresa de manera ubicua en la mayoría de las neoplasias malignas de células B maduras como el LBDCG (> 95 %). Polatuzumab vedotina, al unirse al CD79b de las células B, se internaliza, y el conector se escinde por medio de las proteasas lisosómicas para permitir la liberación intracelular de MMAE. MMAE es un potente análogo de la dolastatina 10 que ejerce su citotoxicidad uniéndose a los microtúbulos e inhibiendo la polimerización de los mismos, inhibiendo la división celular e induciendo la apoptosis (6).

Eficacia

Diseño del estudio

La eficacia de polatuzumab vedotina en primera línea para el tratamiento del LBDCG se evaluó en un estudio de fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego (*GO39942, POLARIX*) (53), que compara la eficacia y seguridad del tratamiento de polatuzumab vedotina en combinación con R-CHP versus el tratamiento con R-CHOP en 879 pacientes con LBDCG no tratados previamente.

Los pacientes incluidos tenían entre 18 y 80 años de edad, una puntuación IPI de 2 a 5, un estado funcional ECOG de 0-2, una esperanza de vida > 12 meses, una función hematológica adecuada y una fracción de eyección de ventrículo izquierdo > 50 %, y al menos presentaban una lesión medible por tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-CT, por sus siglas en inglés, *Positron Emission Tomography-Computed Tomography*), o Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (lesión definida como > 1,5 cm en su dimensión más grande). Se incluyeron pacientes con un LBDCG con células CD20+ y diversidad histológica (según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del año 2016 de las neoplasias linfoides (54)): pacientes con LBDCG no especificado de otra manera (NOS, por sus siglas en inglés, *Not Otherwise Specified*), con células B activadas (ABC, por sus siglas en inglés, *Activated B Cells*), células B semejantes a las del centro germinal (GCB, por sus siglas en inglés, *Germinal Center B cell type*), linfoma de células B de alto grado (NOS, doble-hit – con reordenamientos en MYC y BCL2-, triple-hit – con reordenamientos en MYC, BCL2 y BCL6-) y otros subtipos de LBDCG (positivas para virus de Eipstein-Barr, o enriquecido en células T/histiocitos). Entre los criterios de exclusión, cabe destacar que los pacientes no debían presentar neuropatía periférica grado > 1, y no debían de haber recibido un trasplante de órganos previamente. Los pacientes tampoco tenían que haber sido diagnosticados con un linfoma folicular grado 3B; linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre LBDCG y linfoma de Hodgkin clásico (linfoma de zona gris); linfoma primario mediastínico (tímico) de células B grandes; linfoma de Burkitt; linfoma del SNC (afectación primaria o secundaria), LBDCG con derrame primario y LBDCG cutáneo primario. Además, los pacientes no debían de haber estado en tratamiento previo para LBDCG, ni haber recibido tratamiento con medicamentos citotóxicos o anticuerpos anti-CD20 en los cinco años previos, o con otros AcMo o tratamientos en investigación antes de comenzar el primer ciclo de quimioterapia; tampoco debían haber recibido radioterapia previa. Y no debían haber sido vacunados previamente con vacunas basadas en virus vivos durante el tratamiento o recientemente, o haber recibido tratamiento con corticoesteroides, salvo para el control de los síntomas. Además, no debían ser seropositivos en las pruebas de infección por hepatitis B, C o VIH; y no debían presentar signos de infección dos semanas antes del primer ciclo de quimioterapia.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir polatuzumab vedotina más R-CHP o R-CHOP durante seis ciclos de 21 días, seguidos de dos ciclos adicionales de rituximab solo en monoterapia en ambos brazos. Los pacientes fueron estratificados según puntuación IPI (2 vs 3-5), presencia o ausencia de enfermedad voluminosa (lesión \geq 7,5 cm) y región geográfica (Europa Occidental, Estados Unidos, Canadá y Australia, por un lado, y Asia y el resto de los países en otro grupo).

Polatuzumab vedotina se administró el día 1 de los ciclos 1 a 6 en combinación con R-CHP. Se administró R-CHP o R-CHOP a partir del día 1 de los ciclos 1 a 6, seguido de rituximab en monoterapia, el día 1 de los ciclos 7 a 8.

La dosis en cada grupo de tratamiento se administró de la siguiente manera:

- Grupo polatuzumab + R-CHP (n = 440 pacientes fueron incluidos): Polatuzumab vedotina 1,8 mg/kg, rituximab 375 mg/m², ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² vía IV y prednisona 100 mg/día, los días 1 a 5 de cada ciclo, por vía oral.

- Grupo R-CHOP (n = 439 pacientes fueron incluidos): rituximab 375 mg/m², ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² vía IV, y prednisona 100 mg/día, los días 1 a 5 de cada ciclo, por vía oral.

A efectos del análisis de eficacia, el estudio se realizó en la población por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés, *Intention To Treat*).

La variable primaria del estudio fue la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) evaluada por el investigador, según los criterios de Lugano para Linfomas Malignos (55), o la muerte por cualquier causa, lo que antes ocurriese. Entre las variables secundarias clave que se incluyeron en el análisis estadístico jerárquico, se encuentra la Supervivencia Libre de Eventos (SLE) (evaluada por el investigador), definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la aparición más temprana de progresión/recaída de la enfermedad, muerte, biopsia positiva para enfermedad residual después de completar el tratamiento, o comienzo de una nueva línea de tratamiento. Otras variables secundarias claves fueron la tasa de Respuestas Completas (RC) al final del tratamiento, evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) a través de PET-CT, y la Supervivencia Global (SG).

Además, en el estudio se incluyeron otras variables secundarias que no se ajustaron por multiplicidad, como el porcentaje de pacientes que iniciaron nuevos tratamientos anti-linfoma, la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) determinada por el investigador y por el CRI, la RC determinada por el investigador, Respuesta Parcial (RP) determinada por el investigador, la mejor tasa de respuesta documentada por el investigador, la Duración de la Respuesta (DR), y variables reportadas por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés, *Patient-Reported Outcomes*) y de calidad de vida, entre otras.

Resultados del estudio

Se incluyeron 879 pacientes, 440 en el grupo de estudio y 439 en el grupo control. Los dos grupos de tratamiento estaban equilibrados con respecto a las características demográficas basales y las características de la enfermedad. La mediana de edad fue de 65 años (rango 19 a 80 años), el 53,6 % de los pacientes eran blancos y el 53,8 % eran hombres. El 43,8 % tenía enfermedad voluminosa, el 38,0 % tenía una puntuación IPI de 2, el 62,0 % tenía una puntuación IPI de 3 a 5 y el 88,7 % tenía enfermedad en estadio 3 o 4. En lo que se refiere al estado funcional ECOG, el 39,6 % de los pacientes presentó ECOG 0, el 44,3 % ECOG 1 y el 16,0 % ECOG 2. En 211 pacientes no se obtuvieron datos (de forma centralizada) sobre la célula mutada de origen. De la población evaluable según célula de origen (n = 668), el 33,1 % de los pacientes tenían LBDCG de célula B activada, y el 52,7 % de los pacientes LBDCG de célula germinal B.

De los pacientes incluidos en cada brazo de tratamiento, 91,7 % en el régimen de polatuzumab + R-CHP, y 88,5 % en el régimen R-CHOP completaron los 6 meses de tratamiento planificado.

En lo que respecta a la variable principal, SLP evaluada por el investigador (a través de evaluaciones clínicas, de laboratorio y basadas en PET-CT), con una mediana de seguimiento 28,2 meses, se observó una mejora estadísticamente significativa en el grupo de polatuzumab R-CHP en comparación con R-CHOP. La SLP hasta la fecha de corte de datos en el grupo de tratamiento con polatuzumab se alcanzó en el 75,7 % de los pacientes tratados, y en el grupo con R-CHOP en el 69,5 % con un cociente del riesgo, HR, por sus siglas en inglés, *Hazard Ratio* estratificado de 0,73 (Intervalo de Confianza (IC) al 95 %: 0,57; 0,95; valor de p = 0,0177). El número de pacientes que progresaron o murieron fue inferior en el grupo de tratamiento con polatuzumab en comparación con el régimen R-CHOP (107 (24,3 %) frente 134 (30,5 %), respectivamente) (Ver Tabla 2 del Anexo, Resumen de Eficacia en pacientes con LBDCG no tratados previamente, y Figura 1 de la Curva de Kaplan-Meier de SLP del estudio GO39942, POLARIX). Los resultados de los estudios de sensibilidad fueron consistentes con los del estudio principal en la población ITT en lo que se refiere a la variable SLP determinada por el investigador.

En lo que respecta a las variables secundarias clave, 75,5 % de los pacientes alcanzaron la SLE evaluada por el investigador, en el brazo de tratamiento con polatuzumab frente al 68,6 % en el brazo control, HR estratificado = 0,75 (IC 95 %: 0,58; 0,96; valor de $p < 0.0244$). La RC revisada por un CRI, fue elevada en ambos grupos de tratamiento, del 78 % (IC 95 %: 73,39; 81,74) en el grupo de polatuzumab + R-CHP; y del 74 % (IC 95 %: 69,66; 78,07) en el brazo R-CHOP, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas entre ambos. La evaluación fue concordante entre lo observado por el CRI y el investigador (88,7 %). La SG informada proviene de un análisis intermedio. Este dato es inmaduro por falta de seguimiento a más largo plazo, y no fue estadísticamente significativo (HR estratificado = 0,94; IC 95 %: 0,65; 1,37; valor de $p = 0,7524$). Se reportaron 54 muertes (12 % de los pacientes) en el brazo polatuzumab + R-CHP, y 57 (13 % de los pacientes) en el brazo R-CHOP.

Los tratamientos posteriores en ambos brazos, una vez que los pacientes acabaron el tratamiento completo incluyeron: radioterapia, terapia sistémica, y células CAR-T. Se permitía la administración de nuevas terapias, independientemente de que se hubiera documentado o no progresión de la enfermedad. En el brazo polatuzumab vedotina + R-CHP, el porcentaje de nuevas terapias fue inferior (22,5 %, $n = 99$) con respecto al porcentaje obtenido en el brazo R-CHOP (30,3 %, $n = 133$). Cabe resaltar el hecho de que en el grupo con polatuzumab vedotina, 3,9 % de los pacientes recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos ($n = 17$), en comparación con el 7,1 % del grupo R-CHOP ($n = 31$). También, en el brazo de polatuzumab vedotina + R-CHP, 2 % de los pacientes recibieron de forma posterior un tratamiento con CAR-T ($n = 9$) frente al 3,6 % ($n = 16$) del brazo R-CHOP. Por último, en el brazo R-CHOP, 8 pacientes recibieron de forma posterior polatuzumab (solo o en combinación), mientras que ningún paciente en el grupo aleatorizado del EC con polatuzumab + R-CHP recibió polatuzumab como terapia posterior.

En lo que respecta a otras variables secundarias no ajustadas por multiplicidad, fueron superiores en el grupo de polatuzumab en combinación con R-CHP, en comparación con el grupo de R-CHOP, (y comparables al resultado obtenido por el CRI en ambos brazos en el caso de la RC), pero no fueron formalmente comparadas. Las tasas de RC evaluadas por el investigador, el 75,0 % (IC 95 %: 70,68; 78,98) de los pacientes del brazo polatuzumab + R-CHP, y el 72,2 % (IC del 95 %: 67,76; 76,35) de los pacientes en el brazo de R-CHOP tuvo una RC. En lo que respecta a la TRO evaluada por el investigador (es decir, RC o RP) fue del 84,5 % (IC 95 %: 80,82; 87,79) frente a 80,9 % (IC 95 %: 76,87; 84,44), en el brazo polatuzumab + R-CHP en comparación con los pacientes en el brazo R-CHOP, respectivamente. De manera similar, la TRO evaluada por un CRI fue del 85,5 % (IC del 95 %: 81,81; 88,61) en el brazo con polatuzumab vedotina + R-CHP frente al 83,8 % (IC 95 %: 80,04; 87,15) en el brazo con R-CHOP. Por último, con respecto a la mejor TRO evaluada por el investigador (es decir, la mejor respuesta de RC o RP durante el estudio) en ambos brazos fue muy elevada, con polatuzumab + R-CHP del 95,9 % (IC 95 %: 93,61; 97,56) y con R-CHOP del 94,1 % (IC 95 %: 91,44; 96,10). La mejor tasa de RC a partir de la fecha de corte de datos fue del 86,6 % (IC del 95 %: 83,05; 89,63) en el brazo polatuzumab + R-CHP y del 82,7 % (IC 95 %: 78,82; 86,11) en el brazo R-CHOP.

De los pacientes que lograron una mejor respuesta general de RC o RP, 94 pacientes (22,3 %) en el brazo polatuzumab + R-CHP y 116 pacientes (28,1 %) en el brazo R-CHOP tuvieron progresión de la enfermedad o muerte posterior. En los pacientes que lograron RC o RP, el HR estratificado para el riesgo de progresión o muerte fue de 0,74 (IC 95 %: 0,56; 0,98) a favor de polatuzumab + R-CHP.

En lo que se refiere a la DR, las curvas de Kaplan Meier de supervivencia para la DR comenzaron a separarse aproximadamente 5 meses después de la primera respuesta a favor del brazo polatuzumab + R-CHP y permanecieron separadas durante la duración del estudio. Los resultados de DR para el brazo polatuzumab + R-CHP y el brazo R-CHOP fueron 83,8 % y 78,2 % a 1 año, y 75,7 % y 71,7 % a 2 años, respectivamente, después de la primera respuesta.

Con respecto a las variables reportadas por el paciente, se evaluó el tiempo hasta el deterioro físico y el porcentaje de respondedores según la escala de calidad de vida (en dominios de funcionamiento físico y fatiga), y de mejora de los síntomas relacionados con el tratamiento, de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer

(EORTC QLQ-C30, por sus siglas en inglés, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Core Quality of Life Questionnaire*). También se evaluó la puntuación obtenida en la escala de neuropatía por tratamiento de quimioterapia (FACT-GOC-Ntx, por sus siglas en inglés, *Functional Assessment of Cancer Therapy – General, subscale specific to chemotherapy-induced peripheral neuropathy (Ntx)*). Durante el tratamiento, se observó una pequeña mejora en las puntuaciones de estreñimiento, diarrea, en el brazo polatuzumab + R-CHP en comparación con el brazo R-CHOP. Con respecto a las puntuaciones de náuseas y vómitos, no se observaron diferencias durante el tratamiento. Así, ambos regímenes de tratamiento fueron similares en cuanto a la notificación de mejoría física, fatiga y síntomas del linfoma. Ambos brazos mostraron niveles bajos de neuropatía periférica al inicio. Aunque no se evaluaron formalmente las diferencias, los pacientes del brazo R-CHOP experimentaron aumentos en la neuropatía periférica antes (ciclo 4; cambio medio desde el inicio: polatuzumab + R-CHP: -0,5 frente a R-CHOP: -1,5) que los pacientes del brazo polatuzumab + R-CHP (ciclo 6; -2,0 frente a -2,9). Los puntos de tiempo subsiguientes al ciclo 4 mostraron mayores aumentos en la neuropatía periférica (es decir, mayores disminuciones en las puntuaciones medias) para R-CHOP que para polatuzumab + R-CHP durante el tratamiento.

Como análisis exploratorio, se evaluó el efecto del tratamiento en la SLP evaluada por el investigador, según la expresión molecular y tipo celular, en los distintos subtipos de LBDCG. Se pudo observar, en general, una consistencia de resultados a favor de polatuzumab.

Se evaluó la consistencia de los resultados del estudio en la variable principal, SLP, en un análisis de subgrupos sin preespecificar. Entre los subgrupos estudiados se evaluaron características basales, demográficas (p. ej., edad, sexo y raza/etnicidad), y de pronóstico iniciales (que incluyen, entre otras, el estado funcional ECOG, origen celular determinado por el perfil de expresión génica, IPI, co-expresión de BCL2 y MYC por inmunohistoquímica (linfoma de expresión doble), y translocaciones de MYC y BCL2 y/o BCL6 (linfoma de células B de alto grado). En general, el estudio no tenía la potencia suficiente para mostrar efectos en subgrupos de forma independiente, aunque los resultados parecen indicar un beneficio consistente en los subgrupos analizados.

Seguridad

La base de datos de seguridad clínica para polatuzumab vedotina está formada por datos del estudio principal *GO39942, POLARIX*, e incluye los datos de los pacientes tratados en el grupo de tratamiento con polatuzumab + R-CHP y los del grupo R-CHOP. En total 435 pacientes recibieron polatuzumab + R-CHP y 438 R-CHOP. Además, se tienen datos de apoyo de una cohorte de pacientes no tratados previamente, con LBDCG (n = 66) que recibieron 1,8 mg/kg de polatuzumab vedotina en combinación con R-CHP (n = 45) o G-CHP (obinutuzumab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona) (n = 21) del estudio *GO29044* (estudio de búsqueda de dosis). La población total agrupada de seguridad de los dos estudios incluye a n = 501 pacientes que recibieron polatuzumab + R-CHP.

En el grupo de polatuzumab + R-CHP, el 91,7 % (n = 435) de los pacientes recibió 6 ciclos frente al 88,5 % (n = 436) de los pacientes que recibieron 6 ciclos de vincristina, en el régimen de tratamiento con R-CHOP. Los pacientes recibieron una mediana de 6 ciclos de polatuzumab (rango 1-6) y mediana de 3,5 meses; resultados que fueron similares en el grupo con vincristina. En ambos grupos, recibieron además una mediana de 8 ciclos de rituximab (rango 1-8), con una mediana de 4,9 meses de tratamiento en ambos brazos. En el estudio de soporte, los pacientes recibieron polatuzumab + R-CHP o G-CHP con una mediana de 3,5 meses (rango de 0-6 meses). En la población total de seguridad de los dos estudios, los pacientes recibieron una mediana de 6 ciclos de polatuzumab (rango 1-8), lo cual corresponde a una mediana de duración del tratamiento de 3,5 meses, y una mediana de 8 ciclos de rituximab (rango 1-8) o 6 ciclos de obinutuzumab (rango 1-8), lo cual corresponde a una mediana de duración del tratamiento de 4,9 meses para rituximab y 3,5 para obinutuzumab.

En general, las tasas de EA fueron similares en los sujetos tratados con polatuzumab en comparación con el brazo R-CHOP en la población total de seguridad, y en el estudio *POLARIX*, con porcentajes de 98,2 % y 98,4 %, respectivamente. En general, los EA graves fueron más frecuentes en la población total de seguridad que había recibido polatuzumab, que en el grupo R-CHOP en el estudio *POLARIX*, 34,9 % y 30,6 % respectivamente. En *POLARIX*, hubo más EA graves relacionados con el tratamiento en polatuzumab + R-CHP que en R-CHOP (25,7 % y 19,6 %). Los EA graves relacionados con el tratamiento, más comunes informados con polatuzumab + R-CHP/G-CHP en ambos estudios fueron neutropenia febril, neutropenia e infecciones y diarrea. Los EA graves más frecuentes con R-CHOP fueron neutropenia febril y neumonía.

Los EA que llevaron a la interrupción del estudio se informaron más en el brazo polatuzumab +R-CHP que en el brazo R-CHOP de *POLARIX* (3,0 % frente a 2,3 %). En los EA más notificados en la población total de seguridad fueron neumonía y muerte. En general, la tasa de EA que condujo a la interrupción del tratamiento fue comparable entre los brazos de tratamiento en *POLARIX* (6,2 % en el brazo polatuzumab +R-CHP y 6,6 % en el brazo R-CHOP). La neumonía, la neumonitis, la neutropenia y la neuropatía periférica fueron los eventos adversos más notificados que dieron lugar a la interrupción del tratamiento en la población total de seguridad. Los EA que llevaron a la reducción de la dosis ocurrieron con más frecuencia en el brazo de R-CHOP de *POLARIX* que en toda la población total de seguridad de polatuzumab, es decir, 13,0 % y 9,6 %, impulsados principalmente por la tasa de EA que llevaron a la reducción de la dosis de vincristina (10,3 %) en el brazo de R-CHOP que es más alto que el que conduce a una reducción de la dosis de polatuzumab (5,8 %) en la población total de seguridad. La mayoría de los EA que dieron lugar a una reducción de la dosis en la población total de seguridad fueron trastornos del sistema nervioso.

Los EA informados con mayor frecuencia en la población total de seguridad fueron náuseas (42,3 %), neutropenia (32,1 %), diarrea (33,3 %), estreñimiento (28,3 %), fatiga (28,7 %), anemia (28,7 %), alopecia (23,8 %) y neuropatía periférica (23,0 %). Esto sigue siendo consistente con el perfil de seguridad conocido de polatuzumab, excepto por la alopecia considerada como una EA debido al medicamento (EAM) adicional.

Los EA descritos con una tasa de incidencia ≥ 10 % (población total de seguridad, polatuzumab + R-CHP/G-CHP) con una mayor diferencia en comparación con el brazo R-CHOP de *POLARIX* fueron diarrea (33,3 % y 20,1 %, +13,2 %), neutropenia febril (14,8 % y 8,0 %, +6,8 %), náuseas (42,3 % y 36,8 %, +5,5 %), pirexia (16,4 % y 12,6 %, +3,8 %), anemia (28,7 % y 26,0 %, +2,7 %), fatiga (28,7 % y 26,5 %, +2,2 %), disminución del apetito (16,2 % y 14,2 %, +2,0 %), disminución de peso (13,8 % y 11,9 %, +1,9 %), astenia (13,0 % y 12,1 %, +0,9 %), vómitos (15,2 % y 14,4 %, +0,8 %), tos (12,8 % y 12,1 %, +0,7 %) y neuropatía periférica (23,0 % y 22,6 %, +0,4 %).

En general, el análisis presentado de EAM es coherente con el perfil de seguridad conocido de polatuzumab y no se identifican nuevos problemas de seguridad. Los EAM debidos al tratamiento con polatuzumab se basaron en los datos agrupados del estudio *POLARIX* en pacientes con LBDCG no tratados previamente y que fueron tratados con polatuzumab + R-CHP, y los datos del estudio *GO29365* en pacientes con LBDCG R/R tratados con polatuzumab + BR. Dado que se observó un perfil de seguridad comparable en ambos estudios en la población tratada con polatuzumab, se han proporcionado los datos de EA debidos al tratamiento en la población total de seguridad. Sin embargo, se notificó una variabilidad en las frecuencias de EAM (polatuzumab) entre ambas poblaciones de los distintos estudios como son neuropatía periférica (52,9 % en polatuzumab vedotina +R-CHP frente a 30,5 % en polatuzumab vedotina + BR), neutropenia (38,4 % en polatuzumab vedotina + R-CHP vs 45,7 % en polatuzumab vedotina + BR), náuseas (41,6 % en polatuzumab vedotina + R-CHP vs 33,1 % en polatuzumab vedotina + BR), diarrea (30,8 % en polatuzumab vedotina + R-CHP y 35,8 % en polatuzumab vedotina + BR).

EA de especial interés:

- Neuropatía periférica (NP): en *POLARIX*, la incidencia de eventos de NP fue similar en ambos brazos, es decir, 53,9 % en R-CHOP y 52,9 % en polatuzumab vedotina + R-CHP. La mayoría de los eventos de NP notificados con polatuzumab + R-CHP fueron de grado 1-2 y se produjo una NP grave en cada brazo (0,2 % cada uno), relacionada con el tratamiento en ambos casos. Se observó una tasa más alta de NP que condujo a cualquier interrupción del tratamiento del estudio y reducción de la dosis en el brazo R-CHOP en comparación con el brazo polatuzumab + R-CHP.
- Neutropenia que incluye neutropenia febril: en *POLARIX*, la incidencia de eventos de neutropenia fue comparable en ambos brazos de tratamiento, es decir, 42,7 % en R-CHOP y 46,0 % en polatuzumab + R-CHP. La gran mayoría de las neutropenias fueron de grado 3-4 y ocurrieron a tasas similares en los dos brazos (40,2 % en R-CHOP, 41,8 % en polatuzumab vedotina + R-CHP). No se informaron eventos de grado 5. Se notificó más neutropenia grave en el brazo de polatuzumab + R-CHP en comparación con el de R-CHOP (11,5 % frente a 8,4 %).
- Anemia: en *POLARIX*, la incidencia de eventos de anemia fue comparable en los dos brazos de tratamiento (26,9 % en el brazo R-CHOP y 28,7 % en el brazo polatuzumab + R-CHP).
- Trombocitopenia: en *POLARIX*, la aparición de trombocitopenia fue similar en los brazos polatuzumab + R-CHP y R-CHOP, 13,3 % y 13,2 % respectivamente. Se informaron de eventos de grado 3-4 comparables, 0,5 % en polatuzumab + R-CHP y 0,2 % en R-CHOP respectivamente, y se produjo trombocitopenia grave en dos (0,5 %) sujetos en polatuzumab + R-CHP y un (0,2 %) sujeto en R-CHOP. Un evento de trombocitopenia provocó la interrupción del tratamiento del estudio en el brazo polatuzumab + R-CHP y ninguno en el brazo R-CHOP.
- Infecciones: en *POLARIX*, la incidencia de eventos de infección, infecciones de grado 3-4 e infecciones graves fue mayor en el brazo polatuzumab + R-CHP en comparación con el brazo R-CHOP (49,7 % frente a 42,7 %, 14,0 % frente a 11,2 % y 14,0 % frente a 10,3 %, respectivamente). La neumonía fue el EA más notificado entre las infecciones de grado 5 (4 pacientes en el brazo polatuzumab + R-CHP, 3 pacientes en el brazo de R-CHOP) y los otros EA de infección de grado 5 fueron shock séptico y sepsis. La incidencia de infecciones oportunistas fue mayor en polatuzumab + R-CHP que en R-CHOP.
- Toxicidad hepática: se informaron más eventos de hepatotoxicidad en la población total de seguridad (polatuzumab) que en el brazo R-CHOP en *POLARIX*, es decir, 10,2 % y 7,3 % respectivamente, y la mayoría de los eventos informados fueron de bajo grado. En *POLARIX*, la incidencia de hepatotoxicidad, eventos de grado 3 y eventos graves fue mayor en el brazo de polatuzumab + R-CHP que en el brazo de R-CHOP. La mayoría de la toxicidad hepática informada en el estudio fueron elevaciones de transaminasas (alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa).
- Carcinogenicidad / neoplasias malignas secundarias: se considera un riesgo potencial importante con polatuzumab vedotina. En general, los eventos de carcinogenicidad se informaron a tasas comparables en los dos brazos de tratamiento en *POLARIX* (0,9 % en el brazo polatuzumab vedotina + R-CHP y 1,1 % en el brazo R-CHOP). Se observaron eventos más graves en el brazo polatuzumab + R-CHP que en el brazo R-CHOP (3 [0,7 %] frente a 1 [0,2 %] casos).
- Toxicidad pulmonar: se observó una incidencia similar de toxicidad pulmonar (1,6 %) en los dos brazos de tratamiento en *POLARIX*. Hubo un evento de grado 3 en el brazo polatuzumab + R-CHP y un evento de grado 4 en R-CHOP.

- Reacciones Relacionadas con la Perfusión (RRP): En general, la incidencia de RRP en *POLARIX* fue comparable entre los brazos de tratamiento (16,0 % en el brazo R-CHOP y 13,3 % en el brazo polatuzumab + R-CHP).
- Síndrome de Lisis Tumoral (SLT): en *POLARIX*, la proporción de pacientes que experimentaron SLT en el brazo polatuzumab + R-CHP (0,5 % [2 pacientes]) fue comparable con el brazo R-CHOP (0,9 % [4 pacientes]). Ningún paciente en el brazo polatuzumab + R-CHP y un paciente (0,2 %) en el brazo R-CHOP experimentaron SLT que condujo a la interrupción del tratamiento del estudio. La mediana de tiempo hasta el inicio del primer SLT fue de 0,05 meses en el brazo polatuzumab + R-CHP y de 0,26 meses en el brazo R-CHOP. La proporción de pacientes que experimentaron SLT en la población total de seguridad (0,4 % [2/501 pacientes]) fue consistente con el grupo polatuzumab + R-CHP de *POLARIX* y comparable con el grupo R-CHOP (0,9 % [4/438 pacientes]).
- Arritmia cardíaca: se considera un EA con consecuencias clínicas, incluso graves. En *POLARIX*, los eventos de arritmia cardíaca se informaron ligeramente más en el brazo R-CHOP en comparación con el brazo polatuzumab + R-CHP, 4,6 % frente a 3,0 %. La proporción de pacientes que experimentaron un evento de arritmia cardíaca de grado 3-4 fue comparable en los dos brazos y se informó una arritmia cardíaca de grado 5 en R-CHOP mientras que ninguna en polatuzumab + R-CHP.
- Hiperglucemia: en *POLARIX*, la proporción de pacientes que informaron hiperglucemia fue comparable entre los brazos de tratamiento (6,2 % en el brazo R-CHOP y 6,0 % en el brazo polatuzumab + R-CHP). Un caso de hiperglucemia condujo a una reducción de la dosis de tratamiento en el brazo polatuzumab + R-CHP.
- EA graves/ muertes: la causa de muerte más común en la población de seguridad fue la progresión de la enfermedad. Se informaron de más EA mortales en el brazo polatuzumab + R-CHP en comparación con el brazo R-CHOP en *POLARIX* (3,0 % frente a 2,5 %). Los EA de grado 5 más frecuentes en la población total de seguridad que había recibido polatuzumab, fueron neumonía (4 pacientes [0,8 %]) y muerte (4 pacientes [0,8 %]). Los EA relacionados con el tratamiento que provocaron la muerte en el grupo polatuzumab + R-CHP fueron neumonía (3 pacientes), sepsis, muerte cardíaca, lesión renal aguda, fallo respiratorio, y muerte. En el estudio de apoyo *GO29044*, 2 pacientes tuvieron un EA mortal: un caso de fibrilación auricular evaluado por el investigador como no relacionado con ningún medicamento, y relacionado con enfermedades concurrentes y un caso de shock séptico mortal considerado relacionado con el tratamiento con doxorubicina y ciclofosfamida.

Inmunogenicidad:

Los anticuerpos anti-medicamento fueron notificados en una tasa baja en pacientes tratados con polatuzumab en *POLARIX* (1,4 %, todos inducidos por el tratamiento) y ninguno de ellos fue neutralizante. No hubo pacientes con anticuerpos anti-medicamento después del inicio en el estudio de apoyo *GO29044*.

Seguridad en poblaciones especiales:

- La mayoría de los pacientes inscritos eran de etnia blanca (n = 523) o asiática (n = 168) y no se pudo realizar una evaluación de las diferencias entre otros subgrupos raciales debido a los pequeños tamaños de muestra en estos subgrupos. En general, el perfil de seguridad fue comparable entre los subgrupos de blancos y asiáticos con algunas diferencias numéricas. Se informaron EA de grado ≥ 3 en una mayor proporción en los pacientes asiáticos. La proporción de muertes por EA fue numéricamente mayor en el subgrupo de raza blanca que en la población asiática (18 en total frente a 2 en total).

- Se observó que el grupo de pacientes ≥ 65 años experimentó más eventos que el grupo < 65 en cuanto a los EA grado 5, grado 3-5, EA graves, EA que dieron lugar a la interrupción del estudio, interrupción de la dosis de tratamiento, o reducción de dosis y/ o suspensión del tratamiento.
- Hubo un aumento de la incidencia de EA, EA graves y EA de grado 3-5 en pacientes con insuficiencia hepática moderada-grave que llevaron a la suspensión/interrupción de la dosis, pero los resultados deben interpretarse con cautela debido al pequeño número de pacientes.
- La proporción de pacientes que experimentaron EA de todos los grados, EA de grado ≥ 3 , EA graves y EA que dieron lugar a la interrupción del tratamiento en cualquier estudio en ambos brazos de tratamiento aumentó con la gravedad de la insuficiencia renal.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Los resultados de eficacia y seguridad de polatuzumab vedotina en combinación con R-CHP se han demostrado principalmente en un ensayo principal de fase III, internacional (con la población europea bien representada, incluida la española), multicéntrico, de dos brazos y doble ciego, lo cual da validez externa y calidad al estudio.

La población de pacientes incluida en el estudio se considera adecuada, y es representativa de la población diana de la indicación actual. La inclusión de pacientes con IPI 2-5 permite incluir poblaciones de mayor riesgo que históricamente han mostrado peores resultados con el tratamiento estándar, además, también refleja la población de pacientes incluida en el estudio de búsqueda de dosis. De la misma manera, los factores de estratificación (puntuación IPI, enfermedad voluminosa y región geográfica) se consideran apropiados ya que el efecto del tratamiento sobre la gravedad de la enfermedad puede ser diferente, y en lo que respecta a la región geográfica, es razonable, ya que dentro del estudio hubo una subpoblación asiática que se incluyó, a pesar que fue reclutada después del cierre de la inclusión global.

La variable principal SLP, solo fue evaluada por el investigador y no por un CRI (lo cual hubiera permitido una evaluación más objetiva, sin sesgos). El uso de SLP permite un menor tamaño muestral, un seguimiento más corto, y no se ve afectada por los tratamientos posteriores; frente a lo que sí que ocurre con la SG como variable principal. Sin embargo, entre los principales problemas del uso de esta variable, se encuentra el hecho de que se requieren evaluaciones frecuentes y equilibradas entre ambos brazos de tratamiento, así esta variable está sujeta a censura por intervalos y a una evaluación por el investigador. Como variables complementarias de apoyo, se proporcionaron datos de la RC evaluada por un CRI y de SG. No obstante, a pesar de que la variable SLP puede indicar un beneficio en la población, es la SG, la variable considerada como la más idónea para los estudios de supervivencia.

En lo que se refiere a las variables secundarias de eficacia, en el caso de la SLE, solo fue evaluada por el investigador y no por un CRI, y al igual que ocurría con la variable principal, no está exenta de sesgos, en particular de sesgos informativos. Sin embargo, la tasa de RC y la TRO sí fueron evaluadas por un CRI. Otras variables como la DR (que evalúa la respuesta del tumor al tratamiento) y los PRO (que permiten conocer la percepción en salud del paciente), aunque son variables interesantes no dejan de ser exploratorias.

Los resultados en la SG son aún inmaduros. Existen datos de seguimiento por encima de los 24 meses, y por ello, no se anticipa un detrimento en la SG en el grupo de experimental. En lo que respecta al análisis de subgrupos, el tamaño de la base de datos no fue suficiente ni estaba ajustado por multiplicidad para detectar diferencias.

Evaluaciones por otros organismos

En Canadá, la CADTH (*Canada's Drug and Health Technology Agency*) no ha recomendado su uso (56). Hace alusión a que el tratamiento con polatuzumab vedotina en comparación con R-CHOP no muestra un efecto clínico relevante, en la remisión de la enfermedad, o supervivencia, y no ha demostrado un beneficio claro en el control de los síntomas de la enfermedad, o normalización de los recuentos sanguíneos y mejoras en la calidad de vida. Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence, NICE*) (57), y Escocia (*Scottish Medicines Consortium*) (58) han realizado una recomendación de uso para pacientes con IPI de 2-5, alegando que solo se ha demostrado en esta población el efecto, limitando así, la indicación. Además, en el informe se indica que la evidencia sugiere que las personas con una puntuación IPI de 2 a 5 que reciben polatuzumab vedotina con R-CHP tienen más tiempo antes de que el cáncer progrese, que las personas que reciben R-CHOP en monoterapia, pero no están claros los efectos en la supervivencia global.

Valoración del beneficio clínico

Se considera que el beneficio clínico de polatuzumab vedotina en combinación con R-CHP ha sido demostrado en el ensayo clínico principal en una población representativa de la indicación solicitada, que ha incluido a pacientes de alto riesgo según expresión histológica y pacientes con enfermedad grave, que, en general, responden peor a la terapia estándar de tratamiento (R-CHOP) (59, 60).

A través del estudio principal *POLARIX* se ha podido demostrar la eficacia de la combinación de polatuzumab con R-CHP en la variable principal SLP evaluada por el investigador de forma estadísticamente significativa (en comparación con R-CHOP) (HR: 0,73, IC 95 %: 0,57-0,95; valor de $p = 0,0177$). En parte, la relevancia clínica de este resultado es cuestionable, ya que solo se observa una diferencia de 27 eventos entre ambos brazos de tratamiento. Esta ligera mejoría de la SLP está respaldada por análisis de sensibilidad, sin embargo, los criterios de valoración secundarios mostraron también diferencias limitadas: en la SLE, la diferencia observada fue de 26 eventos.

A pesar de que los datos de la SG, se consideran bastante inmaduros y sin solidez suficiente, el tratamiento con polatuzumab vedotina no mostró un efecto negativo en términos de SG, ya que los datos de seguimiento exceden el tiempo en el que se estima que se habrían producido la mayoría de las recaídas (> 24 meses). No obstante, la SG no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes brazos de tratamiento, al igual que lo que ocurrió con la RC evaluada por un CRI. Se considera relevante que una proporción inferior de pacientes en el grupo de polatuzumab + R-CHP en comparación con R-CHOP recibiera un tratamiento posterior. De igual manera, la DR de la respuesta fue superior en el brazo de polatuzumab frente a la observada en el grupo de vincristina a partir de los 5 meses del tratamiento, si bien la diferencia porcentual no es muy importante ni al año ni a los dos años. El tratamiento con polatuzumab vedotina en combinación con R-CHP, en sustitución del tratamiento con vincristina en R-CHOP, no mejoró los síntomas relacionados con el tratamiento ni la neuropatía periférica (resultados reportados por los pacientes).

El perfil de seguridad del EC principal *POLARIX*, y del EC de búsqueda de dosis *GO29044*, no dista mucho del ya conocido de polatuzumab vedotina en combinación con BR, en su uso en segunda línea para pacientes con LBDCG R/R (los EA más frecuentemente notificados con polatuzumab vedotina + R-CHP son diarrea, neutropenia febril, náuseas, pirexia, anemia, fatiga, disminución de apetito y peso, astenia, vómitos y neuropatía periférica). La frecuencia de EA en la población total de seguridad fue similar en ambos brazos de tratamiento (polatuzumab frente vincristina). Aunque la tasa de los EA que llevaron a la interrupción del estudio fue ligeramente superior en el brazo de polatuzumab + R-CHP que en el brazo R-CHOP de *POLARIX*, los EA que llevaron a la interrupción del tratamiento o modificación de la dosis fueron iguales o algo superiores en el brazo R-CHOP.

No se han observado nuevos datos preocupantes de seguridad, y sí, una ligera ganancia en SLP que ha resultado estadísticamente significativa (criterio principal de valoración de eficacia en el estudio principal) con el tratamiento combinado de polatuzumab vedotina con R-CHP. Es cierto que los datos de SG han tenido un seguimiento de al menos 24 meses y no se anticipa un detrimento en la SG en el grupo experimental, aunque no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos. Sin embargo, estos datos de SG son inmaduros, por lo que serán necesarios más datos a largo plazo en SG, variable que nos determinará el beneficio real en la población tratada. Así con todo, por el momento, no se puede establecer la relevancia clínica real de polatuzumab vedotina como sustituto de vincristina en el régimen de combinación (61).

Discusión

Los resultados de eficacia de polatuzumab vedotina se han demostrado principalmente en el ensayo principal de fase III, de dos brazos, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego (*POLARIX*, *GO39942*). Este estudio evalúa la eficacia y la seguridad de polatuzumab vedotina en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona, en comparación con el tratamiento estándar basado en rituximab en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos no tratados previamente con Linfoma B difuso de células grandes. Se considera apropiada la aproximación que incluye la eliminación de vincristina del grupo de tratamiento con polatuzumab, con el fin de eliminar la posibilidad de neurotoxicidad acumulada por parte de los dos medicamentos, ya que ambos medicamentos pueden producir toxicidades neurológicas graves, tanto a nivel de sistema nervioso periférico, sistema nervioso autónomo, a nivel sensorial y motor en base a su mecanismo de acción (62, 63).

El tratamiento con polatuzumab + R-CHP, en base a los criterios de inclusión utilizados en el ensayo *POLARIX*, sería un tratamiento para pacientes de riesgo intermedio-alto (IPI 2-5), con buen estado funcional (los pacientes incluidos presentaban principalmente ECOG 0-1 y un 16 % ECOG 2), y pacientes con y sin enfermedad voluminosa (lesión \geq 7,5 cm). La población que ha sido tratada en el ensayo se considera adecuada y representativa de los pacientes de la práctica clínica, ya que incluye, además, un porcentaje elevado de pacientes con una enfermedad más grave. En particular, se ha estudiado en los pacientes con LBDCG con sobreexpresión de MYC y BCL2, o con reordenamientos en MYC, BCL2 o BCL6 (los denominados linfomas doble o triple-hit), o linfoma de células B de alto grado sin especificar o por translocaciones. Además, el 43,8 % de los pacientes tenía enfermedad voluminosa, el 62,0 % tenía una puntuación IPI de 3 a 5 y el 88,7 % tenía enfermedad en estadio 3 o 4.

En este ensayo se ha demostrado la eficacia del uso de la combinación de polatuzumab + R-CHP en la variable principal, SLP. Se considera que es un beneficio modesto a nivel clínico, aunque ha resultado estadísticamente significativo en comparación con el tratamiento estándar. Además, a pesar de haber sido reanalizada mediante análisis de sensibilidad, existen pocos eventos de diferencia con respecto al tratamiento estándar, R-CHOP, sumado a que la evaluación no fue realizada por un CRI. En cuanto a la SG no existen diferencias estadísticamente significativas, y aunque en base al período de seguimiento llevado a cabo, no se espera un detrimento de la misma, los resultados son por el momento, inmaduros. Por otro lado, en los criterios de valoración secundarios, a excepción de la SLE, no se ha demostrado la superioridad del tratamiento combinado con polatuzumab frente al tratamiento combinado con vincristina. No obstante, los pacientes con LBDCG que están libres de eventos a los 2 años tienen una SG idéntica a la de la población general, lo que enfatiza la necesidad de monitorizar la enfermedad especialmente en este período temprano (64). En este EC, el período de seguimiento ha sido de al menos 24 meses desde la última dosis recibida, lo cual permite generalizar un pronóstico no deletéreo del tratamiento combinado de polatuzumab con R-CHP en la SG de pacientes con LBDCG.

En general, aproximadamente un 10 % de los pacientes con LBDCG no responde adecuadamente al tratamiento inicial y casi un tercio de los pacientes podrá sufrir una recaída después de lograr una RC, generalmente durante los primeros 2 años, pudiéndose producir también recaídas tardías (65). Entre los factores que pueden afectar a la posibilidad de recaída se encuentra el pronóstico inicial, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento, y la naturaleza de los tratamientos previos (66). Con todo esto, muchos pacientes precisan de tratamientos posteriores tras una primera línea de tratamiento. En este sentido, como parte de los análisis secundarios, también se analizó la administración de nuevas terapias, independientemente de si se había documentado una progresión o recaída de la enfermedad. En el brazo de polatuzumab + R-CHP el porcentaje de pacientes en re-tratamiento fue inferior. Este resultado podría apoyar un posible efecto beneficioso del tratamiento en los pacientes con LBDCG sin tratamiento previo. Además, se observó que un porcentaje menor de pacientes se sometió a un autoTPH (tratamiento de segunda línea en pacientes refractarios), o recibió un tratamiento basado en CAR-T (cuyas indicaciones son en pacientes refractarios de < de 12 meses o con enfermedad refractaria primaria, o en tercera línea, cuando los tratamientos estándar sistémicos o el autoTPH en pacientes refractarios, no funcionan). Si bien estos datos son positivos, son meramente exploratorios y no estaban apoyados por análisis estadísticos formales, por lo que se deben interpretar con cautela.

La TRO fue evaluada por un CRI (siguiendo los criterios de Lugano), lo cual permite una evaluación más objetiva de los datos. El grupo de tratamiento con polatuzumab demostró beneficios en todas las variables de respuesta, pero los porcentajes de respuestas en cada brazo de tratamiento no fueron muy diferentes. Sólo la evaluación de la RC fue controlada por multiplicidad, y las tasas de RC fueron elevadas en ambos brazos de tratamiento, 78 % en el grupo de polatuzumab y 74 % en el grupo con vincristina, lo cual justifica la eficacia de ambos tratamientos en la eliminación de las masas medibles de la enfermedad; sin embargo, la diferencia entre ambos grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa, y no se puede decir en lo que respecta a la eliminación de la enfermedad cuantificable que un tratamiento fuese superior a otro.

Por otro lado, en lo referente a la DR, a pesar de que la respuesta fue más duradera en el brazo polatuzumab + R-CHP, no existe una comparación formal de los datos, y deben ser interpretados con cautela.

Los resultados evaluados por el paciente podrían ser de apoyo para realizar una estimación sobre el pronóstico de la enfermedad en cuanto a la SLP y la SG, más allá de la estratificación IPI, que es ampliamente utilizada (67). En el estudio *POLARIX*, el régimen de tratamiento con polatuzumab en general no fue mejor en las distintas escalas estudiadas, y tampoco en la mejora de los síntomas relacionados con el tratamiento (lígeras mejoras en estreñimiento y diarrea que revirtieron al finalizar el tratamiento) o la NP. La NP es un síntoma bien conocido de los pacientes con LBDCG, ya sea debido a un EA por el tratamiento con quimioterapia, como es el caso (68), o debido a un síntoma del propio linfoma (aunque poco común en este tipo de linfomas (69)), y que puede afectar a los nervios motores, sensitivos o autonómicos. El hecho de que, al estado basal, la puntuación en NP en ambos grupos de tratamiento fue baja, es indicativo de que la NP puede haber sido debida principalmente a los diferentes tratamientos. Aunque los pacientes en el grupo R-CHOP experimentaron aumento en la polineuropatía antes y en los puntos subsiguientes, las diferencias entre ambos tratamientos no fueron formalmente estudiadas. Sin embargo, los resultados de seguridad de *POLARIX* demostraron que la incidencia de EA relacionados con NP, fue similar en ambos grupos, aunque hubo más NP que condujeron a la interrupción del tratamiento y reducción de dosis en el grupo R-CHOP. Con todo esto, es posible que, el tratamiento combinado de polatuzumab + R-CHP también induzca NP debido a su mecanismo de acción como inhibidor de la formación de microtúbulos.

El análisis exploratorio donde se evaluó el efecto del tratamiento en la SLP evaluada por el investigador, según la expresión molecular de los distintos subtipos de LBDCG dió como resultado un efecto a favor de polatuzumab vedotina, que fue consistente entre los diferentes subgrupos de pacientes de alto riesgo.

Con respecto al análisis de subgrupos, el estudio no tenía la potencia suficiente para mostrar efectos de forma independiente, aunque los resultados parecen indicar un beneficio consistente en los subgrupos analizados. Así, el beneficio de este tratamiento frente al estándar deberá ser explorado en EC diseñados con tal fin en estas subpoblaciones.

En lo que se respecta al perfil de seguridad, los EA más frecuentes del tratamiento con polatuzumab + R-CHP (población total de seguridad) versus el tratamiento R-CHOP son diarrea, neutropenia febril, náuseas, pirexia, anemia, fatiga, disminución de apetito y peso, astenia, vómitos, neuropatía periférica, y alopecia. Estos EA, ya han sido previamente descritos tras el tratamiento con R-CHOP. Con respecto a los EA de especial interés, muchos presentaron incidencias similares y comparables en los distintos brazos, como la NP, la neutropenia febril, la trombocitopenia, las RRP, la hiperglucemia, los eventos de carcinogenicidad, y la toxicidad pulmonar. Sin embargo, se ha notificado una proporción superior de pacientes con neutropenia de grado 3-4, infecciones (incluidas las oportunistas), toxicidad hepática y EA mortales en el brazo que incluye el tratamiento con polatuzumab vedotina, que deberán de ser convenientemente monitorizados y vigilados. El SLT y la toxicidad cardíaca, son EA, que se observaron de manera ligeramente superior en el tratamiento con R-CHOP. Con R-CHOP, también se han notificado otros EA como dolor muscular, sangrado, cambios en el color de la orina, e irritación vesical, retención de líquidos, dolor de estómago o indigestión, entumecimiento de manos y pies, y dolor mandibular. La alopecia es un EA que también se ha notificado en el tratamiento con R-CHOP.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico tipo 1 contra CD20. Su incorporación a los regímenes de quimioterapia disponibles, supuso una revolución en el aumento de la supervivencia de estos pacientes. Su mecanismo de acción incluye citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos e inducción directa de apoptosis. La combinación de rituximab y regímenes de quimioterapia mejoró el pronóstico, y la forma de tratar a los pacientes con linfomas de células B. Fue un medicamento autorizado por primera vez en Europa en el año 1998 (48). El beneficio clínico de agregar rituximab a la quimioterapia en LBDCG se ha demostrado a lo largo de varios EC y años de utilización. Brevemente, en 2002, el Grupo de Estudio de los Linfomas del Adulto (GELA, por sus siglas en francés, *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*) demostró en un ensayo comparativo de fase III (18) una tasa de RC significativamente mayor (76 % frente a 63 %, valor de $p=0,005$) y SLE más larga (no alcanzado frente a 13 meses, valor de $p < 0,001$) y SG (valor de $p=0,007$) en pacientes de edad avanzada (60-80 años) tratados con R-CHOP frente a pacientes que recibieron CHOP. Un seguimiento más prolongado confirmó estos resultados (70). El ensayo *RICOVER-60* (71) comparó seis versus ocho ciclos de CHOP-14 (cada dos semanas) \pm R en 1222 pacientes aleatorizados. Este ensayo confirmó el beneficio de agregar R a la quimioterapia CHOP en personas mayores: la SLP aumentó del 47,56 % al 66,5 % cuando se agregó R a seis ciclos de CHOP-14. Después de demostrar el beneficio de R-CHOP en pacientes mayores de 60 años, el ensayo internacional *MabThera* (72) incluyó pacientes de 18 a 60 años en un ensayo de fase III comparativo (R-CHOP versus CHOP). Se informó de una SLE a 3 años más prolongada (79 % versus 59 %; valor de $p < 0,001$) y tasas de SG más altas (93 % versus 84 %; valor de $p=0,001$) en pacientes tratados con quimio-inmunoterapia. En conjunto, R-CHOP cura al menos al 60 % de los pacientes (73, 74, 75), y los pacientes con enfermedad localizada tienen una SG de hasta el 92 %. Estos ensayos han colocado a rituximab combinado con CHOP, como el tratamiento estándar de primera línea en pacientes con LBDCG en pacientes sin tratar previamente. En el EC *POLARIX*, la SG en la población global, alcanzada en el brazo de R-CHOP fue del 87,0 % con una mediana de seguimiento de 28,2 meses.

También se han ensayado otros regímenes combinados de quimioterapia con rituximab. Dos ensayos de fase III se centraron en esta pregunta. El primero de ellos fue el ensayo *LNH-03-2B*, que comparó el tratamiento combinado de quimioterapia intensiva basado en R-ACVBP frente a R-CHOP en pacientes de riesgo bajo-intermedio de entre 18 a 59 años. Se encontraron tasas de respuesta similares en ambos tratamientos, y la SLP a los 3 años (87 % frente al 73 %)

y la SG (92 % frente al 84 % en R-ACVBP frente a R-CHOP, respectivamente) fueron algo mejores en los pacientes tratados con R-ACVBP (21). A pesar de estos resultados prometedores, el tratamiento no se puede extrapolar a todos los subgrupos de LBDCG debido a la heterogeneidad de la enfermedad. Su uso está indicado en pacientes menores de 60 años, con un LBDCG de riesgo bajo-intermedio. Por último, el *Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303* comparó seis ciclos de dosis ajustada (DA)-R-CHOEP en comparación con R-CHOP (22). La SLP a los 2 años fue del 78,9 % y del 75 %, en DA-EPOCH-R y R-CHOP respectivamente; y la SG a los 2 años del 86,5 % y del 85,7 %, respectivamente, sin embargo, tanto la SLP como la SG a los 5 años no fueron estadísticamente diferentes entre los diferentes brazos (HR en SLP = 0,93; IC 95 %: 0,68; 1,27; valor de p = 0,65; HR en SG = 1,09; IC 95 %: 0,75; 1,59; valor de p = 0,64). Este estudio también enfatizó la heterogeneidad de la enfermedad, y la falta de suficientes datos en subgrupos de pacientes con LBDCG de alto riesgo.

Nuevos anticuerpos de segunda generación anti-CD20, como obinutuzumab, han intentado mejorar los resultados obtenidos con R-CHOP. Sin embargo, su uso no pudo demostrar mejora en la SLP evaluada por el investigador. Con una mediana de seguimiento de 29 meses, los resultados fueron del 71,48 % y 69,8 % en el grupo con obinutuzumab + CHOP frente al brazo de R + CHOP, respectivamente, sin demostrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos (HR en SLP = 0,92; IC 95 %: 0,76; 1,11; valor de p = 0,39 (76).

Otras estrategias, como la intensificación con autoTPH, se han propuesto para mejorar la tasa de respuesta en pacientes de alto riesgo. A través de un diseño factorial, se comparó una de las dos dosis de R-CHOP (ocho ciclos de dosis de R-CHOP-14 o 6 de terapia intensiva R-Mega-CHOP-14) con cuatro ciclos de R-CHOP-14 (o de R-Mega-CHOP-14) seguidos de consolidación con otra quimioterapia (rituximab en combinación con carmustina, etoposido, citarabina y melfalán) y autoTPH. Llegaron a la conclusión de que ambos tratamientos eran igualmente efectivos en términos de tasa de respuesta general (83 % frente a 84 %), SLP (65 % frente a 75 %, valor de p=0,12) y SG (74 % frente a 77 %, valor de p=0,64, en R-CHOP versus terapia secuencial, respectivamente) (77). Sin embargo, dos ensayos comparativos prospectivos desarrollados por varias instituciones americanas, canadienses (78) y alemanas (79) no pudieron validar un beneficio del trasplante de consolidación como tratamiento de primera línea con respecto a la SG en pacientes de riesgo intermedio o alto.

En el futuro, se evaluarán medicamentos dirigidos a dianas moleculares concretas de los distintos subgrupos de pacientes con LBDCG (como PI3K, RAS, BCR; NFKb, BLC6, BCL2, PD-L1, PD-L2) frente al tratamiento estándar R-CHOP (80, 81).

Así, en base a los distintos estudios realizados a lo largo de todos estos años desde la autorización del tratamiento combinado de R-CHOP para el tratamiento de LBDCG, las principales guías de práctica clínica (14, 15, 16, 82), en general (ya que cada guía utiliza distintas clasificaciones IPI): recomiendan, en pacientes de bajo riesgo (IPI 1-2 sin enfermedad mesentérica), y sin enfermedad voluminosa ($\leq 7,5$ cm) como primera línea de tratamiento, de 3-6 ciclos de quimioterapia CHOP en combinación con 3-6 dosis de R cada 21 días (83). En pacientes con IPI 1-2 con enfermedad voluminosa, se recomiendan 6 ciclos de quimioterapia CHOP en combinación con 6 dosis de R, con la posibilidad de radioterapia en los sitios de enfermedad voluminosa > 10 cm (83). El tratamiento de intensificación de dosis basado en un régimen combinado de R-ACVBP, o de (DA)-R-CHOEP puede dar buenos resultados, pero la comparación formal directa frente a R-CHOP no se ha llevado a cabo, y en esta categoría no se recomiendan como primera línea de tratamiento. En pacientes de riesgo intermedio-elevado (IPI 2 con enfermedad mesentérica-4/5), no existe un estándar de tratamiento, se considera que se debe priorizar su inclusión en EC. El efecto del tratamiento de consolidación con radioterapia en estos pacientes es desconocido. De la misma manera, en estos pacientes, el beneficio del tratamiento combinado de quimioterapia junto con autoTPH ya comentado, no está consolidado, por lo que en base a estos resultados este régimen se considera experimental o en pacientes muy seleccionados del alto riesgo. En pacientes > 60 años, el tratamiento de primera línea son de 6-8 ciclos de R-CHOP cada 21 días (84) y en

pacientes > 80 años, se ofrecen regímenes atenuados de quimioterapia con rituximab (R-miniCHOP) (85). Como comentado en la introducción, además, otros regímenes de tratamiento se pueden considerar en pacientes con disfunción cardíaca, en estadios que les hacen especialmente vulnerables al tratamiento estándar o aquellos con afectación del sistema nervioso.

No existen otros datos de meta-análisis o revisiones sistemáticas de comparaciones directas, o comparaciones indirectas del uso de polatuzumab + R-CHP en LBDCG en términos de eficacia o seguridad con respecto a otras terapias disponibles en Europa, en particular R-CHOP (pero también con R-ACVBP, o con (DA)-R-CHOEP), a parte de la comparación formal realizada a través del EC *POLARIX*. Los resultados procedentes del EC *POLARIX* son estadísticamente significativos en la SLP, a favor del grupo de tratamiento con polatuzumab, y la SG demostrada a fecha de corte de datos presenta resultados similares a la obtenida con R-CHOP (aproximadamente un 87 % de SG). En este sentido, como el brazo de tratamiento con polatuzumab ha demostrado porcentajes elevados de SG durante los primeros 2 años, no se estiman ni esperan resultados mucho peores a largo plazo. Se requieren más datos a largo plazo de su eficacia (pero también de seguridad), en particular en los grupos de alto riesgo, y enfermedad grave.

Se puede concluir que, polatuzumab vedotina en combinación con R-CHP ha demostrado, en una población de pacientes sin tratamiento previo para LBDCG, con buen estado funcional (principalmente pacientes ECOG 0-1, pero también había ECOG 2), y con un IPI 2-5, una SLP del 75,7 %, de forma estadísticamente significativa a favor del tratamiento combinado con polatuzumab vedotina comparado con el tratamiento estándar R-CHOP. Además, el porcentaje de RC en la población ha sido elevado (78 %) (aunque no había diferencias estadísticamente significativas frente al tratamiento con R-CHOP). Se obtuvieron, además, respuestas duraderas para el brazo polatuzumab + R-CHP ya que el 75,7 % de los pacientes mantuvieron la respuesta a los dos años desde la primera respuesta. Estos resultados confirman que, polatuzumab vedotina en combinación con R-CHP podría ser una opción de tratamiento en pacientes con LBDCG sin tratamiento previo, ya que a pesar de que no ha demostrado diferencias clínicamente relevantes con respecto al estándar de tratamiento, sí ha proporcionado datos suficientemente buenos como para ser una alternativa de tratamiento a R-CHOP, reduciendo el número de pacientes que necesitaría tratamientos de rescate. En cualquier caso, antes de considerar el tratamiento con polatuzumab vedotina se tienen que valorar las incertidumbres existentes sobre la relevancia clínica de las diferencias observadas en la SLP, sabiendo además que, los datos de SG son aún muy inmaduros.

Se necesitan más datos que determinen el tiempo y el porcentaje de los pacientes que continúan a largo plazo en RC. El Titular de Autorización de Comercialización (TAC) proporcionará los resultados finales en la SG como medida post-autorización; así como los datos de una cohorte adicional de China, en pacientes que fueron reclutados posteriormente al cierre del reclutamiento global. En este sentido, cabe mencionar que no se dispone de datos de la posibilidad de tratamiento consecutivo de pacientes que no han respondido al tratamiento con polatuzumab vedotina en combinación con R-CHP en primera línea, para ser tratados en segunda línea con polatuzumab en combinación con BR en pacientes no candidatos a autoTPH.

Conclusión

La eficacia del tratamiento en pacientes con LBDCG sin tratamiento previo, con polatuzumab vedotina en combinación con R-CHP, frente al estándar de tratamiento, R-CHOP, se ha evaluado en un estudio de fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego (*POLARIX*).

Polatuzumab vedotina ha demostrado una mejoría estadísticamente significativa, pero modesta, en cuanto al número de eventos se refiere, según la variable principal, SLP (sin evento) evaluada por el investigador: 75,7 % vs 69,5 % (HR = 0,73; IC 95 %: 0,57; 0,95; valor de p = 0,0177) con una mediana de seguimiento de 28,2 meses. Los análisis de

sensibilidad y los resultados de las variables secundarias apoyan el resultado de la variable principal, sin embargo, las diferencias son modestas y en la mayoría de casos no se han podido establecer comparaciones estadísticamente significativas.

Los resultados en la variable secundaria clave (SG) son aún inmaduros y no tienen la robustez suficiente. En el análisis intermedio, la SG no fue estadísticamente significativa (HR estratificado de 0,94; IC del 95 %: 0,65; 1,37; valor de $p = 0,6720$), pero la mediana de seguimiento de los datos ha sido de hasta 28,2 meses, y no se estima un posible impacto negativo en la SG posterior. En el resto de las variables secundarias estudiadas (en particular el efecto en la TRO, la RC, y la DR), las diferencias no han sido sustanciales, ni formalmente comparadas en algunos casos. Los resultados en variables PRO de calidad de vida, no han demostrado que la sustitución de vincristina por polatuzumab vedotina conlleve una mejora de los síntomas relacionados con el tratamiento y de la neuropatía periférica en particular.

Los análisis de subgrupos, si bien no tienen robustez suficiente, muestran una consistencia en los valores de la SLP en los subgrupos analizados.

Los EA comunicados tras el tratamiento con polatuzumab + R-CHP en pacientes no tratados previamente no son diferentes a los ya comunicados tras el tratamiento con polatuzumab + BR en pacientes con LBDCG R/R. Además, el perfil de seguridad no es muy diferente del observado con el tratamiento estándar R + CHOP. No obstante, a parte de los EA más frecuentes con polatuzumab + R-CHP, como, diarrea, neutropenia febril, náuseas, pirexia, anemia, fatiga, disminución de apetito y pérdida de peso, astenia, vómitos, y alopecia, se han observado EA de especial interés, que tendrán que ser estrechamente vigilados en los pacientes en tratamiento, en particular, la mielosupresión, la neutropenia, las infecciones graves, y la neuropatía periférica (que también es considerado un EA frecuente).

Por experiencia de uso, y solidez de los datos de eficacia y seguridad, R-CHOP se considera la opción preferible en pacientes con LBDCG sin tratar previamente. Sin embargo, polatuzumab vedotina en combinación con R-CHP, podría considerarse una opción de tratamiento en pacientes en esta situación. En el momento actual, hasta que exista mayor evidencia disponible, no puede concluirse un valor terapéutico añadido frente a R-CHOP, debido a las limitaciones del ensayo e incertidumbres sobre la relevancia clínica de las diferencias observadas. La decisión del tratamiento con polatuzumab vedotina en pacientes que se encuentren en otra situación clínica diferente a la de los pacientes incluidos en el estudio principal (pacientes de riesgo intermedio-alto (IPI 2-5) y con buen estado funcional (ECOG que variaba de 0-2, con una mayoría de pacientes con ECOG 0-1), y con y sin enfermedad voluminosa), deberá de valorarse de forma individualizada por el profesional clínico.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEEH), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Asociación Española de Afectas por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas terapéuticas.

| Características diferenciales comparadas con otras alternativas | | |
|---|--|--|
| Nombre | Rituximab en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) | Polatuzumab Vedotina en combinación con rituximab y ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (polatuzumab vedotina + R-CHP) |
| Presentación | Concentrado para solución para perfusión, excepto prednisona que son comprimidos. | Concentrado para solución para perfusión, excepto prednisona que son comprimidos. |
| Posología | Rituximab 375 mg/m ² , ciclofosfamida 750 mg/m ² , vincristina 1,4 mg/m ² , y doxorubicina 50 mg/m ² por vía IV, prednisona 100 mg/día vía oral. Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina, pueden administrarse en cualquier orden en el día 1 después de la administración de prednisona. Prednisona se administra los días 1-5 de cada ciclo. Cada administración se realiza aproximadamente cada 21 días, en ciclos de 6 para el caso de CHOP y ciclos de 7-8 para en el caso de rituximab. | Polatuzumab vedotina 1,8 mg/kg, rituximab 375 mg/m ² , ciclofosfamida 750 mg/m ² , y doxorubicina 50 mg/m ² por vía IV, prednisona 100 mg/día vía oral. Rituximab, polatuzumab vedotina, ciclofosfamida, y doxorubicina pueden administrarse en cualquier orden en el día 1 después de la administración de la prednisona. Polatuzumab en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (R-CHP) se administra cada 21 días durante 6 ciclos. En los Ciclos 7 y 8 se administra rituximab en monoterapia La velocidad de perfusión de polatuzumab se debe ralentizar o interrumpir si el paciente desarrolla una RRP e interrumpir definitivamente si experimenta una reacción potencialmente mortal. Existen distintas modificaciones de la dosis en función del tipo de EA (neuropatía periférica, mielosupresión, RRP). |
| Indicación aprobada en FT o no | Rituximab, en combinación con quimioterapia CHOP para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivo. | Polatuzumab vedotina en combinación con rituximab, y quimioterapia CHP para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes que no han recibido tratamiento previo. |
| Eventos adversos | Los EA más frecuentes fueron: infecciones del tracto respiratorio superior, desorden de depresión persistente, cefalea, alopecia y RRP. Los EA frecuentes incluyen: infecciones por herpes, herpes zoster, herpes oral, conjuntivitis, nasofaringitis, candidiasis oral, infecciones del tracto urinario, | Los EA más frecuentes fueron: neumonía e infecciones del tracto respiratorio superior, neutropenia febril, neutropenia trombocitopenia, anemia, leucopenia, hipopotasemia, disminución del apetito, neuropatía periférica, visión borrosa, tos, diarrea, náuseas, estreñimiento, vómitos, mucositis, dolor abdominal, alopecia, fiebre, fatiga, astenia, |

| | | |
|--|--|---|
| | <p>papiloma, depresión mayor e irritabilidad, mareo, taquicardia, dolor abdominal, prurito, urticaria, dolor musculoesquelético, artralgia, dolor de espalda, fatiga, astenia y pirexia.</p> | <p>pérdida de peso, RRP. Los EA frecuentes incluyen: sepsis, infección por herpes, infección por citomegalovirus, infección del tracto urinario, linfopenia, pancitopenia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, mareos, neumonitis, disnea, prurito, infecciones de la piel, sarpullido, piel seca, artralgia, mialgia, edema periférico, escalofríos, elevación de transaminasas, elevación de la lipasa, e hipofosfatemia.</p> |
| Utilización de recursos | <p>Administración intravenosa hospitalaria.</p> | <p>Administración intravenosa hospitalaria.</p> |
| Conveniencia | <p>Es una combinación de medicamentos que deben administrarse bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes oncológicos, y en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación.</p> <p>En pacientes pediátricos ≥ 6 meses a < 18 años de edad con LBDCG CD20 positivo en estado avanzado no tratado previamente, R-CHOP se debe utilizar según Lymphome Malin B. En poblaciones que no se encuentran en estado avanzado no se dispone de la información de seguridad y eficacia. Se dispone de datos limitados en menores de 3 años.</p> <p>Las mujeres deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 12 meses después de la última dosis. No debe utilizarse rituximab en caso de embarazo. Se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento y durante al menos 6 meses desde la última dosis.</p> | <p>Es una combinación de medicamentos que deben administrarse bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes oncológicos.</p> <p>Se debe advertir a las mujeres en edad fértil del uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y en los 9 meses posteriores, debido al riesgo para el feto durante el embarazo. En pacientes varones en edad fértil también se aconseja el uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento y 6 meses después de la última dosis debido a la posible toxicidad testicular y afectación de la función reproductiva y fertilidad masculina. No debe utilizarse este medicamento en caso de embarazo. Se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento con polatuzumab vedotina y durante al menos 3 meses desde la última dosis administrada.</p> <p>Polantuzumb vedotina puede afectar la capacidad de conducir y usar máquinas al producir RRP, neuropatía periférica, fatiga y mareos.</p> |
| Otras características diferenciales | <p>Con el objetivo de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos (rituximab) el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados en la historia clínica del paciente.</p> <p>Este medicamento tiene un componente citotóxico. Se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes citotóxicos. De la misma manera, se deben utilizar procedimientos para la manipulación y eliminación adecuadas de medicamentos antineoplásicos.</p> | <p>Con el objetivo de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos (rituximab y polantuzumab vedotina) el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados en la historia clínica del paciente.</p> <p>Este medicamento tiene un componente citotóxico. Se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes citotóxicos. De la misma manera, se deben utilizar procedimientos para la manipulación y eliminación adecuadas de medicamentos antineoplásicos.</p> |

Tabla 2. Resumen de la eficacia en pacientes con LBDCG no tratados previamente, resultados expresados en análisis de supervivencia. Mediana de seguimiento de 28,2 meses. Datos procedentes del estudio GO39942, POLARIX.

| Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia | | | | | |
|--|--------------------------|-----------------------|--|------------|----------------------------|
| | Polivy + R-CHP (N = 440) | R-CHOP (N = 439) | | | |
| | N (RA %) | N (RA %) | HR (IC 95 %) | Valor de p | NNT (IC 95 %) ⁴ |
| Variable principal: SLP ^{1,2,3} | 333 (75,7) | 305 (69,5) | 0,73 (0,57; 0,95) | 0,0177* | 16 (8; 333) |
| Variable secundaria: SLE ^{2, 3} | 328 (75,5) | 301 (68,6) | 0,75 (0,58; 0,96) | 0,0244* | 17 (-1000; 8) |
| Variable secundaria: SG | 386 (87,7) | 382 (87,0) | 0,94 (0,65; 1,37) | 0,6720 | 113 (-29; 19) |
| | N (RA %) | N (RA %) | Diferencia en tasa de respuesta, RAR % (IC 95 %) | | NNT (IC 95 %) ⁴ |
| Variable secundaria: TRO ⁵ | | | | | |
| Con respuesta (%) (RC, RP) ⁶ | 376 (85,5) | 368 (83,3) | 1,63 (-3,32; 6,57) | | 61 (-32; 16) |
| RC (%) ¹ | 343 (78,0) | 325 (74,0) | 3,92 (-1,89; 9,70) | 0,1557 | 25 (-59; 10) |
| RP (%) | 33 (7,5) (5,22-10,37) | 43 (9,8) (7,18-12,97) | -2,3 (-6,0; 1,4) | | -44 (-17; 71) |

SLP: Supervivencia Libre De Progresión (sin evento); SLE: Supervivencia Libre de Eventos; SG: Supervivencia Global; TRO: Tasa de Respuesta Objetiva; RC: Respuesta Completa; RP: Respuesta Parcial; RA: Riesgo Absoluto; HR: *Hazard Ratio*, cociente del riesgo; NNT: Número de pacientes a tratar, por sus siglas en inglés, *Number Need to Treat*; RAR: Reducción Absoluta del Riesgo; IC: Intervalo de confianza; CRI: Comité de Revisión Independiente.

¹ Evaluado según los criterios de respuesta de Lugano 2014. La mediana de duración del seguimiento de la SLP ha sido de 28,2 meses en ambos brazos con un mínimo de 24 meses desde la inscripción en el estudio en ambos brazos.

² Evaluado por el investigador.

³ Test estadístico de rango logarítmico bilateral estratificado, con $\alpha=0,05$. Los resultados basales fueron estratificados según IPI (2 frente 3-5), presencia o ausencia de enfermedad voluminosa, y geografía.

⁴ NNT calculado a partir de la calculadora de tratamiento CASPe (Por sus siglas en inglés, *Critical Appraisal Skills Programme Español*). Programa de Habilidades en Lectura Crítica en Español. El NNT calculado indica el número de pacientes que sería necesario tratar durante la mediana del periodo de seguimiento de las variables, es decir 28,2 meses, aproximadamente 2 años.

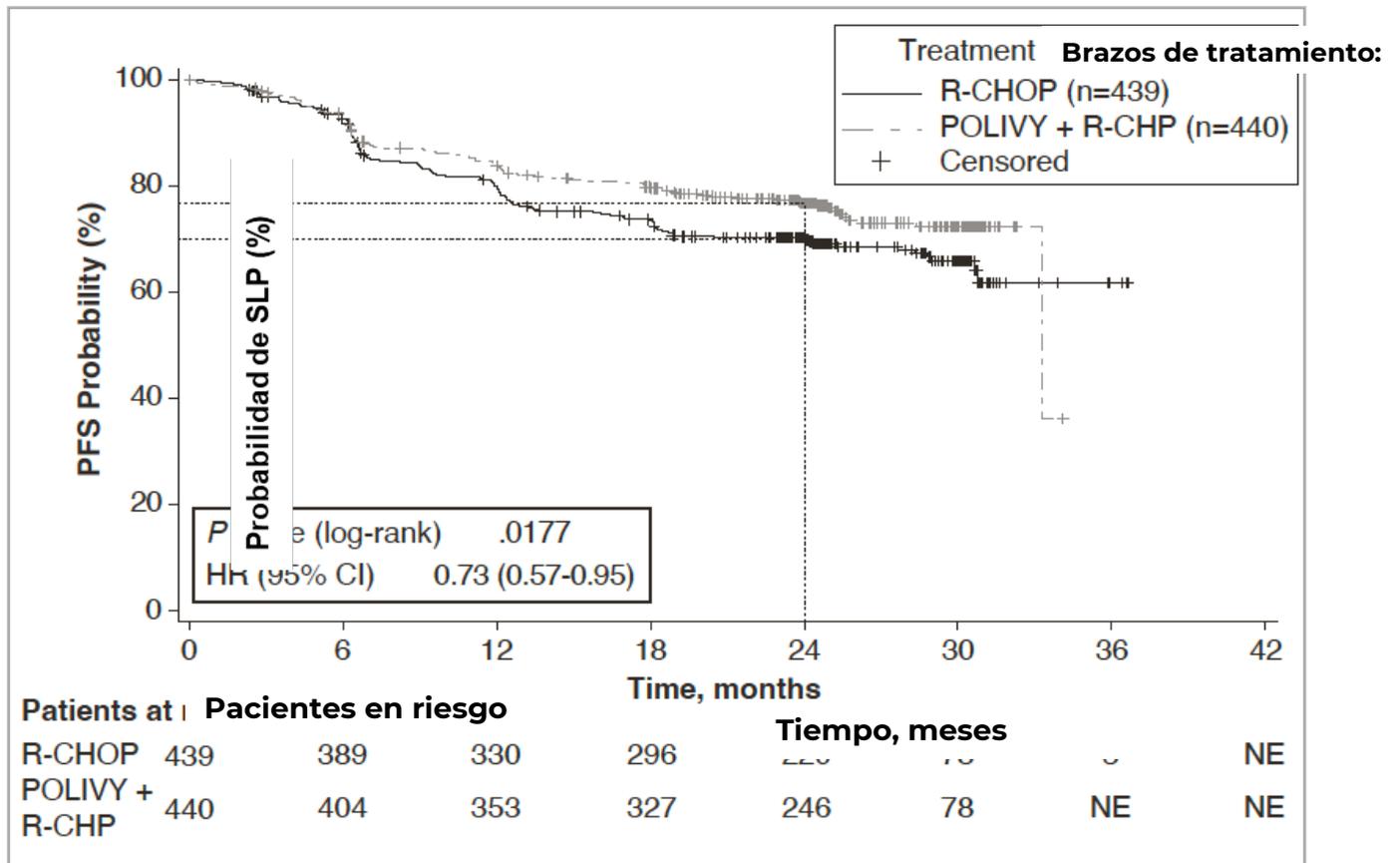
⁵ Evaluado por CRI.

⁶ Se calculó una estimación de la tasa de RC y su IC del 95 % con el método de Clopper-Pearson para cada brazo de tratamiento. Los IC del 95 % para la diferencia en la tasa de RC se calcularon mediante el método de Wilson. La tasa de RC se comparó entre los dos brazos utilizando la prueba Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por los mismos factores utilizados en el análisis primario de SLP.

* Valor de p estadísticamente significativo $\leq 0,05$.

En el momento del corte de datos, 109 pacientes (12,4 %) habían interrumpido el tratamiento (antes de completar todos los ciclos de tratamiento): 60 pacientes (13,7 %) en el brazo R-CHOP y 49 pacientes (11,1 %) en el brazo de polatuzumab vedotina + R-CHP.

Figura 1. Curva de Kaplan Meier de SLP evaluada por el investigador. Mediana de seguimiento 28, 2 meses. Datos procedentes del estudio GO39942, POLARIX.



Referencias

- 1 Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018. 50 (1):74-87.
- 2 Scott DW, King RL, Staiger AM, Ben-Neriah S, Jiang A, Horn H, et al. High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood* 2018. 131 (18): 2060–2064.
- 3 Blombery PA, Wall M, et Seymour JF. The molecular pathogenesis of B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol*. 2015. 95: 280-293.
- 4 Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci*. 2021. 9 (1):5.
- 5 Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014 (48):130-44.
- 6 Polivy-H-C-004870-II-0012: EPAR (European Public Assessment Report) – Variation.
- 7 International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993. 329: 987–994.
- 8 Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014. 123 (6):837-42.
- 9 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*. 1998. 16 (8):2780-95.
- 10 Coccaro N, Anelli L, Zagaria A, Perrone T, Specchia G, Albano F. Molecular Complexity of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Can It Be a Roadmap for Precision Medicine? *Cancers*. 2020. 12(1):185.
- 11 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.
- 12 Prevalence of rare diseases: Bibliographic data, Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. 2022. January.
- 13 Orphan Maintenance Assessment Report Polivy (Polatuzumab vedotin). Treatment of diffuse large B-cell lymphoma EU/3/18/2013.
- 14 National Comprehensive Cancer Network: NCCN guidelines for diffuse large B-cell lymphoma. Version 5. 2022. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
- 15 Treating B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. American Cancer Society. Completar la cita
- 16 Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillerm A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015. 26 (Supplement 5): v116–v125.

- 17 Vitolo U, Trněný M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N, et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017. 35 (31):3529-3537.
- 18 Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, 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 (4):235-42.
- 19 Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Fermé C, Casasnovas O, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011. 378 (9806):1858-67.
- 20 Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, Steinberg SM, Jaffe ES, Cheson BD, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: An 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol*. 2000. 18:3633-3642.
- 21 Molina TJ, Canioni D, Copie-Bergman C, Recher C, Brière J, Haioun C, et al. Young patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma benefit from intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab compared with CHOP plus rituximab: analysis of data from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte/lymphoma study association phase III trial LNH 03-2B. *J Clin Oncol*. 2014. 32 (35):3996-4003.
- 22 Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019. 37 (21):1790-1799.
- 23 Jermann M, Jost LM, Taverna C, Jacky E, Honegger HP, Betticher DC, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: Results of a phase II study. *Ann Oncol*. 2004. 15:511-516.
- 24 Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Wright GW, Farinha P, Ben-Neriah S, 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*. 2015. 33 (26):2848-56.
- 25 Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010. 28 (27):4184-90.
- 26 Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, Strehl JW, Ho AD, Hensel M, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest*. 2006. 24:593-600.
- 27 Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012. 30:4462-4469.
- 28 Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis T, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*. 2014. 32:3490-3496.
- 29 Gopal AK, Press OW, Shustov AR, Petersdorf SH, Gooley TA, Daniels JT, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multicenter phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma*. 2010. 51:1523-1529.

- 30 Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2004. 103(10):3684-8.
- 31 Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20 (+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012. 30 (36):4462-9.
- 32 Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Neste EV, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017. 130 (16): 1800-1808.
- 33 López A, Gutiérrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol*. 2008. 80(2):127-32.
- 34 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.
- 35 Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, Ballerini PF, Iannitto E, Russo F, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009. 64: 907-916.
- 36 Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, 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 (7):978-988.
- 37 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.
- 38 Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020. 38 (2):155-165.39 Ficha técnica tisagenlecleucel, kymriah, dispersión celular para infusión. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf
- 40 Ficha técnica de axicabtagén ciloleucel, Yescarta. dispersión celular para infusión. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_es.pdf
- 41 Ficha técnica de lisocabtagén maraleucel, Breyanzi, dispersión celular para infusión. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_en.pdf
- 42 Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019. 380(1):45-56.
- 43 Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. 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. (1): 31-42.
- 44 Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022. 386 (7): 640-654.

45 Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020. 396 (10254): 839-852.

46 Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022. 399 (10343): 2294-2308.

47 Ficha técnica de polatuzumab vedotina, Polivy®. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_es.pdf

48 Ficha técnica de rituximab, 100-500 mg concentrado para solución para perfusión. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_es.pdf

49 Fichas técnicas de ciclofosfamida: 200, 500, 1000 o 2000 mg polvo para solución inyectable y perfusión. Disponibles en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79067/FichaTecnica_79067.html;
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/33411/33411_ft.pdf

50 Fichas técnicas de doxorubicina 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Disponibles en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75345/75345_ft.pdf; https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73266/FT_73266.pdf

51 Fichas técnicas de prednisona 5, 10, 30 mg comprimidos. Disponibles en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70106/70106_ft.pdf; https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70163/70163_ft.pdf.

52 EU/3/18/2013: Orphan designation for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma.

53 Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022. 386(4):351-363.

54 Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016. 127 (20): 2375-2390.

55 Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014. 32 (27): 3059-68.

56 Información disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0313%20Polivy%20-%20%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20August%2031%2C%202023_For%20Posting.pdf

57 Información disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA874/chapter/1-Recommendations>

58 Información disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/polatuzumab-vedotin-polivy-full-smc2525/>

59 Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016. 2016 (1):366-378.

60 Ajay Major A, Smith SM. DA-R-EPOCH vs R-CHOP in DLBCL: How Do We Choose? *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2021. Volumen 19, issue 11.

61 Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021. 384(9):842-858.

- 62 Gui-zhou Li, Ya-hui Hu, De-yi Li, Yong Zhang, Hong-li Guo, Yun-man Li, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy: A mini-review. *NeuroToxicology*. 2020. 81: 161-171.
- 63 Chen H, Lin Z, Arnst KE, Miller DD, Li W. Tubulin Inhibitor-Based Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy. *Molecules*. 2017. 22 (8):1281.
- 64 Maurer MJ, Ghesquieres H, Jais JP, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol*. 2014. 32: 1066–1073.
- 65 Pekgüç E, Ferhanoglu U. Treatment of relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021. 43(S3): S1–S8. Sp 05.
- 66 Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010. 28 (27): 4184-90.
- 67 Huang H, Datye A, Fan M, Knapp A, Nielsen T, Bottos A, et al. Patient-reported outcomes provide prognostic information for survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma: Analysis of 1239 patients from the GOYA study. *Cancer Med*. 2022. 17: 3312-3322.
- 68 Gentile F. Keep Vigilant for Signs of Peripheral Neuropathy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Targeted Therapies in Oncology*. 2020. 9 (4).
- 69 Zhaocai J, Weina J, Shen L, Yu Y. Diffuse large B-cell lymphoma involving peripheral nervous system with IgM antibodies against GM1 and GD1b: A case report. *Medicine*. 2019. 98 (15)- p e15049.
- 70 Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005. 23 (18): 4117-26.
- 71 Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008. 9 (2): 105-16.
- 72 Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006. 7 (5): 379-91.
- 73 Miyazaki K. Treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2016. 56: 79–88.
- 74 Ohmachi K. Diffuse large B-cell lymphoma: standard treatment and research questions. *Risho Ketsueki*. 2019. 60: 1193–1198.
- 75 Candelaria M, Dueñas-Gonzalez A. Rituximab in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in diffuse large B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol*. 2021.12: 2040620721989579.
- 76 Vitolo U, Trněný M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N, et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017. 35 (31): 3529-3537.

- 77 Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, Brusamolino E, Evangelista A, Carella AM, et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2017. 18 (8): 1076-1088.
- 78 Stiff D, Unger J, Cook J, Constine LS, Couban S, Stewart DA, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013. 369: 1681-1690.
- 79 Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol.* 2012. 13 (12): 1250-9.
- 80 Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018. 378 (15): 1396-1407.
- 81 Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* 2018. 24 (5): 679-690.
- 82 Guía de Linfomas 2020. Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. Capítulo 2.
- 83 Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol.* 2011. 12 (11): 1013-22.
- 84 Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010. 116 (12): 2040-5.
- 85 Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011. 12(5):460-8.