

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-311/V1/15102024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de loncastuximab tesirina (Zynlonta®) como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) y linfoma B de alto grado (LBAG), en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico

Fecha de publicación: 15 de octubre de 2024

Índice

Introducción	1
Loncastuximab tesirina (Zynlonta®)	5
Farmacología	5
Eficacia.....	5
Estudio pivotal.....	5
Calidad de vida.....	9
Estudio de apoyo a la autorización	10
Seguridad.....	10
Discusión	12
Conclusión	17
Grupo de expertos	18
Anexo.....	19
Referencias.....	27

Introducción

El linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) es el linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuentemente diagnosticado, representando entorno a un 30-40% del total de LNH (1,2). Se trata de un linfoma con características agresivas. De acuerdo con el observatorio para el cáncer GLOBOCAN, los LNH presentaron una incidencia ajustada por edad en España de 9,6 casos por cada 100.000 habitantes (3), siendo esta una incidencia parecida al resto de países vecinos de la Unión Europea. Para el año 2022 existió una incidencia en números absolutos de 9070 casos (4). En España, los registros epidemiológicos demuestran que el LCGBD representa entorno al 27,8% de los LNH de estirpe B (5). Por todo ello, y acorde con los últimos datos de población disponibles, se estiman unos 2.521-2.635 casos incidentes anualmente en España (6). Existen varios factores de riesgo relacionados con el desarrollo de esta enfermedad como son las



Dentro de los linfomas B de células grandes existe una gran heterogeneidad, tanto clínica como biológica. Actualmente, estas neoplasias hematológicas se clasifican según la quinta edición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (8,9) y también por la *International Consensus Classification* (ICC por sus siglas en inglés) (10). Estas clasificaciones permiten también obtener datos pronósticos sobre los subtipos de LCGBD. En general ambas clasificaciones son parecidas, aunque difieren en algunos de los nombres y número de subtipos histológicos. En la siguiente tabla 1 se expone la clasificación de la OMS, la cual será la utilizada para este informe (8):

Linfomas B de Células Grandes
Linfoma de células grandes B difuso no especificado (NOS)
Linfoma B rico en células T e histiocitos
Linfoma de células grandes B difuso/linfoma B de alto grado con reordenamiento de <i>MYC</i> y <i>BCL2</i>
Linfoma de células grandes B ALK positivo
Linfoma de células grandes B con reordenamiento de IRF4
Linfoma B de alto grado con aberraciones en 11q
Granulomatosis linfomatoide
Linfoma de células grandes B
Linfoma de células grandes B difuso EBV positivo
Linfoma de células grandes B difuso asociado a inflamación crónica
Linfoma de células grandes B asociado a fibrina
Linfoma de células grandes B asociado a sobrecarga de fluidos
Linfoma plasmablastico
Linfoma primario de células grandes B de sitios inmunes privilegiados
Linfoma cutáneo primario de células grandes B-tipo pierna
Linfoma B de célula grande intravascular
Linfoma B de célula grande mediastínico primario

Linfoma de la célula gris mediastínico

Linfoma B de alto grado no especificado (NOS)

Posteriormente, según el perfil de expresión génica, el LCGBD NOS suele dividirse según la célula de origen en dos subtipos moleculares: *germinal-center B cell like* (GCB) y *activated B cell like* (ABC) (8). Tradicionalmente se ha relacionado el subtipo ABC con un peor pronóstico clínico (11) por lo que en las guías se recomienda informar si al encontrarnos ante un LCGBD tipo NOS, existe fenotipo GCB o no (9). Actualmente con la nueva clasificación de la OMS los linfomas B de alto grado (LBAG) doble hit (DH) o triple hit (TH), son aquellos con reordenamiento de *MYC* y *BCL2*, mientras que si cuenta con reordenamiento de *MYC* y solo *BCL6* se clasifican como LBAG NOS (8). Estos linfomas B de alto grado (LBAG) suelen representar entre un 3 y 14% de los LCGBD con evidente peor pronóstico de la enfermedad (12) y sin fármacos identificados con un efecto más específico en ellos (9). También existe el término doble o triple expresor, en función de si las proteínas MYC, BCL-2 o BCL-6 se ven sobreexpresadas (13).

Se trata de una enfermedad que puede afectar a nivel ganglionar y extraganglionar. Para el diagnóstico de la enfermedad suele ser necesaria la biopsia incisional o excisional de la adenopatía o tejido extraganglionar afecto, con un posterior estudio de extensión de la enfermedad que suele incluir la realización de un PET-TC y en ocasiones una biopsia de médula ósea (9). Para clasificar la extensión de la enfermedad se emplea el sistema de clasificación de Ann-Arbor (9,14). Existen también escalas pronósticas basadas en datos clínicos de la enfermedad y biológicos del paciente, permitiendo pues estratificar al paciente en diferentes grupos de riesgo en la práctica clínica habitual. La más utilizada sigue siendo la escala IPI (15). Otras escalas como la NCCN-IPI y GELTAMO-IPI consiguen mejorar la estratificación, pero éstas siguen siendo poco utilizadas en la práctica clínica en nuestro país (9,16,17).

El tratamiento del LCGBD depende en primer lugar de la extensión de la enfermedad. En pacientes con estadios localizados (I y II de la clasificación de Ann-Arbor), enfermedad no voluminosa (es decir, masa tumoral no superior a 7 cm) y sin factores pronósticos adversos (IPI de 0 puntos) se recomienda el tratamiento con 4 ciclos de rituximab-ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) con 2 ciclos posteriores de rituximab en monoterapia (9,18). Para pacientes con la misma situación clínica que la anterior, pero con factores de mal pronóstico (IPI mayor o igual a 1 punto) el esquema R-CHOP durante 4 ciclos también es el recomendado. En este último caso, tras 3 ciclos se recomienda una reevaluación de la enfermedad mediante PET-TC para valorar la necesidad de radioterapia en caso de no alcanzar una respuesta completa (RC) (9,18). En caso de enfermedad localizada, pero con masa voluminosa (mayor a 7cm) se recomienda abordaje como los estadios avanzados (9,19).

Para los estadios avanzados, la combinación R-CHOP sigue siendo el esquema recomendado durante 6 ciclos cada 21 días (9,20,21). Otra estrategia terapéutica que cuenta con indicación es la combinación polatuzumab-R-CHP, que ha presentado mejoría en supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con IPI entre 2 y 5 puntos (9,22). Esta última línea de tratamiento no se encuentra accesible en nuestro país. Se calcula que entre un 20 y 50% de los pacientes pueden presentar una refractariedad o presentar recaída a la primera línea de tratamiento (23), por lo que una notable cantidad de pacientes van a requerir líneas de tratamiento posteriores. Se estima que la incidencia anual en Europa de los pacientes que van a recaer a la primera línea de tratamiento es de 1/100.000 (24).

Tradicionalmente, el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) era la terapia de rescate elegida (9). Tras un esquema de quimioterapia de inducción basado en platinos, que puede variar en función de la casuística de cada centro hospitalario. Aquellos pacientes quimiosensibles (que alcanzaran al menos RP) consolidaban la respuesta con un TAPH (9,25,26). Los esquemas normalmente recomendados suelen ser R-DHAP (rituximab-dexametasona-citarabina-cisplatino) (27,28), R-ICE (rituximab-ifosfomida-carboplatino-etopósido) (27), R-GDP (rituximab-gemcitabina-dexametasona-cisplatino) (28) o R-ESHAP (rituximab-etopósido-citarabina-cisplatino-metilprednisolona) (29). Aproximadamente la mitad de los pacientes que llegaban al trasplante, mantenían la respuesta a largo plazo. Sin embargo, en aquellos pacientes donde la recaída tras la primera línea había sido temprana

(durante el primer año tras la inducción) la evolución clínica era especialmente pobre, con una SLP estimada a los 3 años del 20% (27,30). Por esta razón se estudió la utilización de terapias CAR-T en este subgrupo de pacientes con pronóstico desfavorable de la enfermedad. Los ensayos clínicos fase III de axicabtagene ciloleucel (axi-cel) (31) y lisocabtagene maraleucel (liso-cel) (32) demostraron superioridad en la variable principal, la supervivencia libre de evento (SLE) en comparación al TAPH. Además, axi-cel ha demostrado mejoría en la supervivencia global en comparación al TAPH (31,33). Tisagenlecleucel (tisa-cel), es otra terapia basada en tecnología CAR-T, la cual no pudo demostrar superioridad frente al tratamiento estándar en estos pacientes con recaída antes de los 12 meses (34). Actualmente, en la práctica clínica habitual de España, se utiliza axi-cel como segunda línea terapéutica y no el resto de las terapias CAR-T ya que es la única que se encuentra accesible dentro del sistema nacional de salud. En los pacientes con progresión tardía, pasados los 12 meses tras el inicio de la primera línea de tratamiento, se debe valorar su elegibilidad para TAPH (8,25).

Para pacientes no candidatos a TAPH, cuentan con indicación en ficha técnica Polatuzumab-Rituximab-Bendamustina o tafasitamab-lenalidomida (9). En las guías de práctica clínica de nuestro entorno se recomiendan en pacientes no candidatos a terapia CAR-T en una primera recaída precoz (12 meses) (9). Polatuzumab es un anticuerpo monoclonal antiCD79b que en combinación con rituximab-bendamustina ha demostrado buenos resultados de eficacia (35–37). Tafasitamab, por otro lado, es un anticuerpo monoclonal antiCD19 y también presenta buenos resultados en eficacia (38–41).

Para recaídas más allá de la segunda línea (indicación objeto de este informe), se dispone de varias estrategias terapéuticas recomendadas y con indicación (8).

Para pacientes que no recibieron la terapia CAR-T en la primera recaída, esta debe ser el tratamiento de elección como tercera línea de tratamiento. Cuentan con indicación formal dentro de la UE axi-cel, tisa-cel y liso-cel, estando actualmente disponibles en España solo las dos primeras (9,42–44). En estos pacientes, normalmente es necesario realizar un tratamiento puente mientras se realiza la preparación de las células CAR-T, así como una quimioterapia de linfodepleción previa a la infusión (9,45). Estas terapias han mostrado buenos resultados en sus respectivos estudios, con tasas de respuesta global entorno al 80-90%, unas tasas de respuestas completas del 50%, que además se mantienen a lo largo del tiempo, lo que plantea el potencial curativo de las CAR-T en tercera línea de tratamiento (9,33,46–50). Estos resultados se confirman en estudios de vida real (51). Cabe destacar, que este grupo de terapias se asocia a un perfil de toxicidad específico, como son el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y la toxicidad neurológica (ICANS), que requieren una formación específica para su identificación precoz y manejo.

En los últimos años, se han desarrollado nuevos fármacos dirigidos a marcadores biológicos expresados en la enfermedad (52). Estos fármacos ya se contemplan en las guías más recientes para el LCGBD refractario o en recaída (9,53). Entre ellos encontramos tafasitamab, un anticuerpo monoclonal dirigido a CD19 que en combinación con lenalidomida ha demostrado su seguridad y eficacia para pacientes con LCGBD recidivante o resistente no candidatos a TAPH (38–40). Polatuzumab, un anticuerpo anti CD79b conjugado con monometil auristatina E, es un fármaco también recomendado por las guías en esta línea de tratamiento, y cuenta con indicación en pacientes que hayan presentado recaída o sean refractarios (R/R) y no sean candidatos a un TAPH (35). Polatuzumab-rituximab-bendamustina es un régimen aprobado y recomendado también en esta línea de tratamiento, ya que demostró su eficacia y seguridad en sus respectivos estudios (9,36,37). Una nueva estrategia de tratamiento la constituyen los anticuerpos monoclonales biespecíficos (anti CD20 y antiCD3). Dentro de esta familia cuentan con indicación epcoritamab y glofitamab (54,55). Glofitamab se une bivalentemente al CD20 expresado en la superficie de los linfocitos B y monovalentemente al CD3, mientras que epcoritamab se une a un epítipo extracelular específico de CD20 en células B y a CD3 en células T (54,55). Cuando se produce esta doble unión se crea una sinapsis inmunológica, activando los linfocitos T mediante el anticuerpo antiCD3 con posterior secreción de citoquinas y proteínas citolíticas que resultan en la lisis de linfocitos B con expresión de CD20 (54,55). Estos últimos dos fármacos no se encuentran

todavía accesibles en nuestro país. Finalmente, los regímenes de inmuoquimioterapia, aunque se contemplan en las guías, han quedado en un segundo plano en esta línea de tratamiento, debido a la aparición de las nuevas terapias mencionadas previamente (9).

En este contexto, loncastuximab tesirina (medicamento evaluado en este informe de posicionamiento terapéutico) ha sido aprobado en tercera línea para pacientes con LCGBD R/R. En la tabla A1 del Anexo se exponen las características diferenciales de las terapias más relevantes y comparadores de loncastuximab tesirina en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) y linfoma B de alto grado (LBAG), en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Loncastuximab tesirina (Zynlonta®) (56,57)

Loncastuximab tesirina (Lonca) está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LCGBD y LBAG, R/R después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. (58)

Lonca se administra por vía intravenosa mediante una perfusión de 30 minutos de duración. La dosis recomendada es de 0,15mg/kg cada 21 días durante los dos primeros ciclos. Para los ciclos posteriores se recomienda una dosis de 0,075mg/kg cada 21 días hasta progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Salvo contraindicación, los pacientes deben ser premedicados con dexametasona (4 mg vía oral o intravenosa dos veces al día durante 3 días, comenzando el día anterior a la administración de Lonca) para atenuar las toxicidades asociadas a la pirrolobenzodiazepina (PBD).

La dosis de Lonca puede modificarse en función de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas, tal como consta en ficha técnica. Cuando una dosis se retrasa más de 3 semanas debido a una reacción adversa a Lonca, las siguientes dosis deben reducirse hasta un 50%. En caso de que después de la segunda dosis de 0,15mg/kg (es decir del ciclo 2) sea necesario reducir la dosis, el paciente recibirá 0,075mg/kg a partir del ciclo 3. Si se produce de nuevo toxicidad tras dos reducciones de dosis debidas a una reacción adversa se deberá considerar la suspensión definitiva.

En pacientes > 65 años no es necesario ajustar la dosis. Tampoco es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con filtrado glomerular por debajo de 30ml/min el uso de Lonca no ha sido estudiado y se recomienda una monitorización clínica más estrecha. No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, pero se recomienda una vigilancia estrecha de las posibles reacciones adversas. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave no han sido estudiados.

Farmacología (56,57)

Lonca es un conjugado anticuerpo-fármaco (CAF) dirigido hacia CD19. En primer lugar, el anticuerpo monoclonal IgG1 kappa se une a la proteína transmembrana CD19, la cual se expresa en la superficie de las células de estirpe B. Posteriormente, Lonca se interioriza en la célula produciendo la liberación del componente alquilante SG3199, dímero de PBD, el cual se une al surco menor de la cadena de ADN formando así entrecruzamientos intercatenarios altamente tóxicos que conllevan a la muerte celular.

Eficacia (56–58)

La eficacia y seguridad de Lonca fue evaluada en el ensayo clínico pivotal ADCT-402-201 (LOTIS-2).

Estudio pivotal

Diseño del Estudio

El ensayo clínico principal LOTIS-2, es un ensayo clínico fase II, multicéntrico, abierto y con un solo brazo de tratamiento. Los datos disponibles incluidos en el informe europeo de evaluación son desde el inicio del ensayo el 1 de agosto de 2018 hasta el 1 de marzo de 2021. Se han publicado datos actualizados con fecha de corte a 15 de septiembre de 2022, los cuales no fueron incluidos en el informe de evaluación de la agencia europea del medicamento (EMA por sus siglas en inglés)(59).

Los participantes del estudio debían cumplir, entre otros los siguientes criterios de inclusión:

- Edad ≥ 18 años.
- Diagnóstico patológico de LCGBD definido por los criterios de 2016 de la OMS, incluyéndose los LCGBD NOS, linfoma B de célula grande mediastínico primario, LBAG (con reordenamientos en *MYC*, *BCL-2* y/o *BCL-6*).
- Refractoriedad o recaída de la enfermedad tras al menos dos o más terapias sistémicas.
- Enfermedad medible según los criterios de Lugano de 2014 y disponibilidad de bloques de la muestra de anatomía patológica fijadas con formalina e incluido en parafina.
- Puntuación en la escala ECOG entre 0-2
- Adecuada función orgánica según los criterios predefinidos en los test de screening.

Por el contrario, los criterios de exclusión más destacables fueron:

- Tratamiento previo con Lonca.
- Antecedentes de hipersensibilidad o presencia de anticuerpos contra fármacos anti CD19.
- Diagnóstico patológico de linfoma de Burkitt o enfermedad bulky, definida como una masa tumoral superior a 10 centímetros en su diámetro más largo (la exclusión de pacientes con enfermedad bulky fue añadida en la segunda enmienda al protocolo).
- Pacientes con un TPH autólogo o alogénico antes de los 30 o 60 días, respectivamente, al inicio del ensayo. Se consideraba el inicio como el día 1 del primer ciclo (C1, D1).
- Pacientes con enfermedad injerto contra receptor activa.
- Seropositividad y requerimiento de terapia antiviral para cualquiera de los siguientes virus: VIH, VHB y VHC.
- Antecedentes de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.
- Linfoma activo a nivel del SNC al momento del screening, incluyéndose enfermedad a nivel leptomeníngeo.
- Retención de fluidos en tercer espacio clínicamente significativa (ascitis que requiere drenaje o derrame pleural que requiere drenaje o produce disnea).
- Comorbilidades médicas significativas como hipertensión arterial ($\geq 160/100$ de manera repetida), angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA $\geq$ II), cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia, angioplastia coronaria, infarto de miocardio en los últimos 6 meses, arritmias ventriculares o auriculares no controlables, diabetes mal controlada, o enfermedad pulmonar crónica severa.
- Cirugía mayor, radioterapia o quimioterapia u otra terapia antineoplásica recibida en los últimos 14 días previo al inicio del estudio (C1, D1). Los 14 días se podían reducir con la aprobación del espónsor.
- Pacientes sin recuperación de un evento adverso grado ≤ 1 (según escala CTCAE versión 4) para eventos adversos no hematológicos o sin recuperación de neuropatía o alopecia grado ≤ 2 secundario a tratamientos previos recibidos.

- Síndrome congénito de QT largo o presencia de un intervalo QT corregido según la corrección de Fridericia superior a 480ms durante el screening, salvo que el paciente sea portador de un marcapasos o sea secundario a un bloqueo de rama previamente conocido.

Se solicitó a los pacientes que habían sido tratados en alguna línea previa de tratamiento con un agente antiCD19, una muestra histológica previo al inicio de tratamiento con Lonca donde no se observara la pérdida de CD19 de las células neoplásicas.

El medicamento fue administrado en infusión endovenosa de 30 minutos de duración cada 21 días. Los primeros dos ciclos se administró una dosis de 0,15mg/kg y a partir del tercer ciclo y posteriores una dosis de 0,075mg/kg. El tratamiento con Lonca se mantenía hasta un máximo de 1 año (aunque se permitía mantener a criterio del investigador pasado el año) o hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o cualquier otro motivo para discontinuar el tratamiento, lo primero que ocurriera. Previo al tratamiento con Lonca en cada ciclo se realizaba una premedicación con dexametasona. La evaluación de la enfermedad se realizaba a las 6 y 12 semanas posteriores al día 1 del primer ciclo. Las siguientes reevaluaciones se hacían cada 9 semanas. Los estudios de estado de la enfermedad se hacían mediante PET-TC.

Se preespecificaron subgrupos para la evaluación de la eficacia y seguridad de Lonca. Los grupos fueron: sexo, edad, país, histología, enfermedad bulky, linfoma doble o triple hit, número de tratamientos previos, respuesta a la primera línea de tratamiento, LCGBD transformado, estadio y célula de origen (GCB/ABC). También se definieron algunos grupos post-hoc para evaluar la eficacia y seguridad, siendo este dato explicado en la publicación, pero no en el EPAR (58). Los subgrupos fueron: respuesta a cualquier línea de tratamiento previa, recaída en los 3 primeros meses tras primera línea de tratamiento, recaída en los 6 primeros meses tras primera línea de tratamiento, tratamiento previo con CAR-T, TPH previo, radioterapia previa, cirugía previa, diámetro máximo del tumor, doble o triple expresor.

El objetivo primario fue evaluar la eficacia de Lonca como monoterapia para el LCGBD R/R tras 2 líneas de tratamiento previo. Para ello se utilizó como variable principal la tasa global de respuesta (TGR) según la valoración por parte de un comité de revisión independiente (CRI) usando los criterios de Lugano de 2014. La TGR fue definida como la proporción de pacientes que obtuvieron como mejor respuesta terapéutica una remisión completa (RC) o una remisión parcial (RP).

Dentro de los objetivos secundarios, en primer lugar, se evaluó la eficacia de manera más extensa. Para ello se utilizaron como variables:

- Duración de respuesta global (DOR por sus siglas en inglés): Definida como el tiempo desde la documentación de una primera respuesta tumoral hasta la progresión de la enfermedad o muerte.
- Tasa de respuesta completa (Tasa RC): Porcentaje de pacientes que como mejor respuesta terapéutica presentaron una RC.
- Supervivencia sin recaída/recidiva (*Relapse-free survival*, *RFS*, por sus siglas en inglés): definida como el tiempo desde la documentación de una RC hasta progresión de la enfermedad o muerte.
- Supervivencia libre de progresión (SLP): definida como el tiempo desde el inicio de tratamiento hasta la primera documentación de recurrencia, progresión o muerte.
- Supervivencia global (SG): definida como el tiempo desde el inicio de tratamiento hasta la muerte por cualquier causa.

Se evaluó la seguridad de Lonca mediante la frecuencia y severidad de los eventos adversos, cambios en pruebas de laboratorio, signos vitales, puntuaciones en la escala ECOG y cambios electrocardiográficos. La evaluación de la inmunogenicidad de Lonca se realizó titulando los niveles de anticuerpos contra el fármaco. También fue objetivo del

ensayo el estudio de la calidad de vida con las escalas EQ5-5D-5L y FACT-Lym (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma).

Se calculó un tamaño muestral necesario de 140 pacientes. Se asumió que una TGR del 20% sería considerada clínicamente significativa. La elección de este umbral se basó en las tasas de respuesta entorno al 14-26% y una mediana SG de 6.1 meses (23,60) que muestran los estudios retrospectivos de pacientes tratados con quimioterapia de rescate en segunda línea.

En el análisis primario de eficacia y seguridad se incluyó a toda la población tratada, es decir, todos los pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de Lonca, criterio que cumplieron todos los participantes en el ensayo. Aunque no estuviera contemplado en el protocolo del estudio, se realizó también un análisis estadístico de pacientes que tras la administración de Lonca realizaron un TPH.

Resultados

Un total de 145 pacientes fueron incluidos y tratados en el ensayo clínico pivotal LOTIS-2. Las características basales y demográficas de los pacientes fueron 41,4% mujeres y 58,6% varones; 89,7% de raza blanca y una media de edad de 62,7 años (DS: $\pm 13,63$). La distribución por edad fue de un 44,8% menores de 65 años, un 40,7% de 65-75 años y un 14,5% mayores de 75 años. La distribución del valor de la escala ECOG a su inclusión fue un 40% de pacientes ECOG 0, un 53,8% ECOG 1, un 6,2% ECOG 2.

La mayoría de los pacientes incluidos tenían diagnóstico histopatológico de LCGBD NOS (127 pacientes (87,6%)). 11 pacientes tenían el diagnóstico histopatológico de LBAG (7,6%) y 7 pacientes de LCGBD primario mediastínico (4,8%). En cuanto a la célula de origen, en un 33,1% se identificó un subtipo GCB y un 15,9% ABC. La información sobre el resto no está disponible en los informes consultados. 29 pacientes tenían un LCGBD transformado, de entre ellos un 17,2% provenían de un linfoma folicular, un 0,7% de un linfoma del manto, otro 0,7% de un linfoma linfoplasmocítico y 2 pacientes (1,4%) de un síndrome de Richter. 8 pacientes presentaban enfermedad *bulky*. 18 pacientes (12,4%) eran considerados LCGBD doble expresores y 2 (1,4%) triple expresores. En cuanto a otras características de agresividad de la enfermedad, 12 pacientes (8,3%) eran doble-hit y 3 (2,1%) triple hit. Los estadios de la enfermedad según la clasificación de Ann-Arbor fue de 10 pacientes (6,9%) estadio I, 23 (15,9%) estadio II, 19 (13,1%) estadio III, 93 (64,1%) estadio IV.

Es importante reflejar el número y tipo de tratamientos previos que habían recibido los pacientes. Así, 63 (43,4%) habían recibido 2 líneas de tratamiento, 35 (24,1%) 3 líneas y 47 (32,4%) más de 3. El número medio de terapias recibidas fue de 3,1 (DS 1,27). El máximo de líneas recibidas fue de 7. El 36,6% de pacientes habían recibido radioterapia previa. 24 pacientes (16,6%) habían sido tratados mediante un TPH, de los cuales la gran mayoría fueron autólogos, 21 pacientes (14,5%). El resto fueron alogénicos (2 pacientes) y 1 paciente había recibido ambos. De los pacientes incluidos 13 (9%) habían recibido terapias basadas en CAR-T. También se registraron las respuestas terapéuticas a la primera y última línea de tratamiento recibido. Sobre la primera línea de tratamiento, 99 pacientes (68,3%) presentaron recaída y 29 fueron refractarios (20%). A la última línea de tratamiento, 44 pacientes (30,3%) presentaron recaída y 88 (60,7%) fueron refractarios.

Los resultados obtenidos de eficacia fueron los mostrados en la tabla:

	Loncastuximab Taserina
Tasa Global de Respuesta (IC al 95%)	48,3 (39,9 – 56,7)
Respuesta Completa (N (%)) [IC al 95%]	36 (24,8) [18,0 – 32,7]
Respuesta Parcial (N (%))	34 (23,4)

Duración de Respuesta (meses) (IC al 95%)	13,37 (6,87 – NE)
Supervivencia libre de progresión (meses) (IC al 95%)	4,93 (2,89 – 8,31)
Supervivencia Global (meses) (IC al 95%)	9,53 (6,93 – 11,47)

1. NE: No estimable
2. DOR, SLP y SG se expresa en medianas

Los resultados de eficacia mostrados en la tabla anterior fueron evaluados por un CRI. El 1 de marzo de 2021 los datos de eficacia fueron actualizados por parte del titular de la autorización de comercialización y la TGR se mantuvo en el 48,3% (IC 95% 39,9 – 56,7). Este efecto en la TGR se mantuvo también en la fecha de corte de datos de 15 de septiembre de 2022 (59). La duración de respuesta en los pacientes que alcanzaron una RC no ha alcanzado todavía la mediana tras un seguimiento de 26 meses por inmadurez de los datos. Tampoco fue alcanzada con la nueva fecha de corte a 40 meses (59). Los pacientes con RP presentaron una DOR mediana de 5,68 meses (IC al 95% 1,64 – 9,26). El tiempo medio a la respuesta, ya fuera RC o RP, fue de 41 días (rango 35 – 247), lo que indica que la mayoría de los respondedores lo hacen después de 2 ciclos de tratamiento. Las gráficas de Kaplan-Meier para las variables de SLP, SG y DOR se encuentran disponibles en el anexo de este informe.

En el análisis por subgrupos de la variable principal no se encontraron diferencias significativas en el análisis de la TGR según edad (siendo la respuesta similar en mayores y menores de 70 años) (61), sexo, país, transformación o diagnóstico de novo. La TGR parecía estar afectada por factores pronósticos desfavorables ya conocidos como presentar una enfermedad refractaria a la primera línea u otra línea de tratamiento, presencia de enfermedad *bulky* o la presencia de reordenamientos que clasifiquen el linfoma como doble o triple hit.

Por un lado, se contaba con 24 pacientes que hubieran recibido cualquier TPH como línea previa de tratamiento. El resultado observado fue de 14 pacientes respondedores, con una TGR 58,3 (IC 95% 36,6 – 77,9). La evidencia generada en los pacientes tratados previamente con CAR-T fue más limitada, con un total de 13 pacientes, de los cuales 6 presentaron algún tipo de respuesta, obteniéndose así una TGR de 46,2% (IC 95% 19,2 – 74,9), que sobrepasa el umbral del 20% establecido a priori para considerar significativa la respuesta. Para estos pacientes los informes disponibles no desglosan la tasa de RC y RP.

Tras la discontinuación de Lonca, 12 pacientes recibieron un TPH, de los cuales 5 fallecieron (2 por progresión de la enfermedad y 3 por otras causas). 16 pacientes recibieron terapias CAR-T posterior al uso de Lonca, de los cuales 10 fallecieron (9 por progresión de la enfermedad y 1 paciente por otras causas).

Se realizó un análisis para identificar si la expresión de CD19 en las células tumorales podía estar relacionado con la respuesta tumoral. Solo 59 pacientes disponían de una muestra histopatológica obtenida previamente al tratamiento con Lonca y en ellos, el porcentaje de positividad de CD19 y el Histo-Score no se relacionaron con la respuesta a Lonca.

Las causas para la discontinuación del tratamiento fueron la mayoría debidas a la progresión de la enfermedad, ocurriendo esto en 82 pacientes (56,6%). 32 pacientes (22,1%) presentaron una toxicidad inaceptable que obligó a la retirada del tratamiento. Finalmente, 7 pacientes (4,8%) discontinuaron para ser tratados mediante un TPH, 9 pacientes (6,2%) por fallecimiento y 4 (2,8%) por decisión médica.

Calidad de vida

La calidad de vida fue valorada en un total de 130 pacientes mediante los cuestionarios EQ-5D-5L y FACT-Lym.

En el cuestionario EQ-5D-5L más del 92% de los pacientes contestaron los cuestionarios hasta el ciclo 9, posteriormente se dispone de respuestas de menos de 20 pacientes. La puntuación basal de esta escala al inicio de tratamiento fue de 71,4 (DS 19,1). Haciendo el promedio de los resultados de las visitas para cada paciente, un 27,9% presentó mejoría de por lo menos 7 puntos, un 20,7% presentó empeoramiento de su puntuación basal y un 51,4% se mantuvo estable.

La escala FACT-Lym, fue rellenada por el 93,8% de los pacientes al inicio de tratamiento y un 88% lo habían completado hasta el ciclo 9. Posteriormente a este ciclo, menos de 20 pacientes contestaron la escala. Los cambios de puntuación a lo largo del tratamiento observados fueron un 26,5% de los pacientes presentaron mejoría de por lo menos 3 puntos, un 27,4% presentaron un empeoramiento de por lo menos 3 puntos y finalmente el resto (46,1%) se mantuvo estable en el tiempo.

Los datos disponibles en relación con la calidad de vida no fueron desglosados en el EPAR en función de la respuesta o no al tratamiento.

Estudio de apoyo a la autorización

El ensayo clínico ADCT-402-101 fue un ensayo clínico fase I, abierto, de escalada de dosis (primera parte) y expansión (parte 2) para evaluar la seguridad y tolerabilidad de Lonca en 183 pacientes con diagnóstico de linfomas no Hodgkin R/R. Del total de pacientes, 139 tenían el diagnóstico de LCGBD y el análisis estadístico de eficacia se realizó en 137 pacientes que cumplían el criterio de haber recibido tratamientos previos. En este ensayo los pacientes recibieron Lonca a diferentes dosis desde 0,015mg/kg hasta 200mg/kg. Los pacientes incluidos en el análisis de eficacia mostraron una TGR del 42,3% (IC 95% 33,9 – 51,2) y un porcentaje de RC del 23,4%, así como una DOR de 4,47 meses. La SLP fue de 2,83 meses (IC 95% 1,91 – 3,75) y la SG de 7,46 meses (IC 95% 5,95 – 9,79).

De este ensayo se concluyó que las dosis recomendadas de Lonca eran 0,15mg/kg para los primeros dos ciclos y 0,075mg/kg a partir del tercero y posteriores. La decisión de reducir la dosis a partir del tercer ciclo se basó en que gran parte de los pacientes requerían una disminución de dosis a partir del tercer ciclo y posteriores debido a la toxicidad, lo que al mismo tiempo les causaba una demora en la infusión de los siguientes ciclos ya que no se habían podido recuperar todavía.

Seguridad

La seguridad de Lonca proviene mayoritariamente del ensayo clínico pivotal LOTIS-2 así como del ensayo clínico de apoyo ADCT-402-101. Se aportan datos de 215 pacientes tratados al menos con una dosis de 0,15mg/kg. La mediana de duración del tratamiento fue de 45 días (1-569) con una mediana de 3 ciclos (1-26). Para la dosis indicada anteriormente, solo 21 pacientes (9,8%) fueron tratados durante 6 meses o más y 4 (1,9%) durante 12 meses o más.

Casi la totalidad de los pacientes (98,6%) presentó algún evento adverso de algún grado. Los más frecuentes fueron, la elevación de GGT (35,8%), neutropenia (34,9%), fatiga (30,2%), anemia (28,8%), trombocitopenia (28,4%), náusea (26,5%), edema periférico (23,3%), tos (20,9%), rash cutáneo (20%), elevación de fosfatasa alcalina (19,1%), diarrea (17,7%), pirexia (16,7%), hipopotasemia (16,7%), elevación de ALT (16,3%), estreñimiento (16,3%), disnea (15,8%), elevación de AST (15,8%), vómitos (15,3%), pérdida de apetito (14,4%), derrame pleural (13,5%), hipomagnesemia (13,0%), dolor abdominal (11,6%), prurito (11,6%) e hipofosfatemia (11,2%).

Los eventos adversos grados 3 o superiores también fueron de notable frecuencia (74,4%). Los más frecuentemente reportados son los siguientes (frecuencia del grado 3 y superior a grado 3 en este orden respectivamente dentro del paréntesis). Neutropenia (24,2% y 20,0%), elevación de GGT (17,2% y 13,5%), trombocitopenia (15,8% y 9,8%), anemia (11,6% y 6,5%), disminución en la cifra de neutrófilos (3,3% y 2,8%).

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento se registraron en un 81,9% de los pacientes, de los cuales el 51,2% era un grado 3 o superior. Los más comunes de cualquier grado fueron los siguientes: elevación de GGT (28,8%), neutropenia (26,0%), fatiga (20,9%), rash cutáneo (19,5%), edema periférico (16,7%), náuseas (16,7%), trombocitopenia (16,3%), elevación de fosfatasa alcalina (14,9%), anemia (13,5%), elevación de AST (11,6%), derrame pleural (11,2%) y elevación de ALT (11,2%). De los eventos adversos relacionados con el tratamiento grado 3 o superior fueron la neutropenia (24,2%), la elevación de GGT (17,2%), trombocitopenia (15,8%), anemia (11,6%) y descenso de la cifra de neutrófilos (3,3%).

Como se ha mencionado, la neutropenia fue un evento adverso de frecuencia destacable (34,9%) pero solo un 3,3% de los pacientes presentaron neutropenia febril. Este evento adverso solía manejarse demorando la siguiente dosis de Lonca, así como con la administración de estimulador de colonias, que se administró en un 33,5% de los pacientes.

Se seleccionaron 5 eventos adversos de especial interés. Estos fueron el edema o derrame pleural, fatiga, alteración de las pruebas de función hepática, dolor y reacciones cutáneas o de las uñas. Del total de pacientes del análisis de seguridad (215), el 36,3% presentó edema o derrame pleural, siendo el 23,3% edema periférico, pero solo un 1,4% grado 3 o superior, y derrame pleural en el 13,5%, con solo un 0,4% superior a grado 3. De la totalidad de pacientes que presentaron edema periférico o derrame pleural, 30 de ellos (38,5%) tenían antecedentes cardíacos. De los 78 pacientes (36,3%) de este grupo de interés, 50 requirieron tratamiento con diurético para el control del evento adverso y 3 pacientes requirieron administración de albumina. La fatiga se observó en aproximadamente el 30% de los pacientes, pero solo un 2,3% fue considerada grado 3 o superior. La alteración de las pruebas de función hepática se presentó en el 45,6% de los pacientes. Como se ha ido mencionando previamente, la elevación de la GGT fue la más frecuente (35,8%). Los eventos adversos grado 3 o superior para la alteración de las pruebas de función hepática fueron del 19,5% y en ningún caso se observó un fallo hepático. 6 pacientes presentaron un grado 3 o superior para la escala dolor. El dolor más frecuente registrado en su totalidad fue el abdominal (11,6%). Las reacciones cutáneas se presentaron en el 46,5% de los pacientes, siendo los grados 3 poco frecuentes (3,7%) y en ningún caso se observan alteraciones grado 4 o 5. Los tipos más frecuentes fueron el rash (20%) y prurito (11,6%). Los pacientes requirieron de tratamiento médico para su manejo como la administración de corticoides orales (7,9%), corticoides tópicos (17,7%), otros tratamientos tópicos (12,6%) y fármacos para el control del prurito (9,3%). En el análisis de seguridad se detectó 1 caso de *Torsade de pointes* y un evento de prolongación del intervalo QT. También se observó 1 evento de síncope. Para un estudio inicial de Lonca donde se utilizó una dosis inferior a 0,09mg/kg existió un caso de parada cardíaca. Tras la revisión realizada, que incluye la ausencia de relación entre la dosis y el intervalo QT, en el EPAR se concluye que no se trata de un evento de especial interés que requiera medidas adicionales al seguimiento rutinario de farmacovigilancia. Se ha identificado la fototoxicidad como un evento adverso de especial interés por lo que se han establecido medidas para la minimización de riesgos.

Del total de 215 pacientes del análisis de seguridad, 145 fallecieron (67,4%) durante su participación en el estudio. De ellos 112 (52,1%) fueron muertes debidas a la progresión de la enfermedad. 16 pacientes fallecieron en los 30 días siguientes a la administración de Lonca, de los cuales 9 fueron por progresión de la enfermedad. Se identificaron 19 fallecimientos con relación a eventos adversos relacionados con el tratamiento durante el seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio. 4 fueron considerados también progresión de la enfermedad y otros 4 en relación con LCGBD o linfoma. El resto de los fallecimientos se clasificaron como 3 de causa gastrointestinal, 1 por hemorragia digestiva, 1 por síndrome compartimental abdominal y el restante por perforación de intestino delgado. 5 pacientes fallecieron debido a infecciones, 2 por infecciones respiratorias, 1 por sepsis y el restante por shock séptico. Los 3 fallecimientos restantes fueron uno causado por un hematoma subdural, uno por insuficiencia renal agudo y el último por un caso de hemoptisis.

Todos los pacientes participantes en el ensayo clínico discontinuaron el tratamiento en algún momento. La mayoría de ellos por progresión de la enfermedad (56,6%) y otro porcentaje significativo por toxicidad inaceptable (22,1%). De

los eventos adversos relacionados con el tratamiento, los que más se relacionaron con la necesidad de disminuir dosis fue la elevación de GGT (3,3%). Finalmente, las causas más frecuentes para demorar la siguiente administración de dosis fueron la elevación de GGT (17,7%), neutropenia (11,2%) y trombocitopenia (7,9%).

El titular del fármaco aportó datos de seguridad estratificados según edad. En los pacientes mayores de 65 años se observó un discreto aumento del porcentaje de discontinuaciones en comparación con los menores de 65 (18,2% versus 22,9%) y también un discreto aumento en el porcentaje de eventos adversos considerados severos (37,3% versus 43,5%).

La población con insuficiencia renal, así como con insuficiencia hepática moderada o severa no fueron incluidos en el estudio por lo que no se aportan datos de seguridad en estos pacientes.

Del total de conjunto de pacientes que han participado en algún ensayo con Lonca (328 pacientes) solo se identificó 1 paciente (0,305%) con resultado positivo de anticuerpos contra el fármaco.

En la actualización de datos a largo plazo no se detectaron nuevas señales de seguridad (59).

Discusión

El LCGBD en (R/R), sobre todo a la primera línea de tratamiento, continúa siendo una enfermedad agresiva y con un porcentaje elevado de mortalidad. Previo a la introducción de las terapias CAR-T y los nuevos fármacos dirigidos contra moléculas diana de la enfermedad, para aquellos pacientes que han recaído o son refractarios a una segunda línea de tratamiento, la SG suele ser limitada, entorno a los 6 y 9 meses (23,62). Si el paciente presenta recaída dentro de los 12 primeros meses de la realización de un TPH, la SG también se ve limitada y se encuentra entorno a los 6 meses.

En este contexto, loncastuximab tesirina (Zynlonta®) ha obtenido aprobación condicional para el tratamiento en monoterapia del LCGBD y LBAG en pacientes adultos después de dos o más líneas de tratamiento. Lonca mostró en su ensayo clínico pivotal fase II (LOTIS-2) una TGR evaluada por un CRI del 48,3% (IC 95% 39,9 – 56,7) y una tasa de RC del 24,1% (IC 95% 17,4 – 31,9%). La DOR mediana fue de 13,37 meses (IC 95% 6,87 – NE) con una mediana de SLP de 4,93 meses (IC 95% 2,89 – 8,31) y una mediana de SG de 9,53 meses (6,93 - 11,47 meses) (56,58). En pacientes que alcanzaron la RC, la DOR, SLP y SG no se había alcanzado tras el seguimiento, incluyéndose con la actualización de datos a setiembre de 2022 (59). La utilización de la TGR como variable principal es aceptable y en el contexto de los linfomas no Hodgkin ha sido identificada como una variable subrogada de la SLP, aunque la tasa de RC presenta mayor correlación y suele ser de mayor utilidad (63). La introducción de Lonca aporta un nuevo mecanismo de acción al tratamiento del LCGBD en recaída o refractario tras dos líneas de tratamiento, ya que en esta línea de tratamiento no se dispone de anticuerpos conjugados antiCD19, sino de antiCD19 puros como se explicará posteriormente.

El ensayo clínico LOTIS-2 fue un ensayo clínico de un solo brazo de tratamiento, por lo que, al no ser comparado, la cuantificación directa del efecto del fármaco es limitada (64). Sin embargo, se debe destacar que el ensayo incluyó un 56,5% de pacientes con 3 o más líneas de tratamiento previo y que el límite inferior del intervalo de confianza fue del 18,0% para respuesta completa (RC) y de un 39,9% para respuesta completa o parcial (TGR).

La autorización condicional de Lonca supone que el laboratorio titular se compromete en un tiempo razonable a presentar resultados de un estudio confirmatorio de la eficacia y seguridad de Lonca en pacientes con LCGBD refractario o recaída. Este ensayo ya ha sido puesto en marcha y se encuentra en fase de reclutamiento (Número EudraCT: 2020-000241-14). Este ensayo comparará la eficacia y seguridad de Lonca sumado a rituximab versus quimioinmunoterapia clásica en pacientes con un LCGBD en recaída o refractario. También deben ser publicados los resultados finales del ensayo clínico LOTIS-2 así como la realización de un ensayo abierto, no aleatorizado y con escalada de dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Se encuentra también en fase de reclutamiento el ensayo clínico LOTIS-7 (NCT04970901) un ensayo fase Ib para estudiar la seguridad y tolerabilidad de

Lonca en combinación con otros fármacos que tienen indicación en el LCGBD en recaída o refractario. Estos ensayos permitirán un mejor conocimiento del uso de Lonca en combinación, pero difícilmente ayudarán a establecer el posicionamiento de este medicamento, ya que no será comparado con terapias que cuentan con la misma indicación que Lonca y serán mencionadas posteriormente en este informe.

Resulta difícil evaluar la heterogeneidad de la eficacia en los distintos subgrupos del ensayo (64). La utilidad de Lonca en pacientes con enfermedad *bulky* (masa tumoral mayor a 10 cm en su diámetro mayor) no ha podido ser demostrada. Durante el ensayo clínico fase I los pacientes con esta característica presentaron peores TGR 11% y por ello se realizó una enmienda al protocolo de LOTIS-2 que excluyó a estos pacientes y aunque finalmente el ensayo reclutó a 8 pacientes con enfermedad Bulky, no se han comunicado sus resultados de eficacia. De acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión se permitió la inclusión de 3 subtipos de LCGBD, NOS, LBAG y linfoma B de célula grande mediastínico primario. Este último subtipo fue el menos reclutado, representando solo 7 pacientes de la totalidad de participantes. Debido a este escaso número la eficacia no pudo ser demostrada (TGR de 14,3% (IC 95% 0,4 – 57,9)) y este subgrupo quedó excluido de la indicación de tratamiento. En el resto de los subgrupos, no se encontraron diferencias significativas en la TGR. La TGR parece ser de menor magnitud en pacientes con características pronósticas desfavorables de la enfermedad, entre ellos el hecho de ser refractarios a la primera línea, refractario a la última línea recibida, o tener un LBAG DH. Esta coyuntura es esperable, aunque debe ser interpretada con cautela ya que estos subgrupos presentaban menor número de participantes. En cualquier caso, la inclusión de estos pacientes de características agresivas, así como los LBAG y los mediastínicos primarios, que a menudo se excluyen de los ensayos clínicos, aporta valor a la tasa de respuesta observada.

El promotor realizó también un análisis por subgrupos post-hoc donde se evaluó la TGR en función de la última línea de tratamiento recibido. La inmunoterapia o quimioterapia clásica fue la más utilizada como línea de tratamiento previo y en general no se observan diferencias significativas en la respuesta en los diferentes regímenes de inmunoterapia utilizados. Es de especial interés la evaluación de la TGR en función de si los pacientes habían recibido un TPH o terapias CAR-T. Aunque no se mostraran diferencias clínicamente significativas en la TGR en estos dos subgrupos, la generación de esta evidencia es positiva, ya que la utilización de CAR-T en nuestro entorno para el LCGBD va en aumento. Por otro lado, el seguimiento a posteriori de los pacientes que tras finalizar el tratamiento con Lonca fueron sometidos a TPH o CAR-T, genera evidencia preliminar de que Lonca podría ser utilizado como terapia previa a un TPH.

Sobre la seguridad de Lonca, se disponía de datos de seguimiento limitados, ya que la duración media de duración del tratamiento fue de 45 días (rango entre 1 – 569 días) y la mediana de ciclos administrados fue de 3 (rango entre 1 – 26). Con la actualización de los datos, los cuales no fueron evaluados por la EMA, no se observaron nuevas señales de seguridad tras una mediana de seguimiento de 7,8 meses (rango 0,3-42,6) (59). Los eventos adversos más frecuentemente relacionados con el tratamiento han sido la elevación de GGT, así como la aparición de edema periférico y derrame pleural, los cuales se asocian a la molécula SG3199 que forma parte de Lonca. La toxicidad hematológica y gastrointestinal ha sido relacionada tanto con el tratamiento como con la propia progresión de la enfermedad. La calidad de vida de los pacientes en general mejoró o se mostró estable en las escalas de calidad de vida medidas, y en un ligero (20,7% en la escala EQ-5D-5L) porcentaje empeoró.

No existen comparaciones directas entre Lonca y otros medicamentos que cuentan actualmente con indicación aprobada o recomendación en las guías de práctica clínica para la misma línea de tratamiento que Lonca. Se han publicado comparaciones indirectas ajustadas donde se evalúa la eficacia de Lonca. En primer lugar, la cohorte de pacientes tratados con Lonca del ensayo clínico LOTIS-2 fue comparada con 2 cohortes agregadas del ensayo clínico CORAL (65). Este estudio comparó Lonca y el uso de regímenes de inmunoterapia para pacientes que hubieran recibido al menos dos líneas de tratamiento. Los resultados fueron una TGR superior para Lonca aunque se deben señalar como limitaciones, además de la propia de la metodología de la comparación indirecta, el hecho de ser una

comparación con unas cohortes de pacientes antiguas, que recibieron un tratamiento considerado desactualizado, ya que fueron tratados para una tercera línea con inmunoterapia y no con otros fármacos hoy en día disponibles para tercera línea. Así mismo, no se pudo comparar la seguridad de Lonca con la inmunoterapia. Otro análisis indirecto ajustado se realizó en un estudio que analizó la eficacia de varios tratamientos en LCGBD refractario o en recaída en comparación con las terapias CAR-T en los pacientes no candidatos a un TPH autólogo (66). En los resultados Lonca presentó una SLP inferior a las CAR-T(66). De nuevo, este estudio contaba con la limitación propia de ser un análisis indirecto ajustado, con pacientes no del todo comparables, así como que solo se disponía de un grupo de 145 pacientes para la cohorte de Lonca y en ningún momento se pudo comparar la seguridad entre Lonca y las terapias CAR-T.

La terapia CAR-T es actualmente el estándar de tratamiento en primera recaída temprana (12 meses) en pacientes que cumplan con las condiciones para recibirlo, habiendo quedado el TAPH relegado. En la práctica clínica habitual de España, se utiliza axi-cel como segunda línea terapéutica y no el resto de las terapias CAR-T. La terapia CAR-T es también la estrategia de elección en la segunda recaída en pacientes considerados clínicamente aptos a recibirlas. Para esta indicación, se encuentran autorizados axi-cel, tisa-cel y liso-cel, aunque actualmente están disponibles solo los dos primeros en España. Axi-cel demostró su eficacia y seguridad en el LCGBD en recaída o refractario en el ensayo clínico ZUMA-1, disponiendo hoy en día de datos de eficacia y seguridad a 5 años (49,50). En este ensayo clínico de brazo único, hasta el 69% de los pacientes recibieron por lo menos 3 líneas de tratamiento previamente. La TGR fue del 82% (IC 95% 72 – 89), la cual se mantiene a los 5 años (31,50). A los 5 años de seguimiento la SG media es de 25,8 meses (IC 95% 12,8 – NE) con una tasa de SG a los 5 años del 42,6% (IC 95% 32,8 – 51,9%). Los eventos adversos más clásicos de las CAR-T se observaron para axi-cel, presentándose en el 93% de los pacientes un síndrome de liberación de citocinas, siendo el 11% grado 3 o superior y eventos adversos neurológicos en un 64%, con un 30% grado 3 o superior (50). Los eventos adversos grado 3 más frecuentes fueron la neutropenia (78%), anemia (43%) y trombocitopenia (38%) (49). Tisa-cel también demostró su eficacia y seguridad en el LCGBD en recaída o refractarios en el ensayo clínico JULIET y se disponen de datos de seguridad y eficacia tras 40 meses de seguimiento (47,48). Este tipo de CAR-T ha demostrado una TGR del 53% (IC 95% 43,5 – 62,4) con una mediana SG de 11,1 meses (IC 95% 6,6 – 23,9). Los eventos adversos grado 3 o superiores más frecuentes fueron la anemia (39%), descenso de neutrófilos (34%), descenso de glóbulos blancos (32%), descenso de plaquetas (28%) y síndrome de liberación de citoquinas (23%) (48). Los eventos neurológicos ocurrieron en el 21% de los pacientes siendo un 12% grado 3 o superior (47). La tercera terapia basada en tecnología CAR-T es liso-cel, cuyo ensayo pivotal de brazo único TRANSCEND demostró una TRG del 60,1% (IC95 54,3-65,7) y una tasa de RC del 53% (IC95 37,3-48,8) en pacientes con LNH B agresivos de células B que hubieran recibido al menos dos terapias sistémicas previas en su última actualización de datos (44,46,67). Los eventos adversos grado 3 más frecuentes fueron neutropenia (60%), anemia (37%) y trombocitopenia (27%) (46). El SLC ocurrió en un 42% de los pacientes, siendo un 2% grado 3 o superior, y la neurotoxicidad se presentó en un 30% de los pacientes, con un 10% siendo grado 3 o superior (46). Estudios de cohortes retrospectivos no han observado diferencias significativas en la eficacia ni en el perfil de seguridad de las terapias CAR-T en pacientes mayores de 70 años (68). Así mismo, se debe mencionar que las terapias con CAR-T suelen tener un tiempo de preparación (tiempo entre leucoaféresis hasta la perfusión) entre 24 y 30 días para el LCGBD, tiempo en el cual no todos los pacientes pueden permanecer sin una terapia debido a la agresividad de su enfermedad, pudiendo pues presentar un empeoramiento clínico. Por lo tanto, se suelen utilizar terapias nombradas puente, consistentes en regímenes de inmunoterapia clásicos, así como radioterapia, como demuestran los estudios de vida real (51). Esto supone una desventaja para las terapias CAR-T en comparación con otros fármacos que se comentaran posteriormente y que tienen una accesibilidad más rápida. Finalmente, cabe destacar que en junio de 2024 la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) publicó una nota de seguridad donde se mencionaba que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) evaluó 38 casos de neoplasias malignas secundarias en un total de 42.500 pacientes tratados con CAR-T(69). La mayoría de dichas neoplasias fueron linfomas o leucemias de estirpe T y en siete de ellos se obtuvieron resultados positivos para el transgén CAR lo que sugiere que las propias

células podrían estar involucradas en este desarrollo. Las neoplasias secundarias tardaron en aparecer desde algunas semanas hasta años después de la administración de la terapia CAR-T. Desde la AEMPS se recalca la importancia de realizar una vigilancia durante toda la vida del paciente para detectar estas posibles neoplasias secundarias, es decir, diferentes al diagnóstico del cáncer original del paciente.

Es previsible en el futuro inmediato, un incremento en el porcentaje de pacientes que lleguen a necesitar una tercera línea y ya hayan sido tratados con terapias CAR-T. La re-utilización de esta terapia no está establecida en nuestro entorno. En este contexto, existe una necesidad de estrategias de tratamiento posteriores a las CAR-T y Lonca podría ser una opción terapéutica para tener en cuenta.

Polatuzumab es un anticuerpo contra CD79b conjugado con el agente alquilante monometil auristatina E, que tras su liberación produce la eliminación de los linfocitos B malignos (35). Polatuzumab está indicado tanto para el tratamiento del LCGBD no tratado previamente (en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorribina y prednisona, pola-R-CHP) como en el LCGBD en recaída o refractario (en combinación con bendamustina y rituximab, Pola-R-Benda) en pacientes no candidatos a TPH (35). Para la aprobación de la segunda indicación mencionada, se realizó un ensayo clínico con dos brazos comparativos (Pola-R-Benda versus R-Benda) y posteriormente se realizó una cohorte de extensión con 106 pacientes tratados con Pola-R-Benda (37). En la fase comparativa, se observó un beneficio en la mediana de SLP (Pola-R-Benda 9,2 meses versus R-Benda 3,7 meses. [HR: 0,39; IC 95% 0,23-0,66]) y en la mediana de SG (Pola-R-Benda 12,4 meses versus R-Benda 4,7 meses. [HR: 0,42; IC 95% 0,24-0,72]) (37). En la cohorte de extensión la SLP fue de 6,6 meses de mediana y la mediana de SG de 12,5 meses (37). Esta combinación de tratamiento presentó en un 99,3% de pacientes algún tipo de evento adverso; de grado 3 o superior destacan: neutropenia (32,5%), infecciones (21,9%), trombocitopenia (20,5%) y anemia (12,6%). Debe destacarse que el tipo de paciente incluido no sería del todo comparable con los pacientes incluidos en el ensayo clínico LOTIS-2, ya que se considera que presentaban mejor pronóstico de base. En este ensayo hubo un número destacable de pacientes que solo habían recibido una línea de tratamiento previo (30% para R-Benda y 28% para Pola-R-Benda), quedaron excluidos los pacientes con transformación de un LF (aunque estos pacientes no presentan un peor pronóstico), y no se incluyó inicialmente ningún paciente con caracterización doble o triple hit del LCGBD (aunque luego en la fase de expansión de la cohorte se incluyeron 5 pacientes con estas características), ni tampoco pacientes previamente tratados con CAR-T. En este contexto, Lonca ha demostrado su seguridad y eficacia en una población de LCGBD con características más agresivas en su respectivo estudio.

Tafasitamab es un anticuerpo monoclonal antiCD19 que produce la muerte celular de linfocitos B y pre-B a través de la activación de células inmunoefectoras (38). Cuenta con indicación en combinación con lenalidomida, con posterior mantenimiento en monoterapia de tafasitamab para LCGBD en recaída o refractarios que no sean candidatos a TPH (38). Su ensayo clínico pivotal fase II (L-MIND) fue un estudio de brazo único, abierto y multicéntrico del que se dispone de resultados a largo plazo (39,40). Los resultados de eficacia tras 5 años de seguimiento fueron de una TGR del 57,5% (IC 95% 45,9 – 68,5), con un 41,3% (IC 95% 30,4 – 52,8) de RC, una mediana de DOR no alcanzada (33,8 meses – NE), una mediana SLP de 11,6 meses (IC 95% 6,3 – 45,7) y una SG de 33,5 meses de mediana (IC 95% 18,3 – NE) (41). Los eventos adversos grado 3 o superiores más frecuentes fueron neutropenia (48%), trombocitopenia (17%) y la neutropenia febril (12%) (40). Las tasas de respuesta, así como las otras variables medidas para calcular su eficacia, fueron ciertamente favorables en su respectivo estudio, pero, cabe mencionar que en dicho estudio se excluyeron pacientes doble o triple hit. Inicialmente también se excluyó a los pacientes refractarios a la primera línea de tratamiento, aunque posteriormente se permitió incluir a pacientes con recaídas entre los 3 y 6 meses, siendo un 19% del total de pacientes. Los pacientes que no hubieran alcanzado ninguna respuesta con la primera línea o que hubieran recibido más de 3 líneas de tratamiento quedaron siempre excluidos del ensayo (40). Dentro de su población de estudio, el 50% había recibido solo una línea de tratamiento (40). Se incluyeron pacientes con realización previa de un TPH, pero no pacientes que hubieran recibido previamente terapias CAR-T (40). Por todo lo expuesto anteriormente, aunque pueda ser utilizada a partir de segunda línea de tratamiento en aquellos pacientes que no sean candidatos a CAR-T (como

segunda línea) o TPH, la población estudiada en tafasitamab-lenalidomida no es comparable con la población de Lonca, ya que con este último fármaco se estudiaron pacientes con más líneas de tratamiento previas, características más agresivas de la enfermedad, y tratamientos previos diferentes.

La reciente aprobación de anticuerpos biespecíficos ha supuesto la introducción de una valiosa herramienta para el tratamiento del LCGBD en recaída o refractario. Estos fármacos, aparte de contener un dominio dirigido al antígeno tumoral, contienen otro dominio dirigido normalmente a CD3, el cual activa a una célula inmunoefectora para la eliminación de la célula maligna (70). En este contexto, glofitamab y epcoritamab cuentan con indicación parecida a Lonca, siendo ambos indicados para el LCGBD en recaída o refractario tras dos líneas de tratamiento (54,55). Epcoritamab fue evaluado en un estudio fase I/II de expansión de dosis de un brazo de tratamiento (71). En el ensayo clínico se incluyeron pacientes con subtipos agresivos como LBAG, primario mediastínico, además del LCGBD, así como pacientes doble o triple hit. También se permitió la participación de pacientes con TPH previo o que hubieran sido tratados con CAR-T. En la primera fecha de corte de datos (31 enero de 2022), la variable principal a estudio fue la TGR con un resultado de 63,1% (IC 95% 55,0 – 70,6), observándose además una tasa de RC del 38,9% (IC 95% 31,2 – 70,6), una DOR inicial de 12,0 meses (IC 95% 6,6 meses - NE) y una SLP media de 4,4 meses (IC 95% 3,0 – 7,9) (71). Existen datos actualizados con una fecha de corte de datos posterior (30 de junio de 2022) donde se observó una DOR de 15,6 meses (IC 95% 9,7 – NE)(72). La mediana de SG no se alcanzó inicialmente, pero la mediana en SG del total de la cohorte (donde se incluía pacientes con LCGBD y otros subtipos como LBAG, primario mediastínico o linfoma folicular grado 3B) fue de 18,5 meses (rango 11,7 – NE). Los eventos adversos relacionados con el tratamiento grado 3 o superior se presentaron en el 26,8% de los pacientes. Del total de eventos adversos relacionados con el tratamiento el más frecuente fue el síndrome de liberación de citoquinas (49,7%, siendo solo un 2,5% grado 3), pirexia (23,6%) y fatiga (22,9%) (71). El síndrome ICANS ocurrió en un 6,4% de los pacientes con un único caso de desenlace fatal (71).

Por otra parte, glofitamab también fue evaluado en un estudio fase I/II el cual también incluyó pacientes con LCGBD en recaída o refractarios, permitiendo la inclusión de LBAG, primario mediastínico, enfermedad *bulky*, o doble-hit (73). La variable principal fue la tasa de RC, que, tras un seguimiento de 12,6 meses de media, resultó ser del 39% (IC 95% 32 – 48), una TGR del 52% (IC 95% 43 – 60) y una SLP media de 4,9 meses (IC 95% 3,4 – 8,1) (73). La mediana de DOR fue de 18,4 meses (IC 95% 13,7-NE). La mediana de duración de la respuesta completa y la mediana de SG no pudieron ser calculadas por inmadurez de los datos. El evento adverso más frecuente fue el síndrome de liberación de citoquinas (62%) pero solo un 4% fue grado 3 o superior (73). Los otros eventos adversos grado 3 o superiores más frecuentes fueron la neutropenia (27%), trombocitopenia (8%) y anemia (6%) (73). Los eventos adversos neurológicos grado 2 o superior ocurrieron en el 15% de los pacientes (73). No se han realizado comparaciones directas ni indirectas entre estos dos medicamentos, tampoco con Lonca. La diferencia radica en que epcoritamab es de administración subcutánea mientras que la de glofitamab es endovenosa y que la premedicación para epcoritamab se realiza con corticoides, paracetamol y antihistamínicos mientras que con glofitamab se utiliza obinutuzumab, para reducir el número de linfocitos B circulantes (además de los tres fármacos mencionados previamente) (54,55). Epcoritamab requiere más días de tratamiento con corticoides, ya que deben ser administrados el día de la administración y los 3 siguientes, mientras que en obinutuzumab solo el día de la infusión. Otra diferencia a destacar es que epcoritamab puede ser administrada de forma indefinida cada 28 días hasta progresión o toxicidad inaceptable, mientras que glofitamab tiene una duración finita de 12 ciclos de 21 días o también hasta progresión o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes (54,55).

Por el tipo de pacientes incluidos en el ensayo y la indicación aprobada, los anticuerpos biespecíficos son por tanto el comparador más directo para considerar para Lonca, aunque no se han realizado comparaciones entre ellos. También se deben considerar comparadores otros anticuerpos monoclonales como tafasitamab o polatuzumab aunque como se ha mencionado previamente, la población incluida difería de la epcoritamab, glofitamab y Lonca.

Estos medicamentos biespecíficos han demostrado su eficacia y seguridad en el LCGBD R/R con dos líneas previas de tratamiento, en una población especialmente adversa de pacientes: muy pretratados, con características de alto riesgo, e incluyendo más de 1/3 de los pacientes que habían recibido terapia CAR-T previamente. En este escenario clínico, en el caso de que el paciente hubiera recaído tras un anticuerpo biespecífico todavía tendría la disponibilidad de tratamiento con Lonca. Otras estrategias de tratamiento también válidas serían aquellas tafasitamab-lenalidomida o polatuzumab-rituximab-bendamustina.

En estas circunstancias, Lonca se establece como una opción de tratamiento más en este contexto de la enfermedad, donde los pacientes han recaído a varios tratamientos previos y suele presentar características agresivas. La disponibilidad de Lonca permitiría a los pacientes ser tratados con un medicamento que presenta un mecanismo de acción diferente a los utilizados en líneas previas como sería tafasitamab (anti CD-19 puro), polatuzumab (anti CD79b), o medicamentos que cuentan con una indicación en misma línea y mecanismo de acción también diferenciado como serían epcoritamab y glofitamab (anti CD20 y anti CD3).

Conclusión

Lonca en monoterapia ha demostrado su eficacia para el tratamiento del LCGBD y LBAG en recaída o refractario tras dos líneas de tratamiento. El estudio pivotal fue un ensayo clínico fase II de brazo único que demostró una eficacia con una TGR y RC del 48,3% y 24,8% respectivamente, con una mediana de DOR de 13,37 meses, una mediana de SLP de 4,93 meses y una SG mediana de 9,53 meses. En los pacientes que lograron la RC, la DOR, SLP y SG no se había alcanzado tras finalizar el seguimiento. El perfil de toxicidad es generalmente manejable y sin empeoramiento de la calidad de vida en la mayoría de los pacientes. La mayoría de los fallecimientos en el análisis de seguridad se debieron a progresión de la enfermedad, aunque existieron fallecimientos en relación al tratamiento como infecciones (5 fallecimientos) y en trastornos gastrointestinales (3).

En el contexto de una tercera línea de tratamiento las recomendaciones de las guías de práctica clínica de nuestro entorno recomiendan la utilización de terapias CAR-T como la opción terapéutica preferente por sus buenos resultados en eficacia que parecen mantenerse a largo plazo. Existen otras opciones de tratamiento, en pacientes no candidatos, entre las que se encuentra Lonca.

Existe incertidumbre sobre la efectividad comparada con estas otras opciones de tratamiento aprobadas, al no existir comparaciones directas. Si bien la tasa de RC de Lonca podría ser inferior a las tasas de RC observadas en otros productos como tafasitamab-lenalidomida, polatuzumab-rituximab-bendamustina en sus respectivos estudios, cabe mencionar que la población incluida en el ensayo de Lonca presentaba un mayor número de líneas previas y características más agresivas de la enfermedad. Epcoritamab y glofitamab, son dos anticuerpos biespecíficos los cuales podrían ser considerados los comparadores más directos, al contar con una indicación de tratamiento tras dos líneas de tratamiento, con Lonca. En sus respectivos estudios han demostrado notables resultados en eficacia, e incluyeron una población más similar a la incluida en el ensayo clínico LOTIS-2. Del mismo modo, en conformidad con la evidencia científica actual, la eficacia de Lonca no ha sido directamente comparada con las otras opciones de tratamiento como serían tafasitamab-lenalidomida, polatuzumab-bendamustina-rituximab, glofitamab y epcoritamab.

Por tanto, asumiendo la premisa que la terapia CAR-T es el tratamiento de elección en tercera línea, en pacientes no candidatos o que hayan progresado a dicha terapia, Lonca puede ser considerada como una opción de tratamiento más, al igual que tafasitamab-lenalidomida, polatuzumab-rituximab-bendamustina, glofitamab y epcoritamab, con un mecanismo de acción distinto a las otras opciones de tratamiento disponibles, que puede conseguir una tasa de RC en un 24,8% de los pacientes tratados, con la posibilidad de que dichas respuestas sean duraderas.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Gerard Ronda Roca. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

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, los laboratorios de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), la Agrupación Española de Entidades de Lucha Contra la Leucemia y Enfermedades de la Sangre (AELCLÉS), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1 (parte A). Características diferenciales comparadas con las principales opciones de tratamiento. Se continúa en las siguientes páginas (parte B).

Nombre	Loncastumab Tesirina	Axicabtagene ciloleucel	Tisagenlecleucel	Lisocabtagén maraleucel	Polatuzumab-R-Benda
Presentación	Polvo para concentrado para perfusión	Dispersión para perfusión	Dispersión para perfusión	Dispersión para perfusión	Polatuzumab: Polvo para concentrado para solución para perfusión.
Posología	0,15 mg/kg cada 21 días durante los 2 primeros ciclos 0,075/mg/kg cada 21 días para el tercer ciclo y posterior hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable	Infusión única	Infusión única	Infusión única	Polatuzumab 1,8 mg/kg, administrada en forma de perfusión intravenosa cada 21 días, en combinación con bendamustina y rituximab durante 6 ciclos. Se recomienda no exceder la dosis de 240 mg/ciclo. La dosis recomendada de bendamustina es de 90mg/m ² los días 1 y 2 del ciclo. La dosis recomendada de rituximab es de 375mg/m ² el día 1 del ciclo.
Indicación aprobada en FT o no	En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes y linfoma B de alto grado en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico	LCGBD refractario o en recaída y linfoma B primario mediastínico de células grandes después de dos o más líneas de tratamiento sistémico	Linfoma B difuso de célula grande en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos.	Linfoma B difuso de células grandes en recaída o refractario, linfoma B primario mediastínico de células grandes y linfoma folicular de grado 3B, después de dos o más líneas de tratamientos sistémicos.	Polatuzumab en combinación con bendamustina y rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes en recaída o /refractario que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas

Efectos adversos	Muy frecuentes: Anemia, neutropenia, trombocitopenia, pérdida de apetito, derrame pleural, disnea, dolor abdominal, diarrea, náuseas, estreñimiento, exantema, prurito, eritema, elevación de GGT, elevación de AST, elevación de ALT, elevación FFAA. Frecuentes: Neumonía, infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neutropenia febril, retención de líquidos, letargia, derrame pericárdico, ascitis, reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapulosa, hiperpigmentación cutánea, erupción pruriginosa, inflamación de la cara, dermatitis vascular, dolor de cuello, dolor de extremidad, dorsalgia, artromialgia, mialgia, dolor torácico musculoesquelético, edema facial, astenia, inflamación periférica, inflamación, dolor torácico no cardíaco	Muy frecuentes: Infecciones bacterianas o víricas, anemia, neutropenia, trombocitopenia, síndrome de liberación de citoquinas (SLC), hipogammaglobulinemia, hiporexia, trastornos del sueño, cefaleas, encefalopatía, taquicardia, hemorragia, alteraciones GI. Frecuentes: Infecciones fúngicas, coagulopatía, reacciones relacionadas con la infusión, enfermedad del injerto contra receptor (EICR), linfocitosis hemofagocítica, alteraciones iónicas, neuropatías, edema pulmonar, hiperbilirrubinemia, fallo multiorgánico, pérdida de peso, ansiedad, insuficiencia renal.	Muy frecuentes: Infecciones bacterianas o víricas, anemia, neutropenia, trombocitopenia, SLC, hipogammaglobulinemia, cefalea, encefalopatía, taquicardia, hemorragia, hipotensión, tos, disnea, hipoxia, trastornos GI, erupciones cutáneas, artromialgias, pirexia, fatiga, edema, daño renal agudo Frecuentes: Infecciones fúngicas, coagulopatía, EICR, alteraciones iónicas, ansiedad, trastorno del sueño, neuropatía periférica, convulsiones, alteración vista, insuficiencia cardíaca, trombosis, síndrome fuga capilar, edema pulmonar, derrame pleural, síntomas gripales, astenia, fallo multiorgánico.	Muy frecuentes: Infecciones, trastornos infecciosos bacterianos, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, SLC, hipogammaglobulinemia, insomnio, delirio, cefalea, encefalopatía, mareo, temblor, taquicardia, hipotensión, hipertensión, tos, disnea, náuseas, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, vómitos, erupción, lesión renal aguda, fatiga, pirexia, edema. Frecuentes: Infecciones víricas, infecciones fúngicas, neutropenia febril, linfopenia, hipofibrinogemia, pancitopenia, hipofosfatemia, ansiedad, afasia, neuropatía periférica, alteración visual, ataxia, alteración del gusto, síndrome cerebeloso, trastorno cerebrovascular, crisis comiciales, arritmia, miocardiopatía, trombosis, derrame pleural, hipoxia, edema pulmonar, hemorragia gastrointestinal, escalofríos, reacción asociada a la perfusión.	Muy frecuentes: Neumonía, infección tracto respiratorio superior, neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, hipopotasemia, disminución apetito, neuropatía periférica, tos, diarrea, náuseas, estreñimiento, vómitos, mucositis, dolor abdominal, alopecia, fiebre, fatiga, astenia, pérdida de peso, reacciones relacionadas con la perfusión Frecuentes: Sepsis, infección por herpes, infección CMV, ITU, linfopenia, pancitopenia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, mareo, neumonitis, disnea, prurito, infección piel, sarpullido, piel seca, artralgia, mialgia, edema periférico, escalofríos, elevación transaminasas y lipasa, hipofosfatemia.
Conveniencia	Premedicación con dexametasona el día previo, mismo día y día posterior a la infusión de Lonca. Perfusión de 30 minutos	Necesidad de tratamiento previo con quimioterapia linfodepletiva, Tiempo medio leucoaféresis-perfusión: 24 días	Necesidad de tratamiento previo con quimioterapia linfodepletiva. Tiempo de espera para preparación (3-8 semanas). Premedicación con paracetamol y difenhidramina para reducir	Necesidad de tratamiento previo con quimioterapia linfodepletiva. Tiempo de espera para preparación (3-8 semanas). Premedicación con paracetamol y difenhidramina para reducir	Perfusión inicial de 90 minutos para evitar reacciones relacionadas con la perfusión Administrar previamente antihistamínico y paracetamol

		Premedicación con paracetamol y difenhidramina para reducir posibilidad de una reacción a la perfusión	posibilidad de una reacción a la perfusión	posibilidad de una reacción a la perfusión	
--	--	--	--	--	--

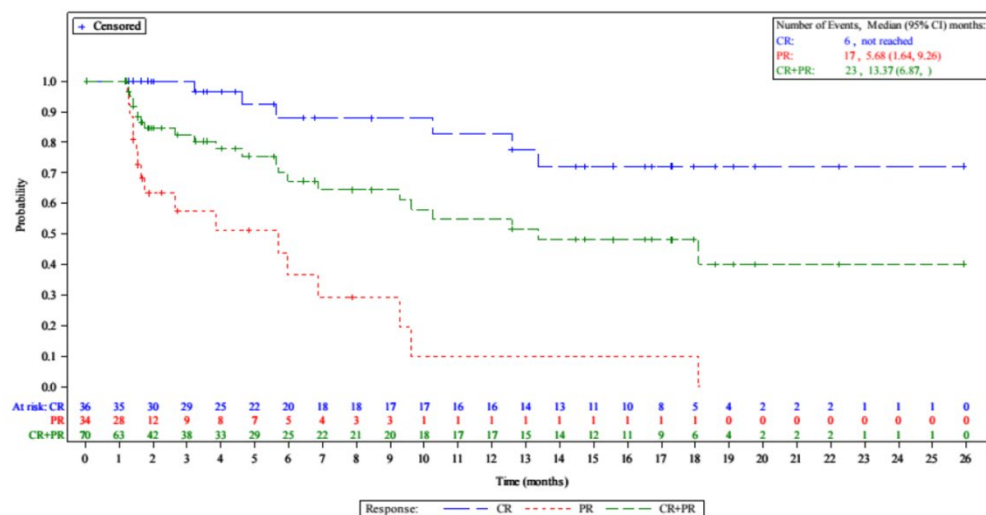
Tabla A1 (parte B). Características diferenciales comparadas con las principales opciones de tratamiento.

Nombre	Loncastuximab Tesirina	Tafasitamab-Lenalidomida	Epcoritamab				Glofitamab																								
Presentación	Polvo para concentración para perfusión	Tafasitamab: polvo para concentrado para solución para perfusión Lenalidomida: Cápsulas	Concentrado para solución inyectable				Concentrado para solucion para perfusion																								
Posología	0,15 mg/kg cada 21 días durante los 2 primeros ciclos 0,075/mg/kg cada 21 días para el tercer ciclo y posterior hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable	Tafasitamab: 12mg/kg en cada perfusión según esquema: Ciclo 1: perfusión el día 1, 4, 8, 15 y 22 del ciclo. Ciclos 2 y 3: perfusión el día 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo. Ciclo 4 hasta la progresión de la enfermedad: perfusión el día 1 y 15 de cada ciclo. Cada ciclo consta de 28 días Los pacientes deben autoadministrarse las cápsulas de lenalidomida a la dosis inicial recomendada de 25 mg al día de los días 1 a 21 de cada ciclo	Pauta	Ciclo	Días	Dosis																									
			Semanal	C1	1	0,16mg	<table><tr><td colspan="2">Ciclo</td><td>Dosis</td><td>Duración</td></tr><tr><td rowspan="4">C1</td><td>D1</td><td colspan="2">Pretrat. Obinutuzumab</td></tr><tr><td>D8</td><td>2,5mg</td><td>4 horas</td></tr><tr><td>D15</td><td>10mg</td><td>4 horas</td></tr><tr><td>C2</td><td>D1</td><td>30mg</td><td>4 horas</td></tr><tr><td>C3-12</td><td>D1</td><td>30mg</td><td>2 horas</td></tr></table>			Ciclo		Dosis	Duración	C1	D1	Pretrat. Obinutuzumab		D8	2,5mg	4 horas	D15	10mg	4 horas	C2	D1	30mg	4 horas	C3-12	D1	30mg	2 horas
					Ciclo					Dosis	Duración																				
					C1	D1				Pretrat. Obinutuzumab																					
						D8				2,5mg	4 horas																				
			D15	10mg		4 horas																									
			C2	D1		30mg	4 horas																								
			C3-12	D1	30mg	2 horas																									
				8	0,8mg																										
				15	48mg																										
	22	48mg																													
Semanal	C2-3	1,8,15,22	48mg																												
Cada 2 semanas	C4-9	1,15	48mg																												
Cada 4 semanas	C>10	1	48mg																												
Cada ciclo consta de 28 días				Cada ciclo dura 21 días																											
Administración subcutánea				Se trata de una perfusión endovenosa																											
Indicación aprobada en FT o no	En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes y linfoma B de alto grado en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico	Tafasitamab en combinación con lenalidomida, seguido de tafasitamab en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes recidivante o resistente al tratamiento que no son aptos para trasplante autólogo de	En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico				En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes en recaída o refractario, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico																								

		células madre		
Efectos adversos	Muy frecuentes: Anemia, neutropenia, trombocitopenia, pérdida de apetito, derrame pleural, disnea, dolor abdominal, diarrea, náuseas, estreñimiento, exantema, prurito, eritema, elevación de GGT, elevación de AST, elevación de ALT, elevación FFAA. Frecuentes: Neumonía, infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neutropenia febril, retención de líquidos, letargia, derrame pericárdico, ascitis, reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapulosa, hiperpigmentación cutánea, erupción pruriginosa, inflamación de la cara, dermatitis vascular, dolor de cuello, dolor de extremidad, dorsalgia, artromialgia, mialgia, dolor torácico musculoesquelético, edema facial, astenia, inflamación periférica, inflamación, dolor torácico no cardíaco	Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, fúngicas, virales y oportunistas. Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, hipopotasemia, disminución del apetito, disnea, tos, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal, erupción cutánea, dolor dorsal, espasmos musculares, astenia, edema periférico, pirexia. Frecuentes: Sepsis, carcinoma basocelular, linfopenia, hipogammaglobulinemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, cefalea, parestesia, disgeusia, exacerbación EPOC, congestión nasal, elevación bilirrubina, elevación ALT/AST y GGT, prurito, alopecia, eritema, hiperhidrosis, artralgias, inflamación mucosas, pérdida de peso, elevación PCR, reacción relacionada con la perfusión	Muy Frecuentes: Infección vírica, neumonía, neutropenia, anemia, trombocitopenia, SLC, disminución apetito, arritmias cardíacas, derrame pleural, cefalea, dolor abdominal, náuseas, diarrea, vómitos, dolor musculoesquelético, cansancio, reacciones en zona de la inyección, fiebre, edema. Frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, infección fúngica, sepsis, celulitis, brote tumoral, linfopenia, neutropenia febril, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, síndrome lisis tumoral, síndrome ICANS, erupción, prurito, elevación ALT y AST, elevación Cr, elevación FFAA y disminución de sodio	Muy frecuentes: Infecciones víricas, brote tumoral, neutropenia, anemia, trombocitopenia, SLC, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia, cefalea, estreñimiento, diarrea, náusea, erupción, pirexia Frecuentes: Infección bacteriana, infección tracto respiratorio superior, sepsis, infección tracto respiratorio inferior, neumonía, ITU, infección fúngica, linfopenia, neutropenia febril, hiponatremia, síndrome lisis tumoral, estado de confusión, somnolencia, temblor, hemorragia gastrointestinal, vómitos, ALT elevada, AST elevada, GGT elevada, elevación bilirrubina y enzima hepática elevada
Conveniencia	Premedicación con dexametasona el día previo, mismo día y día posterior a la infusión de Lonca. Perfusión de 30 minutos	Premedicación entre 30 minutos o 2 horas antes. Se recomienda paracetamol, antihistamínico y corticoides.	Premediación con corticoides, antihistamínico y paracetamol en el primer ciclo. Para los siguientes ciclos solo para los pacientes que hayan experimentado SLC de grado 2 o tercer SLC con la dosis anterior corticoterapia . Se debe disponer de por lo menos una dosis de tocilizumab para su uso y tener acceso a una dosis adicional en las siguientes 8h a la administración Los pacientes deben ser hospitalizados durante 24 horas tras la administración de la dosis de 48 mg del Día 15 del Ciclo 1 para supervisar signos	Se administra dosis única de 1000mg de obinutuzumab el primer día del ciclo 1. Posteriormente, para ciclo 1-3 se administra paracetamol, antihistamínico y corticoides. Para ciclo 4 y posteriores, paracetamol y antihistamínico. Corticoides si han experimentado SLC previamente. Antes de la perfusión de Columvi en los Ciclos 1 y 2, se debe disponer de

			y síntomas de SLC y/o ICANS	al menos 1 dosis de tocilizumab para su uso en caso de SLC. Se debe garantizar el acceso a una dosis adicional de tocilizumab en un plazo de 8 horas desde el uso de la dosis anterior de tocilizumab. Se debe vigilar a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de un posible SLC durante la perfusión y durante al menos 10 horas después de finalizar la perfusión de la primera dosis de Columvi (2,5 mg en el Día 8 del Ciclo 1)
--	--	--	-----------------------------	---

Figura A1. Curva de Kaplan-Meier para la variable DOR. Se observa el resultado en función de la respuesta terapéutica obtenida (RC o RP) y la TGR (RP + RC)



Source: Module 5.3.5.2 Study ADCT-402-201, Section 14 – Updated Tables and Figures, Batch 1, 2021, Figure 14.2.1.9.10 (01 March 2021)

Figura A2. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión.

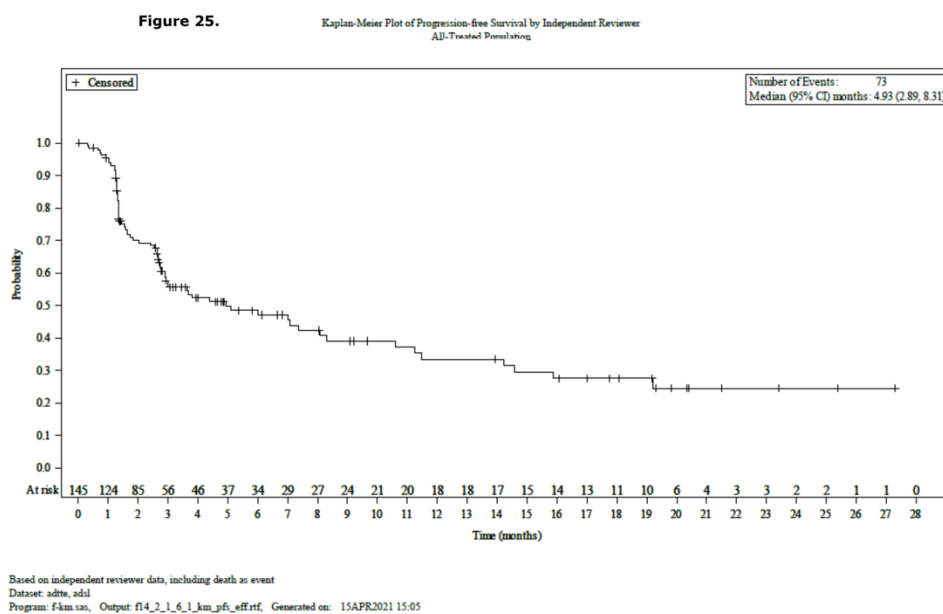
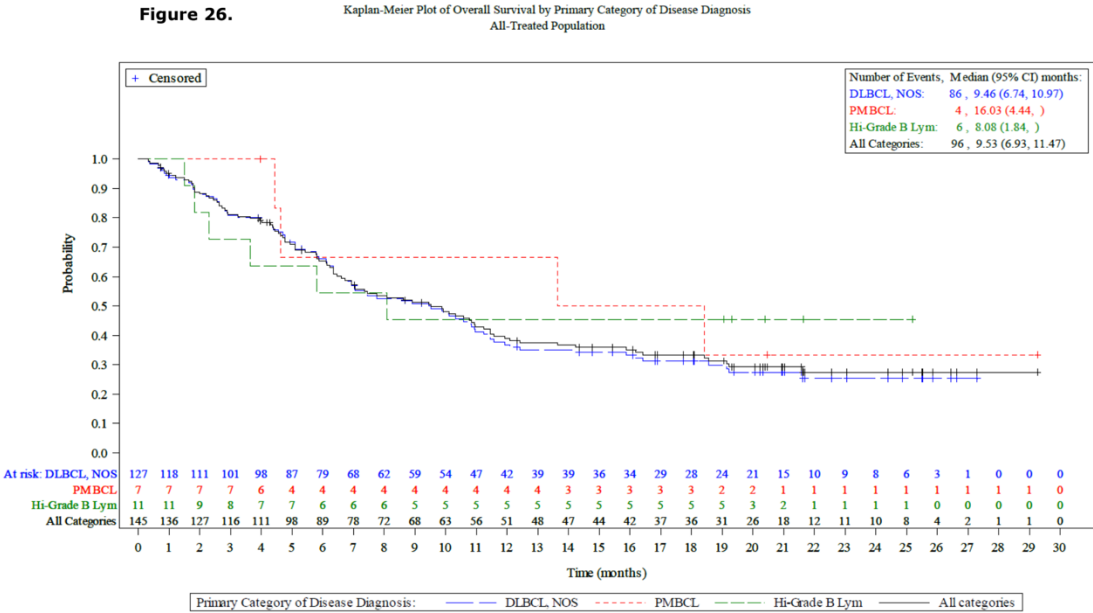


Figura A3. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global. En ellas se observa la SG en función de los 3 subtipos de LCGBD incluidos en el ensayo, NOS, LBAG y primario mediastínico.



Referencias

1. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Longo DL, editor. N Engl J Med [Internet]. 2021 Mar 3 [cited 2024 Apr 15];384(9):842. Disponible en: [/pmc/articles/PMC8377611/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3377611/)
2. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, Bast M, et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. Haematologica [Internet]. 2016 Sep 30 [cited 2024 Apr 15];101(10):1244–50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354024/>
3. International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation. Cancer Today [Internet]. [cited 2024 Apr 15]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/globe?mode=population&cancers=34&group_populations=0
4. World Health Organisation. Statistics at a glance. International Agency for Research on Cancer.
5. Bastos-Oreiro M, Muntañola A, Panizo C, Gonzalez-Barca E, de Villambrosia SG, Córdoba R, et al. RELINF: prospective epidemiological registry of lymphoid neoplasms in Spain. A project from the GELTAMO group. Ann Hematol [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 May 14];99(4):799–808. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32076827/>
6. INEbase / Demografía y población /Cifras de población y Censos demográficos /Estadística continua de población / Últimos datos [Internet]. [cited 2024 May 14]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177095&menu=ultiDatos&idp=1254735572981
7. Cerhan JR, Kricker A, Paltiel O, Flowers CR, Wang SS, Monnereau A, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for diffuse large B-cell lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. J Natl Cancer Inst Monogr [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 15];2014(48):15–25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25174023/>
8. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Apr 15];36(7):1720. Disponible en: [/pmc/articles/PMC9214472/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35653592/)
9. González-Barca E, López-Hernández A, Coronado M, Martín A, Montalbán C, Montés-Moreno S, et al. Guía de GELTAMO para el tratamiento del linfoma de células grandes B difuso (LCGBD). 2022.
10. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood [Internet]. 2022 Sep 15 [cited 2024 May 14];140(11):1229–53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35653592/>
11. Dunleavy K, Roschewski M, Wilson WH. Precision Treatment of Distinct Molecular Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Ascribing Treatment Based on the Molecular Phenotype. Clin Cancer Res [Internet]. 2014 Oct 10 [cited 2024 Apr 25];20(20):5182. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7521674/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21119107/)
12. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, Van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Boerma EJ, et al. Double-hit B-cell lymphomas. Blood [Internet]. 2011 Feb 24 [cited 2024 Apr 16];117(8):2319–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21119107/>
13. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. Cancer [Internet]. 2018 Dec 15 [cited 2024 May 1];124(24):4622–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252929/>

14. 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* [Internet]. 2014 Sep 20 [cited 2024 May 14];32(27):3059–67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113753/>
15. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Sep 30 [cited 2024 Apr 16];329(14):987–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8141877/>
16. Montalbán C, Díaz-López A, Dlouhy I, Rovira J, Lopez-Guillermo A, Alonso S, et al. Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of $\beta 2$ -microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. *Br J Haematol* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Apr 16];176(6):918–28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28106247/>
17. 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* [Internet]. 2014 Feb 6 [cited 2024 Apr 16];123(6):837–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24264230/>
18. Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2019 Dec 21 [cited 2024 May 15];394(10216):2271–81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31868632/>
19. Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Pöschel V, Zwick C, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Apr 10 [cited 2024 May 15];32(11):1112–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24493716/>
20. 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* [Internet]. 2005 [cited 2024 May 15];23(18):4117–26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15867204/>
21. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg 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* [Internet]. 2006 May [cited 2024 May 15];7(5):379–91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16648042/>
22. 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* [Internet]. 2022 Jan 27 [cited 2024 Apr 16];386(4):351–63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904799/>
23. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* [Internet]. 2017 Oct 19 [cited 2024 Apr 15];130(16):1800–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28774879/>
24. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2024 Apr 18];26:vii78–82. Disponible en: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419471846/fulltext>
25. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in

- Europe, 2019. Bone Marrow Transplant [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Apr 17];54(10):1525–52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30953028/>
26. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med [Internet]. 1995 Dec 7 [cited 2024 May 15];333(23):1540–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7477169/>
 27. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol [Internet]. 2010 Sep 20 [cited 2024 May 15];28(27):4184–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20660832/>
 28. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, 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 LY12. J Clin Oncol [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 May 15];32(31):3490–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267740/>
 29. Martín A, Conde E, Arnán M, Canales MA, Deben G, Sancho JM, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. Haematologica [Internet]. 2008 [cited 2024 May 15];93(12):1829–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18945747/>
 30. Van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeschna KM, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. J Clin Oncol [Internet]. 2017 Feb 10 [cited 2024 May 16];35(5):544–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029326/>
 31. 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 [Internet]. 2022 Feb 17 [cited 2024 Apr 17];386(7):640–54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34891224/>
 32. Abramson JS, Solomon SR, Aronson J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. Blood [Internet]. 2023 Apr 6 [cited 2024 Apr 17];141(14):1675–84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36542826/>
 33. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales MA, Ghobadi A, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med [Internet]. 2023 Jul 13 [cited 2024 May 16];389(2):148–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37272527/>
 34. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. N Engl J Med [Internet]. 2022 Feb 17 [cited 2024 May 16];386(7):629–39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904798/>
 35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Polivy [Internet]. [cited 2024 Apr 18]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191388001/FT_1191388001.html#4.1
 36. 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 [Internet]. 2020 [cited 2024 May 16];38(2):155–65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693429/>

37. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. Blood Adv [Internet]. 2022 Jan 25 [cited 2024 May 4];6(2):533–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34749395/>
38. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Minjuvi [Internet]. [cited 2024 Apr 18]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211570001/FT_1211570001.html
39. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, de Vos S, et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Haematologica [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 May 5];106(9):2417–26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34196165/>
40. 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 [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 May 5];21(7):978–88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511983/>
41. Duell J, Abrisqueta P, Andre M, Gaidano G, Gonzales-Barca E, Jurczak W, et al. Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study. Haematologica [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Aug 19];109(2):553–66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37646664/>
42. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Yescarta [Internet]. [cited 2024 Apr 16]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181299001/FT_1181299001.html
43. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Kymriah [Internet]. [cited 2024 Apr 16]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181297001/FT_1181297001.html
44. European Medicines Agency. Ficha técnica Breyanzi.
45. Mohty M, Dulery R, Gauthier J, Malard F, Brissot E, Aljurf M, et al. CAR T-cell therapy for the management of refractory/relapsed high-grade B-cell lymphoma: a practical overview. Bone Marrow Transplant [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Apr 18];55(8):1525–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305998/>
46. 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 [Internet]. 2020 Sep 19 [cited 2024 May 16];396(10254):839–52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32888407/>
47. 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 [Internet]. 2019 Jan 3 [cited 2024 May 5];380(1):45–56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30501490/>
48. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, Worel N, McGuirk JP, Holte H, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 May 5];22(10):1403–15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34516954/>
49. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med [Internet]. 2017 Dec 12 [cited 2024 May 5];377(26):2531. Disponible en: <https://pmc/articles/PMC5882485/>

50. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2023 May 11 [cited 2024 Apr 15];141(19):2307–15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36821768/>
51. Bastos-Oreiro M, Gutierrez A, Reguera JL, Iacoboni G, López-Corral L, Terol MJ, et al. Best Treatment Option for Patients With Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma in the CAR-T Cell Era: Real-World Evidence From GELTAMO/GETH Spanish Groups. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Jul 12 [cited 2024 May 16];13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35911769/>
52. Zhang J, Gu Y, Chen B. Drug-Resistance Mechanism and New Targeted Drugs and Treatments of Relapse and Refractory DLBCL. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 15];15:245–55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36873252/>
53. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis B, Bartlett NL, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 6.2023. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 15];21(11):1118–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37935098/>
54. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Tepkinly [Internet]. [cited 2024 Apr 18]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231759001/FT_1231759001.html#5
55. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Columvi [Internet]. [cited 2024 Apr 18]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231742002/FT_1231742002.html#5
56. Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency. Zynlonta Assessment Report [Internet]. 2022. Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
57. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Zynlonta [Internet]. [cited 2024 Apr 28]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221695001/FT_1221695001.html
58. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardeshtna KM, Hamadani M, Hess B, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Apr 15];22(6):790–800. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33989558/>
59. Caimi PF, Ai WZ, Alderuccio JP, Ardeshtna KM, Hamadani M, Hess B, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase II LOTIS-2 study. *Haematologica* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2024 Aug 15];109(4):1184–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37646659/>
60. Seshadri T, Kuruvilla J, Crump M, Keating A. Salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2008 Mar [cited 2024 May 2];14(3):259–67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18275892/>
61. Hamadani M, Spira A, Zhou X, Liao L, Chen L, Radford J, et al. Clinical outcomes of older and younger patients treated with loncastuximab tesirine in the LOTIS-2 clinical trial. *Blood Adv* [Internet]. 2024 Jan 9 [cited 2024 Aug 20];8(1):93–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37871303/>
62. Chien HC, Morreall D, Patil V, Rasmussen KM, Li C, Yong CM, et al. Real-world practice patterns and outcomes in Veterans with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Future Oncol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 May 3];17(4):411–22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33115291/>
63. Lee L, Wang L, Crump M. Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and

overall survival end points. *Annals of Oncology* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2024 May 6];22(6):1392. Disponible en: [/pmc/articles/PMC3101365/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2101365/)

64. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency. Reflection paper on establishing efficacy based on single-arm trials submitted as pivotal evidence in a marketing authorisation [Internet]. [cited 2024 May 2]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/reflection_paper_on_single_arm_trials_en.pdf
65. Hamadani M, Chen L, Song Y, Xu MK, Liao L, Caimi PF, et al. Matching-adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Loncastuximab Tesirine Versus Treatment in the Chemoimmunotherapy Era for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 May 3];22(8):e738–44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35513980/>
66. Kim J, Cho J, Yoon SE, Kim WS, Kim SJ. Efficacy of Salvage Treatments in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Including Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Research and Treatment : Official Journal of Korean Cancer Association* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 May 3];55(3):1031. Disponible en: [/pmc/articles/PMC10372592/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/372592/)
67. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning M, Wang M, Arnason J, et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. *Blood* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Aug 18];143(5):404–16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37890149/>
68. Berning P, Shumilov E, Maulhardt M, Boyadzhiev H, Kerkhoff A, Call S, et al. Chimeric antigen receptor-T cell therapy shows similar efficacy and toxicity in patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 and older compared to younger patients: A multicenter cohort study. *Hemasphere* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2024 Apr 18];8(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38510993/>
69. Riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T [Internet]. [cited 2024 Sep 16]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-informa-del-riesgo-de-neoplasias-malignas-sekundarias-de-celulas-t-asociado-a-terapias-car-t/?lang=ca#>
70. Hutchings M. The evolving therapy of DLBCL: Bispecific antibodies. *Hematol Oncol* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 May 5];41(S1):107–11. Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.bvscm.a17.csinet.es/doi/full/10.1002/hon.3154>
71. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2023 Apr 20 [cited 2024 May 5];41(12):2238–47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36548927/>
72. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment report. *Tepkinly*. . 2023 [cited 2024 Aug 19]; Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
73. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 Dec 15 [cited 2024 May 5];387(24):2220–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36507690/>