

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-419/VI/22122025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de glofitamab (Columvi ®) en combinación con gemcitabina y oxaliplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes no especificado de otra manera (LBDCG NOS), en recaída o refractario, no elegibles para un trasplante autólogo de células madre (TACM).

Fecha de publicación: 22 de diciembre de 2025

Índice

Introducción	1
Glofitamab (Columvi ®)	3
Farmacología	4
Eficacia	5
Diseño	5
Resultados	6
Seguridad	8
Discusión	11
Grupo de expertos	19
Anexo	20
Referencias	25

Introducción

Los Linfomas No Hodgkin (LNH) son un grupo de enfermedades neoplásicas hematológicas que consisten en una proliferación clonal de células de estirpe linfoide. El Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG) es una entidad heterogénea que afecta a células linfoides B activadas y/o células germinales.

Existen mutaciones ^{1, 2, 3} que aumentan la supervivencia de las células, produciendo una replicación clonal anómala (tumoral) de las mismas, y que se asocian con un comportamiento agresivo, con un patrón difuso de invasión de los ganglios linfáticos (de ahí el nombre de la enfermedad). En la gran mayoría de los pacientes la etiología de la enfermedad es desconocida, aunque existen factores de riesgo que pueden aumentar el riesgo de desarrollarla (como la obesidad, el tabaquismo, la exposición a ciertos químicos, la presencia de una inmunodeficiencia, inmunodepresión farmacológica previa a un trasplante, radioterapia previa, un tratamiento previo de enfermedades autoinmunes, así como la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), o Virus de la Hepatitis C (VHC)) ^{4, 5}.

El LBDCG es el subtipo más frecuente de linfoma no-Hodgkin (LNH) en la población adulta. Se trata de un subtipo de linfoma y representa el 30 %-40 % de todos los LNH, pudiendo alcanzarse mayores porcentajes en los países desarrollados, además supone el 80 % de los linfomas más agresivos ^{6, 7, 8, 9}. La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) estima que la incidencia de LNH en España (ambos sexos) en 2025 será de 10.383 casos aproximadamente ¹⁰. Según el informe de retirada de mantenimiento de designación de medicamento huérfano de glofitamab ¹¹, los datos de prevalencia (por 10.000 personas) son de 7,51 casos según REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer) y de 7,57 en la Unión Europea (UE) usando los datos de todos los registros disponibles.

El diagnóstico de LBDCG se realiza mayoritariamente durante la década de los 60 años, con una mediana de edad al diagnóstico entre los 65-70 años ⁶, y es más frecuente en varones que en mujeres. Existen otros subtipos diferentes dentro de este grupo de linfomas B maduros además del LBDCG NOS, no especificado de otra manera (del inglés, *Not Otherwise Specified*), como son el linfoma de Burkitt, el linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP), el linfoma folicular (LF) y el linfoma de células de manto (LCM) ¹². El LBDCG se puede curar en casi la mitad de todos los pacientes ¹³, aunque este porcentaje depende en gran medida del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la puntuación IPI (del inglés, *International Prognostic Index*, índice internacional de pronóstico) ¹⁴, de forma que pacientes con etapas menos avanzadas e IPI más bajo, tienen mejores tasas de supervivencia ¹². El IPI incluye para su puntuación cinco consideraciones, la edad (> 60 años), el estadio clínico *Ann Harbor* III-IV, los niveles de Lactato Deshidrogenasa (LDH), el número de sitios extra-nodales o extra-ganglionares afectados (médula ósea, tracto digestivo, hígado, pulmón, sistema nervioso central, piel, testículos, y amígdalas) y el estado funcional ECOG (por sus siglas en inglés, *Eastern Cooperative Oncology Group*). Posteriormente, se han desarrollado otros índices con mejor capacidad discriminativa, entre los que cabe mencionar, el IPI de la Red Nacional de Trabajo Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés, *National Comprehensive Cancer Network*), IPI-NCCN¹⁵ de LBDCG. Ciertas características de la enfermedad, como la refractariedad al tratamiento de primera línea, constituyen factores de peor pronóstico^{1,3}.

Las principales guías de práctica clínica ^{16, 17, 18}, recomiendan como tratamiento estándar en primera línea, una combinación de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP), seguida o no de radioterapia local, o polatuzumab vedotina en combinación con CHP (medicamento que ha demostrado una mejoría en la SLP sin aumentar la toxicidad, aunque sin resultados significativos a nivel de SG en la población por Intención de Tratar, ITT, del inglés, *Intended To Treat*) ¹⁹. Aproximadamente un 30-40 % de los pacientes son refractarios o recaen (R/R) después del primer tratamiento ^{20, 21}. Dentro de los pacientes que progresan, por lo general las guías hacen dos grupos, los que progresan dentro de los 12 primeros meses de completar la primera línea de tratamiento, y los que progresan a partir de los 12. Ver Figura 1 del Anexo con algoritmo terapéutico de tratamiento propuesto por la guía ESMO ¹⁸ en el año 2025 para los pacientes con LBDCG R/R.

Los LBDCG expresan mayoritariamente CD20, CD19 y CD79a, siendo raros los LNH CD20 negativos (12 % de los LNH de células B). En los pacientes con progresión dentro de los 12 primeros meses y que son candidatos a inmunoterapia basada en células CAR (por sus siglas en inglés, Chimeric Antigen Receptor)-T anti-CD19, se dispone de terapias como axicabtagén ciloleucel y lisocabtagén maraleucel. En los pacientes no candidatos se dispone de polatuzumab vedotina con bendamustina + rituximab (BR) y del medicamento objeto de evaluación en este IPT, glofitamab en combinación con gemcitabina y oxaplatino (Glofit-GemOx).

En los pacientes con LBDCG R/R tras los 12 meses posteriores al tratamiento, el tratamiento habitual consiste en quimioterapia intensiva de rescate basada en platino y sus análogos ^{22, 23, 24, 25, 26}, seguida de consolidación mediante trasplante autólogo de células madre (TACM) ²⁷, y excepcionalmente alogénico, siempre que la enfermedad sea quimiosensible ²⁸. Sin embargo, aunque se trata de un tratamiento potencialmente curativo, una proporción importante de pacientes no son candidatos a quimioterapia intensiva y TACM, ya sea por una edad elevada, la presencia de otras enfermedades o comorbilidades asociadas, problemas de movilización de los progenitores hematopoyéticos, o la presencia de alteraciones genéticas que limitan la evaluación de la eficacia de un trasplante.

No existe consenso respecto al tratamiento más adecuado para los pacientes que recaen o son refractarios y no son candidatos a TACM. El tratamiento convencional consiste en esquemas que incluyen oxaplatino y gemcitabina (GemOx) en combinación con rituximab (R) (R-GemOx), o gemcitabina, dexametasona, cisplatino en combinación con rituximab (R-GDP); además existen otras asociaciones como son las de polatuzumab vedotina (anticuerpo monoclonal conjugado, AMC anti-CD79b) con BR (Pola-BR) así como la combinación de tafasitamab (anticuerpo monoclonal, AcMo anti-CD19) con lenalidomida (Tafa-Len). Estos pacientes también se pueden beneficiar de otras opciones, entre las que se encuentra el medicamento objeto de evaluación, Glofit-GemOx, y de las ya mencionadas CAR-T u otros medicamentos con mecanismos de acción más dirigidos. Entre las CAR-T, se dispone de axicabtagén ciloleucel y lisocabtagén maraleucel (a partir de segunda línea) y tisagenlecleucel (a partir de tercera línea), el AcMo conjugado loncastuximab terisina o los anticuerpos biespecíficos (AcBi) epcoritamab y odronextamab, así como de nuevo glofitamab. Estos cuatro últimos medicamentos autorizados (incluida otra autorización de glofitamab) en el tratamiento de pacientes con LBDCG en R/R después de dos o más líneas de tratamiento sistémico (a partir de tercera línea).

Glofitamab en combinación con GemOx ²⁹, el medicamento objeto de evaluación en este IPT, ha recibido una autorización en pacientes con LBDCG NOS, en recaída o refractario (R/R), no elegibles para un TACM, sin especificar un número mínimo de líneas de tratamiento previas. Esto permite su uso en una amplia gama de pacientes con LBDCG R/R, independientemente del número de líneas de tratamientos previos recibidos. El solapamiento con la indicación es completo en el caso de Pola-BR y Tafa-Len, y es parcial con el resto de medicamentos, dado que en algunas de estas indicaciones no se habla de la elegibilidad al TACM. En su indicación en segunda línea algunos de estos medicamentos pueden ser pacientes candidatos a TACM o no (axicabtagén ciloleucel ³⁰ y lisocabtagén maraleucel ³¹), y en tercera línea por lo general ya han recibido estos medicamentos (loncastuximab-terisina ³², epcoritamab ³³, odronextamab ³⁴ y tisagenlecleucel ³⁵).

De manera que se consideran principales comparadores de glofitamab en combinación con GemOx a: R-GemOx, Pola-BR ³⁶, y Tafa-Len ³⁷ (Ver Tabla 1 del Anexo). El resto de los tratamientos no se consideran comparadores directos ya que el tipo de pacientes que no son candidatos a un TACM tampoco lo son en gran parte para las CAR-T (aunque las estimaciones reales de los pacientes que pueden ser candidatos a CAR-T y no TACM no se conocen), y en tercera línea en muchos casos ya han recibido el tratamiento. Los pacientes que suelen ser candidatos a CAR-T pero no a un TACM son pacientes mayores, con ciertas comorbilidades y principalmente quimio-refractarios, pero con un buen estado físico.

Glofitamab (Columvi ®)

Glofitamab, en combinación con gemcitabina y oxaliplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG NOS, en recaída o refractario (R/R), no elegibles para un TACM ^{29, 38}. Glofitamab dispone de otra autorización en pacientes adultos con LBDCG después de 2L o más que no es objeto de discusión en este IPT.

Glofitamab solo se debe administrar bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer y con acceso a soporte médico adecuado para controlar los Eventos Adversos (EA) graves asociadas con el Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC) y el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS, del inglés *Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*). Antes de la perfusión de glofitamab en los Ciclos 1 y 2, se debe disponer de 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.

Pre-tratamiento con obinutuzumab: los pacientes del estudio *NP30179* (glofitamab en monoterapia) y en el estudio *GO41944 (STARGLO)* (glofitamab en combinación) recibieron una dosis única de 1.000 mg de obinutuzumab como pretratamiento en el Día 1 del Ciclo 1 (7 días antes de iniciar el tratamiento con glofitamab) para reducir el número de linfocitos B circulantes. Obinutuzumab se administró como una perfusión intravenosa (IV) a 50 mg/h. La velocidad de

perfusión se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h. Para más información ver Ficha Técnica (FT) de este medicamento ³⁹.

Profilaxis del SLC: glofitamab se debe administrar a pacientes bien hidratados. La premedicación recomendada para reducir el riesgo de SLC, con nombre de la medicación y dosis, así como administración se describe en la FT ²⁹. Como medicamentos se incluyen dexametasona IV, analgésicos/antipiréticos orales, y antihistamínicos.

Se recomienda el tratamiento con glofitamab en combinación con gemcitabina y oxaliplatino durante 8 ciclos, seguido de 4 ciclos de glofitamab en monoterapia durante un máximo de 12 ciclos de en total o hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes. Cada ciclo dura 21 días. Glofitamab se debe administrar como perfusión IV de acuerdo con el esquema de aumento escalonado de la dosis hasta alcanzar la dosis recomendada de 30 mg (según se indica en FT), una vez finalizado el pretratamiento con obinutuzumab (1.000 mg) el Día 1 del Ciclo 1. Glofitamab se administra en combinación con gemcitabina (1.000 mg/m²) y oxaliplatino (100 mg/m²) en los Ciclos 1 a 8 y en monoterapia en los Ciclos 9 a 12. La gemcitabina se administra antes del oxaliplatino en los Ciclos 1 a 8. En los Ciclos 2 a 8, glofitamab se administra antes de gemcitabina y oxalaplino. Y la gemcitabina y el oxaliplatino se pueden administrar el Día 1 o 2.

No se recomienda reducir la dosis de glofitamab. Si ocurren retrasos u omisiones de dosis, se recomienda revisar las recomendaciones de FT en función de si se producen en antes o después del Ciclo 2 ²⁹. Igualmente, para el tratamiento de SLC e ICANS seguir las instrucciones de FT.

No se requieren ajustes de dosis. En pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, e insuficiencia renal grave, así como niños no se ha estudiado. No se recomienda utilizar glofitamab durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se debe advertir a las pacientes que reciben tratamiento con glofitamab del posible daño para el feto. Se debe advertir a las pacientes que se pongan en contacto con el médico que las trata si se quedan embarazadas. Se debe aconsejar a las mujeres que interrumpan la lactancia durante el tratamiento con glofitamab y durante 2 meses después de la última dosis. Se desconoce el efecto en fertilidad en humanos. La influencia de glofitamab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Glofitamab fue designado medicamento huérfano en octubre 2021, pero tras su solicitud de autorización en su de indicación en pacientes con LBDCG NOS, no elegibles para TACM, y tras recibir las recomendaciones del Comité de Medicamentos Huérfanos de la EMA (COMP, del inglés, *Committee for Orphan Medicinal Products*), el laboratorio decidió retirar la designación de medicamento huérfano. Glofitamab dispone de dos autorizaciones completas en sus dos indicaciones.

Farmacología

Glofitamab es un AcBi que se une bivalentemente al CD20 expresado en la superficie de los linfocitos B y monovalentemente al CD3 expresado en el complejo receptor de los linfocitos T expresado en la superficie de los linfocitos T. Mediante la unión simultánea a CD20 en el linfocito B y a CD3 en el linfocito T, glofitamab interviene en la formación de una sinapsis inmunológica con la consiguiente activación y proliferación potente de los linfocitos T, secreción de citoquinas y liberación de proteínas citolíticas que dan lugar a la lisis de los linfocitos B que expresan CD20.

Eficacia

Diseño

La eficacia de glofitamab en combinación con gemcitabina y oxaliplatino (GemOx) se evaluó en el estudio *GO41944 (STARGLO)*⁴⁰, un ensayo clínico (EC) abierto, de fase III, comparativo, multicéntrico, aleatorizado en el que participaron 274 pacientes con LBDCG NOS en R/R.

El estudio incluyó pacientes con LBDCG NOS R/R que habían recibido una única línea de tratamiento previa y que no eran candidatos a un TACM o que habían recibido ≥ 2 tratamientos previos. En este estudio, la enfermedad en recaída se definió como aquella que ha reaparecido tras una respuesta que duró > 6 meses tras finalizar la última línea de tratamiento y la enfermedad refractaria se definió como aquella que no respondió o que progresó ≤ 6 meses después de finalizar la última línea de tratamiento. Los pacientes que recibieron una única línea de tratamiento previa y que no se consideraban candidatos para elevadas dosis de quimioterapia seguido de TACM debían de cumplir al menos uno de los siguientes criterios: edad ≥ 70 años, estado funcional ECOG ≥ 2 , fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$, respuesta insuficiente a la terapia de rescate previa al TACM, CrCl ≤ 45 ml/min, otras enfermedades concomitantes o criterios que impidan el uso del trasplante conforme a la práctica habitual local o según la opinión del investigador, o negativa del paciente a recibir quimioterapia de dosis altas y/o un trasplante.

Entre las líneas de terapias previas que podían haber recibido se consideraba el TACM o la terapia puente junto al tratamiento con células CAR-T como una terapia sistémica previa, y la radioterapia u otras terapias locales no se consideraron líneas de terapia.

Los pacientes a incluir en el ensayo no debían presentar cardiopatía significativa (como cardiopatía de clase III o IV de la *New York Heart Association*, infarto de miocardio en los últimos 3 meses, arritmias inestables o angina inestable), tampoco linfoma del Sistema Nervioso Central (SNC) actual o historia previa de enfermedad en el SNC, o enfermedad autoinmunitaria activa que precisara tratamiento inmunodepresor, y debían estar sin infecciones activas (es decir, infección activa crónica por Epstein Barr (CAEBV), hepatitis B o hepatitis C activa), y sin antecedentes de los siguientes: infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), leucoencefalopatía multifocal progresiva, linfocitosis hemofagocítica, antecedentes de trasplante alogénico de células madre o de trasplante de órganos. Se excluyó también a los pacientes con Linfoma B de Alto Grado (LBAG), Linfoma B de Células Grandes Primario Mediastínico (LBPM) o antecedentes de transformación de enfermedad indolente a LBDCG. Otros criterios de exclusión en el estudio fue el ser pacientes que habían recibido una línea previa, pero eran candidatos a un TACM, pacientes que hubieran recibido un tratamiento previo con glofitamab u otros AcBi anti-CD20 o anti-CD3, pacientes en tratamiento previo con R-GemOx o GemOx; y pacientes con tratamiento con corticosteroides > 30 mg/día de prednisona o equivalentes, o en una dosis estable o elevada de cortos periodos de esteroides.

La población a estudiar fue la población por ITT, es decir todos los pacientes que habían sido aleatorizados, independientemente de si finalmente habían recibido o no el tratamiento. La variable principal de eficacia fue la Supervivencia Global (SG). Otras variables clave fueron la Supervivencia Libre de Progresión (SLP), la tasa de Respuesta Completa (RC) (pacientes cuya mejor respuesta es la mejor RC identificada por Tomografía por emisión de positrones (PET) o Tomografía Computarizada (TC), estas dos últimas, según la evaluación de un Comité de Revisión Independiente (CRI), en función de los Criterios de Respuesta de Lugano 2014)). Además, también formaban parte de este conjunto de variables clave la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) (pacientes cuya mejor respuesta fue la Respuesta Parcial (RP) o una RC durante el estudio según los Criterios de Lugano 2014) y el tiempo de Duración de la Respuesta (DR) (definido como el tiempo desde la primera aparición de una RC documentada hasta la progresión de la enfermedad, o muerte por cualquier causa, lo que ocurriese primero), ambas variables analizadas según la evaluación realizada por un CRI.

La jerarquía de análisis estadísticos siguió una estructura bien definida según la cual se estableció que la variable principal primaria, SG, debía ser estadísticamente significativa antes de que se procediese con la evaluación de las

variables secundarias clave. En el análisis intermedio si se obtenía un resultado significativo en la variable SG, el CRI podía recomendar la liberación prematura de los resultados. Esto significaría que los resultados de la variable principal se darían a conocer antes de que se alcancen todos los eventos predefinidos en el estudio (es decir, antes de completar el número total de 138 eventos de SG).

La fecha de corte de datos del análisis primario fue el 29 de marzo de 2023, y se llevó a cabo un análisis actualizado el 16 de febrero de 2024. A nivel estadístico, como el análisis primario de SG cruzó el límite de detención preestablecido, el valor p para el análisis actualizado se considera descriptivo.

Resultados

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir Glofit-GemOx (n = 183) o R-GemOx (n = 91) durante 8 ciclos, seguido de 4 ciclos adicionales de glofitamab en monoterapia en los pacientes del grupo de Glofit-GemOx. La aleatorización se estratificó en función del número de líneas previas de tratamiento sistémico para el LBDCG (1 frente a ≥ 2) y el resultado del último tratamiento sistémico (recaída frente a refractario).

En el grupo de Glofit-GemOx, los pacientes recibieron pretratamiento con obinutuzumab en el Día 1 del Ciclo 1 seguido de 2,5 mg de glofitamab en el Día 8 del Ciclo 1, 10 mg de glofitamab en el Día 15 del Ciclo 1 y 30 mg de glofitamab en el Día 1 del Ciclo 2 según el esquema de administración escalonada. Los pacientes siguieron recibiendo 30 mg de glofitamab el Día 1 de los ciclos 3 a 12. La gemcitabina (1.000 mg/m²) y el oxaliplatino (100 mg/m²) se administraron por vía IV el Día 2 del Ciclo 1 y luego el Día 1 de los ciclos posteriores, hasta el Ciclo 8. La duración de cada ciclo fue de 21 días en ambos grupos. Los pacientes recibieron una mediana de 11 ciclos de tratamiento con glofitamab (intervalo: de 1 a 13 ciclos); el 64,5 % recibieron 8 o más ciclos y el 44,8 % recibieron 12 ciclos de tratamiento con glofitamab.

Las características demográficas y de la enfermedad iniciales fueron las siguientes: mediana de edad de 68 años (intervalo: 20-88 años), con un 62,8 % de los pacientes de 65 años de edad o más y un 23,7 % de 75 años de edad o más; 57,7 % de varones; 42 % de raza blanca, 50 % de raza asiática y 1,1 % de raza negra o afroamericanos; 5,8 % de raza hispana o latina; y estado funcional ECOG de 0 (43,3 %), 1 (46,6 %) o 2 (10,1 %). La mayoría de los pacientes (62,8 %) habían recibido 1 línea previa de tratamiento sistémico; el 37,2 % de los pacientes habían recibido 2 o más líneas previas. La mediana de líneas previas fue de 1 (intervalo de 1-4). Todos los pacientes habían recibido quimioterapia previa y la mayoría (98,5 %) habían recibido tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20; el 7,7 % de los pacientes habían recibido tratamiento con células CAR-T y el 4,0 % habían recibido un TACM. La mayoría de los pacientes (66,8 %) tenían un cáncer resistente al tratamiento; el 55,8 % tenían un cáncer primario resistente al tratamiento y el 60,6 % eran resistentes a su último tratamiento previo. Los motivos más frecuentes por los que los pacientes no se consideraron candidatos a trasplante fueron la edad (42,3 %), la negativa del paciente a recibir quimioterapia de dosis altas y/o un trasplante (34,7 %) y una respuesta insuficiente a la terapia de rescate (9,9 %).

En el momento del análisis principal especificado (29 marzo 2023), se observó una mejora estadísticamente significativa de la SG en los pacientes aleatorizados al grupo de Glofit-GemOx en comparación con los pacientes aleatorizados al grupo de R-GemOx (HR = 0,59; IC del 95 %: 0,40; 0,89; valor de p = 0,011). La mediana de la SG en el grupo de R-GemOx fue de 9,0 meses (IC del 95 %: 7,3; 14,4) y no se alcanzó en el grupo de Glofit-GemOx (IC del 95 %: 13,8; No Estimada (NE)).

Se observaron también mejoras estadísticamente significativas en la SLP y la tasa de RC, según la evaluación de un CRI, con Glofit-GemOx en comparación con R-GemOx. La mediana de la SLP fue de 12,1 meses (IC del 95 %: 6,8; 18,3) en el grupo de Glofit-GemOx frente a 3,3 meses (IC del 95 %: 2,5; 5,6) en el grupo de R-GemOx (HR = 0,37, IC del 95 %: 0,25; 0,55; valor de p < 0,001). En lo que respecta a la tasa de RC evaluada por un CRI, se observó un aumento en la tasa de RC en el grupo Glofit-GemOx (50,3 %; IC del 95 %: 42,8; 57,7) en comparación con el grupo R-GemOx (22,0 %; IC del 95 %: 14,0; 31,9), con una diferencia del 28,3 % (IC del 95 %: 16,3; 40,3) y un valor de p de Cochran-Mantel-Haenszel [CMH] < 0,0001. La DR en el momento del análisis principal fue de una mediana de NE (IC del 95 %: 6,4; NE) en el brazo Glofit-GemOx y de 14,4 meses (IC del 95 %: 14,4; NE) en el brazo control (HR no estratificado = 0,59; IC del 95 %: 0,19; 1,83).

Los resultados tras un análisis actualizado realizado después de 10,5 meses adicionales de seguimiento (16 febrero 2024) siguen demostrando el beneficio de la combinación Glofit-GemOx en comparación con la combinación R-GemOx en SG, SLP, tasa de RC y DR. En particular, para la SG, los resultados del análisis actualizado en SG fueron de una mediana de 12,9 meses (IC del 95 %: 7,9; 18,5) y de 25,5 meses (IC del 95 %: 18,3, NE) entre el brazo R-GemOx y el brazo Glofit-GemOx, respectivamente, con un HR de 0,62 (IC del 95 %: 0,43; 0,88), valor de $p = 0,0006$ (descriptivo). Ver Tabla 2 del Anexo. Las medianas de la SLP fueron de 13,8 meses (IC del 95 %: 8,7; 20,5) frente 3,6 meses (2,5; 7,1), con un HR estratificado de 0,40 (IC del 95 %: 0,28; 0,57), y un valor de p de $<0,000001$. En la Figura 1 y la Figura 2 se presentan las gráficas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP del análisis actualizado, respectivamente.

Para el resto de las variables secundarias clave, la tasa de RC fue del 58,5 % (IC del 95 %: 51,9; 65,7) para el brazo de Glofit-GemOx y del 25,3 % (IC del 95 %: 16,8; 35,5) en el brazo de R-GemOx, con una diferencia en la tasa de respuesta estratificada de 33,2 % (IC del 95 %: 20,9; 45,5) y un valor de $p < 0,0001$. La TRO evaluada por un CRI fue de un 68,3 % en el brazo de Glofit-GemOx, mientras que fue de un 40,7 % en el brazo R-GemOx, con una diferencia de tasas del 27,7 % (IC del 95 %: 14,7; 40,6) y un valor de $p < 0,0001$.

Figura 1. Gráfica de Kaplan-Meier de la SG en el estudio STARGLO, análisis actualizado; población de análisis ITT.

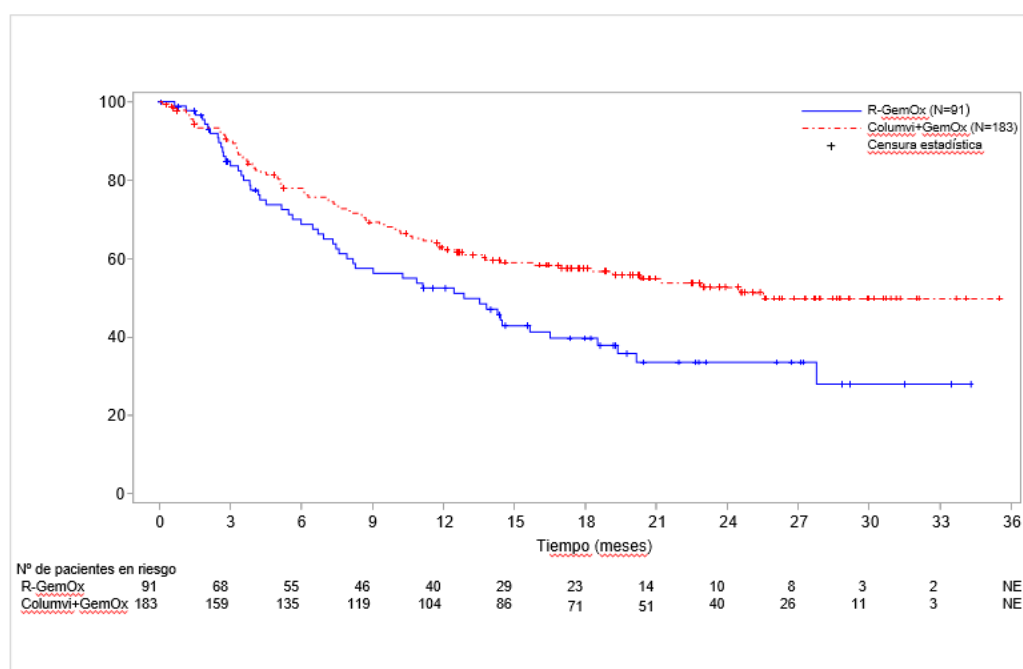
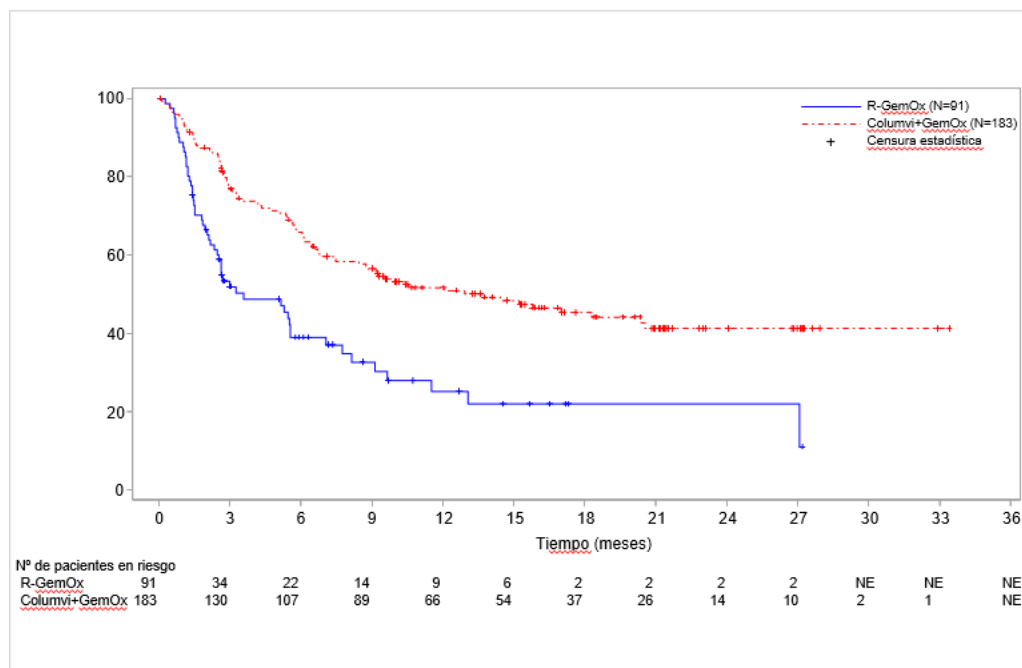


Figura 2. Gráfica de Kaplan-Meier de la SLP evaluada por un CRI en el estudio *STARGLO*, análisis actualizado; población de análisis ITT.



La DR en el momento de la actualización no se alcanzó (IC del 95 %: 11,8; NE) en el brazo Glofit-GemOx y de 24,2 meses (IC del 95 %: 6,9; NE) en el brazo R-GemOx, con un HR no estratificado de 0,59 (IC del 95 %: 0,25; 1,35) y un valor de p de 0,2040.

En lo que respecta al análisis de subgrupos y su efecto en la variable principal SG, los subgrupos no estuvieron dotados de potencia estadística adecuada y por lo tanto de un tamaño de muestra suficiente en algunos casos. Aunque por lo general estuvieron alineados con los de la población general, no se pueden extraer conclusiones firmes. En algunos subgrupos no se observó el efecto de Glofit-GemOx, la raza blanca y las regiones geográficas de Europa y Norteamérica, así como los pacientes con un estado funcional ECOG de 2, presentaron HR superiores a 1. Un análisis exploratorio de subgrupos en el momento del análisis actualizado mostró un HR para la SG en la población ITT de 0,62 (IC del 95 %: 0,43; 0,88), en la población reclutada en Europa de 1,09 (IC del 95 %: 0,54; 2,18) y en la población de raza blanca, se reportó un HR de 1,24 (IC del 95 %: 0,66; 2,33) ⁴⁰. No obstante, tal y como se ha discutido en el EPAR y en la discusión de este IPT, los efectos observados en la población ITT deberían de ser aplicables a la población europea.

Seguridad

Los principales datos de seguridad proceden del estudio pivotal *STARGLO*, donde hubo 172 pacientes expuestos a glofitamab durante una mediana de 11 ciclos (intervalo: 1 a 13 ciclos) de tratamiento y una duración media del tratamiento de 218 días (intervalo de 1-296). Se ha considerado que la adición de 16 pacientes expuestos a Glofit-GemOx del estudio de fase Ib *GO41943*, que recibieron una mediana de ciclos de tratamiento de 5 y de los cuales 4/16 presentaron LBDCC, tiene un impacto mínimo en la seguridad, y los resultados se presentan junto con el estudio pivotal, sin realizar más análisis. Con respecto al estudio *STARGLO* cabe destacar que la exposición fue más prolongada en el grupo Glofit-GemOx (11 ciclos de glofitamab, 8 ciclos de GemOx) en comparación con el grupo R-GemOx (4 ciclos de rituximab y GemOx).

Los EA notificados más frecuentemente (frecuentes y muy frecuentes) en pacientes con LBDCG en R/R observados tras el tratamiento con Glofit-GemOx en *STARGLO* fueron infecciones e infestaciones (COVID-19, infecciones del tracto respiratorio, neumonía, infecciones por citomegalovirus, infecciones por el virus del herpes, infección del tracto urinario, sepsis, e infecciones por *Candida*); brotes tumorales; trastornos sanguíneos (trombocitopenia, neutropenia, anemia, linfopenia, neutropenia febril); SLC; trastornos del metabolismo y de la nutrición (hipocalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral, SLT); trastornos del sistema nervioso (neuropatía periférica, ICANS, y cefalea); neumonitis; trastornos gastrointestinales (náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, colitis, y pancreatitis); erupción; dolor musculoesquelético; pirexia; y otras alteraciones bioquímicas (elevación de aspartato transaminasa, de alanina transaminasa, de fosfatasa alcalina en sangre, de gamma glutamiltransferasa, de lactatodehidrogenasa en sangre; y de bilirrubina en sangre).

Los EA más frecuentes que ocurrieron en el grupo Glofit-GemOx en comparación con el grupo R-GemOx con una diferencia de más del 5 % fueron SLC (44,2 % frente a 0,0 %), neutropenia/disminución del recuento de neutrófilos (44,2 % frente a 30,7 %), polineuropatía (término agrupado; 41,3 % frente a 29,5 %), anemia (41,3 % frente a 21,6 %), diarrea (34,9 % frente a 27,3 %), aumento de aspartato aminotransferasa (34,3 % frente a 19,3 %), aumento de alanina aminotransferasa (32,6 % frente a 21,6 %), erupción cutánea (por TP, 31,4 % frente a 18,2 %), linfopenia y pirexia (34,4 % frente a 5,7 %). Las náuseas, la trombocitopenia/disminución del recuento de plaquetas, la disminución del apetito, los vómitos y la fatiga también fueron frecuentes y comparables en ambos brazos y, por lo tanto, probablemente estaban relacionados principalmente con el tratamiento con GemOx.

Se observaron más EA de grado 3-4 en el grupo Glofit-GemOx (129/172 pacientes: 75,0 %) en comparación con el grupo R-GemOx (35/88 pacientes: 39,8 %). Se registraron más muertes relacionadas con EA en el grupo Glofit-GemOx (12/172; 7,0 %) en comparación con el grupo R-GemOx (4/88; 4,5 %). Seis de las muertes en el grupo Glofit-GemOx y tres en el grupo R-GemOx se debieron a eventos de trastornos de infecciones e infestaciones, de las cuales 3 y ninguna, respectivamente, se debieron a COVID-19. Se registraron dos casos mortales de neumonitis en el grupo Glofit-GemOx y ninguno en el grupo R-GemOx.

La frecuencia de EA graves (EAG) fue mayor en el grupo Glofit-GemOx (90/172; 52,3 %) en comparación con el grupo R-GemOx (15/88; 17,0 %), y los EAG más frecuentes se presentaron en el grupo de tratamiento de infecciones e infestaciones (22,7 % y 12,5 %, respectivamente).

Interrupciones del tratamiento: en el estudio pivotal, los EA que llevaron a la interrupción fueron mayores en el grupo Glofit-GemOx (43/172; 25,0 %) que en el grupo R-GemOx (11/88; 12,5 %). Los EA más comunes que llevaron a la interrupción se registraron como trastornos de infecciones e infestaciones, con 24/172 pacientes (14,0 %) en el grupo Glofit-GemOx y 8/88 pacientes (9,1 %) en el grupo R-GemOx, con frecuencias relacionadas con COVID-19 del 11,6 % y el 5,7 %, respectivamente.

Descripción de EA seleccionados:

- **SLC:** durante el tratamiento con Glofit-GemOx, el 44,2 % de los pacientes presentó SLC de algún grado, siendo mayoritariamente de Grado 1 (31,4 %), seguido por Grado 2 (10,5 %) y Grado 3 (2,3 %). No se registraron casos de SLC de Grado 4 ni fallecimientos relacionados. En el 21,5 % de los pacientes, el SLC ocurrió en más de una ocasión, aunque en la mayoría de estos casos se trató de episodios leves. Solo un paciente suspendió el tratamiento por este motivo. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (98,7 %), hipotensión (22,4 %), escalofríos (17,1 %) e hipoxia (14,5 %), siendo los eventos graves menos comunes. Todos los casos se resolvieron, excepto uno. Tras la administración escalonada de glofitamab, la incidencia de SLC varió según la dosis y el ciclo. Después de la primera dosis de 2,5 mg, el 34,9 % de los pacientes presentó SLC, con una mediana de inicio de 12,6 horas y duración de 19,8 horas. Esta incidencia disminuyó con las dosis posteriores: 14,4 % tras 10 mg y 9,3 % tras 30 mg. Los casos graves (Grado ≥ 2) fueron más frecuentes tras la primera dosis (10,5 %), apareciendo en su mayoría

dentro de las primeras 8 horas. La necesidad de tratamiento incluyó tocilizumab (36,8 %), corticosteroides (51,3 %) y oxígeno (50 % en los casos graves). Un pequeño porcentaje requirió vasopresores. Además, el 19,8 % de los pacientes fue hospitalizado por SLC, con una mediana de estancia de 5 días.

- **EA neurológicos:** se notificaron EA neurológicos (de cualquier grado) en una mayor proporción de pacientes en el grupo Glofit-GemOx (59,3 %) en comparación con el grupo R-GemOx (39,8 %). Nueve pacientes de 172 pacientes del grupo Glofit-GemOx, en comparación con 0 pacientes del grupo R-GemOx, experimentaron algún evento de grado 3. No se registraron eventos de grado 4 en ninguno de los grupos y se registró una muerte en el grupo Glofit-GemOx debido a una hemorragia cerebral notificada en el contexto de mielosupresión y trombocitopenia. En particular, sobre **ICANS:** en el grupo de Glofit-GemOx se notificaron ICANS en 4 pacientes (2%) y la mayoría fueron de grado 1-2. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la ICANS fueron confusión, nivel de consciencia disminuido, desorientación, convulsiones, afasia y disgrafía. Según los datos disponibles, la aparición de toxicidad neurológica fue concomitante con el SLC en la mayoría de los casos. El tiempo observado hasta la aparición de la mayoría de los casos de ICANS fue de 1-7 días, con una mediana de 2 días después de la dosis más reciente. Solo se notificaron unos pocos eventos que ocurrieron más de un mes después del inicio de la administración de glofitamab.
- **Neutropenia:** en el grupo Glofit-GemOx, 76/172 pacientes (44,2 %) presentaron neutropenia por EAG de cualquier grado (término agrupado), mientras que en el grupo R-GemOx la cifra correspondiente fue de 27/88 (30,7 %). Los pacientes con neutropenia de grado 3-4 en ambos grupos fueron 61/172 (35,5 %) y 16/88 (18,2 %), respectivamente.
- **Infecciones graves:** se notificaron infecciones graves en el 22,7 % de los pacientes que recibieron Glofit-GemOx. Las infecciones graves más frecuentes notificadas en ≥ 2 % de los pacientes fueron neumonía (5,8 %), COVID-19 (4,7 %) e infección respiratoria de vías bajas (2,9 %). Se notificaron muertes relacionadas con la infección en el 3,5 % de los pacientes (debido a COVID-19, neumonía, infección del tracto respiratorio y shock séptico). Un paciente (0,6 %) presentó una infección grave (neumonía) concomitantemente con neutropenia de Grado 3.
- **Neumonitis:** se notificaron acontecimientos de neumonitis (excluida la neumonía de etiología infecciosa) en 2 pacientes (1,2 %) que recibieron Glofit-GemOx; ambos acontecimientos fueron mortales. La mediana del tiempo transcurrido desde la primera dosis de glofitamab hasta el inicio de la neumonitis fue de 168 días (intervalo: 102 a 255 días).
- **Colitis:** se notificaron acontecimientos de colitis (excluidos los acontecimientos de etiología infecciosa) en 4/172 pacientes (2,3 %) que recibieron Glofit-GemOx. Dos pacientes (1,2 %) presentaron acontecimientos de Grado 3. La mediana del tiempo transcurrido desde la primera dosis de glofitamab hasta el inicio de la colitis fue de 154 días (intervalo: 115 a 187 días).
- **Infecciones oportunistas:** se notificaron acontecimientos de citomegalovirus (CMV) en 10 pacientes (5,8 %) que recibieron Glofit-GemOx, y 1 paciente (0,6 %) presentó viremia por CMV de Grado 3. Se notificó candidiasis oral en 3 pacientes (1,7 %), todos ellos acontecimientos de Grado 1-2. Se notificó neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (Grado 3) en 1 paciente (0,6 %), el mismo paciente con viremia por CMV de Grado 3. Se notificó meningitis por *Borellia* (Grado 2) en 1 paciente (0,6 %).

Inmunogenicidad: diez pacientes dieron positivo a anticuerpos anti-medicamento (ADA, del inglés, *AntiDrug Antibodies*) en el estudio *STARGL0* (N=166), de los cuales 3 dieron positivo después del tratamiento. Ningún paciente dió positivo a ADA-glofitamab en el estudio *GO41943*. Siete pacientes de la población Glofit-GemOx presentaron ADA positivos al inicio y una evaluación pre y post-inicial válida. Los 7 pacientes presentaron un EA inmunitario (cinco pacientes de grado 1-2, dos pacientes de grado 3). En base a estos datos, se considera que la inmunogenicidad de glofitamab no tiene un impacto clínicamente relevante en el tratamiento ni a nivel de eficacia ni de seguridad.

Seguridad en subgrupos

Edad: en el estudio pivotal, la frecuencia de EAG (de cualquier grado) fue mayor en el grupo Glofit-GemOx que en el grupo R-GemOx (52,3 % frente a 17,0 %, respectivamente), y las frecuencias correspondientes para el subgrupo de ≥ 65 años fueron del 56,2 % y el 20,0 %, respectivamente, y del 46,3 % y el 12,1 %, respectivamente, en el subgrupo < 65 años. Se observó una mayor diferencia en la frecuencia de EAG de trastornos de infecciones en los subgrupos de edad ≥ 65 años en el grupo Glofit-GemOx (< 65 años; 14,9 %, ≥ 65 años; 27,6 %) en comparación con el grupo R-GemOx (< 65 años; 9,1 %, ≥ 65 años; 14,5 %).

Discusión

Glofitamab es un AcBi que ha sido autorizado en base a los resultados del estudio *STARGLO*, un EC abierto, multicéntrico y aleatorizado con pacientes que habían recibido una única línea de tratamiento y no eran candidatos a un TACM o pacientes que habían recibido al menos 2 tratamientos previos. Algunos pacientes podrían, en determinados casos, haber tolerado el TACM; sin embargo, históricamente este tratamiento no se ha recomendado para aquellos en los que ha fracasado más de una línea de tratamiento, ya que la probabilidad de éxito del TACM cuando el paciente ha fracasado a múltiples líneas de terapias previas (que contienen quimioterapia) es limitada, mientras que la carga de toxicidad es alta. No obstante, los pacientes para poder entrar en el EC podían ser pacientes que rechazasen el TACM. El Titular de Autorización de Comercialización (TAC) presentó datos de que los pacientes que habían rechazado el TACM también tenían otras características que les hacían propicios para rechazar el TACM. Aun así, parece que la SG en los pacientes que rechazaron el TACM fue mejor que en aquellos que no lo hicieron, lo que sugiere que estos pacientes se encontraban en mejor condición física que los que no rechazaron. No obstante, cabe mencionar que hubo proporciones similares de pacientes que no fueron elegibles para el TACM debido al motivo de “rechazo del paciente” en ambos brazos. Además, el rechazo de los pacientes al TACM parece estar asociado con diferencias regionales en la prevalencia y una distribución desigual entre los grupos de tratamiento, lo que podría contribuir significativamente al sesgo del estudio. En este sentido, las prácticas relativas al TACM podrían variar significativamente entre regiones; sin embargo, la región no fue un factor de estratificación (aunque se recomienda en la guía ICH-E17). Por último, cabe mencionar que, la inclusión de una referencia a la elegibilidad para el TACM en el texto de la indicación es una medida de la aptitud del paciente, no una cuestión de preferencia ni logística. Por este motivo, el TAC acordó revisar la indicación, de acuerdo con la propuesta del CHMP, y finalmente el medicamento se autorizó para pacientes con LBDCG NOS en R/R que no son elegibles para un TACM.

En lo que se refiere a las características basales de los pacientes incluidos en los brazos de tratamiento únicamente se incluyeron pacientes LBDCG NOS, y no se incluyeron pacientes con linfomas de alto grado doble hit u otro tipo de linfomas. Por otro lado, aunque mayormente equilibrados, algunas características no estaban suficientemente balanceadas, aunque tampoco se puede determinar que estas diferencias hayan tenido un impacto en el pronóstico. En términos de raza, notablemente más pacientes de raza asiática fueron inscritos en el brazo de control, mientras que en el caso de los que recibieron Glofit-GemOx había más pacientes de raza blanca. En términos de características de la gravedad de la enfermedad, se observó un desequilibrio en el Índice Pronóstico Internacional Revisado (R-IPi), con más pacientes tratados con R-GemOx en la categoría de riesgo alto del R-IPi (3-5 puntos) en comparación con el brazo de Glofit-GemOx. Este desequilibrio se refleja también en las proporciones de pacientes con enfermedad en estadio *Ann Arbor* III/IV. Con respecto al estado funcional de los pacientes, había más pacientes en el grupo control con enfermedad en estado ECOG 0 frente a los del grupo Glofit-GemOx; y también se observó un mayor número de pacientes con enfermedad voluminosa en el brazo de R-GemOx. En lo que se refiere a representatividad de las poblaciones europea y española, éstas estaban representadas (con pacientes de Bélgica, Suiza, Alemania, Dinamarca, Francia, Reino Unido, Polonia; y en particular 16 pacientes de nacionalidad española, $n = 13$ en el brazo Glofit-GemOx y $n = 3$ en el brazo R-GemOx).

El brazo utilizado como comparador, la inmunoterapia, se considera apropiado ya que es ampliamente utilizado en estos pacientes. R-GemOx se modificó respecto a su administración habitual en la práctica clínica (no es un régimen de tratamiento autorizado formalmente, sino que se basa en informes publicados) y se amplió la duración de cada ciclo de 2 a 3 semanas, manteniendo inalteradas las dosis administradas. El ensayo incluyó una selección de pacientes con recaída en mejor estado físico que el promedio en el grupo control, y no existe una razón obvia para desintensificar la administración de R-GemOx de un esquema de 2 semanas a uno de 3 semanas. Aunque esto podría implicar un tratamiento insuficiente en los pacientes del grupo de control, los datos de SG observados en el brazo control R-GemOx están en línea con lo que se ha reportado en la literatura ³⁸. Considerando las directrices de la UE e internacionales, ni la ESMO ni las recomendaciones de la NCCN especifican la duración del ciclo de R-GemOx, que debe dejarse a criterio del médico según el perfil de cada paciente, aunque generalmente se entiende que un ciclo de 14 días suele ser preferible en pacientes en buen estado físico que pueden tolerar ciclos de quimioterapia más cortos e intensivos. También se reconoce que, si bien los criterios de inclusión/exclusión del ensayo parecen estar dirigidos a pacientes en forma, la adición de gilotamab podría justificar la elección de un régimen de ciclo GemOx de 21 días menos agresivo.

La elección de las variables primaria y secundarias clave se considera muy acertada, en particular la variable SG se considera la más importante e informativa en pacientes oncológicos con LBDCG NOS R/R.

Los resultados en la variable principal a los 10,5 meses adicionales de seguimiento (mediana de período de observación de 20,7 meses) revelaron el beneficio de la combinación de Glofit-GemOx, con una diferencia de medianas de 25,5 meses frente a 12,0 meses, y un HR de 0,62 (IC del 95 %: 0,43; 0,88). La SG en el grupo de control se encuentra dentro de lo publicado previamente para pacientes tratados con R-GemOx (estudio *NIVEAU* ⁴¹). Los hallazgos de estas comparaciones indican que los resultados del estudio *STARGLO* del grupo de control son aplicables a la población europea, aunque la SG podría verse influenciada por líneas de tratamiento posteriores, muchas de las cuales no estaban disponibles en el momento de las publicaciones originales de R-GemOx. El TAC ha acordado proporcionar un análisis actualizado de la SG cuando se presente el informe final del estudio *STARGLO*.

No obstante, el hecho de que las mejoras observadas en la SG se hayan observado también en la SLP es una prueba de la consistencia de los resultados en supervivencia. Los resultados en la SLP evaluada por un CRI en el análisis actualizado fueron de medianas de 13,8 meses frente a 3,6 meses, con un HR de 0,40 (IC del 95 %: 0,28; 0,57). Los resultados en el resto de variables clave, a saber, la tasa de RC y la TRO evaluadas por un CRI, así como la DR fueron coherentes con los resultados de la variable principal. En este sentido cabe destacar que, la tasa de RC del grupo Glofit-GemOx aumentó 8 puntos porcentuales desde el momento del análisis primario hasta el momento de actualización, lo que sugiere que podrían producirse algunas respuestas más tardías con este tratamiento.

En lo que respecta a subgrupos de pacientes, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad sobre la aplicabilidad de los resultados del estudio ITT en la población europea debido a que el beneficio aparentemente estaba impulsado por la población incluida en el ensayo de fuera de Europa. El CHMP consideró que las diferencias regionales se explicaban por el tamaño bastante limitado del estudio principal, así como por la aleatorización 2:1, que hacía que el tamaño total del grupo de control fuese inferior a 100 pacientes. Además, para la evaluación de la discrepancia en los resultados de SG entre regiones y raza (que está altamente correlacionada con la región), se tuvieron en cuenta la ICH E17 sobre ensayos multirregionales y la directriz de la EMA sobre subgrupos. Con los resultados primarios generales positivos y estadísticamente convincentes, y la falta de una justificación farmacológica/biológica de por qué el efecto debería ser menor en la población europea, los efectos observados en la población ITT, se consideran aplicables a Europa.

En cuanto a la seguridad, en general, se observó una mayor frecuencia de EA (de todo tipo) en el grupo Glofit-GemOx. A modo de resumen, la frecuencia de EAG fue mayor en el grupo Glofit-GemOx (90/172; 52,3 %) en comparación con el grupo R-GemOx (15/88; 17,0 %), y los EAG más frecuentes se presentaron en infecciones e infestaciones (22,7 % y 12,5 %, respectivamente). En el EC principal, el 44,2 % de los pacientes presentó al menos un evento de SLC, el 20,3 % experimentó un EA de SLC que condujo a la interrupción del tratamiento. Se registraron más muertes relacionadas con

EA en el grupo Glofit-GemOx (12/172; 7,0 %) en comparación con el grupo R-GemOx (4/88; 4,5 %). Seis de las muertes en el grupo Glofit-GemOx y tres en el grupo R-GemOx se debieron a eventos de infecciones e infestaciones, de las cuales 3 y ninguna, respectivamente a COVID-19. Se registraron dos casos mortales de neumonitis en el grupo Glofit-GemOx y ninguno en el grupo R-GemOx. En el estudio pivotal, los EA que llevaron a la interrupción fueron mayores en el grupo Glofit-GemOx (25,0 %) en comparación con el grupo R-GemOx (12,5 %). La exposición fue más prolongada en el grupo de Glofit-GemOx en comparación con el grupo de R-GemOx (11 ciclos de glofitamab, 8 ciclos de GemOx frente a 4 ciclos de rituximab y GemOx), lo que podría explicar en parte el perfil de seguridad desfavorable de Glofit-GemOx en comparación con GemOx. Por ello, podría ser interesante seleccionar únicamente los pacientes que puedan ser candidatos a esta quimioterapia relativamente intensiva a nivel de toxicidad acumulativa.

En la actualidad, el arsenal terapéutico de medicamentos disponibles para pacientes con LBDCG NOS R/R es cada vez mayor, a medida que nuevos medicamentos dirigidos a dianas terapéuticas específicas y con distintos mecanismos de acción aparecen. Teniendo en cuenta la población que fue incluida en el EC de Glofit-GemOx, una mayor parte de los pacientes (62,8 %) recibieron Glofit-GemOx en segunda línea, tan solo un 7,7 % de los pacientes habían recibido tratamiento con células CAR-T y el 4,0 % habían recibido un TACM, el resto o era no candidato al TACM o había recibido más de dos líneas previas (no especificado). Los pacientes candidatos a recibir Glofit-GemOx son en su mayoría pacientes no candidatos a TACM, una población generalmente más heterogénea y con menor intensidad terapéutica previa, que aunque hayan recibido varias líneas previas, no necesariamente tienen criterios estrictos de refractariedad o número de líneas, pero sí presentan por lo general peor estado físico, afectación orgánica, comorbilidades, carga tumoral y riesgo de toxicidades o limitaciones logísticas. Entre los medicamentos disponibles para esta población en segunda línea se encuentra R-GemOx, medicamento frente al que ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo; así como Pola-BR y Tafa-Len.

No obstante, en la actualidad, las CAR-T se consideran el estándar de tratamiento en pacientes con LBDCG en R/R en segunda línea. Por lo que en el caso de pacientes que no han recibido CAR-T, también podrían considerarse como opciones de tratamiento axicabtagén ciloleucel, y lisocabtagén maraleucel, y en los pacientes R/R en tercera línea, loncastuximab-tesirina, epcoritamab, odronextamab y tisagenlecleucel. No obstante, la población candidata a las CAR-T, normalmente son pacientes con una buena condición física que, aunque sean refractarios o en recaída a la terapia previa, presentan una expectativa de tolerar una terapia más intensiva; y por lo general, los pacientes que no son candidatos a un TACM tampoco lo son para una CAR-T. Esto es debido a que, por lo general, en ambos procedimientos se requiere llevar a cabo un acondicionamiento con dosis altas de quimioterapia. Además, en lo que respecta a la evidencia disponible, en la mayoría de los EC con CAR-T, independientemente de que este explícito o no en la indicación, los pacientes tenían que ser candidatos a recibir un TACM. Únicamente algún EC de fase II de un solo brazo ha evaluado la terapia CAR-T en pacientes no candidatos a TACM. Por lo que en el caso de pacientes que no puedan recibir un TACM pero sí unas CAR-T, el beneficio de las CAR-T se desconoce. Además, los pacientes que pueden recibir terapias CAR-T presentan un tiempo de preparación (entre la leucaféresis y la perfusión), y durante este tiempo necesitan de terapias puente, basadas en regímenes de inmunoterapia clásicos que no siempre permiten frenar el curso de la enfermedad, por lo que en pacientes con una enfermedad que progresa rápido algunos de los pacientes recaen.

En lo que respecta a los tratamientos en tercera línea, un elevado porcentaje de los pacientes ha sido tratado previamente con un TACM o con un mayor número de líneas (con loncastuximab-terisina ³², el 39-40 % de los pacientes del EC *LOTIS-2* ⁴² habían recibido un TACM y una mediana de 3 líneas previas; con epcoritamab ³³, el 54-60 % en el EC *EPCORE NHL-1* ⁴³ había recibido un TACM y una mediana de líneas previas de 3 ³³; y con odronextamab ³⁴, el 60-65 % de los pacientes del EC ⁴⁴ había recibido TACM y una mediana de 3 líneas de tratamiento), lo cual constituye un porcentaje pequeño de la población que podría solapar con la que sería candidata a recibir Glofit-GemOx.

Polatuzumab vedotina en combinación con rituximab fue autorizado para el tratamiento de pacientes LBDCG R/R no candidatos a un TACM, tras los resultados del estudio *GO29365* ⁴⁵, un estudio multicéntrico, internacional, abierto y

comparativo, donde los pacientes recibían Pola-BR o BR. La mediana de edad fue de 69 años, el 80 % de los pacientes presentaban puntuación ECOG 0-1. La mayoría de los pacientes (98 %) presentaban LBDCG NOS. La mediana del número de tratamientos previos fue de 2, donde solo el 29 % de los pacientes (n = 23) había recibido un tratamiento previo, el 25 % de los pacientes (n = 20) recibieron 2 tratamientos previos y el 46 % de los pacientes (n = 37) recibieron 3 o más tratamientos previos. No había pacientes que hubieran sido tratados con CAR-T. En comparación con los pacientes del estudio de Glofit-GemOx, los pacientes del estudio de Pola-BR eran pacientes más pretratados y con un cáncer más avanzado, y de peor pronóstico. En la fase II del estudio, la variable principal fue la tasa de RC evaluada por un CRI, y ésta fue de una diferencia entre tratamientos de 22,5 % (IC del 95 %: 2,6; 40,2) de manera estadísticamente significativa, valor de p = 0,0261. En este sentido, en otras variables, como la diferencia en la DR y la TRO, el efecto de polatuzumab fue favorable y estadísticamente significativo. En particular la mediana de la DR fue de 10,3 frente a 4,1 meses, con un HR de 0,44 (IC del 95 %: 0,20; 0,95). La SG y la SLP fueron objetivos exploratorios que no fueron controlados por error tipo 1. La mediana de SG en el grupo de Pola-BR fue de 12,4 meses (IC 95 %: 9,0; NE) frente a 4,7 meses (IC 95 %: 3,7; 8,3) en el grupo control. La estimación no ajustada para el HR de SG fue de 0,42. Al tener en cuenta la influencia de las covariables basales, la HR se ajustó a 0,59. La mediana de SLP en el grupo de Pola-BR fue de 7,6 meses (IC 95 %: 6,0; 17,0) frente a 2,0 meses (IC 95 %: 1,5; 3,7) en el grupo control. La estimación no ajustada para el HR de SLP fue de 0,34. Los EA notificados con mayor frecuencia (≥ 30 %) en pacientes tratados con Pola-BR fueron anemia (46,7 %), trombocitopenia (46,7 %), neutropenia (46,7 %), fatiga (40,0 %), diarrea (37,8 %), náuseas (33,3 %) y fiebre (33,3 %). Se notificaron EAG en el 27 % de los pacientes tratados con Pola-BR que incluyeron neutropenia febril (6,7 %), fiebre (4,4 %) y neumonía (4,4 %).

El TAC de glofitamab presentó una comparación indirecta simple¹¹ de los resultados de eficacia de los pacientes tratados con Pola-BR en la cohorte aleatorizada con LDCBG R/R del estudio *GO29365* y los aleatorizados al grupo Glofit-GemOx del estudio *STARGL0* (análisis actualizado). La mediana de seguimiento fue similar entre ambas cohortes (22,3 frente a 22,5 meses). Glofit-GemOx mostró una eficacia mejorada frente a Pola-BR con una mediana de SG (25,5 meses frente a 12,4 meses) y una mediana de SLP (13,8 frente a 9,5 meses) más prolongadas, así como una TRO (68,3 % frente a 62,5 %) y una tasa de RC (58,5 % frente a 50,0 %) ligeramente superiores. La mediana de DR para Pola-BR fue de 12,6 meses. La mediana de la DR evaluada por el IRC no se alcanzó para Glofit-GemOx en el análisis actualizado. El TAC también presentó varios estudios de la práctica clínica real de Pola-BR que mostraron TRO similares a las observadas en el estudio *GO29365*, pero con menores tasas de RC y de duración de la SLP y SG^{46, 47, 48}. A pesar de que los pacientes del estudio de polatuzumab no recibieron terapia previa con CAR-T, el TAC presentó algún estudio de vida real que podría sugerir que la eficacia de Pola-BR en comparación con Glofit-GemOx podría ser peor en pacientes que hubieran recibido CAR-T^{49, 50}. Sin embargo, estos datos se consideran meramente descriptivos por el carácter exploratorio de los mismos.

Tafasitamab en combinación con lenalidomida, seguido de tafasitamab en monoterapia, se estudió en el EC *L-MIND*^{51, 52}, un estudio multicéntrico abierto, de fase II, de un solo grupo. El estudio se realizó en pacientes adultos con LBDCG recidivante o resistente al tratamiento después de entre 1 y 3 tratamientos sistémicos previos para el LBDCG que en el momento del ensayo no eran candidatos para quimioterapia en dosis altas seguida de TACM o que habían rechazado el TACM. Los pacientes con antecedentes conocidos de LBDCG con genética de “doble o triple alto grado” fueron excluidos del estudio. Un total de 81 pacientes fueron incluidos en el estudio *L-MIND*. La mediana de edad fue de 72 años, y el 54 % de los pacientes era de sexo masculino. De estos pacientes, 74 (91,4 %) obtuvieron presentaban una puntuación ECOG de 0 o 1. Se excluyeron pacientes primariamente refractarios de mal pronóstico permitiendo la inclusión de un 18,8 % de recaídas entre 3 y 6 meses tras finalizar el tratamiento de primera línea y solo el 43,8 % eran refractarios a la línea previa. La mediana del número de tratamientos previos fue de 2 (intervalo de 1 a 4), con 40 pacientes (49,4 %) que recibieron un tratamiento previo y 35 pacientes (43,2 %) que recibieron 2 líneas de tratamiento anteriores. Cinco pacientes (6,2 %) habían recibido 3 líneas de terapia anteriores y 1 (1,2 %) había recibido 4 líneas de tratamiento anteriores. Nueve pacientes (11,1 %) habían recibido antes TACM. Los motivos principales de los pacientes que no eran candidatos para TACM incluyeron la edad (45,7 %), la resistencia a la quimioterapia de rescate (23,5 %), las enfermedades concurrentes (13,6 %) y el rechazo de la quimioterapia en dosis altas/TACM (16,0 %). Un paciente recibió

tafasitamab, pero no lenalidomida. Los 80 pacientes restantes recibieron al menos una dosis de tafasitamab y lenalidomida. Todos los pacientes inscritos en el estudio *L-MIND* tenían un diagnóstico de LBDCG según histopatología local, excepto 10 según revisión histopatológica central. La variable primaria de eficacia fue la tasa de mejor TRO, evaluada por un CRI. Con una mediana de seguimiento de 5 años, en la fecha de corte de datos del 14 de noviembre de 2022 ⁵², la TRO fue de 57,5 % (IC del 95 %: 45,9; 68,5), y la mediana de la DR no se alcanzó con una mediana de seguimiento de 44,0 meses (IC del 95 %: 29,9; 57,0). La SG, tras 65,6 meses de mediana de seguimiento fue de 33,5 meses (IC del 95 %: 18,3; NE). La mediana de SG no se alcanzó en pacientes con RC o RP (IC del 95 %: 45,5; NE). La mediana de la SLP fue de 11,6 meses (IC del 95%: 5,7;45,7) con una mediana de seguimiento de 45,6 meses (IC del 95%: 22,9; 57,6). De acuerdo con los datos disponibles de 5 años de seguimiento, los EA más frecuentes notificados fueron: neutropenia (49,4 %), anemia (37,0 %), trombocitopenia (28,4 %), diarrea (37,0 %), tos (29,6 %), astenia (25,9 %), edema periférico (24,7 %), pirexia (23,5 %) y disminución del apetito (22,2 %). Los EAG más frecuentes notificados tras el análisis a 5 años fueron neumonía (8,6 %) y neutropenia febril (6,2 %), seguidos de neoplasias (4,9 %), embolia pulmonar (3,7 %) y COVID-19 (3,7 %). Tafasitamab se suspendió de manera permanente debido a un EA en el 19,8 % de los pacientes: COVID-19, bronquitis, neumonía, leucoencefalopatía multifocal progresiva, infección por el virus varicela zóster, pirexia, muerte súbita, linfoma de zona marginal recurrente, cáncer de próstata, accidente cerebrovascular, trastorno cognitivo, embolia pulmonar, insuficiencia respiratoria, trombocitopenia, insuficiencia cardíaca congestiva, dermatitis alérgica y trombosis venosa profunda. En un estudio de vida real en España se observó que el 75 % de los pacientes requirieron reducción de dosis de lenalidomida por toxicidades, lo que conllevó a unas DR y SLP significativamente menores ⁵³.

Para la evaluación del mantenimiento de la designación de medicamento huérfano de glofitamab ¹¹, el TAC presentó una comparación indirecta de los resultados de eficacia de los pacientes tratados con Tafa-Len en el estudio *L-MIND* y los aleatorizados al grupo Glofit-GemOx en el estudio *STARGLO* (análisis actualizado). La mediana de seguimiento fue mayor para la cohorte Tafa-Len (31,8 meses) que para la cohorte Glofit-GemOx (22,5 meses). Cuando compararon las TRO estas fueron de 68,3 % (Glofit-GemOx) frente a 56,8 % (Tafa-Len) y en lo que respecta a la tasa de RC, estas fueron de 58,5 % frente a 39,5 %, Glofit-GemOx y Tafa-Len respectivamente. La mediana de la DR no se alcanzó con Glofit-GemOx, mientras que con Tafa-Len fue de 34,6 meses, aún y a pesar de que el estudio *STARGLO* incluyó una población más refractaria que *L-MIND*. En lo que respecta a las medianas de SLP, éstas fueron numéricamente más largas en el brazo de Glofit-GemOx frente a Tafa-Len (13,8 frente a 12,1 meses). Sin embargo, estas diferencias no se observaron en la SG que favoreció a Tafa-Len sobre Glofit-GemOx (31,6 frente a 25,5 meses, respectivamente). En este caso el TAC también presentó estudios de la vida real, con pacientes que reportaron RC y de SG más bajas con Tafa-Len con respecto a Glofit-GemOx. Lo mismo ocurrió en pacientes que habían recibido una terapia basada en CAR-T previamente.

Las comparaciones indirectas presentadas por el TAC de ambas comparaciones por pares presentan muchas limitaciones por la diferencia entre poblaciones, subgrupos, diferencias de seguimiento de SG, duración del seguimiento, lo que hacen de ellas comparaciones meramente exploratorias. De la misma manera, en lo que respecta a los estudios de vida real, la evidencia es insuficiente.

El estudio *RE-MIND2* ⁵⁴ comparó los resultados de pacientes del ensayo *L-MIND* con Tafa-Len con los de pacientes tratados con otras terapias para DLBCL R/R que no son candidatos a TACM. Los datos procedían de distintos hospitales de Norteamérica, Europa y la región Asia Pacífico. Los pacientes tenían ≥ 18 años, diagnóstico histológico confirmado de DLBCL y habían recibido ≥ 2 terapias sistémicas para DLBCL (incluyendo ≥ 1 terapia anti-CD20). Los pacientes inscritos en las cohortes observacional y *L-MIND* se emparejaron utilizando un método de emparejamiento 1:1 basado en puntuación de propensión, equilibrado para seis covariables. Tafa-Len se comparó con Pola-BR, rituximab + lenalidomida (R2) y terapias CAR-T anti-CD19. La variable principal fue la SG. Las variables secundarias incluyeron respuesta al tratamiento y SLP. Los pares de pacientes estrictamente emparejados consistieron en Tafa-Len versus Pola-BR (n = 24 pares), versus R2 (n = 33 pares) y versus terapias CAR-T (n = 37 pares). Se observó un beneficio significativo en la SG con Tafa-Len frente a Pola-BR (HR = 0,441; valor de p = 0,034) y R2 (HR = 0,435; valor de p = 0,012). Se observó una SG comparable entre las cohortes de Tafa-Len y CAR-T (HR = 0,953, valor de p = 0,892). Tafa-Len pareció mejorar los

resultados de supervivencia frente a Pola-BR y R2, y se observaron resultados comparables frente a CAR-T. Estos resultados permiten contextualizar la eficacia de tafasitamab en combinación con lenalidomida frente al resto de terapias, pero no frente a glofitamab en combinación con inmunoterapia. Además, tratándose de comparaciones indirectas, tal y como se ha comentado anteriormente no están exentas de limitaciones y sesgos.

En términos absolutos, en el estudio *STARGLO* que evaluó Glofit-GemOx, la mediana del tiempo de seguimiento fue de aproximadamente 20,7 meses, siendo la variable principal la SG. Se reportó una mediana de SG de 25,5 meses (HR con respecto a R-GemOx de 0,62; IC del 95 %: 0,43; 0,88), una mediana de SLP de 13,8 meses, una diferencia de tasas de RC de 33,2 %, y una diferencia de TRO de 27,7 %, y la mediana de DR no se alcanzó. En el ensayo *GO29365*, que evaluó Pola-BR, la mediana de seguimiento fue de 22,3 meses, y la variable principal fue la tasa de RC, con una diferencia de tasas entre tratamientos del 22,5 %. La mediana de SG fue de 12,4 meses, con una SLP de 7,6 meses. Finalmente, en el estudio *L-MIND*, que investigó Tafa-Len, con los datos actualizados a 5 años, con una mediana de seguimiento de 65,9 meses, la TRO fue de 57,5 %, la DR no se alcanzó, la mediana de la SG fue de 33,4 meses, la mediana de la SLP fue de 11,6 meses y la tasa de RC fue de 41,3 %. Las comparaciones indirectas sin ajustar no están exentas de riesgos, por lo que en este caso se consideran puramente descriptivas de los resultados de los EC.

Con respecto a la seguridad comparada entre tratamientos, la incorporación de glofitamab (AcBi anti-CD20) a los esquemas de quimioterapia introduce toxicidades típicas de los AcBi como el SLC y la neurotoxicidad (aunque la frecuencia de EA grado 3-4 fue baja); que, además, al combinarse con GemOx añade el perfil de toxicidad asociado a ese esquema (citopenias, infecciones, toxicidad renal/hepática, y neuropatía por oxaliplatino). En *STARGLO*, los EA fueron mayores en el brazo Glofit-GemOx que en R-GemOx, pero esto pudo explicarse parcialmente porque los pacientes en el brazo experimental recibieron más ciclos (mediana 11 vs 4) lo que podría incrementar la exposición al medicamento y los potenciales EA. En el estudio *GO29365*, con Pola-BR, el perfil de toxicidad de añadir el anticuerpo conjugado a la inmunoterapia aumentó, especialmente frecuentes fueron las citopenias de grado 3-4, con neutropenia y trombocitopenia. No se observó un aumento de las infecciones graves con respecto al régimen de BR, o necesidad de transfusión, y si en el número de neuropatías periféricas, aunque mayormente de grado leve/moderado debido a la administración de polatuzumab vedotina, que lleva un potente agente neurotóxico, el antimetabólico monometil auristatina E (MMAE). Este régimen, aunque incluye como quimioterapia la bendamustina, podría ser útil en pacientes con intolerancia a la quimioterapia convencional. Por último, en lo que respecta al régimen formado por Tafa-Len estudiado en *L-MIND*, el perfil de toxicidad de tafasitamab como AcMo anti-CD19 es principalmente hematológico (neutropenia, trombocitopenia, anemia) y de riesgo de infecciones, y la lenalidomida es un inmunomodulador que también presenta toxicidades hematológicas, que se pueden presentar a largo plazo debido a la exposición del medicamento hasta la progresión. No se enfatiza tanto el riesgo de SLC o neurotoxicidad grave como en los tratamientos basados en AcBi, y la neuropatía periférica está ausente. Por lo que, la mielosupresión, inmunosupresión y los eventos hematológicos severos son más frecuentes en las terapias que no contienen glofitamab, la neuropatía periférica es frecuente tanto en el régimen que combina polatuzumab como el que contiene glofitamab, y la toxicidad renal o neurológica es frecuente en regímenes que combinan platino. La quimioterapia basada en gemcitabina + oxaliplatino es relativamente intensa, con efectos secundarios acumulativos; al igual que la neuropatía periférica significativa observada con polatuzumab; por el contrario, la lenalidomida de administración oral, permite ajuste flexible de la dosis según la tolerancia y menor riesgo de toxicidades severas que requieren hospitalización. Este aspecto es de especial interés en pacientes más frágiles, con deterioro funcional importante o función renal comprometida, y con mayor número de comorbilidades. En las comparaciones indirectas realizadas por el TAC en base a la evaluación de beneficio significativo del régimen de Glofit-GemOx frente a Tafa-Len o Pola-BR no se observaron diferencias significativas en lo que al perfil de seguridad se refiere.

En lo que respecta a la vía de administración de los distintos tratamientos, glofitamab en combinación con inmunoquimioterapia es un régimen de tratamiento vía IV, tafasitamab es de uso IV con la lenalidomida vía oral, y polatuzumab-BR requiere en todos los casos de administración IV. Estos medicamentos se administran con una

duración máxima fija (Glofit-GemOx 12 ciclos de 21 días, Pola-BR 6 ciclos de 21 días, lenalidomida un máximo de 12 ciclos) o hasta progresión de enfermedad (tafasitamab en monoterapia en ciclos de 28 días) o toxicidad inaceptable (Glofit-GemOx y Tafa-Len).

Se desconoce cuál podría ser el orden secuencial para tratar a estos pacientes, considerando el resto de las alternativas que se pueden utilizar en pacientes no candidatos a TACM pero si candidatos a CAR-T en segunda línea, y las alternativas a utilizar en pacientes candidatos a las terapias ya mencionadas en tercera línea una vez que han sido tratados con CAR-T en segunda línea. A la hora de seleccionar la secuencia de tratamientos se puede tener en cuenta el efecto linfodeplectivo de la bendamustina o la generación de resistencias anti-CD19 en pacientes candidatos a terapias secuenciales anti-CD19. Existen otros AcBi (epcoritamab ³³, odronextamab ³⁴) autorizados después de dos líneas de tratamiento sistémico en LBDCG NOS en R/R. Al ser medicamentos con el mismo mecanismo de acción que glofitamab, si un paciente recibe glofitamab en la indicación que se discute en este IPT, podría no poder recibir estos medicamentos a partir de tercera línea ya que, si el medicamento no ha tenido éxito porque el paciente ha desarrollado resistencia o por mecanismos de sensibilización del sistema inmune en esta segunda línea de tratamiento, es muy probable que epcoritamab o dronextamab tampoco funcionen en líneas posteriores. No obstante, por el momento no se dispone de información suficiente como para valorar la secuencia y orden de los tratamientos disponibles en los pacientes con LBDCG NOS R/R.

Por lo tanto, teniendo en cuenta la evidencia disponible, Glofit-GemOx podría considerarse una buena opción de tratamiento a considerar en segunda línea en pacientes LBDCG en R/R que no son candidatos a CAR-T en una recaída precoz o en pacientes con recaídas tardías pero que no son candidatos a TACM. El beneficio terapéutico demostrado frente a R-GemOx ha quedado demostrado en el EC, y con respecto al resto de opciones entre las que se encuentra Pola-BR y Tafa-Len, cabe subrayar como de especial relevancia clínica que el estudio de Glofit-GemOx es un EC de fase III donde la variable principal alcanzada es la SG (al contrario que en los otros tratamientos), ya que la SG mide el tiempo total que un paciente vive después de recibir el tratamiento, independientemente de si la enfermedad se controla o no. En base a las comparaciones indirectas llevadas a cabo, y en base a los valores absolutos, dada la diferencia de los estudios, es difícil y complejo establecer un posicionamiento real en términos de eficacia con respecto al resto de opciones terapéuticas, pero se considera que la evidencia demostrada en el EC de Glofit-GemOx está más respaldada a nivel clínico. Con respecto a la combinación de Tafa-Len, debido a la administración oral de esta última, esta combinación podría ser un tratamiento a elegir para un mejor control de las toxicidades severas o acumulativas en pacientes más frágiles.

Conclusión

Glofitamab ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes con LDCBG R/R NOS que no son aptos para un TACM, en base a los resultados del estudio de fase III, abierto, multicéntrico y aleatorizado, *STARGLO*. En este estudio se compararon los resultados de glofitamab con gemcitabina más oxaliplatino (Glofit-GemOx) frente a rituximab con gemcitabina más oxaliplatino (R-GemOx) en pacientes que habían recibido una línea de tratamiento sistémico y que no eran aptos para trasplante, o tras dos o más líneas de tratamiento. Los datos de eficacia se basan en 183 pacientes aleatorizados al grupo Glofit-GemOx, y los datos de seguridad se basan en 172 pacientes que recibieron al menos una dosis de glofitamab.

La variable principal de eficacia fue la SG, variable de elevada relevancia clínica, con variables secundarias clave (evaluadas jerárquicamente) de SLP, tasa de RC y de DR completa, todas según la evaluación de un CRI. En el momento del análisis primario preespecificado (datos de corte: 29 de marzo de 2023), el estudio cumplió con su criterio de valoración principal y demostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la SG para Glofit-GemOx en comparación con R-GemOx (HR estratificado: 0,59; IC del 95 %: 0,40, 0,89; valor p de log-rank = 0,010706) en la población por ITT. Lo mismo ocurrió con la SLP, la tasa de RC y la DR. Este beneficio se siguió observando en el análisis

actualizado (datos de corte: 16 de febrero de 2024), con una mediana de seguimiento de 20,7 meses (intervalo de: 0-36). El HR estratificado para la SG (de 0,62; IC del 95 %: 0,43; 0,88) fue muy consistente con los resultados del análisis primario en la población ITT. La mediana de SG en el grupo Glofit-GemOx (25,5 meses; IC del 95 %: 18,3; NE) fue mayor en comparación con el grupo R-GemOx (12,9 meses; IC del 95 %: 7,9; 18,5). También se observó una diferencia importante en la mediana de SLP evaluada por el IRC en el grupo Glofit-GemOx en comparación con el grupo R-GemOx (13,8 frente a 3,6 meses; HR 0,40; IC del 95 %: 0,28; 0,57), mientras que la diferencia en la tasa de RC evaluada por el IRC aumentó aún más a favor de Glofit-GemOx (diferencia del 33,2 %; IC del 95 %: 21,0; 45,5). En el análisis actualizado, la mediana de DR no fue estimable en el brazo de Glofit-GemOx (IC del 95 %: 11,8; NE) y fue de 24,2 meses (IC del 95 %: 6,9; NE) en el grupo R-GemOx (HR 0,59; IC del 95 %: 0,25; 1,35).

En lo que respecta a los problemas de seguridad de Glofit-GemOx es consistente con los ya conocidos de cada medicamento de manera individual en base a su mecanismo de acción. En particular, como aspectos de seguridad más remarcables de esta combinación se encuentra el SLC, la neurotoxicidad y el ICANS, la toxicidad hematológica en forma de neutropenia, anemia y trombocitopenia, y un mayor riesgo de infecciones bacterianas, virales y fúngicas, así como las RRP; si bien es cierto que los EA de grado 3 fueron bajos, por lo que se considera que, con la monitorización adecuada, la toxicidad podría ser manejable a nivel de práctica clínica.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los datos de eficacia y seguridad comparadas en la discusión, Glofit-GemOx se presenta como la opción preferente de tratamiento frente a la combinación clásica de inmunquimioterapia formada por R-GemOx para el tratamiento de pacientes LBDCG R/R no elegibles para un TACM. Otras opciones de tratamiento a considerar en este entorno de pacientes serían las ofrecidas por Pola-BR o Tafa-Len (esta opción sería de especial consideración en pacientes más frágiles, donde la toxicidad acumulada haya de tenerse en cuenta para la elección del tratamiento).

En el caso de pacientes que pudieran ser candidatos a un tratamiento con CAR-T (pero no candidatos a TACM) (en segunda línea o tercera línea), y en pacientes con acceso a este tipo de medicamentos, infraestructuras e instalaciones, y con unas buenas condiciones físicas y posibilidad de tratamiento puente (es decir donde la progresión de la enfermedad y retraso en la preparación de las CAR-T no sea un inconveniente), las CAR-T han demostrado inducir respuestas profundas y duraderas, y se consideran el estándar de referencia en una segunda línea de tratamiento en la enfermedad en recaída.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) y la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura 1. Algoritmo de tratamiento propuesto por la guía de práctica clínica ESMO¹⁸ publicada en el año 2025 para el tratamiento de pacientes con LBDCG en R/R.

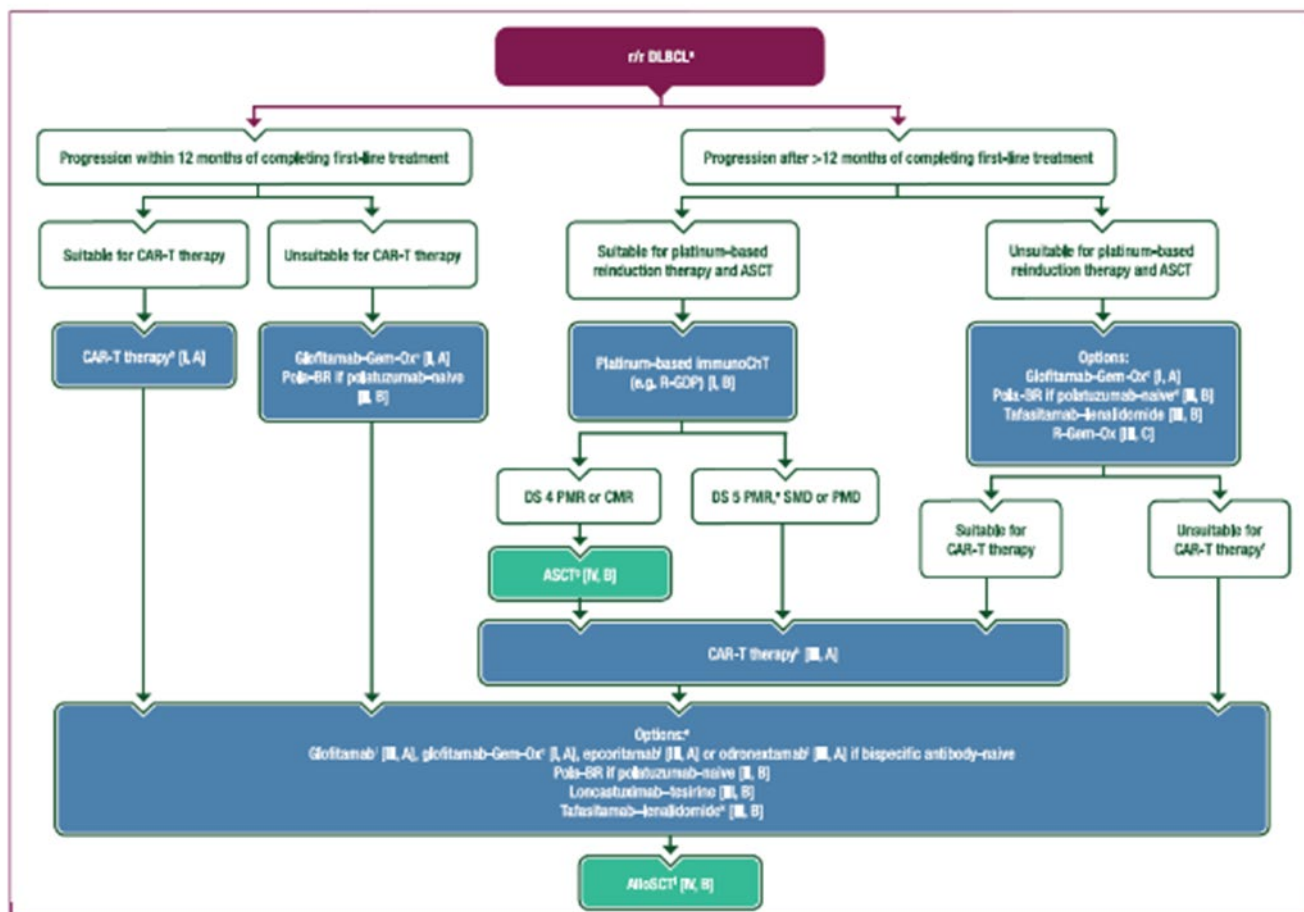


Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales opciones de tratamiento en pacientes con LBDCG en R/R a por lo menos un tratamiento sistémico previo en pacientes no candidatos a TACM (y que por lo general tampoco son candidatos a CAR-T *).

Nombre	Polatuzumab vedotina en combinación con bendamustina y rituximab (Pola-BR) ³⁶	Tafasitamab en combinación con lenalidomida (Tafa-Len) ³⁷	Glofitamab en combinación con gentamicina y oxaliplatino (Glofit-GemOx) ²⁹
Presentación	Polvo con 30/140 mg para concentrado para solución para perfusión. Tras la reconstitución, cada ml contiene 20 mg de polatuzumab vedotina.	Polvo con 200 mg para concentrado para solución para perfusión. Tras la reconstitución, cada ml contiene 40 mg de tafasitamab.	Concentrado con 2,5 mg y 10 mg para solución para perfusión. Cada vial de 2,5 ml de concentrado contiene 2,5 mg de glofitamab a una concentración de 1 mg/ml. Cada vial de 10 ml de concentrado contiene 10 mg de glofitamab a una concentración de 1 mg/ml.
Posología	Si los pacientes no han recibido <i>premedicación previa</i> a la administración de polatuzumab, se debe administrar un antihistamínico y un antipirético. La dosis recomendada de polatuzumab es de 1,8 mg/kg, por vía IV cada 21 días, en combinación con bendamustina y rituximab durante 6 ciclos. Polatuzumab, bendamustina y rituximab se pueden administrar en cualquier orden en el día 1 de cada ciclo. La dosis recomendada de bendamustina cuando se administra en combinación es de 90 mg/m²/día los días 1 y 2 de cada ciclo y la dosis recomendada de rituximab es de 375 mg/m² el día 1 de cada ciclo. Debido a la experiencia clínica limitada en pacientes tratados con 1,8 mg/kg de polatuzumab en una dosis total de > 240 mg, se recomienda no exceder la dosis de 240 mg/ciclo. Si se omite una dosis planificada de polatuzumab se debe administrar lo antes posible, y el calendario de administración se debe ajustar para mantener un intervalo de 21 días entre las dosis. La velocidad de perfusión de polatuzumab debe ralentizarse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión (RRP). Se debe interrumpir de forma inmediata y definitiva la administración de polatuzumab si el paciente experimenta una reacción potencialmente mortal. Seguir las instrucciones de FT para la modificación de la dosis en caso neuropatía, mielosupresión, o RRP. No se requiere ajuste de dosis de polatuzumab en pacientes con CrCL ≥30 ml/min. No hay datos disponibles de recomendación de dosis para pacientes con un CrCL <30 ml/min. Se debe evitar la administración en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina superior a 1,5 veces el LSN). No se requiere un ajuste de	Debe administrarse una <i>premedicación</i> para reducir el riesgo de RRP entre 30 minutos y 2 horas antes de la perfusión de tafasitamab. En los pacientes que no experimenten RRP durante las primeras 3 perfusiones, la premedicación es opcional en las perfusiones posteriores. La premedicación puede incluir antipiréticos (p. ej., paracetamol), bloqueantes de los receptores de la histamina H1 (p. ej. ifenhidramina), antagonistas de los receptores de la histamina H2 (p. ej., cimetidina) o glucocorticoesteroides (p. ej., metilprednisolona). La dosis recomendada de tafasitamab es de 12 mg por kg de peso corporal administrados por vía IV de acuerdo con el calendario siguiente: 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 tiene 28 días. Además, los pacientes deben autoadministrarse las cápsulas de lenalidomida a la dosis inicial recomendada de 25 mg al día de los días 1 a 21 de cada ciclo. La dosis inicial y la posología posterior puede ajustarse de acuerdo con la FT de lenalidomida. Tafasitamab se administra en combinación con lenalidomida durante un máximo de 12 ciclos. El tratamiento con lenalidomida debe interrumpirse después de un máximo de 12 ciclos de terapia de combinación. Los pacientes deben continuar recibiendo las perfusiones de tafasitamab en monoterapia el día 1 y 15 de cada ciclo de 28 días, hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Si se produce una RRP (Grado 2 y superiores), es necesario interrumpir la perfusión. Además, debe iniciarse un tratamiento médico adecuado de los síntomas. Una vez	<i>Pretratamiento con obinutuzumab:</i> todos los pacientes en el estudio STARGLO recibieron una dosis única de 1.000 mg de obinutuzumab como pretratamiento en el Día 1 del Ciclo 1 (7 días antes de iniciar el tratamiento con glofitamab) para reducir el número de linfocitos B circulantes. Obinutuzumab se administró vía IV a 50 mg/h. La velocidad de perfusión se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h. Consulte la FT de obinutuzumab para obtener información completa sobre la premedicación, preparación, administración y el tratamiento de los EA de obinutuzumab. <i>Profilaxis del SLC:</i> glofitamab se debe administrar a pacientes bien hidratados. La premedicación recomendada para reducir el riesgo de SLC se describe en FT, y consiste en el tratamiento con dexametasona IV, analgésicos o antipiréticos orales, y antihistamínicos. Glofitamab se debe administrar por vía IV de acuerdo con el esquema de aumento escalonado de la dosis hasta alcanzar la dosis recomendada de 30 mg, una vez finalizado el pretratamiento con obinutuzumab el Día 1 del Ciclo 1. Se administra en combinación con gemcitabina y oxaliplatino en los Ciclos 1 a 8 y en monoterapia en los Ciclos 9 a 12 (durante un máximo de 12 ciclos de glofitamab en total, o hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes). Cada ciclo dura 21 días. Para ver las dosis y procedimiento de administración consultar la FT. Cuando se administre glofitamab en combinación con gemcitabina y oxaliplatino, se debe vigilar a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de posible SLC

	dosis de carga cuando se administra en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina mayor que LSN menor o igual a 1,5 x LSN o aspartato transaminasa [AST] mayor que LSN). En la población estudiada con insuficiencia hepática leve (definida como AST o ALT > 1,0 a 2,5 x LSN o bilirrubina total > 1,0 a 1,5 x LSN), el aumento del 40 % en la exposición de MMAE no conjugado, no se consideró clínicamente relevante.	que los signos y síntomas se hayan resuelto o reducido a Grado 1, es posible reiniciar la perfusión de tafasitamab a una velocidad reducida. Si un paciente ha experimentado una RRP de Grado 1 a 3, es necesario administrar una premedicación antes de las perfusiones posteriores de tafasitamab. Podrían ser necesarias modificaciones de dosis en caso de determinados EA como RRP o mielosupresión. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada. No hay datos de pacientes con insuficiencia renal grave e insuficiencia hepática moderada o grave para emitir recomendaciones posológicas.	durante todas las perfusiones de glofitamab y durante al menos 4 horas después de finalizar la perfusión de la primera dosis (2,5 mg en el Día 8 del Ciclo 1). Se debe vigilar a los pacientes que hayan presentado un SLC de Grado ≥ 2 con la perfusión anterior una vez finalizada la perfusión. Después de la administración de glofitamab todos los pacientes deben ser vigilados para detectar signos y síntomas de SLC e ICANS. No se recomienda reducir la dosis de glofitamab, y si hay retrasos u omisiones de la dosis hay que seguir las recomendaciones de FT. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total > límite superior de la normalidad [LSN] a $\leq 1,5 \times$ LSN o AST > LSN). No se ha estudiado glofitamab en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CrCl 30 a < 90 ml/min). No se ha estudiado glofitamab en pacientes con insuficiencia renal grave.
Indicación autorizada en FT o no	Polatuzumab en combinación con bendamustina y rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG en R/R que no sean candidatos a un TACM.	Tafasitamab en combinación con lenalidomida, seguido de tafasitamab en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LDLBG R/R que no son aptos para TACM.	Glofitamab en combinación con gemcitabina y oxaliplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG NOS R/R no elegibles para un TACM. Glofitamab también dispone de una autorización en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG en R/R, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.
Eventos adversos	Los EA notificados con mayor frecuencia (≥ 30 %) en pacientes tratados con polatuzumab en combinación con BR en pacientes con LBDCG tratados previamente fueron: neutropenia (45,7%), diarrea (35,8%), náuseas (33,1%), trombocitopenia (32,5%), anemia (31,8%) y neuropatía periférica (30,5%). Se notificaron EAG en el 41,7 % de los pacientes tratados, que incluyeron neutropenia febril (10,6%), sepsis (9,9%), neumonía (8,6%), y fiebre (7,9%). El EA que provocó la interrupción de la pauta de tratamiento en >5 % de los pacientes fue trombocitopenia (7,9 %).	Los EA más frecuentes (según los datos de 5 años de seguimiento) fueron: neutropenia (49,4 %), anemia (37,0 %), trombocitopenia (28,4 %), diarrea (37,0 %), tos (29,6 %), astenia (25,9 %), edema periférico (24,7 %), pirexia (23,5 %) y disminución del apetito (22,2 %). Los EAG más frecuentes fueron: neumonía (8,6 %) y neutropenia febril (6,2 %), seguidos de neoplasias (4,9 %), embolia pulmonar (3,7 %) y COVID-19 (3,7 %). Tafasitamab se suspendió de manera permanente debido a un EA en el 19,8 % de los pacientes. Los EA causantes de la suspensión permanente de tafasitamab fueron COVID-19, bronquitis, neumonía, leucoencefalopatía multifocal progresiva, infección por el virus varicela zóster, pirexia, muerte súbita, linfoma de zona marginal recurrente, cáncer de próstata, accidente cerebrovascular, trastorno cognitivo, embolia pulmonar, insuficiencia respiratoria, trombocitopenia, insuficiencia cardíaca congestiva, dermatitis alérgica y trombosis venosa profunda. La frecuencia de modificación o interrupción de la dosis debido a EA fue del 61,7 %. Los EA más	Los EA más frecuentes (≥ 20 %) fueron trombocitopenia, SLC, neutropenia, anemia, náuseas, neuropatía periférica, diarrea, AST elevada, alanina aminotransferasa elevada, erupción, linfopenia, pirexia y vómitos. Los EAG más frecuentes notificados en ≥ 2 % de los pacientes fueron SLC (20,3 %), pirexia (6,4 %), neumonía (5,8 %), COVID-19 (5,8 %), trombocitopenia (4,7 %), infección del tracto respiratorio (3,5 %), sepsis (2,3 %), neutropenia febril (2,3 %) y diarrea (2,3 %). Se produjo la suspensión permanente de glofitamab debido a un EA en el 20,9 % de los pacientes. Las EA más frecuentes que motivaron la suspensión permanente de glofitamab fueron COVID-19 (11,6 %), sepsis (1,2 %) y neumonitis (1,2 %).

		frecuentes causantes de la interrupción del tratamiento fueron trastornos de la sangre y del sistema linfático (41 %).	
Utilización de recursos	Administración intravenosa hospitalaria.	Administración intravenosa hospitalaria. Lenalidomida son cápsulas duras de administración oral.	Administración intravenosa hospitalaria.
Conveniencia	Se debe advertir a las mujeres en edad fértil y varones con parejas en edad fértil que deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con polatuzumab vedotina y durante al menos 9 meses después de recibir la última dosis. En mujeres en edad fértil se debe realizar un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento. No se recomienda utilizar polatuzumab durante el embarazo, ni en ninguna mujer en edad fértil que no utilice métodos anticonceptivos a menos que el posible beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres deben suspender la lactancia durante el tratamiento. En estudios preclínicos, polatuzumab vedotina ha mostrado toxicidad testicular y puede afectar a la función reproductiva y la fertilidad. Por lo tanto, a los varones que están siendo tratados con este medicamento se les recomienda tener muestras de esperma congeladas y almacenadas antes del tratamiento. Se recomienda a los hombres que reciben tratamiento con polatuzumab que no tengan descendencia durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis. La influencia de polatuzumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden producirse RRP, NP, fatiga y mareos durante el tratamiento. Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe grabarse (o indicarse) claramente el nombre y número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.	Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que utilicen un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con tafasitamab y durante al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento con tafasitamab. En caso de exposición durante el embarazo, es necesario controlar a los recién nacidos para detectar depleción de linfocitos B y posponer la vacunación con vacunas con virus vivos hasta que se haya recuperado el recuento de linfocitos B del lactante. No se recomienda utilizar tafasitamab durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Lenalidomida puede causar daños embriofetales y está contraindicada en el embarazo y en las mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo de lenalidomida. Ver FT de lenalidomida. Debe aconsejarse a las mujeres que no den el pecho durante el tratamiento y hasta al menos 3 meses después de la última dosis de tafasitamab. Se ha notificado fatiga en pacientes que toman tafasitamab y esto debe tenerse en cuenta en la conducción y uso de máquinas. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados	No se recomienda utilizar glofitamab durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se debe advertir a las pacientes que reciben tratamiento con glofitamab del posible daño para el feto. Se debe advertir a las pacientes que se pongan en contacto con el médico que las trata si se quedan embarazadas. Se debe aconsejar a las mujeres que interrumpan la lactancia durante el tratamiento con glofitamab y durante 2 meses después de la última dosis de glofitamab. No se ha evaluado la fertilidad en animales para evaluar el efecto de glofitamab sobre la fertilidad. La influencia de glofitamab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Debido a la posibilidad de que se produzca ICANS, los pacientes que reciben glofitamab corren el riesgo de presentar un nivel de consciencia disminuido. Se debe indicar a los pacientes que eviten conducir o utilizar máquinas durante las 48 horas siguientes a cada una de las dos primeras dosis durante el aumento escalonado de la dosis y en el caso de aparición de cualquier síntoma de ICANS y/o SLC hasta la resolución de los síntomas. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

* **Nota:** las CAR-T que disponen de autorización en segunda línea son axicabtagén ciloleucl ³⁰ y lisocabtagén maraleucl ³¹; y en tercera línea tisagenlecleucl ³⁵.

Tabla 2. Resultados de eficacia en pacientes con LBDCG en R/R tratados con glofitamab en combinación con gemcitabina y oxaliplatino (población de análisis ITT). Análisis actualizado, fecha de corte de datos: 16 de febrero de 2024.

Variables de eficacia	Análisis actualizado *	
	(mediana del periodo de observación = 20,7 meses)	
	Glofit-GemOx n = 183	R-GemOx n = 91
Variable principal: Supervivencia global		
Número (%) de muertes	80 (43,7)	52 (57,1)
Mediana (IC del 95 %), meses	25,5 (18,3; NE)	12,9 (7,9; 18,5)
HR (IC del 95 %)	0,62 (0,43; 0,88)	
Variables secundarias clave		
Supervivencia libre de progresión evaluada por un CRI		
Número (%) de pacientes con evento	90 (49,2)	54 (59,3)
Mediana (IC del 95 %), meses	13,8 (8,7; 20,5)	3,6 (2,5; 7,1)
HR (IC del 95 %)	0,40 (0,28; 0,57)	
Tasa de respuesta completa evaluada por un CRI		
Pacientes con respuesta (%)	107 (58,5)	23 (25,3)
Diferencia en la tasa de respuesta (IC del 95 %), %	33,2 (20,9; 45,5)	
Tasa de respuesta objetiva evaluada por un CRI		
Pacientes con respuesta (%) (RC, RP)	125 (68,3)	37 (40,7)
Diferencia en la tasa de respuesta (IC del 95 %)	27,7 % (14,7; 40,6)	
Duración de la Respuesta evaluada por un CRI		
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (11,8; NE)	24,2 (6,9; NE)
HR no estratificado (IC del 95 %)	0,59 (0,25; 1,35)	

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; HR = del inglés, Hazard Ratio, cociente de riesgos; NE = no estimable.

Referencias

- 1 Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018. 50 (1):74-87.
- 2 Scott DW, King RL, Staiger AM, Ben-Neriah S, Jiang A, Horn H, et al. High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood* 2018. 131 (18): 2060-2064.
- 3 Blombery PA, Wall M, et Seymour JF. The molecular pathogenesis of B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol*. 2015. 95: 280-293
- 4 Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci*. 2021. 9 (1):5.
- 5 Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014 (48):130-44.
- 6 Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998. 16 (8):2780-95.
- 7 Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis BC, et al. Non-Hodgkin ' s Lymphomas Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 4.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(9):1282-303.
- 8 Coccaro N, Anelli L, Zagaria A, Perrone T, Specchia G, Albano F. Molecular Complexity of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Can It Be a Roadmap for Precision Medicine? *Cancers*. 2020. 12(1):185.
- 9 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Volume 2 (rev ed 4). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer. 2017.
- 10 Las cifras del Cáncer en España. 2025. SEOM, Sociedad Española de Oncología Médica. ISBN: 978-84-09-69154-8.
- 11 Orphan designation withdrawal assessment report. Glofitamab (Columvi ®). Treatment of diffuse large B-cell lymphoma. EU/3/21/2497. Sponsor: Roche Registration GmbH. EMA/OD/0000225358. EMADOC-1700519818-2027313.
- 12 Provencio M. Linfomas no Hodgkin- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Available from: [https://seom.org/175-Información al Público - Patologías/linfomas-no-hodgkin](https://seom.org/175-Información-al-Público-Patologías/linfomas-no-hodgkin).
- 13 Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):842-858.
- 14 International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl J Med*. 1993. 329: 987-994.
- 15 Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014. 123 (6):837-42.
- 16 National Comprehensive Cancer Network: NCCN guidelines Version 3 for diffuse large B-cell lymphoma. 2025.
- 17 Treating B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/non-hodgkin-lymphoma/treating/b-cell-lymphoma.html>.
- 18 Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2025 Aug 5;S0923-7534(25)00911-1.
- 19 Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):351-363.
- 20 Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Wright GW, Farinha P, Ben-Neriah S, et al. Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies. *J Clin Oncol*. 2015. 33 (26):2848-56.
- 21 Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010. 28 (27):4184-90.
- 22 Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, Strehl JW, Ho AD, Hensel M, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non- Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest*. 2006. 24:593-600.

- 23 Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012. 30:4462-4469.
- 24 Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis T, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*. 2014. 32:3490-3496.
- 25 Gopal AK, Press OW, Shustov AR, Petersdorf SH, Gooley TA, Daniels JT, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multicenter phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma*. 2010. 51:1523-1529.
- 26 Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2004. 103(10):3684-8.
- 27 Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Neste EV, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017. 130 (16): 1800-1808.
- 28 Salles G, Qualls D. Prospects in the management of patients with follicular lymphoma beyond first-line therapy. *Haematol*. 2022;107(1):19-34.
- 29 Ficha técnica de glofitamab (Columvi ®).
- 30 Ficha técnica de axicabtagén ciloleucel (Yescarta ®).
- 31 Ficha técnica de lisocabtagén maraleucel (Breyanzi ®).
- 32 Ficha técnica de loncastuximab terisina (Zynlonta ®).
- 33 Ficha técnica de epcoritamab (Tepkinly ®).
- 34 Ficha técnica de odronextamab (Ordspo®).
- 35 Ficha técnica de lisagenlecleucel (Kymriah ®).
- 36 Ficha técnica de polatuzumab vedotina (Polivy ®).
- 37 Ficha técnica de tafasitamab (Minjuvi ®).
- 38 European Public Assessment Report (EPAR). International non-proprietary name Glofitamab (Columvi ®). Procedure No. EMEA/H/C/005751/II/0005. 27 February 2025. EMA/178017/2025. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
- 39 Ficha técnica de obinutuzumab (Gazyvaro ®).
- 40 Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, Huang HQ, Fox CP, Zhang H, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2024 Nov 16;404(10466):1940-1954.
- 41 Held G, Altmann B, Kerkhoff A, Gastinne T, Weber T, Casasnovas R-O, et al. R-GemOx Plus Nivolumab Vs R-GemOx As Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma in Transplant-Ineligible Patients: Interim Analysis of the Niveau Trial, an International, Randomized Phase 3 Study of the AGMT, GLA, HOVON, Lysa and PLRG. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 435.
- 42 Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardeschna 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*. 2021 Jun;22(6):790-800.
- 43 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*. 2023 Apr 20;41(12):2238-2247.
- 44 Kim WS, Kim TM, Cho SC, Jarque I, Iskierka-Jażdżewska E, Poon LM, et al. Odrónextamab monotherapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: primary efficacy and safety analysis in phase 2 ELM-2 trial. *Nat Cancer*. 2025 Mar;6(3):528-539. Erratum in: *Nat Cancer*. 2025 May;6(5):907.
- 45 Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 10;38(2):155-165.
- 46 Northend M, Wilson W, Osborne W, Fox CP, Davies AJ, El-Sharkawi D, Phillips EH, et al. Results of a United Kingdom real-world study of polatuzumab vedotin, bendamustine, and rituximab for relapsed/refractory DLBCL. *Blood Adv*. 2022 May 10;6(9):2920-2926.

- 47 Argnani L, Broccoli A, Pellegrini C, Fabbri A, Puccini B, Bruna R, et al. Real-world Outcomes of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated With Polatuzumab Vedotin-based Therapy. *Hemasphere*. 2022 Nov 11;6(12):e798.
- 48 Crombie JL, Graff T, Falchi L, Karimi YH, Bannerji R, Nastoupil L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. *Blood*. 2024 Apr 18;143(16):1565-1575.
- 49 Gouni S, Rosenthal AC, Crombie JL, Ip A, Kamdar MK, Hess B, et al. A multicenter retrospective study of polatuzumab vedotin in patients with large B-cell lymphoma after CAR T-cell therapy. *Blood Adv*. 2022 May 10;6(9):2757-2762.
- 50 Iacoboni G, Iraola-Truchuelo J, O'Reilly M, Navarro V, Menne T, Kwon M, et al. Treatment outcomes in patients with large B-cell lymphoma after progression to chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Hemasphere*. 2024 May 21;8(5):e62.
- 51 Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020 Jul;21(7):978-988.
- 52 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*. 2024 Feb 1;109(2):553-566.
- 53 Gutierrez A, Zeberio I, Peñalver FJ, Martinez-Barranco P, Perez S, Morillo D, et al. Tafasitamab plus lenalidomide as salvage therapy in diffuse large B-cell lymphoma: real-world experience from GELTAMO. *Blood Adv*. 2025 Oct 14;9(19):4924-4935.
- 54 Nowakowski GS, Yoon DH, Mondello P, Joffe E, Peters A, Fleury I, et al. RE-MIND2: comparative effectiveness of tafasitamab plus lenalidomide versus polatuzumab vedotin/bendamustine/rituximab (Pola-Br), CAR-T therapies, and lenalidomide/rituximab (R2) based on real-world data in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2023 Jul;102(7):1773-1787. Erratum in: *Ann Hematol*. 2023 Sep;102(9):2643-2644.