INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-465/V1/23072026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lisocabtagén maraleucel (Breyanzi®) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes, linfoma B de células grandes primario mediastínico o linfoma folicular grado 3b recaído o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico

Fecha de publicación: 23 de julio de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

Introducción 1
Principio activo (Nombre Comercial®) 3
Farmacología 3
Eficacia 4
Diseño de los estudios 4
Resultados 5
Seguridad 6
Discusión 7
Conclusión 9
Grupo de expertos 11
Anexo 12
Referencias 18

Introducción

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el subtipo más frecuente de todos los linfomas no-Hodgkin (LNH), suponiendo aproximadamente entre el 30 y el 40% de todos los casos (1). Su incidencia en Europa es de aproximadamente 4,92 casos por cada 100.000 habitantes/año (2). Existe una leve preponderancia masculina y una mediana de edad en el momento de la presentación de aproximadamente 65 años, aunque la incidencia aumenta con la edad (3). El LBDCG puede ocurrir como una enfermedad de novo o como una transformación de un linfoma indolente, como por ejemplo un linfoma folicular, un linfoma linfocítico o un linfoma de la zona marginal, entre otros. El linfoma B primario mediastínico (LBPM) es un subtipo infrecuente de LNH (2% de estos) caracterizado por su preponderancia

femenina, diagnóstico en la tercera/cuarta década de la vida y afectación preferente del mediastino. El linfoma folicular grado 3b (LF3b) es un subtipo infrecuente de linfoma folicular que comparte características biológicas y clínicas con el LBDCG (1). El linfoma B de alto grado (LBAG) es un subtipo muy agresivo de LBDCG caracterizado, en la mayoría de los casos, por el doble reordenamiento de los genes MYC y BCL2 y/o BCL6. El LBAG constituye el 5-7% de todos los LBDCG (4).

Los pacientes con LBDCG suelen presentarse con masas de rápido crecimiento, típicamente a partir de ganglios linfáticos del cuello, abdomen o mediastino (esto último característico del LBPM). La afectación extraganglionar no es rara y puede acontecer en médula ósea, tracto gastrointestinal, testículos, amígdalas, hígado, mamas o sistema nervioso central, entre otros. En aproximadamente el 60% de los pacientes, la enfermedad se diagnostica en estadio avanzado, mientras que el 30% presenta síntomas sistémicos (fiebre, pérdida de peso y sudación profusa).

El tratamiento de primera línea de los pacientes con LBDCG en estadio avanzado se basa en 6-8 ciclos de quimioinmunoterapia en base a la combinación de rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP), si bien en los pacientes de alto riesgo la combinación R-CHP + polatuzumab vedotina ofrece una cierta ventaja en cuanto a la prolongación de la supervivencia libre de eventos (SLE). Para el resto de los subtipos de LBDCG, el tratamiento óptimo no está bien establecido, pero se suele emplear R-CHOP o, a veces, esquemas de mayor intensidad (p.e. R-EPOCH). El objetivo del tratamiento es la curación de la enfermedad (5).

Aproximadamente 10-40% de los casos de LBDCG son refractarios al tratamiento de primera línea o se produce una recaída después de haber obtenido una respuesta inicial (recaídos/refractarios [R/R]). La mayoría de las recaídas tienen lugar en los 2 años posteriores a la finalización del tratamiento. El tratamiento estándar de estos pacientes ha sido, tradicionalmente, quimioinmunoterapia de rescate seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en aquellos pacientes jóvenes y sin comorbilidades que lo pueden tolerar. Dicho tratamiento se asocia a una supervivencia prolongada en aproximadamente la mitad de los pacientes con LBDCG en primera recaída de manera global (6). No obstante, se estima que aproximadamente el 60% de los pacientes con LBDCG no son candidatos a TAPH, lo que supone un importante desafío terapéutico (7). De hecho, el pronóstico de los pacientes que no responden a la quimioinmunoterapia seguida de TAPH, o de aquellos que no son candidatos al TAPH por su edad o comorbilidades, es desfavorable (8). En cuanto a los pacientes cuya enfermedad progresa después de dos líneas de tratamiento, la probabilidad de respuesta a una nueva combinación de quimioinmunoterapia es también muy baja, por lo que en los últimos años se han desarrollado diferentes medicamentos con nuevos mecanismos de acción (6).

En la actualidad disponemos de cinco productos aprobados para el tratamiento de LBDCG R/R tras dos o más líneas de tratamiento: dos productos celulares de linfocitos T con receptor antigénico quimérico (CART) con especificidad anti-CD19 (axicabtagén ciloleucel [axi-cel] y tisagenlecleucel [tisa-cel]); dos anticuerpos biespecíficos anti-CD20 (glofitamab y epcoritamab) y un anticuerpo conjugado anti-CD19 (loncastuximab tesirina). Además de la indicación en LBDCG, loncastuximab también está aprobado para el tratamiento del LBAG y axi-cel está aprobado para el tratamiento de LBPM (9, 10, 11, 12, 13, 14) (Tablas A1 y A2).

Por otro lado, disponemos de tres productos aprobados para el tratamiento del LBDCG R/R en pacientes no candidatos a TAPH y que, eventualmente, podrían emplearse en esta población de pacientes recaídos/refractarios tras dos líneas de tratamiento, pues no suelen ser candidatos a TAPH en esta fase avanzada de la enfermedad. Estos medicamentos son polatuzumab vedotina, un anticuerpo conjugado anti-CD79b (en combinación con rituximab y bendamustina); tafasitamab, un anticuerpo anti-CD19 (en combinación con lenalidomida); y glofitamab, el ya mencionado anticuerpo biespecífico anti-CD20 (en combinación con gemcitabina y oxaliplatino) (13, 15, 16).

Finalmente, en algunos pacientes muy seleccionados con enfermedad progresiva tras TAPH quedaría la opción del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, una opción asociada con una mortalidad relacionada con el procedimiento muy significativa además del riesgo de enfermedad del injerto contra el receptor.

En resumen, los pacientes con LBDCG R/R tras dos líneas de tratamiento sistémico siguen teniendo un pronóstico adverso, si bien las opciones terapéuticas han mejorado recientemente con la aprobación de productos CART (axi-cel y tisa-cel) además de nuevos anticuerpos monoclonales con mecanismos de acción novedosos. Aun así, persiste la necesidad médica no cubierta en algunos perfiles de pacientes concretos.

Lisocabtagén maraleucel (Breyanzi®)

La indicación propuesta es la siguiente: Breyanzi® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG, LBPM o LF3b recaído o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico (17).

Breyanzi® (lisocabtagén maraleucel, liso-cel) es un producto compuesto de linfocitos T con receptor antigénico quimérico (CART) anti-CD19 formulado para que la relación entre los linfocitos T CAR+ CD4+ y CD8+ se mantenga constante (1:1). El receptor quimérico está compuesto del fragmento variable de cadena única anti-CD19 FMC63, la región bisagra de IgG4, el dominio transmembrana de CD28, el dominio coestimulador 4-1BB (CD137) y el dominio de activación CD3z. Además, liso-cel contiene una variante truncada, no funcional, del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRt) que sirve para su identificación. Además, el fragmento de EGFRt podría ser una potencial diana para la ablación selectiva de liso-cel en caso de un evento adverso tardío (p.e. segunda neoplasia primaria o hipogammaglobulinemia prolongada y sintomática).

La dosis de liso-cel es 100 x10^6 linfocitos T CAR+ viables (rango: 44-120 x10^6), en una única administración y con una composición definida de células CAR+ CD4+ y CD8+. El componente de linfocitos CD8+ viene en un vial de 4,6 ml que contiene entre 1,1 y 70 x10^6 linfocitos T CD8+ CAR+/ml. El componente de linfocitos CD4+ viene en un vial de 4,6 ml con la misma formulación (1,1-70 x10^6 linfocitos T CD4+ CAR+/ml). Puede ser necesario más de un vial de cada uno de los componentes para obtener la dosis final de liso-cel.

Farmacología

La farmacología clínica de liso-cel se evaluó en los pacientes con diversos tipos de LNH R/R agresivo durante los ensayos clínicos BCM-001 y 17001 mediante varias técnicas. La farmacocinética se evaluó mediante PCR cuantitativa y citometría de flujo (tanto para la población CD4+ como para la CD8+), mientras que la farmacodinámica se basó en la aparición y duración de la aplasia de linfocitos B (efecto on-target off-tumor) y la liberación de citocinas al suero de los pacientes.

En el estudio 17001 se observó expansión de liso-cel en las diferentes dosis analizadas, sin que existiera una clara relación entre la dosis y el pico máximo de expansión o del área bajo la curva. Tras la readministración sí que se observó una expansión menor para el primer nivel de dosis. En el estudio BCM-001 se objetivó una expansión rápida inicial con un pico de expansión alrededor del día 10. En cuanto a la persistencia, se detectaron células CAR+ hasta los dos años, sin encontrarse una correlación clara entre expansión/persistencia y respuesta y su duración. En el estudio BCM-001, liso-cel persistía en el 95% de los pacientes al día 29 y en el 63% al día 90.

No se apreciaron diferencias farmacocinéticas en función de la edad, raza, sexo o peso corporal. Sí que se encontró una correlación positiva entre la expansión de liso-cel y la carga tumoral y los niveles de LDH del paciente justo antes de iniciar la linfodepleción.

Desde el punto de vista farmacodinámico, se documentó aplasia de linfocitos B en el 86% de los pacientes al día 180 y el 73% al día 365 (ensayos 17001) y el 75% al día 270 (ensayo BCM-001). En el suero de los pacientes, se detectó la liberación de las citocinas estudiadas (IL6, IL8, IL10, IFNg, etc) que se correlacionó positivamente con la expansión de liso-cel (pico máximo y área bajo la curva).

Eficacia

La eficacia clínica de liso-cel se evaluó en la cohorte de LBDCG del ensayo clínico 17001 (TRANSCEND) y las cohortes 1 y 3 del estudio BCM-001 (TRANSCEND WORLD). El ensayo TRANSCEND es un ensayo fase 1 multicohorte no controlado que incluyó 269 pacientes en la cohorte LBDCG, mientras que el ensayo TRANSCEND WORLD es un ensayo fase 2 multicohorte no controlado que incluyó 37 pacientes. En ambos ensayos la variable principal era la tasa de respuestas globales según un comité de evaluación independiente. Para contextualizar los resultados, el solicitante completó una revisión sistemática de la literatura y un estudio observacional muticéntrico (NDS-NHL-001) que incluyó 407 pacientes tratados de manera convencional.

Diseño de los estudios

El estudio 17001 (TRANSCEND) tuvo lugar exclusivamente en EEUU y estaba compuesto de una fase de búsqueda de dosis, seguida de una fase de expansión y una de confirmación, todas ellas de manera secuencial e ininterrumpida (diseño "seamless") (18). El estudio TRANSCEND WORLD tenía como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la dosis elegida (100 $x10^6$ linfocitos T CAR+ viables) en pacientes europeos y japoneses.

Los criterios de inclusión más importantes eran: edad igual o superior a 18 años; ECOG PS 0 o 1; diagnóstico histológico de LBDCG, LBAG, LBPM o LF3b; tratamiento previo con una antraciclina y un anticuerpo anti-CD20 y al menos dos líneas de tratamiento o TAPH; confirmación de expresión de CD19 en caso de tratamiento previo anti-CD19; enfermedad medible mediante PET-TC; así como función adecuada hematológica, renal, hepática, pulmonar y cardíaca. Entre los criterios de exclusión destacaba: linfoma cerebral primario; cualquier enfermedad médica o psiquiátrica o alteración de laboratorio que supusiera un riesgo inaceptable a criterio del investigador; enfermedad injerto contra el receptor aguda o crónica; trasplante alogénico en los 3 meses previos; tratamiento con fludarabina o cladribina en los 3 meses previos, o con alemtuzumab en los 6 meses previos; tratamiento previo con productos CAR-T o cualquier otro producto de ingeniería genética; infecciones activas bacterianas, fúngicas o víricas; o inmunosupresión activa.

La recolección de los linfocitos T se realizó mediante leucaféresis, permitiéndose tratamiento puente, a criterio del investigador, durante la fabricación celular o incluso en espera de la propia leucaféresis. La linfodepleción (LD) consistió en fludarabina 30 mg/m^2/día y ciclofosfamida 300 mg/m^2/día, ambos durante 3 días, seguido de una única administración de liso-cel entre 2 y 7 días después de acabada la LD. La dosis administrada fue una de las siguientes en el ensayo 17001 (TRANSCEND): 50 $x10^6$; 100 $x10^6$ o 150 $x10^6$ células viables CAR+, quedando la posibilidad de reducir la dosis a 25 $x10^6$ en caso de toxicidad inaceptable. En el ensayo TRANSCEND WORLD la dosis fue de 100 $x10^6$ células viables CAR+ en todos los pacientes. Se recomendó además profilaxis antiinfecciosa (p.e. cotrimoxazol, antibacterianos, antivíricos o antifúngicos) y del síndrome de lisis tumoral a criterio del investigador.

El objetivo primario del ensayo era la tasa de respuestas globales (TRG), definida como la proporción de pacientes cuya mejor respuesta tras la administración del producto fue respuesta completa o parcial, según evaluación de un comité independiente siguiendo los criterios de Lugano (19). Los objetivos secundarios fueron tasa de respuestas completas (TRC), según el comité independiente; duración de la respuesta (DR), definido como el tiempo transcurrido entre la primera respuesta completa o parcial y la progresión (según comité independiente), muerte o último seguimiento; supervivencia libre de progresión (SLP); cociente de la SLP (cociente de SLP sobre la SLP obtenida con la línea terapéutica inmediatamente anterior); supervivencia libre de eventos (SLE), definida como el tiempo entre la administración de liso-cel y la muerte por cualquier causa, enfermedad progresiva, inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico o último seguimiento (solo para el estudio TRANSCEND WORLD); supervivencia global; y calidad de vida.

Un comité independiente evaluó la eficacia del tratamiento analizando los resultados del PET-TC según los criterios de Lugano en los meses 1, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 tras la administración de liso-cel. No se realizaron estudios de médula ósea de manera rutinaria. En los pacientes con afectación secundaria del SNC se realizaron pruebas de imagen (RM) y evaluaciones repetidas del LCR. Además de la evaluación del comité independiente, los investigadores también

registraron su evaluación, siguiendo también los criterios de Lugano, que fue la que les guio a la hora de tomar la decisión del inicio de una nueva terapia antineoplásica.

Se realizó un metaanálisis de 8 estudios, estimándose una TRG del 30% (IC95: 24, 38) y una TRC del 19% (IC95: 13, 26) para la población de pacientes con LBDCG R/R tras al menos dos líneas de tratamiento. En el estudio SCHOLAR-1, las cifras de TRG y TRC eran 30% y 10%, respectivamente (20). Así pues, la hipótesis nula del estudio 17001 era una TRG inferior o igual al 40%, mientras que la hipótesis alternativa era que la TRG era superior a dicha cifra y la magnitud del efecto era del 25% (TRG=65%). Con estas asunciones, una muestra de 75 pacientes proveería una potencia estadística alrededor del 98% de obtener un resultado estadísticamente significativo con un error alfa unilateral de 0,021. Para el análisis de la TRC (objetivo secundario) se estableció una hipótesis nula igual o inferior al 20%, una hipótesis alternativa superior al 20% y una magnitud del efecto del 20% (TRC=40%). En este caso, el tamaño muestral de 75 pacientes tendría una potencia estadística alrededor del 96% con el mismo grado de significación estadística. El tamaño muestral quedó con 174 pacientes para la búsqueda de dosis + expansión y un mínimo de 100 pacientes en la fase de confirmación, lo que aseguraría los 75 pacientes calculados. Para el ensayo BCM-001 (cohorte 1) se calculó que 34 pacientes permitirían descartar la hipótesis nula de que la TRG es inferior al 40% con un 90% de potencia, asumiendo que el resultado en el estudio sería del 70% y un error alfa bilateral de 0,05.

Resultados

En la fase de búsqueda de dosis del ensayo 17001 se evaluó la administración única de 50 $x10^6$ (DL1S); la administración doble de 50 $x10^6$ (DL1D), la administración única de 100 $x10^6$ (DL2S) y la administración única 150 $x10^6$ (DL3S). Se trataron 139 pacientes, observándose 9 casos de toxicidad limitante: 6 pacientes de la cohorte DL1S, 2 pacientes de la cohorte DL2S y un paciente de la cohorte DL3S. Dado que no se apreciaba una mayor toxicidad en la cohorte DL2S en comparación con la cohorte DL1S, y la expansión de liso-cel in vivo y la DR preliminar parecían favorecer a la cohorte DL2S (100 $x10^6$), esta fue la dosis seleccionada para la fase de confirmación y para el ensayo BCM-001 (17).

En el ensayo 17001 se realizaron pruebas de cribado a un total de 427 pacientes, de los cuales 344 realizaron la leucaféresis y 269 recibieron una dosis de liso-cel conforme a las especificaciones del producto. Las causas más frecuentes de no recibirlo fueron fallecimiento del paciente durante la espera (33), fabricación de un producto fuera de especificaciones (25) y complicaciones del linfoma (6). De los 269 pacientes tratados, se consideró que 256 eran evaluables para eficacia, mientras que se excluyó a 13 por ausencia de enfermedad medible en el momento del cribado o problemas de fabricación. Finalmente, de estos 256 pacientes se seleccionaron los 120 que recibieron la dosis recomendada de 100 $x10^6$ (DL2S). En el ensayo BCM-001, se procedió al cribado de 69 pacientes, de los que 58 cumplían los criterios de inclusión. De ellos, 46 recibieron tratamiento con liso-cel acorde a las especificaciones, 36 en la cohorte 1 (Europa) y 10 en la cohorte 3 (Japón).

La mediana de edad de los pacientes fue 63 y 61,5 años para los ensayos 17001 y BCM-001, respectivamente, con un porcentaje de pacientes de sexo femenino de 35,6% y 30,6%. La distribución de casos según histología fue también comparable entre ambos estudios, con la excepción de pacientes con LBPM y con linfoma folicular transformado, que solo fueron incluidos en el ensayo 17001. La mediana de líneas previas fue 3 (17001) y 2 (BCM-001), incluyendo TAPH en 33% de los casos (ambos estudios), mientras que el porcentaje de pacientes refractarios al último tratamiento fue 21% (17001) y 22% (BCM-001).

En el corte de datos de 19/06/2020, el resultado de la variable principal (TRG), según evaluación del comité independiente, fue 76,0% (IC95: 67,4%, 83,3%) en el ensayo 17001. Además, la TRC fue 53,7% (IC95: 44,4%, 62,8%) en el mismo ensayo. En el ensayo BCM-001 y con el mismo corte de datos (19/06/2020), la TRG fue 63,0% (IC95: 47,5%, 76,8%), mientras que la TRC fue 37,0% (IC95: 23,2%, 52,5%).

En el ensayo 17001, la mediana de la DR fue 11,1 meses (IC95: 4,4, no estimable), mientras que la mediana de la SLP fue 6,0 meses (IC95: 3,0, 11,4). En cuanto a DR, SLP y SLE, los resultados en el estudio BCM-001 fueron los siguientes: mediana

de DR 4,3 meses (IC95: 2,23, 9,23); mediana de SLP 3,25 meses (IC95: 2,99, 5,39); mediana de SLE 3,16 meses (IC95: 2,76, 5,22). Finalmente, la mediana de la SG fue 27,3 (IC95: 10,0, no estimable) y 14,72 (IC95: 6,28, no estimable) meses en los estudios 17001 y BCM-001, respectivamente.

Un nuevo corte de datos del ensayo 17001 (04/01/2021) incluía 216 pacientes que habían recibido la dosis DL2S y se consideraban evaluables en cuanto a eficacia. En esta actualización, la TRG según evaluación del comité independiente fue 73% (IC95: 66%, 78%), mientras que la TRC fue 53% (IC95: 46%, 60%). La mediana de la DR fue 20,2 meses (IC95: 8,2, no estimable, Tabla A3 y Figura A1) para todos los respondedores y de 26,1 meses (IC95: 23,1, no estimable) para los que obtuvieron una respuesta completa (27). En el ensayo BCM-001 y con el mismo corte de datos (04/01/2021), la TRG fue 61% (IC95: 43%, 77%), mientras que la TRC fue de 33% (IC95: 19%, 51%) y la mediana de DR fue 3,5 meses (IC95: 2,2, 11,3).

En cuanto al análisis de subgrupos pre-especificados (p.e. LDH o carga tumoral previo a la quimioterapia linfodepletiva), no se encontraron diferencias relevantes en cuanto a TRG o TRC, si bien se apreció una tendencia hacia una DR más larga en aquellos pacientes con carga tumoral baja o LDH normal. También se evaluó el impacto de los diferentes subtipos histológicos (LBDCG, LBAG, LF3b o LBPM) sin que se observaran diferencias relevantes.

Dadas las diferencias de eficacia observadas entre los ensayos 17001 y BCM-001, se realizó un análisis puente entre ambos estudios, ajustando según las diferencias en las características clínicas de los pacientes. Los objetivos primarios de este análisis puente fueron TRG y TRC al mes y a los 3 meses. Las variables incluidas en el modelo fueron carga tumoral, actividad inflamatoria (proteína C reactiva), edad, ECOG y líneas previas de tratamiento. Tras el ajuste de las características de ambas cohortes se pudo concluir que la TRG/TRC eran comparables entre ambos ensayos clínicos, tanto al mes como a los 3 meses. También se analizaron variables tiempo-dependientes como DR, SLP o SG. En todos los casos, el ajuste según las características basales mejoró la comparabilidad de los resultados, si bien el efecto fue menos marcado para DR y SLP.

También se realizó un análisis de comparación indirecta ajustada por emparejamiento con los otros dos productos CAR-T aprobados en la misma indicación (tisa-cel y axi-cel). El análisis frente a tisa-cel demostró un beneficio significativo de liso-cel en cuanto a TRG, TRC, SLP y SG, y con perfiles de seguridad similares. El análisis frente a axi-cel no demostró diferencias significativas en relación con TRG, TRC, SLP o SG, aunque aquí el perfil de seguridad fue más favorable en los pacientes tratados con liso-cel (17).

Seguridad

La evaluación de seguridad de liso-cel para esta indicación se basó en los resultados acumulados de 349 pacientes tratados con el medicamento, con cualquiera de las dosis, en cuatro ensayos clínicos diferentes (017001, BCM-001, 017007 y BCM-002). La mediana de seguimiento de estos pacientes era de 9,2 meses (extremos: 0,1 y 35 meses). Se consideraron eventos adversos emergentes por el tratamiento (EAET) a aquellos que ocurrieron entre la primera administración de liso-cel y los 90 días posteriores a la última dosis (en caso de que hubiera más de una). El 99,4% de los pacientes sufrieron al menos un EAET, siendo los más frecuentes: neutropenia (63%), anemia (49%), síndrome de liberación de citocinas (SLC) (41%), fatiga (38%), trombocitopenia (34%), náuseas (31%), cefalea (27%), disminución de apetito (24%), diarrea (23%), estreñimiento (22%) y leucopenia (22%). Si nos centramos en los EAET grado 3 o superior, los más frecuentes fueron: neutropenia (60%), anemia (36%), trombocitopenia (27%), leucopenia (19%), infecciones (13%) y neurotoxicidad de manera global (11%). En el periodo post-tratamiento (a partir de los 90 días de la última administración de liso-cel), los eventos adversos (EA) más frecuentes fueron anemia (11%), neutropenia (11%), trombocitopenia (9%), leucopenia (5%) y neutropenia febril (4%). Once de los 349 (3%) pacientes fallecieron a consecuencia de EAET: sepsis (3), leucoencefalopatía (2), daño alveolar difuso, hemorragia pulmonar, cardiomiopatía, disfunción multiorgánica, insuficiencia respiratoria y neumonía. Cinco pacientes fallecieron a consecuencia de EA en el periodo post-tratamiento: sepsis (2), mielodisplasia, leucoencefalopatía y disfunción multiorgánica.

Los eventos adversos de interés especial (EAIE) preespecificados eran SLC, neurotoxicidad, reacciones infusionales, síndrome de activación macrofágica (SAM), síndrome de lisis tumoral (SLT), infecciones grado ≥3, citopenia grado ≥3 en el día +29, hipogammaglobulinemia, segundas neoplasias primarias y trastornos autoinmunes. En los primeros 90 días tras el tratamiento, la incidencia de SLC fue 41% (grado ≥3: 2%), mientras que la de neurotoxicidad fue de 27% (grado ≥3: 10%). Es importante destacar que no hubo casos de muerte secundaria a SLC o neurotoxicidad. Las citopenias y las infecciones grado ≥3 se documentaron en el 35% y 13% de los pacientes, respectivamente. Las segundas neoplasias se observaron en el 6% de los pacientes y la hipogammaglobulinemia en el 12%. El resto de EAIE, tales como reacciones infusionales, SAM o SLT fueron infrecuentes (1% o menos).

La seguridad a largo plazo se está evaluando en el estudio prospectivo GC-LTFU-001. Se ha publicado una actualización del ensayo 17001 (27) en la que se confirmó la reducción significativa de los EAs a lo largo del tiempo. La segunda neoplasia primaria más frecuente era, en ese momento, el carcinoma cutáneo no melanoma (9 casos). Las neoplasias hematológicas más frecuentes fueron mielodisplasia (8), leucemia aguda mieloide (2) y un caso de linfoma T periférico no relacionado con el tratamiento con liso-cel (no se demostró la presencia del transgén en las células tumorales). La incidencia de hipogammaglobulinemia se redujo a 5% con el seguimiento (27).

El estudio de seguridad por subgrupos demostró una seguridad comparable en función de la edad de los pacientes, si bien se detectó una incidencia mayor de neurotoxicidad en pacientes mayores de 75 años (37%) comparado con los menores de esa edad (26%). No se apreciaron diferencias respecto al sexo, raza o región de origen de los participantes. Se apreciaron diferencias en función de la carga tumoral medida como suma de los diámetros perpendiculares de las lesiones tumorales. Los pacientes con una suma de diámetros superior a 50 cm^2 tuvieron una incidencia de SLC de 53% comparado con los pacientes con una carga tumoral inferior (35%), y algo similar se apreció en cuanto a neurotoxicidad (39% vs. 22%). Un efecto similar se apreció al analizar el impacto de la LDH sérica previa a la linfodepleción, de manera que los pacientes con LDH igual o superior 500 U/L presentaron una mayor incidencia de SLC (65% vs. 35%) y neurotoxicidad (42% vs. 23%) comparado con los pacientes cuya LDH sérica era inferior a dicha cifra.

Discusión

Los pacientes con LBDCG y sus variantes que no responden o que recaen precozmente tras dos o más líneas de quimioinmunoterapia tienen un pronóstico desfavorable, con una mediana de SG de 6 meses, de modo que la necesidad médica no cubierta es evidente. La demostración de eficacia y seguridad de liso-cel en esta indicación (tratamiento de pacientes adultos con LBDCG, LBPM o LF3b recaído/refractario tras al menos dos líneas de tratamiento), se basa en los ensayos clínicos 17001 (TRANSCEND) y BCM-001 (TRANSCEND WORLD), ambos no aleatorizados y abiertos, que dificultan la contextualización de los resultados. Los criterios de inclusión/exclusión de ambos ensayos eran muy similares, y la dosis de liso-cel empleada en el ensayo BCM-001 es la misma que se usó en la fase confirmatoria del ensayo 17001. Las características basales de los pacientes también fueron comparables entre ambos estudios y reflejan de manera global las características de los pacientes con LBDCG en fase avanzada (R/R después de dos o más líneas de tratamiento). Además, los resultados de eficacia obtenidos en el ensayo 17001, incluyendo los diferentes subgrupos, son superponibles a los del ensayo BCM-001 en cuanto a la variable principal, lo que da consistencia al dossier. Esa misma consistencia se puede comprobar en cuanto a los resultados de seguridad. Dada la naturaleza no comparativa de los ensayos clínicos, se eligió la TRG como variable principal del estudio, suplementada por la TRC como variable secundaria principal, lo que se considera aceptable.

Aproximadamente 20-25% de los pacientes a los que se les realizó la leucaféresis no acabaron recibiendo tratamiento con liso-cel. Esto fue debido a dos causas principales: complicaciones derivadas del linfoma y fracaso de producción celular. Además, aproximadamente el 60% de los pacientes del ensayo 17001 requirieron tratamiento puente durante la fabricación celular, siendo la cifra algo mayor para los pacientes europeos del ensayo BCM-001 (75%), lo que podría tener impacto en el resultado clínico.

En línea con la amplia indicación perseguida, la población de pacientes incluida en estos ensayos tiene un cierto grado de heterogeneidad pero, globalmente, puede considerarse representativa de la población diana. Tal y como se ha visto con otros productos CAR-T en la misma indicación, aquellos que obtuvieron una respuesta completa como mejor respuesta consiguieron una DR más larga que aquellos cuya respuesta solo fue parcial, y con unas curvas que adoptan una fase de meseta a los 12-18 meses de la administración de liso-cel, lo que sugiere que un subgrupo de pacientes obtiene respuestas de larga duración y un importante beneficio clínico. Respecto a los estudios de contextualización en función de la práctica clínica habitual y de otros productos CART-T, los resultados pueden considerarse aceptables asumiendo los sesgos inherentes a este tipo de estudios.

Entre los potenciales comparadores, se han identificado cinco productos con indicaciones prácticamente superponibles a la solicitada: tisa-cel, axi-cel, loncastuximab tesirina, glofitamab y epcoritamab. Además, existen dos productos adicionales con indicaciones que se solapan parcialmente, aunque en combinación con otros medicamentos: tafasitamab con lenalidomida y polatuzumab con bendamustina y rituximab. Además, glofitamab tiene una segunda indicación aprobada, en combinación con gemcitabina y oxaliplatino que también se solapa parcialmente con la indicación motivo de este IPT. Al igual que liso-cel, tisa-cel y axi-cel son productos CAR-T con la misma diana (CD19) y el mismo modo de administración única, de manera que las comparaciones son más apropiadas. Tisa-cel obtuvo la aprobación para el tratamiento de LBDCG R/R tras dos o más líneas de tratamiento gracias al ensayo clínico JULIET, un ensayo no comparativo. La TRG en ese ensayo fue 54% (TRC 41%) y con una DR mediana no alcanzada en el momento del análisis primario ni tampoco en la última actualización, con una mediana de seguimiento de 74 meses (22). Axi-cel obtuvo la misma indicación mediante el ensayo no comparativo ZUMA-1. En este caso, la TRG fue 83% (TRC 58%), con una DR mediana de 11,1 meses en la última actualización (23). Los otros tres productos son anticuerpos monoclonales, uno conjugado y dos biespecíficos, por lo que es necesaria su administración continuada durante largos periodos de tiempo. Loncastuximab tesirina es un anticuerpo conjugado con la misma diana que los tres productos CAR-T (CD19), que obtuvo la indicación mediante el ensayo no comparativo LOTIS-2, en el cual se documentó una TRG de 48% (25% TRC) y una mediana de DR de 13,4 meses, resultados que han experimentado muy poca variación con un seguimiento más largo (24). Epcoritamab y glofitamab son, por el contrario, anticuerpos biespecíficos con especificidad anti-CD20 y anti-CD3 que también necesitan de una administración continuada, aunque ésta es por vía subcutánea en el caso de epcoritamab y endovenosa en el caso de glofitamab. Epcoritamab fue evaluado en el ensayo no comparativo EPCORE-NHL-1, objetivándose una TRG de 62% (TRC 39%) y una mediana de DR de 15,5 meses, sin actualizaciones posteriores, mientras que glofitamab fue evaluado en el ensayo no comparativo NP30179, en el que obtuvo una TRG de 50% (TRC 35%) y una mediana de DR de 14,4 meses (13, 14). En cuanto a fármacos aprobados en indicaciones similares, merece la pena destacar tafasitamab en combinación con lenalidomida, polatuzumab en combinación con bendamustina y rituximab y glofitamab en combinación con gemcitabina y oxaliplatino, todos ellos aprobados para el tratamiento de los pacientes adultos con LBDCG R/R no candidatos a TAPH (13,15,16). Tafasitamab en combinación con lenalidomida fue evaluado en el ensayo no comparativo L-MIND, observándose una TRG de 57% (TRC 39,5%) y una mediana de DR de 43,9 meses (16). Polatuzumab en combinación con bendamustina y rituximab fue evaluado en el ensayo fase 2 aleatorizado frente a la combinación de bendamustina y rituximab (brazo control). La TRC en el brazo experimental fue 40% frente a 17,5% en el brazo control, mientras que la mediana de DR fue 10,3 meses frente a 4,1 meses en el brazo control (15). Finalmente, glofitamab en combinación con gemcitabina y oxaliplatino se comparó con la combinación rituximab, gemcitabina y oxaliplatino en el ensayo aleatorizado STARGLO. La variable principal era SG, demostrándose un beneficio significativo (HR 0,62; IC95: 0,43, 0,88) en los pacientes del brazo experimental. También se objetivaron diferencias significativas en variables secundarias como SLP (HR 0,40; IC95: 0,28, 0,57) o TRC (13). En resumen, se trata de siete productos aprobados en base a ensayos clínicos muy similares, no comparativos, en los que resulta difícil evaluar la aportación individual de cada medicamento. Por otro lado, los productos CAR-T requieren un periodo de espera que puede ser muy largo para algunos pacientes en esta situación, o puede ocurrir que la producción celular no sea posible o no salga bien, y en estos casos la ventaja de los productos “off-the-shelf” como loncastuximab, glofitamab o epcoritamab es muy patente. Además, hay dos productos aprobados en base a ensayos comparativos (glofitamab en

combinación con gemcitabina y oxaliplatino, y polatuzumab en combinación con bendamustina y rituximab), pero se trata de indicaciones que solo se solapan parcialmente con la que es objeto de este IPT.

Desde el punto de vista de seguridad, las características de la base de datos evaluada se consideran representativos de la población de pacientes con LBDCG R/R tras un mínimo de dos tratamientos por vía sistémica, una población de pacientes multitratada y de pronóstico adverso. Las poblaciones de los ensayos 017001 y BCM-001 no eran exactamente comparables ya que, por ejemplo, la necesidad de quimioterapia puente fue más elevada en los pacientes europeos (BCM-001), y el ECOG performance status de los pacientes del BCM-001 era también más elevado que en el ensayo 017001. En este sentido, el análisis puente entre ambos estudios aportó información valiosa. Globalmente, la incidencia de EA y EAIE fue similar en ambos estudios, pero sí que se observó un incremento de EA grado ≥3 en los pacientes incluidos en el ensayo BCM-001, motivado fundamentalmente por un exceso de casos de neutropenia, anemia y neutropenia febril. No hubo, sin embargo, diferencias llamativas en cuanto a la incidencia de EAIE. A pesar de un mayor uso de la quimioterapia puente en los pacientes del ensayo BCM-001, con el evidente efecto que esto puede tener en la incidencia EAs, el perfil de seguridad de liso-cel fue comparable en ambos estudios (con las diferencias mencionadas en las citopenias graves). Entre los EAs observados, algunos pueden atribuirse a la quimioterapia linfodepletiva (citopenias) y otros al liso-cel de manera similar a otros productos CAR-T aprobados en esta indicación (tisa-cel y axi-cel), pero no se ha identificado ningún otro evento preocupante adicional relacionado con el producto o la indicación.

No existen comparaciones directas entre liso-cel y los cinco productos restantes aprobados en la indicación de LBDCG R/R después de dos o más líneas de tratamiento. Si bien las poblaciones no son del todo comparables y la comparación de diferentes ensayos clínicos es generalmente inapropiada, los EAs inmunomediados graves (SLC y neurotoxicidad grado ≥3) son, globalmente, más frecuentes tras la administración de productos CAR-T que tras la administración de anticuerpos biespecíficos, mientras que loncastuximab no causa dichos EAs. Más específicamente, la incidencia de SLC grado ≥3 fue 2%, 23%, 8%, 2%, 3% y 2% para los pacientes tratados con liso-cel, tisa-cel, axi-cel, epcoritamab, glofitamab en monoterapia y glofitamab en combinación, respectivamente, mientras que en el caso de neurotoxicidad grado ≥3 las incidencias fueron 10%, 11%, 25%, 0,3%, 1,4% y 1% para los mismos productos (9, 10, 11, 13, 14, 25, 26, 27). Por otro lado, la incidencia de neutropenia (global o grado ≥3) parece también más elevada para los tres productos CAR-T comparados con los tres anticuerpos, si bien esto no se traduce necesariamente en un mayor número de episodios de infecciones grado ≥3. Más concretamente, la incidencia de neutropenia grado ≥3 fue 64%, 82%, 68%, 24%, 23% y 29% para los pacientes tratados con liso-cel, tisa-cel, axi-cel, loncastuximab, epcoritamab y glofitamab, respectivamente, mientras que la incidencia de infecciones grado ≥3 fue 12%, 34%, 19%, 10%, 14% y 9% para los mismos productos (10, 11, 12, 13, 14, 17, 25, 26).

Existen comparaciones indirectas ajustadas en la literatura, cuyo análisis lo realizaron los laboratorios fabricantes de los productos implicados. Liso-cel se ha comparado con axi-cel en dos ocasiones y con tisa-cel en otras dos ocasiones. En la comparación entre liso-cel y tisa-cel, ambos estudios (28,29) llegaron a la conclusión de que la eficacia de liso-cel es aparentemente superior, mientras que en uno de los estudios se observó una menor incidencia de SLC grado ≥3 y citopenias ≥3 prolongadas en los pacientes que recibieron tisa-cel (28). En la comparación entre liso-cel y axi-cel, los resultados son un poco dispares. El estudio patrocinado por el fabricante de axi-cel concluye que axi-cel es más eficaz (30), mientras que el patrocinado por el fabricante de liso-cel concluye que la eficacia de ambos productos es similar (31). En lo que sí se ponen de acuerdo ambos estudios es en un mayor riesgo de toxicidad inmunomediada para los pacientes que reciben axi-cel en comparación con los que reciben liso-cel (30,31).

Conclusión

El pronóstico de los pacientes con LNH agresivo de fenotipo B refractario o en recaída precoz tras al menos dos líneas de tratamiento es desfavorable. Las tasas de respuestas globales en las series históricas (SCHOLAR-1) se estimaron alrededor del 30%, por lo que nos encontramos ante una necesidad médica no cubierta evidente (20). Lisocabtagén

maraleucel (liso-cel) ha sido aprobado en la UE para el tratamiento de pacientes adultos afectos de LBDCG, LBPM y LF3b recaído o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. Dicha aprobación se basa en dos ensayos clínicos no aleatorizados (017001 o TRANSCEND y BCM-001 o TRANSCEND WORLD) con criterios de inclusión/exclusión muy similares, pero que tuvieron lugar en áreas geográficas diferentes. A pesar de los sesgos propios de los ensayos no aleatorizados, los mencionados ensayos clínicos se consideraron adecuados para evaluar la eficacia y seguridad del producto en esta cohorte de pacientes ante la falta de opciones terapéuticas bien establecidas en una fase tan avanzada de la enfermedad. Se trata, pues, de evidencia de la máxima calidad (categoría A del ESMO-MCBS:H) (32), complementada por otros ensayos clínicos, una comparación indirecta ajustada por emparejamiento y estudios de registro. Hoy en día existen cinco opciones para estos pacientes, es decir, productos que tienen indicaciones prácticamente idénticas a la obtenida por liso-cel: axicabtagén ciloleucel (axi-cel), tisagenlecleucel (tisa-cel), loncastuximab tesirina, epcoritamab y glofitamab, todos ellos aprobados gracias a ensayos clínicos similares (no aleatorizados). No se dispone de datos comparativos directos que permitan establecer la superioridad o inferioridad de liso-cel frente al resto de medicamentos.

En conclusión, se considera adecuado posicionar liso-cel como una opción para el tratamiento de los pacientes adultos con LBDCG, LBPM o LF3b recaído o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. También se considera que axi-cel y tisa-cel podrían ser opciones en el caso de pacientes adultos con LBDCG que cumplan las mismas condiciones, y que loncastuximab, epcoritamab y glofitamab tambien podrían ser opciones al mismo nivel. Estos últimos medicamentos también podrían ser opciones en aquellos casos en los que los pacientes requieran tratamiento urgente y no puedan esperar a la preparación de un producto CART.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Julio Delgado. Servicio de Hematología. Hospital Clinic de Barcelona.

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), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Asociación Española contra el Cáncer (AECC), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) y el grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre liscabtagén maraleucel, axicabtagén ciloleucel y tisagenlecleucel (9, 10, 11).

Nombre	Lisocabtagén maraleucel	Axicabtagén ciloleucel	Tisagenlecleucel
Presentación	Dispersión para perfusión	Dispersión para perfusión	Dispersión para perfusión
Posología	100 x10^6 células viables CAR+ (rango entre 44 y 120 x10^6)	2 x10^6 células viables CAR+/kg (rango entre 1 y 2 x10^6 células/kg; máximo 2 x10^8 células en cifra absoluta)	0,6-6 x10^8 células viables CAR+
Indicación aprobada en FT	Pacientes adultos con LBDCG, LBPM o LF3b recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico	Pacientes adultos con LBDCG o LBPM recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico	Pacientes adultos con LBDCG recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico
Efectos adversos	**Muy frecuentes:** Infecciones no especificadas, neutropenia, anemia, trombocitopenia, linfopenia, SLC, insomnio, cefalea, encefalopatía, mareo, temblor, taquicardia, hipotensión, tos, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, vómitos, rash, fatiga pirexia, edema, **Frecuentes:** Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, neutropenia febril, hipofibrinogenemia, hipogammaglobulinemia, hipofosfatemia, delirium, ansiedad, afasia, neuropatía periférica, alteración visual, ataxia, alteraciones del gusto, síndrome cerebeloso, arritmia, hipertensión, trombosis, disnea, derrame pleural, hipoxia, hemorragia gastrointestinal, lesión renal aguda, escalofríos, reacciones infusionales	**Muy frecuentes:** Infecciones no especificadas, bacterianas y víricas, neutropenia febril, neutropenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, SLC, hipogammaglobulinemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hiperuricemia, hiperglucemia, disminución del apetito, delirium, insomnio, encefalopatía, temblor, cefalea, mareo, taquicardia, arritmia, hipotensión, hipertensión, tos, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, aumento transaminasas, rash, disfunción motora, fiebre, edema, fatiga, escalofríos **Frecuentes:** Infecciones fúngicas, coagulopatía, hipersensibilidad, hipopotasemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, deshidratación, aumento de peso, ansiedad, trastorno afectivo, ataxia, convulsiones, hemiparesia, parálisis facial, neuropatía periférica, mioclonía, parada cardiaca, insuficiencia cardíaca, trombosis, hemorragia, insuficiencia respiratoria, hipoxia, derrame pleural, disnea, disfagia, boca seca, hiperbilirrubinemia, insuficiencia renal, reacción infusional, dolor	**Muy frecuentes:** Infecciones no especificadas, bacterianas y víricas, neutropenia febril, neutropenia, anemia, trombocitopenia, SLC, hipogammaglobulinemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, disminución del apetito, encefalopatía, cefalea, taquicardia, hemorragia, hipotensión, hipertensión, tos, disnea, hipoxia, vómitos, diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal, rash, artralgias, dolor musculoesquelético, insuficiencia renal aguda, fiebre, edema, fatiga **Frecuentes:** Infecciones fúngicas, coagulopatía, linfopenia, pancitopenia, reacciones infusionales, enfermedad del injerto contra el receptor, linfohistiocitosis hemofagocítica, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, hiperglucemia, hiponatremia, hiperuricemia, hipercalcemia, síndrome de lisis tumoral, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia, hiperfosfatemia, hipernatremia, hiperferritinemia, ansiedad, delirium, trastorno del sueño, mareo, neuropatía periférica, temblor disfunción motora, convulsiones, ICANS, trastornos del habla, neuralgia, alteración visual, fallo cardiaco, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, trombosis, síndrome de fuga capilar, dolor orofaríngeo, edema pulmonar,

			congestión nasal, derrame pleural, taquipnea, estomatitis, distensión abdominal, boca seca, ascitis, prurito, eritema, hiperhidrosis, sudor nocturo, mialgia, síndrome pseudodogripal, astenia, disfunción multiorgánica, escalofríos
Conveniencia	Uso hospitalario, pero con posibilidad de administración con el paciente ingresado o ambulante. Necesidad de quimioterapia linfodepletiva previa	Uso hospitalario, con administración obligada en paciente ingresado. Necesidad de quimioterapia linfodepletiva previa	Uso hospitalario, con administración obligada en paciente ingresado. Necesidad de quimioterapia linfodepletiva previa

Tabla A2. Características diferenciales entre loncastuximab, glofitamab y epcoritamab (12, 13, 14).

Nombre	Loncastuximab tesirina	Glofitamab	Epcoritamab
Presentación	Polvo concentrado para solución para infusión	Concentrado para solución y posterior infusión	Solución para inyección
Posología	0,15 mg/kg cada 21 días por dos ciclos, seguido de 0,075 mg/kg cada 21 días hasta el empeoramiento de la enfermedad o una toxicidad inaceptable	Escalado (2,5 y 10 mg) hasta llegar a la dosis de 30 mg cada 21 días hasta un máximo de 12 ciclos (monoterapia) Escalado (2,5 y 10 mg) en los días 8 y 15 del primer ciclo de GemOx, posteriormente 30 mg en el día de los siguientes ciclos de GemOx. Tratamiento durante un máximo de 12 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable	Escalado (0,16 y 0,8 mg) hasta llegar a la dosis de 48 mg semanal durante 3 ciclos de 28 días, bisemanal durante 6 ciclos de 28 días y posteriormente mensual hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Indicación aprobada en FT	Pacientes adultos con LBDCG o LBAG recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico	Pacientes adultos con LBDCG recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico y Pacientes adultos con LBDCG recaído/refractario no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (en combinación con gemcitabina y oxaliplatino)	Pacientes adultos con LBDCG recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico
Efectos adversos	**Muy frecuentes:** Anemia, neutropenia, trombocitopenia, disminución del apetito, derrame pleural, disnea, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, rash, prurito, eritema, edema periférico, fatiga, aumento de GGT, AST, ALT y FA **Frecuentes:** Neumonía, infección del tracto respiratorio superior, sepsis, infección del tracto respiratorio inferior, neutropenia febril, retención de líquidos, letargo, derrame pericárdico, ascitis, fotosensibilidad, rash, hiperpigmentación cutánea, hinchazón fácil, dermatitis bullosa, dolor de cuello, dolor en extremidades, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, edema facial, astenia, edema periférico, dolor torácico no cardíaco	**Muy frecuentes:** Infecciones víricas, rebrote tumoral, neutropenia, anemia, trombocitopenia, SLC, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia, cefalea, diarrea, estreñimiento, náuseas, rash, pirexia, disfunción motora, fiebre, edema, fatiga, escalofríos **Frecuentes:** Infecciones bacterianas, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, sepsis, infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto urinario, infección fúngica, linfopenia, neutropenia febril, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral, estado confusional, ICANS, somnolencia, temblor, hemorragia gastrointestinal, vómitos	**Muy frecuentes:** Infecciones víricas, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, neutropenia, anemia, trombocitopenia, linfopenia, SLC, disminución del apetito, cefalea, diarrea, náuseas, dolor abdominal, rash, dolor musculoesquelético, reacción en el lugar de la inyección, fatiga, pirexia, edema **Frecuentes:** Infección fúngica, sepsis, celulitis, rebrote tumoral, neutropenia febril, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral, ICANS, arritmias, derrame pleural, vómitos, prurito

Conveniencia	Uso hospitalario, administración ambulatoria endovenosa	Uso hospitalario, administración ambulatoria endovenosa	Uso hospitalario, administración ambulatoria subcutánea

Tabla A3. Características diferenciales entre tafasitamab y polatuzumab (15,16).

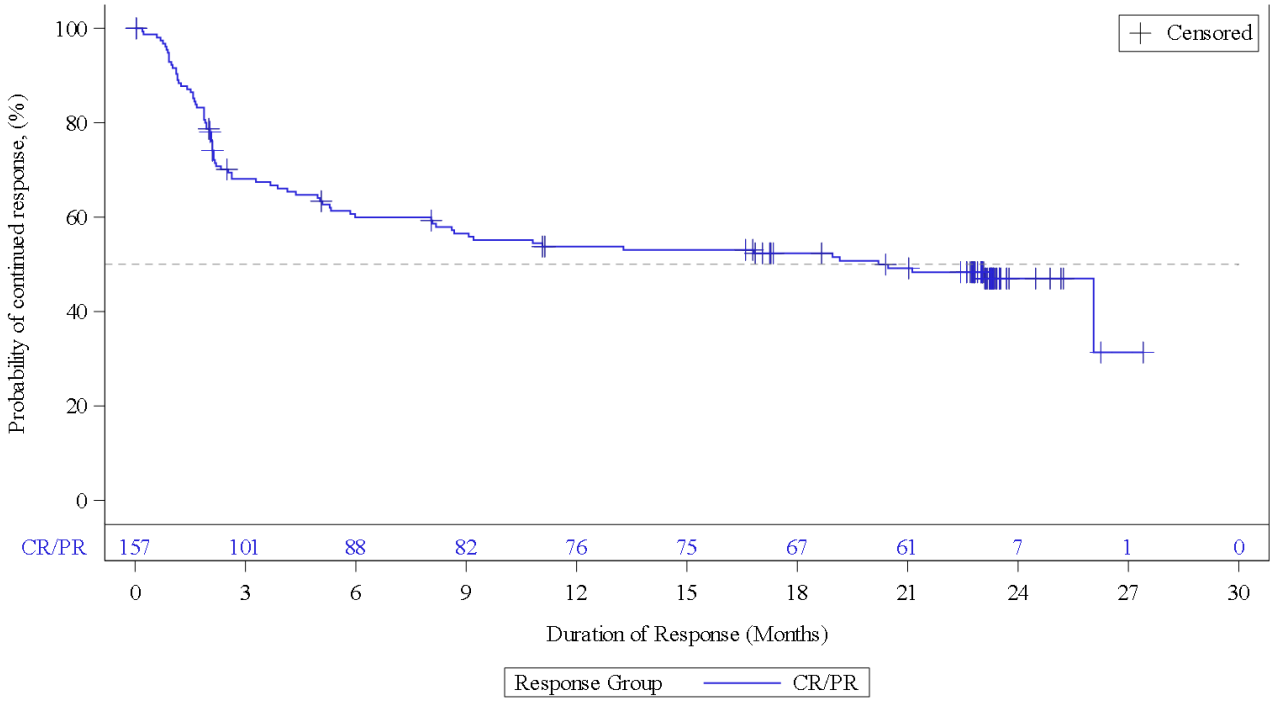
Nombre	Tafasitamab + lenalidomida	Polatuzumab + bendamustina + rituximab
Presentación	Concentrado para solución para perfusión	Concentrado para solución para perfusión
Posología	12 mg/kg los días 1, 4, 8, 15 y 22 del ciclo 1; misma dosis los días 1, 8, 15 y 22 de los ciclos 2 y 3; misma dosis los días 1 y 15 de los ciclos posteriores. En combinación con lenalidomida durante un máximo de 12 ciclos. Tafasitamab en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable	1,8 mg/kg cada 21 días, en combinación con bendamustina y rituximab durante 6 ciclos
Indicación aprobada en FT	Pacientes adultos con LBDCG recaído/refractario no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (en combinación con lenalidomida)	Pacientes adultos con LBDCG recaído/refractario no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (en combinación con bendamustina y rituximab)
Efectos adversos	**Muy frecuentes:** Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, hipopotasemia, apetito disminuido, disnea, tos, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal, rash, dolor de espalda, espasmos musculares, astenia, edema periférico, pirexia **Frecuentes:** Sepsis, carcinoma basocelular, linfopenia, hipogammaglobulinemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, cefalea, parestesia, disgeusia, exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, congestión nasal, hiperbilirrubinemia, aumento AST/ALT/GGT, prurito, alopecia, eritema, hiperhidrosis, artralgia, dolor de extremidades, mialgia, aumento creatinina, inflamación de mucosas, pérdida de peso, aumento PCR, reacción infusional	**Muy frecuentes:** Neumonía, infección del tracto respiratorio superior, neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, hipopotasemia, disminución del apetito, neuropatía periférica, tos, diarrea, náuseas, estreñimiento, vómitos, mucositis, dolor abdominal, alopecia, fiebre, fatiga, astenia, pérdida de peso, reacciones infusionales **Frecuentes:** Sepsis, infección por herpes, infección por CMV, infección del tracto urinario, linfopenia, pancitopenia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, mareos, neumonitis, disnea, prurito, infecciones de la piel, sarpullido, piel seca, artralgia, mialgia, edema periférico, escalofríos, elevación de transaminasas y lipasas, hipofosfatemia
Conveniencia	Uso hospitalario, administración ambulatoria endovenosa	Uso hospitalario, administración ambulatoria endovenosa

Tabla A4. Análisis primario de los resultados de los estudios principales (17001 y BCM-001) tanto para pacientes a los que realizó la aféresis como para los que recibieron al menos una dosis de liso-cel (población evaluable para eficacia) (17)

Ensayos 17001 (TRANSCEND) y BCM-001 (TRANSCEND WORLD): Análisis primario (corte de datos: 19/6/2020 y 4/1/2021)				
Variable evaluada en el estudio	**17001, pacientes a los que se les realizó la aféresis (n = 345)**	**17001, pacientes tratados (n = 257)**	**BCM-001, pacientes a los que se les realizó la aféresis (n = 45)**	**BCM-001, pacientes tratados (n = 36)**
Tasa de respuesta global	60,6% (IC95: 55,2%, 65,8%)	72,8% (IC95: 66,9%, 78,1%)	55,6% (IC95: 40,0%, 70,4%)	61,1% (IC95: 43,5%, 76,9%)
Tasa de respuesta completa	43,2% (IC95: 37,9%, 48,6%)	52,9% (IC95: 46,6%, 59,2%)	31,1% (IC95: 18,2%, 46,6%)	33,3% (IC95: 18,6%, 51,0%)
Duración de la respuesta Tiempo desde la respuesta hasta progresión de la enfermedad, muerte o último seguimiento	Mediana 11,8 (IC95: 7,3, 23,1)	Mediana 13,3 (IC95: 8,0, NE)	Mediana 3,35 (IC95: 2,2, 11,3)	Mediana 3,50 (IC95: 2,2, 11,3)
Supervivencia libre de progresión Tiempo desde la aleatorización hasta progresión de la enfermedad, muerte o último seguimiento	Mediana 4,9 (IC95: 4,4, 7,0)	Mediana 6,8 (IC95: 3,3, 12,7)	Mediana 4,63 (IC95: 4,2, 6,4)	Mediana 3,25 (IC95: 3,0, 5,4)
Supervivencia global Tiempo desde la aleatorización hasta muerte o último seguimiento	Mediana 15,2 (IC95: 11,4, 23,4)	Mediana 27,3 (IC95: 16,2, 45,6)	Mediana 13,50 (IC95: 7,3, 23,3)	Mediana 14,98 (IC95: 5,8, NE)

Abreviaturas: NE, no estimable; IC95, intervalo de confianza al 95%.

Figura A1. Duración de la respuesta de los pacientes que recibieron tratamiento con liso-cel, según evaluación del comité independiente (variable secundaria principal del ensayo clínico). Corte de datos de 04/01/2021 (17)



Referencias

1. Alaggio y cols. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36:1720-1748.
2. Sant y cols. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 2010; 116:3724-3734.
3. Morton y cols. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood. 2006; 107:265-76.
4. Riedell y cols. Double hit and double expressors in lymphoma: definition and treatment. Cancer. 2018; 124:4622-4632.
5. Dabrowska-Iwanicka y Nowakowski. DLBCL: who is high risk and how should treatment be optimized? Blood. 2024; 144:2573-2582.
6. Bock y Epperla. Therapeutic landscape of primary refractory and relapsed diffuse large B-cell lymphoma: recent advances and emerging therapies. J Hematol Oncol. 2025;18:68.
7. Zhang y cols. Cancer immunotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. Front Oncol. 2018; 8:351.
8. Van den Neste y cols. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2017; 52:216-221.
9. Breyanzi. Ficha técnica (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_en.pdf).
10. Yescarta. Ficha técnica (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf).
11. Kymriah, Ficha técnica (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf)
12. Zynlonta, Ficha técnica (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zynlonta-epar-product-information_en.pdf)
13. Columvi. Ficha técnica (https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/polivy-epar-product-information_es.pdf).
14. Tepkinly, Ficha técnica (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tepkinly-epar-product-information_en.pdf).
15. Polivy, Ficha técnica (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_en.pdf).
16. Minjuvi, Ficha técnica (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_en.pdf).
17. Breyanzi, EPAR original, primera indicación solicitada (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/breyanzi-epar-public-assessment-report_en.pdf).
18. Prowell y cols. Seamless oncology-drug development. N Engl J Med. 2016; 374:2001-3.
19. Cheson y cols. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014; 32:3059-68.
20. Crump y cols. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017; 130:1800-1808.
21. Abramson y cols. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. Blood. 2024: 143:404-416.
22. Maziarz y cols. Five-year analysis of the JULIET trial of tisagenlecleucel in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2026; 44:86-91..
23. Neelapu y cols. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. Blood. 2023; 141: 2307-2315.
24. Caimi y cols. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the pase II LOTIS-2 study. Haematologica. 2024; 109:1184-1193.
25. Tepkinly, EPAR (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepkinly-epar-public-assessment-report_en.pdf).
26. Columvi, EPAR (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/columvi-epar-public-assessment-report_en.pdf).

27. Abramson y cols. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global pase 3, randomised, open-label trial. Lancet. 2024;404:1940-1954.

28. Cartron y cols. Matching-adjusted indirect treatment comparison of chimeric antigen receptor T-cell therapies for third-line or later treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma: lisocabtagene maraleucel versus tisagenlecleucel. Exp Hematol Oncol. 2022; 11:17.

29. Schuster y cols. Comparative efficacy of tisagenlecleucel and lisocabtagene maraleucel among adults with relapsed/refractory large B-cell lymphomas: an indirect treatment comparison. Leuk Lymphoma. 2022; 63:845-54.

30. Oluwole y cols. Matching-adjusted indirect comparison of axi-cel and liso-cel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2022;63:3052-62.

31. Maloney y cols. Matching-adjusted indirect treatment comparison of liso-cel versus axi-cel in relapsed or refractory large B cell lymphoma. J Hematol Oncol. 2021; 14:140.

32. Kiesewetter y cols. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for haematological malignancies (ESMO-MCBS:H) versión 1.0. Ann Oncol. 2023; 34:734-771.