

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-246/VI/23022024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de glofitamab (Columvi®) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída o refractario, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Fecha de publicación: 23 de febrero de 2024

## Índice

Introducción.....	1
Columvi (Glofitamab).....	2
Farmacología.....	3
Farmacodinamia.....	3
Electrofisiología cardíaca.....	3
Eficacia.....	3
Seguridad.....	5
Valoración del beneficio clínico.....	6
Discusión.....	6
Conclusión.....	7
Grupo de Expertos.....	8
Anexo.....	9
Referencias.....	16

## Introducción

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

El LBDCG es una enfermedad agresiva, asociada a una corta esperanza de vida si se deja a su evolución natural, y con los tratamientos actuales puede curarse en un 50% de los casos [4]. El pronóstico de la enfermedad se puede calcular mediante el índice pronóstico internacional (IPI) basado en la edad, estadio según la clasificación de Ann Arbor, concentración de LDH sérica, estado funcional del paciente según la clasificación ECOG y presencia o no de enfermedad extraganglionar [5]. El tratamiento estándar consiste en 6-8 ciclos de quimioterapia tipo R-CHOP [1].

Aproximadamente 20% de los pacientes son primariamente refractarios al tratamiento, y un 30% más experimenta enfermedad progresiva que acaba siendo la causa de muerte [6]. En los pacientes refractarios o en recaída (R/R), el tratamiento habitual consiste en quimioterapia intensiva de rescate (p.e. esquemas con platino) seguida de consolidación mediante trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) [7]. Si bien el auto trasplante tiene un potencial curativo, solo el 25% de los pacientes candidatos a trasplante se curan. El 50% directamente no son candidatos, ya sea por edad, comorbilidades o quimio-refractariedad. Por lo tanto, el trasplante autólogo solo consigue curar al 10% del total de los pacientes con LBCGD R/R [3-4] Este es un tratamiento potencialmente curativo, pero un porcentaje importante de pacientes no es candidato a quimioterapia intensiva y TAPH, ya sea por su edad o la presencia de otras enfermedades asociadas, y su pronóstico es infausto [8].

Además del tratamiento convencional, ya casi en desuso, en primera recaída, están aprobados y autorizados para su utilización en España las combinaciones Tafasitamab-lenalidomida y Polatuzumab-Bendamustina-Rituximab [5-7]. En pacientes candidatos a auto trasplante, la terapia CAR-T ha demostrado superioridad en SLP, SLE y SG frente a autólogo, motivo por el cual es el estándar de tratamiento en la primera recaída en pacientes con recaída precoz dentro del año de terminada la inducción. Sin embargo, el proceso de producción de los CAR-T es complejo y se asocia a eventos adversos graves como neurotoxicidad y síndrome de liberación de citoquinas (SLC) [9,10]. Las combinaciones de polatuzumab vedotina, con BR o tafasitamab con lenalidomida, han conseguido aprobación reciente para el tratamiento de pacientes R/R no candidatos a TAPH (segunda línea o posterior [11] y pixantrona en monoterapia, en pacientes con LNH B agresivo R/R tras múltiples líneas de tratamiento [12]. La lenalidomida en monoterapia o en combinación con rituximab ha demostrado tener actividad en pacientes con LBDCG R/R, aunque no es un fármaco aprobado para esta indicación [13,14]. Recientemente se ha aprobado otro anticuerpo biespecífico (Epcoritamab) para el tratamiento de pacientes adultos con LCGBD en recaída/refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

La mediana de SG está en torno al año para regímenes como pola-BR y tafasitamab-lenalidomida (pacientes no candidatos a autotrasplante, segunda línea) y es superior a los dos años en el estudio pivotal Zuma-1 (3º línea) [15]. Si bien estos datos han mejorado notablemente respecto a los históricos [16], cerca de un 60% de los pacientes recaen o son refractarios, y precisaran de nuevos tratamientos. En conjunto, esto resalta la necesidad médica no cubierta y la necesidad de mejorar los resultados del tratamiento en estos pacientes para extender la duración de la remisión y superar la resistencia a las terapias existentes, al tiempo que se proporciona una seguridad y tolerabilidad aceptables. (Tabla 1 del Anexo).

## Columvi (Glofitamab)

Glofitamab se distingue dentro de la nueva clase emergente de anticuerpos monoclonales biespecíficos CD20×CD3 porque tiene una nueva unión 2:1 entre tumor y células T, cuya configuración confiere bivalencia para CD20 (células B) y monovalencia para CD3 (células T), lo que induce la participación y la reorientación de las células T de los pacientes hacia la eliminación de células malignas B [17].

Columvi (Glofitamab ®) está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída o refractario, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Glofitamab está disponible como una solución de 1 mg/ml que debe diluirse antes de la administración mediante infusión intravenosa [18]. Glofitamab se administra en ciclos de 21 días. Siete días antes del inicio de glofitamab, todos los pacientes deben recibir una dosis intravenosa única de obinutuzumab 1000 mg, que se utiliza para agotar las células B circulantes y del tejido linfoide y reducir el riesgo de SLC. La terapia con glofitamab debe iniciarse utilizando un programa de dosificación gradual, administrándose previamente en el día 1 del ciclo 1 una dosis de de 1000 mg de obinutuzumab, el día 8 del ciclo 1 se administrará 10 mg de glofitamab, la periodicidad de cada ciclo será el 21 día.

Desde el ciclo 2 en adelante, el día 1 de cada ciclo se administrará 30 mg de glofitamab durante un máximo de 12 ciclos o hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Glofitamab puede provocar SLC, que puede ser grave o poner en peligro la vida [18]. Para reducir el riesgo de SLC, además del tratamiento previo con obinutuzumab y del uso de un programa de dosificación escalonado, los pacientes que reciben glofitamab deben estar bien hidratados antes de la infusión. Además, se debe administrar premedicación con un analgésico/antipirético oral y un antihistamínico antes de cada infusión de glofitamab, y también se debe utilizar un glucocorticoide intravenoso en todos los pacientes antes de las primeras cuatro infusiones de glofitamab y en todas las infusiones posteriores para cualquier paciente que experimentó SLC con la dosis previa de glofitamab. En los ensayos iniciales los pacientes debían ser monitorados por al menos 10 horas después de la primera infusión de glofitamab y según esté clínicamente indicado para infusiones posteriores. El SLC grave o potencialmente mortal debe tratarse con tocilizumab, con o sin corticosteroides. Debe estar disponible al menos una dosis de tocilizumab en los ciclos 1 y 2 antes de iniciar la infusión de glofitamab, con una dosis adicional de tocilizumab accesible dentro de las siguientes 8 horas desde la infusión. Si se produce SLC, se debe suspender glofitamab hasta su resolución. Alternativamente, puede ser necesaria la interrupción permanente de glofitamab según la gravedad del SLC. Glofitamab no debe administrarse a pacientes con una infección activa [18].

## Farmacología

Glofitamab es un anticuerpo monoclonal biespecífico que se une de forma bivalente al CD20 expresado en la superficie de las células B y de forma monovalente al CD3 en el complejo receptor de células T expresado en la superficie de las células T. Al unirse simultáneamente a CD20 en las células B y CD3 en las células T, glofitamab media la formación de una sinapsis inmunológica con la posterior activación y proliferación de células T, secreción de citoquinas y liberación de proteínas citolíticas que resulta en la lisis de las células B que expresan CD20 [17].

## Farmacodinamia

En el estudio NP30179, el 84 % de los pacientes ya tenían depleción de células B (< 70 células/ $\mu$ l) antes del tratamiento previo con obinutuzumab. El agotamiento de las células B aumentó al 100 % después del pretratamiento con obinutuzumab y antes del inicio del tratamiento con glofitamab y permaneció bajo durante el tratamiento con glofitamab. Durante el ciclo 1 se observó un aumento transitorio de los niveles plasmáticos de IL-6 6 horas después de la infusión de glofitamab, que permanecieron elevados 20 horas después de la infusión y regresaron a los valores iniciales antes de la siguiente infusión [19].

## Electrofisiología cardíaca

En el estudio NP30179, 16/145 pacientes que estuvieron expuestos a glofitamab experimentaron un valor QTc post basal > 450 ms. El investigador evaluó que uno de estos casos tenía importancia clínica. Ningún paciente abandonó el tratamiento por prolongación del QTc [19].

## Eficacia

Se llevó a cabo un ensayo abierto, multicéntrico y de múltiples cohortes fase II (NP30179) para evaluar glofitamab en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B en recaída o refractario [19]. Los pacientes debían haber recibido al menos dos líneas previas de terapia sistémica, incluido un anticuerpo monoclonal anti-CD20 y un agente de antraciclina. Los pacientes con FL3b y transformación de Richter no fueron elegibles. Se incluyeron 3 pacientes con LDCBG CD20 negativo.

Se incluyeron 155 pacientes para recibir glofitamab en monoterapia (dosis crecientes de 2,5 mg y 10 mg, seguidas de 30 mg el día 1 de los ciclos 2 al 12). Finalmente 154 pacientes recibieron al menos una dosis de cualquier tratamiento del estudio (obinutuzumab o glofitamab). El análisis principal incluyó a 108 pacientes en la cohorte inicial, 40 en la cohorte obligatoria de dexametasona, y 7 pacientes que habían sido tratados en la fase 2 con dosis en aumento del estudio. Además, 101 pacientes recibieron glofitamab en una dosis de 10 mg o superior pero inferior a la dosis de la fase 2. Un total de 108 pacientes (70%) discontinuaron el tratamiento. El motivo principal para la interrupción del tratamiento fue la progresión de la enfermedad. Un total de 12 pacientes abandonaron el tratamiento mientras obtenían una respuesta completa. Tres de estos pacientes lo suspendieron debido a la enfermedad progresiva evaluada por el investigador. Entre los 9 pacientes restantes, la interrupción se debió a decisión del médico (en 7 pacientes), a un evento adverso (neutropenia de grado 4 en 1 paciente), y motivo desconocido (en 1 paciente). Ocho de estos 9 pacientes recibieron terapia de consolidación; 7 se sometieron a un alotrasplante de células madre y 1 recibió terapia de CAR-T.

En total, 110 pacientes (71%) tenían LDCBG NOS (not otherwise specified), 27 (18%) se habían transformado desde linfoma folicular, 11 (7%) tenían linfoma de células B de alto grado, y 6 (4%) tenían linfoma de células B mediastinico primario. La edad media de los pacientes era de 66 años (rango, 21 a 90). Los pacientes habían recibido una mediana de tres líneas (rango, dos a siete) de terapia previamente. Un total del 60% de los pacientes habían recibido al menos tres tratamientos previos, y el 33% había recibido terapia de células CAR-T previamente. Entre los pacientes que había recibido terapia CAR-T previamente, el 71% lo había recibido inmediatamente antes de la entrada en el estudio, y el 89% tenía enfermedad activa o era refractario a ello.

La duración media entre la recepción de la terapia CAR-T y el pretratamiento con obinutuzumab fue de 127 días (rango, 46 a 912; IQR 104 a 212). La mayoría de los pacientes tenían enfermedad avanzada (estadio de Ann Arbor III o IV en 75%) y refractaria al tratamiento previo (refractaria primaria en el 58% de los pacientes y refractaria a la última terapia en el 86%). La duración media del tratamiento con glofitamab fue de 79 días (rango, 1 a 326). La mediana del número de ciclos de glofitamab recibidos fue de 5 (rango, 1 a 13). Los pacientes con una respuesta completa recibieron una mediana de 12 ciclos. Todos los pacientes tenían una intensidad de dosis de al menos el 90%.

Con una mediana de seguimiento de 12,6 meses (rango, 0,1 a 22,1) entre los 155 pacientes que recibieron la dosis de fase 2 de glofitamab, 39% de los pacientes (IC 95%, 32 a 48) tuvo RC. Un total del 52% de los pacientes (IC 95%, 43 a 60) tuvo una respuesta objetiva. La mediana del tiempo hasta una respuesta completa fue de 42 días (IC del 95 %, 42 a 44), que se correlacionó con la primera evaluación de respuesta programada (aproximadamente 1,4 meses). Entre el día 1 del ciclo 3 y el día 1 del ciclo 6, un total de 6 pacientes con una respuesta parcial tuvieron conversión a una respuesta completa, y 8 pacientes con una respuesta parcial tuvieron conversión a enfermedad progresiva. En el momento del análisis primario en la cohorte inicial (14 de septiembre de 2021), con una mediana de seguimiento de 9,0 meses (rango, 0,1 a 16,0), 38 de 108 pacientes (35%; IC del 95%, 26 a 45) tuvieron una respuesta completa.

En la cohorte principal, se realizaron análisis de subgrupos demostrando respuesta similar entre los pacientes que habían recibido CAR-T previamente y aquellos que no la habían recibido (35% y 42%, respectivamente) y entre pacientes menores de 65 años de edad y aquellos mayores de 65. Los pacientes tratados tras recaída mostraron una tendencia hacia un mayor porcentaje de RC, en comparación con los pacientes con enfermedad refractaria. No hubo diferencias en termino de RC según la histología, excepto en los casos con linfoma de células B de alto grado (de los 11 pacientes de alto grado tratados, solo 2 obtuvieron repuesta parcial).

La supervivencia libre de progresión (SLP) a los 6 meses fue del 46% (IC del 95%, 37 a 54), y la SLP a los 12 meses fue del 37% (IC del 95%, 28 a 46). La mediana de SLP fue de 4,9 meses (IC 95%, 3,4 a 8,1).

La supervivencia global estimada de 12 meses fue del 50% (IC del 95%, 41 a 58); estos datos incluyeron cinco muertes relacionadas con la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19). El 87% de los pacientes con una respuesta completa

(53 de 61) estaban vivos y el 74% de los pacientes con una respuesta objetiva (59 de 80) estaban vivos en el momento del punto de cohorte (mediana de seguimiento de 12,6 meses).

Con una duración de tratamiento fija de 12 ciclos (aproximadamente 8,3 meses) y la mayoría de las RC logradas al principio del tratamiento (mediana de 42 días), se produce una duración de RC (DOCR) de hasta aproximadamente 7 meses mientras el paciente recibe tratamiento con glofitamab. Por lo tanto, la mediana actual de seguimiento DOCR de 12,8 meses en la cohorte D3 y una tasa libre de eventos a 12 meses del 74,6 % sugieren que las respuestas a glofitamab se mantienen más allá del final del tratamiento. El seguimiento de RC más largo en la cohorte D3 fue de 20 meses, que son al menos 12 meses sin tratamiento. Además, la comodidad y la seguridad del paciente son consideraciones importantes para limitar el tratamiento a 12 ciclos en la población objetivo, dadas las respuestas duraderas observadas. La tasa de RC y la duración de la RC/duración de la respuesta son criterios de valoración aceptables y significativos en el contexto del DLBCL R/R.

En el corte de datos actualizado (15 de junio de 2022), con una mediana de seguimiento para DOCR de 12,8 meses, el criterio de valoración principal de eficacia en el conjunto de datos de eficacia principal (D3, n=108), la tasa de RC según el IRC fue 35,2 % (IC del 95 %: 26,2; 45,0) con una mediana de DOCR aún no alcanzada. En general, estos resultados son clínicamente significativos en el entorno de DLBCL R/R. La mediana del tiempo hasta la RC fue de 42 días, lo que significa que las respuestas fueron evidentes después de que los pacientes recibieron la dosis escalonada y una dosis completa de mantenimiento de glofitamab.

## Seguridad

Glofitamab tiene una tolerabilidad manejable en pacientes con neoplasias hematológicas [19,20]. En la parte 2 del ensayo fase II NP30179 con glofitamab utilizado como monoterapia en pacientes (n=154) con LDCBG en recaída o refractario, el 62 % de los pacientes experimentaron eventos adversos de grado  $\geq 3$ , en su mayoría siendo eventos hematológicos (por ejemplo, neutropenia, anemia, trombocitopenia) [8]. En total, el 9% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos, y el 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos que se consideraron relacionados con glofitamab. Se produjeron eventos adversos graves en el 47% de los pacientes, más comúnmente SLC (21%) y sepsis (4%). Ocho pacientes (5%) murieron durante la fase II del ensayo (sin incluir las muertes debidas a la progresión de la enfermedad); no se consideraron muertes relacionadas con el tratamiento con glofitamab [19].

El evento adverso notificado con más frecuencia fue el SLC, que ocurrió en el 63% de los pacientes [8]. El SLC fue generalmente de gravedad leve a moderada, y las manifestaciones más comunes incluyeron pirexia (99%), taquicardia (27%) e hipotensión (24%). Hubo SLC de grado 3 y grado 4 en el 2,6 % y el 1,3 % de los pacientes, respectivamente y no hubo muertes relacionadas. Los eventos de SLC se observaron con mayor frecuencia en las primeras tres dosis de glofitamab, y ocurrieron en el 53,9 % de los pacientes después de la primera dosis (2,5 mg en el ciclo 1 día 8), en el 32,5 % de los pacientes después de la segunda dosis (10 mg en el ciclo 1 día 15), y en el 28,4% de los pacientes después de la tercera dosis (30 mg en el ciclo 2 día 1). Pocos pacientes (2,0%) experimentaron SLC más allá del ciclo 3. Todos los casos se resolvieron excepto un evento que estaba en curso en el momento en que el paciente murió debido a la enfermedad progresiva. Un paciente interrumpió el tratamiento. Las estrategias de mitigación utilizadas en el estudio NP30179 para reducir la incidencia y la gravedad del SLC incluyeron el tratamiento previo con obinutuzumab y la dosificación progresiva de glofitamab. El manejo se basaba con mayor frecuencia en el uso de corticosteroides y/o tocilizumab. En una cohorte de pacientes en la fase II de NP30179 para quienes se ordenó el tratamiento previo con dexametasona (n = 40), se produjo SLC en el 48 % de los pacientes vs el 68 % de los pacientes tratados previamente con el corticosteroide elegido por el investigador [8]. En la cohorte obligatoria de dexametasona, no se observaron eventos de grado  $\geq 2$  de SLC después de la segunda dosis o posteriores de glofitamab.

Se produjeron infecciones de cualquier grado en el 38% de los pacientes, y las infecciones de grado  $\geq 3$  se produjeron en el 15% de los pacientes. Las infecciones observadas con mayor frecuencia fueron Covid-19/neumonía relacionada con Covid-19 (incidencia, 9 %; grado  $\geq 3$ , 6 %) y sepsis (4 %, todas de grado  $\geq 3$ ). Hubo siete muertes relacionadas con la infección, debido a neumonía relacionada con Covid-19/Covid-19 (cinco) y sepsis (dos) [19].

Otros eventos adversos de especial interés que ocurren durante el tratamiento con glofitamab incluyen eventos neurológicos, exacerbación tumoral y síndrome de lisis tumoral [2]. Se produjeron eventos adversos neurológicos de grado  $\geq 2$  en el 15 % de los pacientes en la fase II de NP30179; Se produjeron eventos adversos neurológicos de grado  $\geq 3$  en cinco pacientes (3,2%), incluido un paciente con delirio de grado 5 [8]. Se objetivó progresión tumoral en el 11,0% de los pacientes (grado  $\geq 3$  en 2,6%) [19], y 16 de 17 eventos de exacerbación tumoral ocurrieron durante el ciclo 1 del tratamiento con glofitamab [18]. El síndrome de lisis tumoral se produjo en dos pacientes, y en ambos casos la gravedad fue de grado  $\geq 3$  [19].

## Valoración del beneficio clínico

No existen comparaciones directas entre productos en la misma indicación. Debemos ser cautos a la hora de hacer un ejercicio de comparación y solo para conocer beneficio clínico aproximado, y nunca se debe tomar esta revisión como elemento de toma de decisión que se entienda que favorece uno u otro producto (tablas 2A y 2B del anexo). En comparación con las terapias CAR-T (Yescarta, Kymriah, Breyanzi), glofitamab está disponible de inmediato, mientras que, debido a la compleja fabricación de los CAR-T, su distribución y la necesidad de un seguimiento intenso, esta modalidad de tratamiento se limita actualmente a centros designados por el Ministerio de Sanidad en el Plan Nacional de Terapias Avanzadas y para pacientes que se encuentran lo suficientemente bien como para soportar los retrasos en recibir un tratamiento activo, ya que los retrasos inherentes a la preparación de un producto CAR-T podrían ser potencialmente perjudiciales para un paciente con DLBCL R/R. Columvi presentará un tratamiento para administración inmediata al paciente. Además, Columvi ha demostrado eficacia en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento CAR-T.

## Discusión

La terapia con glofitamab en monoterapia produjo una respuesta completa en el 39% de los pacientes con LDCBG de mal pronóstico, en los que el tratamiento suele ser ineficaz. Las respuestas se observaron tempranamente, generalmente, en la primera evaluación de respuesta programada (en aproximadamente 1,4 meses). Las respuestas fueron duraderas, con el 78% de los pacientes que mantienen una respuesta completa a los 12 meses. La supervivencia general estimada a 12 meses del 50% fue significativa dado el mal pronóstico con quimioterapia convencional en esta enfermedad. Datos del seguimiento a largo plazo de la cohorte de apoyo de pacientes que tuvieron una remisión completa con dosis más bajas de glofitamab confirman que se pueden observar remisiones completas duraderas que duran varios años con este tratamiento de duración fija.

Los pacientes en del estudio estaban muy pretratados y tenían una enfermedad altamente refractaria. Aproximadamente un tercio de los pacientes tuvieron progresión de la enfermedad después de recibir la terapia CAR-T. Las comparaciones entre ensayos deben interpretarse con cautela debido a las diferencias en los resultados de los ensayos. Las terapias CAR-T han demostrado que entre el 40 y el 58% de los pacientes que reciben la infusión tienen una respuesta completa [10,21]. En la práctica, la enfermedad debilitante o la progresión rápida pueden superar los tiempos de fabricación del producto celular autólogo.

En comparación con otros anticuerpos CD20  $\times$  CD3 para DLBCL, glofitamab se distingue por la duración fija del tratamiento y la vía de administración (intravenosa). El porcentaje de pacientes en RC (39%) es similar a la reportada con epcoritamab y odronextamab en los estudios de fase II [26]. En el caso del recién aprobado epcoritamab, ambos

anticuerpos biespecíficos obtuvieron resultados similares en la mediana de SLP siendo 4,9 meses con glofitamab (IC 95%, 3,4 a 8,1) y 4,4 meses (95% CI: 3,0, 8,2) con epcoritamab. Respecto a la mediana de SG reportada para ambos fármacos, la de glofitamab fue de 12,5 meses (95% CI, 7,9 a 15,7) y la de epcoritamab fue de 19,4 meses (95% CI, 11,7 a NA). Ambos anticuerpos biespecíficos (epcoritamab y odronextamab) se administran hasta la progresión de la enfermedad; sin embargo, este enfoque no es necesario con glofitamab para lograr una remisión duradera. Se produjeron efectos tóxicos de grado 3 o superior después de recibir glofitamab en el 62% de los pacientes y fueron predominantemente hematológicos. El síndrome de liberación de citocinas fue el más frecuente evento adverso (en el 63% de los pacientes). Se implantaron estrategias de mitigación para reducir la incidencia y gravedad del síndrome de liberación de citoquinas como el pretratamiento con obinutuzumab para agotar las células B periféricas [17] y el aumento progresivo de dosis de glofitamab permitieron el uso temprano de una dosis alta de glofitamab (30 mg) mientras mitiga la gravedad del síndrome de liberación de citocinas. El síndrome de liberación de citoquinas de grado 5 fue poco común y no hubo muertes. La mayoría de los eventos del síndrome de liberación de citocinas se asociaron con la administración inicial de glofitamab (en ciclo 1), con un tiempo de aparición predecible. El síndrome de liberación de citocinas y la incidencia de los síntomas de grado 3 o superior fueron menores con glofitamab (en el 4% de los pacientes) que con CAR-T tipo axi-cel (en el 11%) [16,27] y tisa-cel (en el 23%)[28,29]. La incidencia fue similar a la observada con liso-cel (en el 4,1%)[15,27].

En la cohorte de dexametasona, el síndrome de liberación de citocinas de grado 2 o superior (en 4 de 40 pacientes [10%]) ocurrió después de la primera infusión. A diferencia de las terapias CAR-T, donde la incidencia de eventos adversos neurológicos de grado 3 o superior es del 32%. con axi-cel [29], 11% con tisa-cel [15] y 12% con liso-cel [15], los ICANS con glofitamab fueron poco frecuentes y en su mayoría leves (eventos de grado  $\geq 3$  en el 3% de los pacientes). La incidencia de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue baja. Los eventos adversos (5 de 8 eventos) fatales se relacionaron con COVID-19. Estos datos de eficacia han llevado a la realización de ensayos de glofitamab en combinación con R-GEMOX en segunda línea de LBCGD que aportaran nuevos datos de eficacia y seguridad.

En este estudio de fase 2 que involucra a pacientes con DLBC RR L, encontramos que un ciclo fijo de terapia con glofitamab indujo respuestas completas duraderas y es una nueva terapia activa para pacientes con esta enfermedad. Por las características de las poblaciones incluidas en los ensayos y los resultados obtenidos, glofitamab sería opción, además, tras otras opciones como tafasitamab o incluso CAR-T.

## Conclusión

Tras todo lo expuesto, y con todas las reservas derivadas de un estudio fase 2 no aleatorizado sin comparador, se considera que glofitamab en monoterapia ha mostrado una tasa de respuesta relevante en la indicación solicitada, que es la siguiente: "Glofitamab esta indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída o refractario, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico'. Glofitamab constituye un tratamiento de duración finita, administración ambulatoria, "off the shelf" y disponible en todos los centros.

Glofitamab consigue en los datos actualizados disponibles una tasa de respuestas objetivas del 52% (43- 60%) y una tasa de RC de 39% (32- 48%), con una mediana de SLP de 4,9 meses (IC95%=3,4-8,1) y una mediana de SG de 11.5 meses (IC95%= 7.9-15.7).

Los eventos adversos (EAs) más frecuentes se clasificaron en síndrome de liberación de citoquinas (53%), infecciones (38%) y eventos neurológicos tipo ICANS (8%).

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

## Grupo de Expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Maria Stefania Infante.** Médico adjunto de Hematología en el Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid)

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla 1A.** Características diferenciales de Glofitamab comparadas con otras alternativas similares. No hay comparaciones directas entre productos.

Nombre	Glofitamab	Tafasitamab	Polatuzumab vedotina	Epcoritamab
<b>Presentación</b>	Anticuerpo biespecifico	Anticuerpo monoclonal	Anticuerpo monoclonal conjugado	Anticuerpo biespecifico
<b>Posología</b>	<p>Ciclos de 21 días hasta max 12 ciclos.</p> <p>Siete días antes del inicio de glofitamab, todos los pacientes deben recibir una dosis intravenosa única de obinutuzumab 1000 mg.</p> <p>Ciclo 1: 2,5 mg de glofitamab 7 días después del pretratamiento con obinutuzumab (l día 8) Ciclo 1, día 15: 10 mg.</p> <p>A partir de ciclo 2:30 mg. administrado el día 1 del ciclo 2 y de cada ciclo posterior.</p>	<p>12 mg por kg de peso corporal administrados en forma de perfusión intravenosa de acuerdo con el calendario siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclo 1: perfusión el día 1, 4, 8, 15 y 22 del ciclo.</li> <li>• Ciclos 2 y 3: perfusión el día 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo.</li> <li>• Ciclo 4 hasta la progresión de la enfermedad: perfusión el día 1 y 15 de cada ciclo.</li> </ul> <p>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.</p>	<p>1,8 mg/kg cada 3 semanas, en combinación con bendamustina y rituximab durante 6 ciclos</p>	<p>Ciclos de 28 días hasta progresión.</p> <p>Se debe administrar premedicación (prednisolona/dexametasona, difenhidramina y paracetamol) en cada día del ciclo 1 y prednisolona/dexametasona a partir del ciclo 2 en pacientes que hayan experimentado reacciones SLC de grado 2 y 3).</p> <p>Ciclo 1: epcoritamab 0,16 mg el día 1, 0,8 mg el día 8, 48 mg el día 15 y el día 22.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciclos 2-3: epcoritamab 48 mg los días 1, 8, 15 y 22</li> <li>- Ciclos 4-9: epcoritamab 48 mg los días 1 y 15</li> <li>- Ciclos 10 y siguientes: epcoritamab 48 mg el día 1</li> </ul>
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	si	si	si	si

<b>Efectos adversos</b>	Síndrome liberación de citoquinas, infecciones, ICANS	Infecciones, neutropenia, reacciones infusionales leves	Neuropatía periférica, infecciones, neutropenia	Síndrome liberación de citoquinas, infecciones, ICANS
<b>Utilización de recursos*</b>	Administración endovenosa ambulatoria	Administración endovenosa ambulatoria	Administración endovenosa ambulatoria	Administración subcutánea ambulatoria
<b>Conveniencia**</b>	Tratamiento de duración fija (12 ciclos)	Infusión iv hasta intolerancia o progresión. Se combina con un fármaco oral.	Tratamiento de duración fija (6 ciclos) en combinación con otros fármacos IV	Infusión iv hasta intolerancia o progresión.

**Tabla 1B.** Características diferenciales de Glofitamab comparadas con la terapia CAR-T

Nombre	Glofitamab	Axicabtagén ciloleucel	Tisagenlecleucel	Lisocabtagén maraleucel
<b>Presentación</b>	Anticuerpo biespecifico	Terapia CAR-T	Terapia CAR-T	Terapia CAR-T
<b>Posología</b>	<p>Ciclos de 21 días hasta max 12 ciclos.</p> <p>Siete días antes del inicio de glofitamab, todos los pacientes deben recibir una dosis intravenosa única de obinutuzumab 1000 mg.</p> <p>Ciclo 1: 2,5 mg de glofitamab 7 días después del pretratamiento con obinutuzumab (1 día 8) Ciclo 1, día 15: 10 mg.</p> <p>A partir de ciclo 2:30 mg. administrado el día 1 del ciclo 2 y de cada ciclo posterior.</p>	<p>Una dosis única contiene 2 x 10<sup>6</sup> células T CAR positivas viables por kg de peso corporal (o un máximo de 2 x 10<sup>8</sup> células T CAR positivas viables para pacientes que pesen 100 kg o más) en aproximadamente 68 ml de dispersión en una bolsa para perfusión.</p>	<p>El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contienen una dispersión para perfusión de linfocitos T-CAR positivos viables en uno o más bolsas de perfusión.</p>	<p>El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contienen una dispersión para perfusión de linfocitos T-CAR positivos viables en uno o más bolsas de perfusión.</p>
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	si	si	si	si
<b>Efectos adversos</b>	Síndrome liberación de citoquinas, infecciones, ICANS	Síndrome liberación de citoquinas, infecciones, ICANS	Síndrome liberación de citoquinas, infecciones, ICANS	Síndrome liberación de citoquinas, infecciones, ICANS
<b>Utilización de recursos*</b>	Administración endovenosa ambulatoria	Administración endovenosa en centros acreditados	Administración endovenosa en centros acreditados	Administración endovenosa en centros acreditados
<b>Conveniencia**</b>	Tratamiento de duración fija (12 ciclos)	Infusión única	Infusión única	Infusión única

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

<b>Resultados de eficacia de glofitamab en monoterapia; tafasitamab + lenalidomida; polatuzumab vedotina + bendamustina + rituximab en pacientes con LBDCG R/R (comparaciones indirectas sin ningún tipo de ajuste)</b>			
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Glofitamab en monoterapia N= 155 Seguimiento (mediana): 12,6 meses</b>	<b>Tafasitamab + lenalidomida N = 81 Seguimiento (mediana): 45,6 meses</b>	<b>Polatuzumab vedotina + bendamustina + rituximab vs. bendamustina + rituximab N = 40+40 Seguimiento (mediana): 27meses</b>
<b>Características de los pacientes</b>	Edad, mediana (extremos): 66 (21-90) Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos): 3 (2-7) TAPH previo, n (%): 9 (11,1%) CAR-T previo, n (%): 51 (33%)	Edad, mediana (extremos): 72 (41-86) Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos): 2 (1-4) TAPH previo, n (%): 9 (11,1%)	Edad, mediana (extremos): 67 (33-86) vs. 71 (30-84) Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos): 2 (1-7) vs. 2 (1-5) TAPH previo, n (%): 10 (25%) vs. 6 (15%)
<b>Tasa de respuestas objetivas (IC 95%) Proporción de pacientes que alcanzan una respuesta completa o parcial</b>	52% (43- 60%)	57,5 % (45,9-68,5%)	42,5% vs 17,5%
<b>Tasa de respuestas completas (IC 95%) Proporción de pacientes que alcanzan una respuesta completa</b>	39% (32- 48%)	41,3% (30,4-52,8%)	42,5% vs 17,5%

<b>Duración de la respuesta mediana en meses ( IC 95%)</b> <b>Meses desde la primera constatación de la respuesta objetiva hasta la primera constatación de la recaída</b>	18.4 (13.7–NR)	NA (33,8-no alcanzada)	10,9 (5,7-40,7) vs. 10,6 (4,0-19,6)
<b>Supervivencia libre de progresión mediana en meses (IC 95%)</b> <b>Meses desde la inclusión en el estudio hasta la primera progresión o muerte por cualquier causa</b>	4,9 (3,4- 8,1)	11,6 (5,7-45,7)	9,2 (6,0-13,9) vs. 3,7 (2,1-4,5)
<b>Supervivencia global mediana en meses (IC 95%)</b> <b>Meses desde la inclusión en el estudio hasta la muerte por cualquier causa</b>	11.5 (7.9–15.7)	33,5 (18,3-no alcanzada)	12,4 (9,0-32,0) vs. 4,7 (3,7-8,3)

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

Resultados de eficacia de glofitamab en monoterapia; Tisagenlecleucel y Axicabtagen ciloleucel en pacientes con LBDCG R/R (comparaciones indirectas sin ningún tipo de ajuste)				
Variable evaluada en el estudio	Glofitamab en monoterapia N= 155 Seguimiento (mediana): 12,6 meses	Tisagenlecleucel N = 115 Seguimiento (mediana): 40,3 meses	Axicabtagen N = 111 Seguimiento (mediana): 63,1 meses	Liso-cel N=216 Seguimiento (mediana): 19,9 meses
Características de los pacientes	Edad, mediana (extremos): 66 (21-90) Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos): 3 (2-7) TAPH previo, n (%): 9 (11,1%) CAR-T previo, n (%): 51 (33%)	Edad, mediana (extremos): 56 (22-76) Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos): 2,5 (1-6) TAPH previo, n (%): 42 (49%)	Edad, mediana (extremos): 58 (23-76) Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos):3 (1-10) TAPH previo, n (%): 25 (25%)	Edad, mediana (extremos): 63 (18-86) Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos):3 (1-10) TAPH previo, n (%): 87 (38%)
Tasa de respuestas objetivas (IC 95%) Proporción de pacientes que alcanzan una respuesta completa o parcial	52% (43- 60%)	52% (41-62%)	84%	72,7%
Tasa de respuestas completas (IC 95%) Proporción de pacientes que alcanzan una respuesta completa	39% (32- 48%)	40%	59%	53,2%

<p><b>Duración de la respuesta mediana en meses ( IC 95%)</b></p> <p><b>Meses desde la primera constatación de la respuesta objetiva hasta la primera constatación de la recaída</b></p>	18,4 (13,7–NR)	65%(49–78%)	11,1	23,1
<p><b>Supervivencia libre de progresión mediana en meses (IC 95%)</b></p> <p><b>Meses desde la inclusión en el estudio hasta la primera progresión o muerte por cualquier causa</b></p>	4,9 (3,4- 8,1)	NA	42% (95% CI, 32,8-51,9)	6,8 (3,3-12,7)
<p><b>Supervivencia global mediana en meses (IC 95%)</b></p> <p><b>Meses desde la inclusión en el estudio hasta la muerte por cualquier causa</b></p>	11,5 (7,9–15,7)	48,2% (36,6-57,1%)	25,8 (95% CI, 12,8-NA)	27,3 (16,2-45,6)

## Referencias

1. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v116-125.
2. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
3. Chu Y, Liu Y, Fang X, Jiang Y, Ding M, Ge X, et al. The epidemiological patterns of non-Hodgkin lymphoma: global estimates of disease burden, risk factors, and temporal trends. *Front Oncol*. 2023;13:1059914.
4. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384:842-58.
5. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329:987-94.
6. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346:235-42.
7. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333:1540-5.
8. Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients. *J Clin Oncol*. 2007;25:1916-23.
9. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucef CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:2531-44.
10. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380:45-56.
11. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38:155-65.
12. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:696-706.
13. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, Justice G, Vose JM, Cole CE, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:4952-7.
14. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, Reeder CB, Buckstein R, Polikoff JA, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2011;22:1622-7.
15. pi\_breyanzi.pdf [Internet]. [cited 2023 Sep 13]. Available from: [https://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_breyanzi.pdf](https://packageinserts.bms.com/pi/pi_breyanzi.pdf)
16. yescarta-epar-medicine-overview\_en.pdf [Internet]. [cited 2023 Sep 13]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/yescarta-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/yescarta-epar-medicine-overview_en.pdf)
17. Bacac M, Colombetti S, Herter S, Sam J, Perro M, Chen S, et al. CD20-TCB with Obinutuzumab Pretreatment as Next-Generation Treatment of Hematologic Malignancies. *Clin Cancer Res*. 2018;24:4785-97.
18. columvi-epar-product-information\_es.pdf [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/columvi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/columvi-epar-product-information_es.pdf)
19. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387:2220-31.
20. Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, Carlo-Stella C, Offner FC, Sureda A, et al. Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39:1959-70.

21. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396:839–52.
22. EMA. Polivy [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cited 2023 Sep 13]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/polivy>
23. EMA. Minjuvi [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 2023 Sep 13]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/minjuvi>
24. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, Follows G, Goy A, Vermaat JSP, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7:e511–22.
25. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardeshna 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;22:790–800.
26. Bannerji R, Arnason JE, Advani RH, Brown JR, Allan JN, Ansell SM, et al. Odronektamab, a human CD20×CD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. *Lancet Haematol*. 2022;9:e327–39.
27. Erratum: Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2):188-195. *Blood*. 2016;128:1533.
28. kymriah-epar-medicine-overview\_en.pdf [Internet]. [cited 2023 Sep 13]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kymriah-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kymriah-epar-medicine-overview_en.pdf)
29. Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol*. 2018;11:35.