



Informe de Posición de la SEHH

Tafasitamab (Minjuvi®) en combinación con lenalidomida para el tratamiento de los pacientes con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en recaída o refractarios no candidatos para un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

INTRODUCCIÓN

El linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) es el subtipo de linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuente, y constituye alrededor del 30% de los LNH con una incidencia aproximada de 8.500 nuevos casos anuales en Europa ^(1,2). La mediana de edad al diagnóstico se sitúa alrededor de los 65 años y un 30% de los pacientes son mayores de 75 años. La mayoría de los pacientes, aproximadamente el 70%, presenta una enfermedad en estadio avanzado al momento del diagnóstico ⁽³⁾. Finalmente, aunque la mayoría de los casos se presentan *de novo*, sin historia previa de linfoma, el LBDCG puede surgir como una transformación de un linfoma de células B de bajo grado, como el linfoma folicular (FL) o el linfoma de la zona marginal (MZL) ⁽²⁾.

Biológicamente el LBDCG es una entidad heterogénea en la que, en base al perfil de expresión génica, se distinguen dos subtipos, centro germinal (GCB) y célula activada (ABC), así como un tercer grupo de casos no clasificable en ninguno de los dos anteriores ^(4, 5). Los subgrupos GCB y ABC difieren en sus alteraciones cromosómicas, en la activación de diferentes vías de señalización y en su pronóstico. Más allá de la categorización por perfiles de expresión génica, recientemente se han definido nuevos subgrupos a partir de la integración de datos genómicos obtenidos mediante el análisis de genes recurrentemente alterados por mutaciones, translocaciones y/o alteraciones en el número de copias ⁽⁶⁻⁸⁾. A pesar de las diferencias entre las distintas propuestas, el solapamiento de las características genéticas, biológicas y clínicas entre los subgrupos de estas clasificaciones apoya la existencia de distintos subtipos moleculares de

LBDCG asociados a diferente evolución clínica. Además de la heterogeneidad molecular del LBDCG descrita anteriormente, alrededor del 12% de los casos pueden presentar un reordenamiento de MYC mediante el estudio por FISH, mientras que entre un 4 a 8% de los casos este se halla de forma concomitante con un reordenamiento en BCL2, BCL6 o ambos, mayoritariamente en el subtipo GCB ^(2, 9, 10). Estos casos actualmente se clasifican como "linfoma de células B de alto grado con reordenamientos de MYC y BCL2 y / o BCL6", comúnmente conocido como linfoma de doble o triple "hit", y se asocian a una peor evolución clínica ^(9, 11).

A nivel clínico, el Índice de Pronóstico Internacional (IPI) sigue siendo la principal herramienta para predecir la evolución y estratificar a los pacientes en los diferentes estudios clínicos ⁽¹²⁾. El IPI se determina al momento del diagnóstico y se basa en la edad, el estadio de la enfermedad según la clasificación de Ann Arbor, los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), la puntuación del Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) y la afectación extraganglionar. Si bien se aplican consideraciones similares para el tratamiento del linfoma transformado, los resultados son algo inferiores en comparación con el LBDCG *de novo* ^(13, 14).

El tratamiento de los pacientes con LBDCG está basado en la combinación de inmunoterapia R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) que consigue remisiones mantenidas en alrededor del 60% de los pacientes ⁽¹⁵⁾. La adición de rituximab mejoró sustancialmente los resultados de la quimioterapia CHOP, pero todavía aproximadamente el 20-25% de los pacientes recaen tras el tratamiento de primera línea, y aproximadamente el 10-15% son refractarios al mismo ^(15, 16). En estos pacientes en los que falla el tratamiento de primera línea, los resultados son subóptimos, particularmente en los pacientes con enfermedad refractaria, para quienes la mediana de supervivencia es de aproximadamente 6 meses ⁽¹⁷⁾. Actualmente, en los pacientes que progresan o recaen tras la primera línea de tratamiento, el rescate se basa en regímenes de quimioterapia basados en platino y / o gemcitabina, seguida de quimioterapia de dosis alta (HDC) con un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) ⁽¹⁸⁻²¹⁾. Sin embargo, a pesar del potencial curativo de esta aproximación, un porcentaje significativo de los pacientes no serán candidatos a estos regímenes

de quimioterapia intensiva por edad o por la presencia de comorbilidades. Además, los pacientes refractarios primarios al tratamiento de primera línea suelen presentar una evolución clínica desfavorable, incluso en el contexto de estos regímenes intensivos, con supervivencias libre de progresión (SLP) a 3 años de tan sólo el 17% ⁽²²⁾.

Pacientes no elegibles para trasplante

Los pacientes que no son candidatos a un TAPH debido a comorbilidades, estado general, o edad, o aquellos que no consiguen una respuesta adecuada a la terapia de rescate, disponen de opciones terapéuticas limitadas y no hay un consenso amplio sobre el tratamiento óptimo en esta situación. Las recomendaciones para pacientes no elegibles para trasplante en la primera recaída, más allá de la disponibilidad de ensayos clínicos, incluyen regímenes con un perfil de seguridad con una toxicidad más limitada, como rituximab, gemcitabina y oxaliplatino (R-GemOx), o bendamustina junto con rituximab ⁽²³⁻²⁵⁾. Más allá de una segunda línea de tratamiento, la terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T), ha supuesto un cambio de paradigma importante en el tratamiento de los pacientes LBDCG recidivante o refractario (R/R), y ha proporcionado una alternativa terapéutica con una aparente ventaja en la evolución de los pacientes en comparación con la terapia convencional. Los primeros productos aprobados en nuestro país, axicabtagene ciloleucel y tisagenlecleucel, involucran células T autólogas dirigidas frente a CD19. En los ensayos pivotaes, se han obtenido tasas de respuesta general (TRG) y completa (RC) entorno al 52-82% y 40-54%, respectivamente, en pacientes con linfoma agresivo de células B en R/R ^(26, 27). El seguimiento actualizado del estudio pivotal de axicabtagene ciloleucel mostró que el 37% de los pacientes mantenían una respuesta completa con una mediana de seguimiento de 27 meses ⁽²⁸⁾. Con todo ello, tanto axicabtagene ciloleucel y tisagenlecleucel, han recibido la aprobación regulatoria para pacientes con linfoma agresivo de células B en R/R que han recibido al menos dos líneas de terapia sistémica, mientras que se está evaluando su eficacia enfrente al TAPH en varios estudios aleatorizados como tratamiento de segunda línea. Sin embargo, la terapia CAR-T se

asocia también con distintos efectos tóxicos y puede no ser apropiada para todos los pacientes. En este sentido, la tasa de síndrome de liberación de citocinas y la toxicidad neurológica de grado 3-4 se sitúan en torno al 2- 22% y al 10-28%, respectivamente ^(26, 27, 29). Más allá del perfil de seguridad, otras limitaciones de esta terapia incluyen un proceso de fabricación y distribución complejo, incluyendo la necesidad de terapia puente para los pacientes con una enfermedad que evoluciona rápidamente, junto con una atención especializada.

Nuevas terapias en el LBDCG

Más allá de la terapia CAR-T, recientemente se han introducido nuevas estrategias terapéuticas en el contexto de los pacientes con LBDCG en R/R, incluyendo polatuzumab vedotin (Polivy®), tafasitamab (Minjuvi®), loncastuximab y selinexor.

Polatuzumab vedotin es un anticuerpo conjugado dirigido a CD79b, un componente del complejo del receptor de células B. Los anticuerpos conjugados permiten la administración selectiva de agentes citotóxicos a las células tumorales con el uso de anticuerpos dirigidos. La combinación de polatuzumab vedotin junto con bendamustina y rituximab ha recibido la aprobación regulatoria a partir de un ensayo aleatorizado de fase 2 que incluyó pacientes no elegibles para TAPH. La rama de polatuzumab junto con bendamustina y rituximab mostró una mejora significativa en las tasas de RC, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en comparación con la rama de bendamustina y rituximab ^(30, 31). Loncastuximab tesirina es un anticuerpo dirigido contra CD19 y conjugado con un agente alquilante, SG3199, dímero de pirrolobenzodiazepina (PBD). La FDA aprobó loncastuximab tesirina para el tratamiento de pacientes con LBDCG en R/R tras dos o más líneas de tratamiento a partir de los datos del estudio LOTIS-2, estudio fase 2 de un solo brazo, con una TRG del 48,3% (70/145 pacientes), y RC del 24,1% ⁽³²⁾. Selinexor, un inhibidor selectivo de la proteína de exportación nuclear XPO1, también ha recibido aprobación regulatoria para los pacientes con LBDCG en recaída o refractarios tras al menos dos líneas de tratamiento, a partir de un estudio fase 2, con unos datos de actividad limitados en monoterapia ⁽³³⁾. Otros fármacos en estudio en el contexto de los pacientes con LBDCG en R/R incluyen los anticuerpos biespecíficos dirigidos frente a CD3



y a los antígenos en la célula tumoral CD19 o CD20, con resultados prometedores pero todavía preliminares ^(34, 35).

Finalmente, lenalidomida en monoterapia, aunque no es un fármaco con aprobación en LBDCG, se ha evaluado en varios estudios, tanto prospectivos como retrospectivos, en pacientes con LBDCG en R/R, obteniendo un rango de TRG del 19-29,4% y una tasa de RC del 7-23,5%. La mediana de duración de la respuesta obtenida fue de 5-17 meses, la mediana de SLP de 2,6 - 6 meses y la mediana de SG de 7 a 14 meses ⁽³⁶⁻³⁹⁾.



TAFASITAMAB (MINJUVI®)

Tafasitamab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al antígeno de superficie CD19 expresado por los linfocitos B. CD19 se expresa durante el desarrollo normal de las células B hasta su diferenciación terminal en células plasmáticas y está presente en las neoplasias derivadas de los linfocitos B, incluyendo el LBDCG ⁽⁴⁰⁾. La porción constante del anticuerpo ha sido modificada para incrementar su unión a los receptores Fc gamma (FcγR), y así aumentar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP) y los efectos citotóxicos directos (apoptosis) en las células tumorales. Varios datos derivados de modelos preclínicos sustentan la combinación de tafasitamab y lenalidomida, donde lenalidomida promueve la activación de las células NK lo que podría aumentar la ADCC de tafasitamab y por lo tanto potenciar su acción ⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

Estudios de tafasitamab en monoterapia

El primer estudio clínico de tafasitamab fue un estudio fase 1 en monoterapia de escalado de dosis en 27 pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) (XmAB5574-01) ⁽⁴⁴⁾ en dosis que oscilaron entre 0,3 y 12 mg / kg en ciclos de 28 días, en seis cohortes de tafasitamab: 0,3 mg / kg (n = 1), 1 mg / kg (n = 1), 3 mg / kg (n = 3), 6 mg / kg (n = 3), 9 mg / kg (n = 3) y 12 mg / kg (n = 16). Tafasitamab se administró en infusión intravenosa (IV) de 2 horas en el ciclo 1 los días 1, 4, 8, 15 y 22, y en el ciclo 2 los días 1, 8, 15 y 22, con un total de 9 dosis de tafasitamab durante dos ciclos de tratamiento de 28 días. Los pacientes posteriormente podían recibir 4 administraciones cada 28 días (día 1 de los ciclos 4, 5, 6 y 7) durante 20 semanas adicionales al mismo nivel de dosis. En este estudio se observaron respuestas objetivas en las cohortes de 6, 9 y 12 mg / kg, y se obtuvo una remisión parcial (RP) en 1 paciente en cada una de las cohortes de 6 y 9 mg / kg. Debido al perfil de seguridad aceptable de la dosis más alta administrada, 12 mg / kg, esta cohorte se amplió a un total de 16 pacientes. En la cohorte de 12 mg / kg, tafasitamab obtuvo una TRG del 37,5%, siendo la mejor respuesta la RP, con una SLP más prolongada en relación con las otras cohortes ⁽⁴⁴⁾. Por todo ello, se consideró la dosis de 12 mg / kg como el nivel de dosis a utilizar en los futuros estudios. Más allá de este estudio, tafasitamab



en monoterapia ha sido evaluado posteriormente en dos estudios de fase 2 en pacientes con LNH en R/R (MOR208C201) y en pacientes con leucemia aguda linfoblástica B (LAL-B) también en R/R (MOR208C202) ^(45, 46). En el estudio MOR208C201 en pacientes con LNH, se incluyeron 35 pacientes con LBDCG, con una mediana de edad de 71 años (rango 35-90). La TRG obtenida fue del 26% (IC del 95%: 12,5; 43,3), y dos de los pacientes (6%) obtuvieron una RC. La mediana de duración de la respuesta fue de 20,1 meses (IC del 95%: 1,1, NR) ⁽⁴⁶⁾.

ESTUDIO PIVOTAL DE TAFASITAMAB EN COMBINACIÓN CON LENALIDOMIDA: MOR208C203, L-MIND

Diseño del estudio

El estudio MOR208C203 (L-MIND) es un estudio fase 2 de un solo brazo, abierto, dirigido a evaluar la eficacia de tafasitamab en combinación con lenalidomida seguido de tafasitamab en monoterapia en pacientes con LBDCG en R/R, incluyendo los pacientes con LBDCG transformados a partir de un linfoma de bajo grado, no elegibles a criterio del investigador para recibir un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o pacientes que no estuvieran dispuestos a recibir una terapia de rescate intensiva con TAPH.

El estudio incluyó pacientes de ≥ 18 años con LBDCG con ECOG de 0-2 en situación de recaída o refractariedad. Los pacientes debían haber recibido al menos un tratamiento pero no más de tres regímenes sistémicos previos para el LBDCG, y una de las líneas recibidas debía incluir una terapia dirigida a CD20 (por ejemplo, rituximab). Los principales criterios de exclusión del estudio incluyeron otras histologías de linfoma B agresivo como el linfoma de Burkitt o el linfoma primario de mediastino, o la presencia previa de "doble / triple hit" (reordenamiento de MYC y BCL-2 y / o BCL-6), aunque no se requería su análisis previo a la inclusión al estudio, el haber recibido tratamiento previamente con IMiDs[®] (por ej., talidomida, lenalidomida), terapias dirigidas a CD19 (por ej., tisagenlecleucel o axicabtagene ciloleucel), o la afectación del sistema nervioso central por el linfoma.

El esquema de tratamiento consistió en una fase de inducción con la combinación de tafasitamab junto con lenalidomida por un máximo de 12 ciclos seguido de un mantenimiento con tafasitamab en monoterapia en aquellos pacientes que hubieran conseguido al menos una enfermedad estable (EE) tras el tratamiento de inducción, hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o su interrupción por otros motivos. Tafasitamab se administró a dosis de 12 mg / kg en infusión IV los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días, en los ciclos 1-3. El día 4 del ciclo 1 se administró una dosis de carga adicional de tafasitamab. A partir de entonces, se administró cada 14 días, día 1 y 15 de cada ciclo de 28 días. La premedicación como profilaxis de reacciones infusionales consistió en antipiréticos, antihistamínicos, y glucocorticoides.

La lenalidomida se administró a dosis de 25 mg por vía oral, los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días. La dosis podía modificarse si no se toleraba de acuerdo con la ficha técnica de lenalidomida.

El objetivo principal del estudio fue determinar la eficacia de la combinación de tafasitamab con lenalidomida en términos de TRG (RC + RP) en pacientes con LBDCG en R/R. Más allá de la TRG, como objetivos secundarios también se incluyeron la tasa de control de la enfermedad (RC + RP + EE), la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG), y el tiempo hasta el próximo tratamiento. Finalmente, también se evaluó dentro de los objetivos secundarios del estudio la seguridad de la combinación de tafasitamab con lenalidomida, la inmunogenicidad y la farmacocinética del tratamiento con tafasitamab, y un análisis exploratorio por subgrupos de riesgo en relación al IPI "bajo riesgo", "bajo-intermedio", "alto-intermedio " y "alto ", y ciertos biomarcadores, incluyendo el nivel de expresión de CD19 tumoral basal, recuento de células NK periféricas, y polimorfismos de FcγRIIIa y FcγRIIa.

La variable principal del estudio fue la evaluación de la TRG definida como la proporción de pacientes con RC y RP según la evaluación de un Comité de Revisión Clínica / Radiológica Independiente (IRC).

Se incluyeron un total de 81 pacientes, que recibieron al menos una dosis de cualquiera de los dos medicamentos del estudio y fueron evaluados para seguridad. Un paciente recibió sólo tafasitamab en monoterapia y fue excluido del análisis de eficacia, por lo que este análisis se basó en 80 pacientes.

La mediana de edad de la población del estudio fue de 72 años y la mayoría (71,3%, 57/80) tenía ≥ 65 años. La mediana de líneas previas de tratamiento recibida por los pacientes fue de 2 (rango 1-4), y el 50% presentaba un IPI de 3-5. Finalmente, 15 (18,8%) pacientes fueron considerados como refractarios primarios. La razón principal por la que los pacientes no eran candidatos a TAPH incluyó en primer lugar la edad avanzada (46,3%), la refractariedad a la quimioterapia de rescate (22,5%), las comorbilidades (13,8%) y el rechazo a la quimioterapia de dosis alta por parte del paciente (16,3%). De los pacientes que rechazaron el TAPH, sólo 4 no tenían comorbilidades y se negaron por motivos personales.

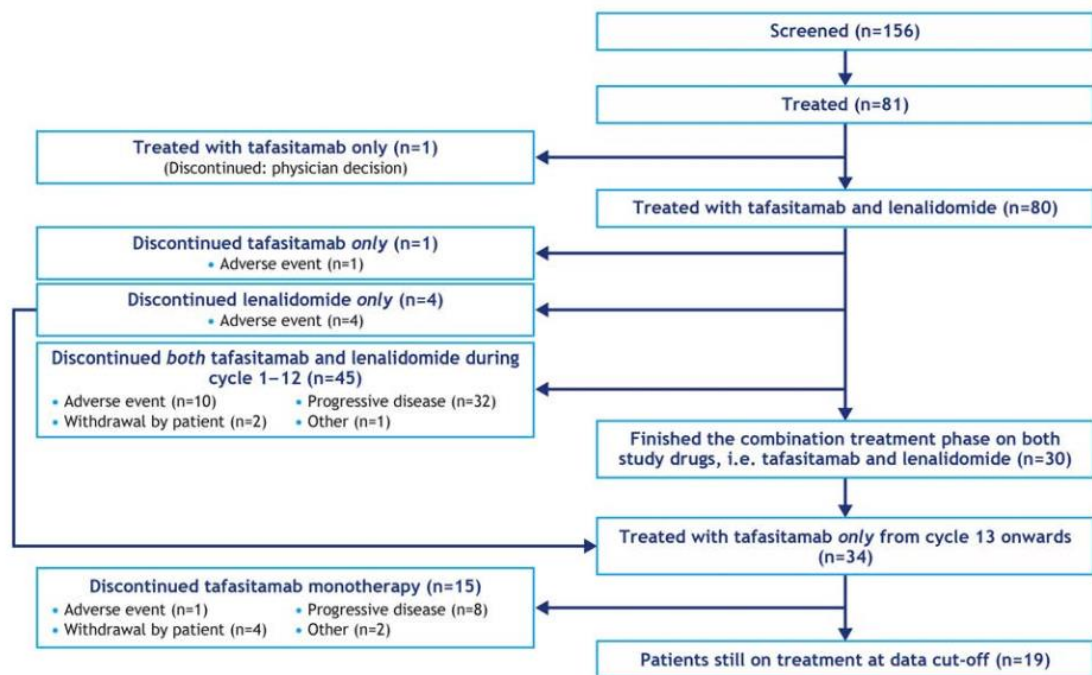


Figura 1. Diagrama del estudio L-MIND (corte de datos 30 de Octubre de 2020)

Eficacia

El análisis primario del estudio se realizó con un corte de datos a 30 de Noviembre de 2018, y posteriormente fueron actualizados en un segundo corte de datos, 30 de Octubre de 2020, con un mayor seguimiento ^(47, 48). Tras el análisis primario, se revisó la respuesta en tres pacientes basándose en una nueva revisión del IRC debido a un desacuerdo entre los dos radiólogos principales. En la última actualización, con una mediana de seguimiento de 35 meses, la TRG fue del 57,5% (46/80; IC del 95%: 45,9-68,5), con una tasa de RC del 40% (32/80), y de RP del 17,5% (14/80). Trece (16,3%) pacientes obtuvieron una EE como su mejor respuesta. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 2,1 meses (rango, 1,7-34,7) y la mediana del tiempo hasta la RC fue de 6,8 meses (rango, 1,7-46,3). La mediana de duración de la respuesta fue de 43,9 meses (IC del 95%: 26,1-no alcanzado [NR]), mientras que en los pacientes que alcanzaron una RC, la mediana de duración de la respuesta no se alcanzó.

	Tafasitamab plus lenalidomide (N=80) [†]		Clinically relevant subgroups (follow-up analysis)		
	Primary analysis (data cut-off: Nov 30, 2018) [‡]	Follow-up analysis (data cut-off: Oct 30, 2020)	Primary refractory disease (n=15)	Rituximab-refractory disease (n=33)	Last-therapy- refractory (n=35)
Best objective response, n (%)					
Complete response	34 (42.5)	32 (40.0)	5 (33.3)	13 (39.4)	14 (40.0)
Partial response	14 (17.5)	14 (17.5)	3 (20.0)	5 (15.2)	7 (20.0)
Stable disease	11 (13.8)	13 (16.3)	2 (13.3)	4 (12.1)	3 (8.6)
Progressive disease	13 (16.3)	13 (16.3)	3 (20.0)	7 (21.2)	7 (20.0)
Not evaluable*	8 (10.0)	8 (10.0)	2 (13.3)	4 (12.1)	4 (11.4)
ORR (CR + PR), n (%) [95% CI] [†]	48 (60.0) [48.4-70.9]	46 (57.5) [45.9-68.5]	8 (53.3) [26.6-78.7]	18 (54.5) [36.4-71.9]	21 (60.0) [42.1-76.1]
Median DoR (IRC), months (95% CI)	21.7 (21.7-NR)	43.9 (26.1-NR)	NR (1.8-NR)	NR (5.8-NR)	NR (5.8-NR)
Median PFS (IRC), months (95% CI)	12.1 (5.7-NR)	11.6 (6.3-45.7)	5.3 (0.9-NR)	7.6 (2.7-NR)	7.6 (2.7-NR)
Median OS, months (95% CI)	NR (18.3-NR)	33.5 (18.3-NR)	13.8 (1.3-NR)	15.5 (8.6-NR)	15.5 (8.6-NR)

*Non-evaluable patients had no valid post-baseline response assessments. [†]Using the two-sided 95% Clopper-Pearson exact method based on a binomial distribution. [‡]One patient received tafasitamab only; ORR: objective response rate; CR: complete response; PR: partial response; 95% CI: 95% confidence interval; DoR: duration of response; IRC: independent review committee; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; NR: not reached.

Figura 2. Variables de eficacia del estudio L-MIND.

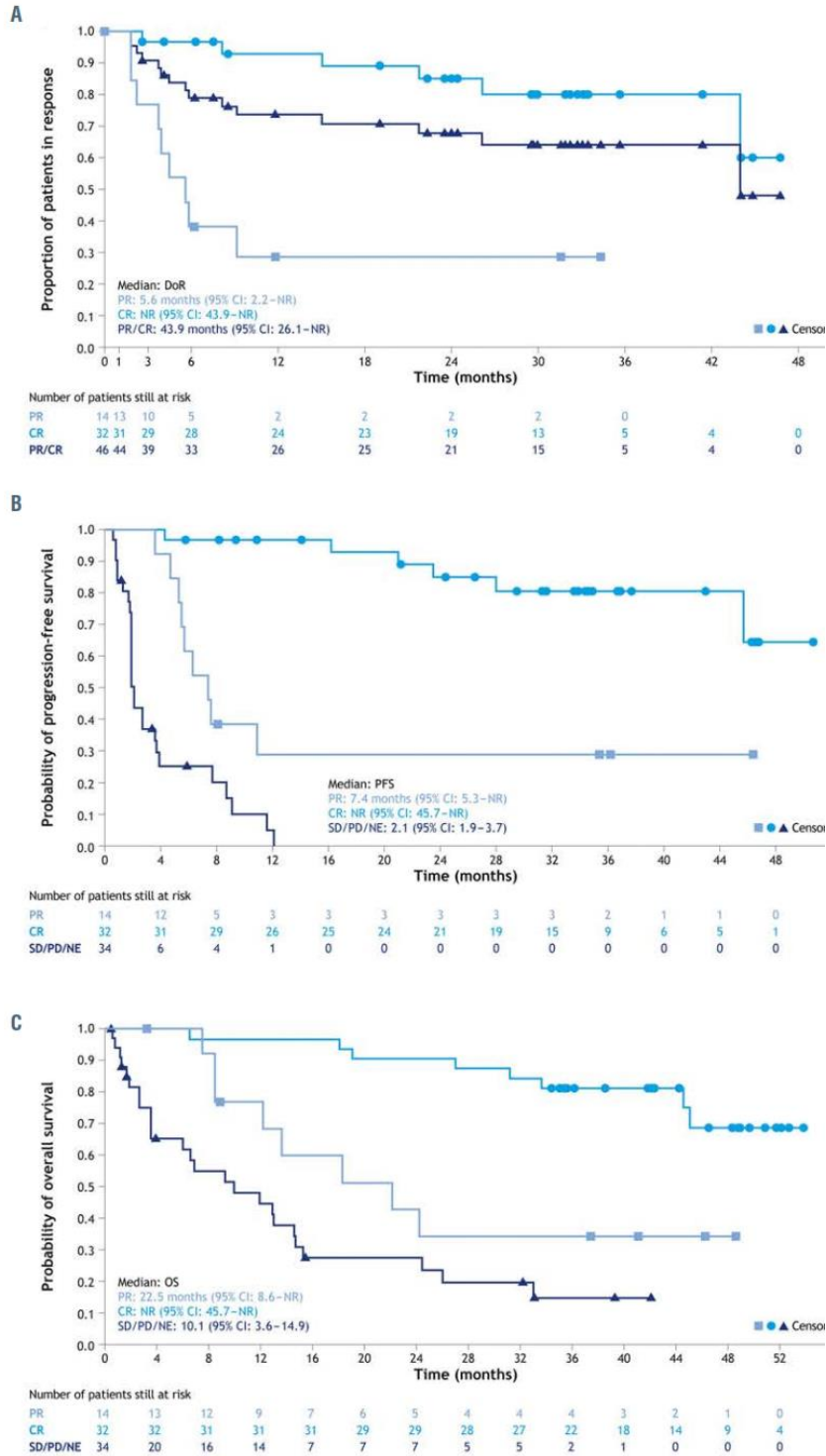


Figura 3. Gráficos de Kaplan-Meier de las variables de eficacia de tiempo hasta evento. A) Duración de la respuesta, B) Supervivencia libre de progresión y C) Supervivencia global.

Con una mediana de seguimiento de 33,9 meses la mediana de SLP evaluada por el IRC fue de 11,6 meses (IC del 95%: 6,3-45,7). Un total de 38 pacientes fueron censurados en la última actualización de los datos (30 Octubre de 2020) con 21/38 pacientes (55,3%) todavía en curso de seguimiento para SLP. La gráfica de Kaplan-Meier de SLP sugiere una meseta alrededor de los 18 meses (Figura 3B). La mediana de SG no se había alcanzado en el análisis primario y fue de 33,5 meses (IC del 95%: 18,3-NR) en la actualización de los datos de octubre de 2020, con una mediana de seguimiento para supervivencia de 42,7 meses. La Figura 3C muestra el impacto de la calidad de la respuesta en el SG; entre los pacientes con RC, no se alcanzó la mediana de SG y las estimaciones de SG fueron 96,9% (IC del 95%: 79,8-99,6) a los 18 meses, 90,6% (IC del 95%: 73,7-96,9) a los 24 meses y 81,3% (IC del 95%: 62,9-91,1) a los 36 meses. Entre los pacientes con RP, la mediana de SG fue de 22,5 meses (IC del 95%: 8,6 NR) y las estimaciones de SG fueron del 59,8% (IC del 95%: 28,5-81,0) a los 18 meses, 42,7% (IC del 95%: 15,9-67,5) a los 24 meses y 34,2% (IC 95%: 10,7-59,8) a los 36 meses.

En relación con otros criterios de valoración secundarios, la mediana de tiempo hasta la progresión fue de 23,5 meses (IC del 95%: 7,6; NR), la mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento de 12,5 meses (IC del 95%: 7,6; 24,7), y finalmente la mediana de supervivencia libre de evento de 8,7 meses (IC del 95%: 5,3; 23,5).

La concordancia entre los datos de eficacia determinados por el comité central de evaluación y por los investigadores fue alta tanto para la TRG como para la SLP.

A partir del corte de datos del 30 de noviembre de 2018, 58 pacientes habían interrumpido el tratamiento del estudio en L-MIND. Tras la interrupción de la terapia en L-MIND, la mayoría de los pacientes (31/58) continuaron recibiendo nuevas terapias posteriores contra el linfoma. Para este subgrupo de pacientes, la mediana de SG fue de 12,7 meses. Dos de estos pacientes procedieron a recibir terapia CAR-T y dos pacientes adicionales recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos.



Seguridad

El estudio pivotal MOR208C203 (L-MIND) es el único estudio que ha evaluado la combinación de lenalidomida y tafasitamab seguida de tafasitamab en monoterapia en pacientes con LBDCG. Tres estudios adicionales evaluaron la seguridad de tafasitamab en monoterapia, incluyendo el estudio MOR208C201 (N=92; 35 pacientes de los cuales con LBDCG, el resto con otras histologías de LNH), el estudio MOR208C202 (N=22 pacientes con LAL) y el estudio XmAb5574-01 (N=27 pacientes con LLC, de los cuales 16 recibieron la dosis de 12 mg/kg correspondiente a la dosis utilizada en el estudio L-MIND).

En el estudio L-MIND, en relación con los eventos adversos de cualquier grado, la neutropenia fue el evento adverso más frecuente, y se observó en 40 (49%) de los 81 pacientes, y el evento adverso de grado 3 o superior más común, observado en 39 (48%) pacientes (Figura 4). La neutropenia se trató con factor estimulante de colonias de granulocitos en 36 (44%) pacientes, y la mayoría (32 [81%] de 39 pacientes con neutropenia de grado 3 o 4) recuperó el recuento basal de neutrófilos en 1 semana. Los siguientes eventos más comunes de grado 3 o superiores fueron trombocitopenia, neutropenia febril, leucopenia, anemia y neumonía (Figura 4). La mayoría de las reacciones adversas no hematológicas fueron de grado 1 y 2, siendo la diarrea la más común, con una mediana de duración de 8 días (IQR 3-24). 29 (36%) pacientes presentaron diferentes tipos de rash cutáneo, la mayoría de los cuales fueron de grado 2 o inferior. Finalmente, se observaron reacciones infusionales (todas de grado 1) en cinco (6%) pacientes, todas ellas durante la primera infusión sin requerir su interrupción. Se notificaron EAs graves en 43 pacientes (53,1%), siendo los más frecuentes la neumonía (7 pacientes [8,6%]), neutropenia febril (5 pacientes [6,2%]), embolia pulmonar (3 pacientes [3,7%]), bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca congestiva (2 pacientes [2,5%]).

De los 81 pacientes incluidos en el estudio L-MIND, 40 continuaron con la fase de mantenimiento con tafasitamab en monoterapia. La mediana de la duración de la exposición al tratamiento del estudio (tafasitamab + lenalidomida) fue de 9,2 meses (rango: 0,23, 32,1 meses).

Treinta pacientes completaron los 12 meses previstos de terapia con lenalidomida, mientras que 13 pacientes recibieron de 12-24 ciclos de tafasitamab y 21 pacientes recibieron > 24 ciclos de tafasitamab. La frecuencia de eventos adversos disminuyó significativamente durante la fase de monoterapia con tafasitamab en comparación con la de la fase de terapia combinada. Similar a lo observado con tafasitamab como agente único en otros estudios, los eventos adversos más comunes durante la fase de monoterapia fueron neutropenia, tos, diarrea, anemia, nasofaringitis y pirexia, siendo la mayoría de grado 1 o 2. Con la excepción de un paciente con recidiva de un linfoma de la zona marginal diagnosticado previamente que se documentó como un evento adverso, ningún paciente interrumpió el estudio debido a eventos adversos durante la fase de monoterapia de mantenimiento con tafasitamab.

En general, 64 (79,0%) pacientes requirieron una interrupción temporal de tafasitamab, de los cuales el 73,4% de los casos se debieron a EAs. 28 (34,6%) pacientes requirieron interrupciones de lenalidomida, principalmente por EAs (89,3%), y 37 pacientes (45,7%) requirieron reducción de la dosis de lenalidomida. El EA más frecuente que condujo a la interrupción del tratamiento con tafasitamab (\pm lenalidomida) y lenalidomida (\pm tafasitamab) fue la neutropenia (28 [34,6%] pacientes y 24 [29,6%] pacientes, respectivamente). Durante la fase de mantenimiento con tafasitamab, 21 (52,5%) pacientes tuvieron una interrupción de tafasitamab debido EAs, siendo los más frecuentes la neutropenia (9 pacientes) y las infecciones del tracto respiratorio (6 pacientes).

En la actualización de Octubre de 2020, 42 pacientes (51,9%) habían fallecido. Hubo ocho muertes (9,9%) durante el tratamiento (5 relacionadas con progresión de la enfermedad, 1 ictus, 1 muerte súbita y 1 insuficiencia respiratoria) y 34 muertes (42,0%) tras el tratamiento (26 relacionadas con progresión de la enfermedad, 1 hemorragia cerebral, 1 edema pulmonar debido a insuficiencia cardíaca, 1 neumonía, 1 insuficiencia medular, 1 leucoencefalopatía multifocal progresiva, 1 insuficiencia cardíaca congestiva y 1 leucemia mieloide aguda considerada por el investigador como secundaria a la quimioterapia anterior y 1 causa desconocida). Con una mediana de seguimiento para la SG de 42,7 meses, en comparación con 19,6 meses en el

análisis primario, los EAs relacionados con el tratamiento fueron consistentes en incidencia y gravedad con los del análisis primario, siendo los más frecuentes (todos los grados) la neutropenia (51%) y la anemia (37%).

	All grades ($\geq 10\%$) n (%)	Grade ≥ 3 (>1 patient) n (%)
Hematologic events		
Neutropenia	41 (50.6)	40 (49.4)
Anemia	30 (37.0)	6 (7.4)
Thrombocytopenia	25 (30.9)	14 (17.3)
Leukopenia	12 (14.8)	9 (11.1)
Febrile neutropenia	10 (12.3)	10 (12.3)
Lymphopenia	6 (7.4)	3 (3.7)
Non-hematologic events		
Diarrhea	29 (35.8)	1 (1.2)
Asthenia	20 (24.7)	2 (2.5)
Cough	22 (27.2)	1 (1.2)
Peripheral edema	19 (23.5)	0
Pyrexia	19 (23.5)	1 (1.2)
Decreased appetite	18 (22.2)	0
Back pain	16 (19.8)	2 (2.5)
Hypokalemia	15 (18.5)	5 (6.2)
Fatigue	14 (17.3)	2 (2.5)
Constipation	14 (17.3)	0
Muscle spasms	12 (14.8)	0
Nausea	12 (14.8)	0
Bronchitis	13 (16.0)	1 (1.2)
Vomiting	12 (14.8)	0
All infective pneumonia*	10 (12.3)	8 (9.9)
All urinary tract infection*	10 (12.3)	2 (2.5)
Dyspnea	10 (12.3)	1 (1.2)
C-reactive protein increased	9 (11.1)	0
Respiratory tract infection	9 (11.1)	0
Upper respiratory tract infection	8 (9.9)	2 (2.5)
Hypertension	7 (8.6)	3 (3.7)

*Defined by customized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) query.

Figura 4. Eventos adversos del estudio L-MIND, todos los grados y grado 3 o superior.



Estudios complementarios

El ensayo RE-MIND (MOR208C206) fue un estudio retrospectivo de lenalidomida en monoterapia en pacientes adultos con LBDCG en R/R con variables de eficacia y criterios de elegibilidad similares al estudio L-MIND ⁽⁴⁹⁾. Los pacientes del ensayo MOR208C206 se emparejaron con los del ensayo MOR208C203 según la edad, el estadio clínico, la refractariedad a la última terapia, el número de terapias previas, TAPH previo, valores de LDH elevada y la presencia de neutropenia o anemia. El objetivo del estudio RE-MIND fue estimar el efecto de la combinación de tafasitamab con lenalidomida en pacientes con LBDCG R/R, en comparación con lenalidomida como agente único. Se recopilaron datos de 490 pacientes que estaban en monoterapia con lenalidomida, incluyendo 140 pacientes que se adecuaban a la cohorte del estudio L-MIND. Finalmente, el análisis primario incluyó 76 pacientes de cada cohorte que recibieron una dosis inicial de lenalidomida de 25 mg / día. Las covariables basales de las cohortes fueron comparables. La TRG fue significativamente mayor para la terapia en combinación en comparación con lenalidomida en monoterapia, TRG del 67,1% (IC 95%, 55,4-77,5) vs 34,2% (23,7–46,0), respectivamente. Además, se lograron tasas de RC más altas con la terapia combinada en comparación con lenalidomida en monoterapia [39,5% (28,4-51,4) frente a 13,2% (6,5-22,9)]. Finalmente, los criterios de valoración de supervivencia favorecieron también la terapia combinada.

CONCLUSIONES

A pesar de que la evidencia principal que respalda la eficacia de la combinación de tafasitamab con lenalidomida proviene de un estudio pivotal de fase II de un sólo brazo en 81 pacientes, el estudio L-MIND obtuvo resultados alentadores con una TRG alta con una duración de la respuesta, SLP y SG prolongadas en el contexto de pacientes con LBDCG en R/R no elegibles para TAPH. Además, los resultados de eficacia obtenidos en el estudio L-MIND, suponen una mejora con respecto a los resultados obtenidos tanto con tafasitamab y lenalidomida como agentes únicos y sugieren un efecto sinérgico de la combinación. Los datos del estudio L-MIND con una TRG del 57,5% y una tasa de RC del 40%, con una mediana de duración de la respuesta fue de 43,9 meses, se consideran clínicamente relevantes teniendo en cuenta la población de pacientes con LBDCG en R/R no candidatos a TAPH. El perfil de seguridad de tafasitamab en combinación con lenalidomida se considera manejable en este contexto clínico, siendo los EAa de tafasitamab en su mayoría reversibles y clínicamente manejables.

Actualmente, en los pacientes con LBDCG en R/R que no son elegibles para un rescate con esquemas de quimioterapia a dosis altas y TAPH, no existe un tratamiento estándar y siguen presentando una evolución clínica desfavorable en una gran mayoría de los casos con medianas de SG en torno a 6 a 11 meses ^(17, 23-25). Estos pacientes constituyen actualmente una población para la que necesitamos sin duda de nuevas opciones terapéuticas. Para estos pacientes, el objetivo de la terapia de segunda línea es inducir una remisión el mayor tiempo posible y prolongar la supervivencia de los pacientes. En estos pacientes, más allá de su inclusión en estudios clínicos, los esquemas disponibles se basaban en regímenes de rescate basados en platino y / o gemcitabina o bendamustina ⁽¹⁾. Recientemente, polatuzumab en combinación con bendamustina y rituximab (como tratamiento de segunda línea o posteriores), y la terapia CAR-T (tras 2 líneas previas de tratamiento) han recibido indicación para los pacientes con LBDCG, aumentando las opciones terapéuticas de rescate de estos pacientes. Tafasitamab en combinación con lenalidomida ha demostrado obtener una tasa de remisiones globales y



completas prometedoras, con una mediana de duración de la respuesta de 43,9 meses, en este grupo de pacientes en R/R con una evolución desfavorable, con un mecanismo de acción diferente a las opciones terapéuticas disponibles hasta el momento. Por lo tanto, la combinación de lenalidomida junto con tafasitamab puede considerarse un avance relevante en la población diana propuesta para la que hay escasas opciones de tratamiento disponibles.

POSICIONAMIENTO DE LA SEHH

Sobre la base de la revisión de los datos de seguridad y eficacia, se considera que la relación beneficio-riesgo de tafasitamab junto con lenalidomida seguida de tafasitamab en monoterapia se considera favorable en:

- Pacientes con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en recaída o refractariedad tras al menos una primera línea de tratamiento que no sean elegibles para un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

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:v116-25.
2. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021;384(9):842-58.
3. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 2015;112(9):1575-84.
4. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000;403(6769):503-11.
5. Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2008;359(22):2313-23.
6. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1396-407.
7. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* 2018;24(5):679-90.
8. Lacy SE, Barrans SL, Beer PA, Painter D, Smith AG, Roman E, et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. *Blood.* 2020;135(20):1759-71.
9. Rosenwald A, Bens S, Advani R, Barrans S, Copie-Bergman C, Elsensohn MH, et al. Prognostic Significance of. *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3359-68.
10. Scott DW, King RL, Staiger AM, Ben-Neriah S, Jiang A, Horn H, et al. High-grade B-cell lymphoma with. *Blood.* 2018;131(18):2060-4.
11. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-90.
12. Project IN-HsLPP. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-94.
13. Guirguis HR, Cheung MC, Piliotis E, Spaner D, Berinstein NL, Imrie K, et al. Survival of patients with transformed lymphoma in the rituximab era. *Ann Hematol.* 2014;93(6):1007-14.
14. Lossos IS, Gascoyne RD. Transformation of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2011;24(2):147-63.
15. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235-42.
16. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1066-73.
17. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;130(16):1800-8.
18. 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(23):1540-5.
19. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184-90.
20. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3490-6.

21. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardesna KM, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):544-51.
22. Vardhana SA, Sauter CS, Matasar MJ, Zelenetz AD, Galasso N, Woo KM, et al. Outcomes of primary refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with salvage chemotherapy and intention to transplant in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2017;176(4):591-9.
23. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas RO, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013;98(11):1726-31.
24. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim SJ, Ando K, Takahashi N, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(17):2103-9.
25. Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, Rosen PJ, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2014;93(3):403-9.
26. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-44.
27. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56.
28. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31-42.
29. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839-52.
30. Palanca-Wessels MC, Czuczman M, Salles G, Assouline S, Sehn LH, Flinn I, et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):704-15.
31. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(2):155-65.
32. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardesna 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(6):790-800.
33. 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(7):e511-e22.
34. 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;JCO2003175.
35. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, Johnson P, Linton KM, Chamuleau MED, et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *Lancet*. 2021;398(10306):1157-69.
36. 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(7):1622-7.
37. 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(30):4952-7.

38. Czuczman MS, Trněný M, Davies A, Rule S, Linton KM, Wagner-Johnston N, et al. A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenalidomide Versus Investigator's Choice in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2017;23(15):4127-37.
39. Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL, Pileri SA, Malik F, Macon WR, et al. Higher response to lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in nongermlinal center B-cell-like than in germinal center B-cell-like phenotype. *Cancer.* 2011;117(22):5058-66.
40. Olejniczak SH, Stewart CC, Donohue K, Czuczman MS. A quantitative exploration of surface antigen expression in common B-cell malignancies using flow cytometry. *Immunol Invest.* 2006;35(1):93-114.
41. Horton HM, Bennett MJ, Pong E, Peipp M, Karki S, Chu SY, et al. Potent in vitro and in vivo activity of an Fc-engineered anti-CD19 monoclonal antibody against lymphoma and leukemia. *Cancer Res.* 2008;68(19):8049-57.
42. Awan FT, Lapalombella R, Trotta R, Butchar JP, Yu B, Benson DM, et al. CD19 targeting of chronic lymphocytic leukemia with a novel Fc-domain-engineered monoclonal antibody. *Blood.* 2010;115(6):1204-13.
43. Gribben JG, Fowler N, Morschhauser F. Mechanisms of Action of Lenalidomide in B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(25):2803-11.
44. Woyach JA, Awan F, Flinn IW, Berdeja JG, Wiley E, Mansoor S, et al. A phase 1 trial of the Fc-engineered CD19 antibody XmAb5574 (MOR00208) demonstrates safety and preliminary efficacy in relapsed CLL. *Blood.* 2014;124(24):3553-60.
45. Klisovic RB, Leung WH, Brugger W, Dirnberger-Hertweck M, Winderlich M, Ambarkhane SV, et al. A phase 2a, single-arm, open-label study of tafasitamab, a humanized, Fc-modified, anti-CD19 antibody, in patients with relapsed/refractory B-precursor cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2021;127(22):4190-7.
46. Jurczak W, Zinzani PL, Gaidano G, Goy A, Provencio M, Nagy Z, et al. Phase IIa study of the CD19 antibody MOR208 in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1266-72.
47. Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):978-88.
48. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, De Vos S, et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2021;106(9):2417-26.
49. Zinzani PL, Rodgers T, Marino D, Frezzato M, Barbui AM, Castellino C, et al. RE-MIND: Comparing Tafasitamab + Lenalidomide (L-MIND) with a Real-world Lenalidomide Monotherapy Cohort in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2021;27(22):6124-34.