Informe de Posición de la SEHH

Glofitamab (COLUMVI®) en el tratamiento del linfoma difuso de células grandes B en recaída o progresión tras, al menos, dos líneas de tratamiento sistémico previo

INTRODUCCIÓN

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el tipo más frecuente de linfoma y representa algo más de la tercera parte de todos ellos en la mayoría de las series. Aunque considerado, muchas veces, sobre todo a efectos terapéuticos, como una sola categoría, en realidad es una entidad heterogénea que incluye diferentes formas de linfomas descritas en las clasificaciones ICC y WHO (1-3), que comparten un cierto origen común y un comportamiento clínico característicamente agresivo. No se conoce el origen de la mayoría de los casos, aunque en algunos se ha asociado a inmunodeficiencias, ya sean hereditarias o adquiridas; en otras ocasiones resultan de la transformación histológica de linfomas de bajo grado.

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES: BIOLOGÍA, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Biología, clínica y pronóstico

Además de las diferentes variantes morfológicas e inmunofenotípicas, ninguna de las cuales ha resultado de verdadera relevancia clínica, se describieron dos grandes grupos según la célula de origen del linfoma, en base al perfil de expresión génica: el LDCGB cuyo perfil es similar al de las células B del centro germinal (LDCGB centrogerminal) y el de los que tienen un patrón de expresión similar al de las células B de la sangre periférica activadas (LDCGB de células activadas, origen «poscentrogerminal» o ABC) (4-5). Por otro lado, la detección de un reordenamiento de *MYC* asociado a un reordenamiento de *BCL2* define una nueva entidad dentro de los linfomas agresivos denominada linfoma de alto grado con reordenamiento de *MYC* y *BCL2* (doble hit) que constituiría un grupo biológicamente distinto y de particular agresividad (6). Más recientemente, se ha incorporado información de mutaciones y alteraciones del número de copias, lo que ha permitido unas clasificaciones moleculares (7,8) cuya aplicabilidad hoy en día, fuera de ensayos clínicos, es virtualmente nula.

El diagnóstico del LDCGB, como el de cualquier linfoma, debe ser siempre histológico, preferiblemente, a partir de una biopsia ganglionar. El estudio de extensión debe incluir los estudios analíticos y PET/TC, mientras que la biopsia de médula ósea (MO) no se considera una exploración imprescindible si se dispone del PET (9).

La evolución natural del LDCGB en ausencia de tratamiento es hacia la progresión y muerte por el linfoma. Con los tratamientos habituales de inmunoquimioterapia, un 70%-80% de los pacientes alcanza una respuesta completa (RC), y otro 15%, una respuesta parcial (RP). Alrededor de la tercera parte de los pacientes en RC presenta más adelante una recaída de la enfermedad, en la mayoría de los casos durante los dos primeros años tras la respuesta. Así pues, alrededor de las dos terceras partes de los pacientes se curan con las estrategias actuales (1). Se conocen numerosos factores pronósticos en el LDCGB que pueden hacer referencia a: a) características del paciente; b) datos del linfoma; c) la masa y extensión del tumor, y d) el tratamiento. El índice pronóstico clásico, y aún, el más utilizado, es el Índice Pronóstico Internacional (IPI) (10) que incluye las siguientes variables: edad (≤ a 60 años frente a > de 60 años), estado general del paciente (ambulatorio frente a no ambulatorio), estadio de Ann Arbor (I y II frente a III y IV), número de territorios extraganglionares afectos (< de 2 frente a 2 o más) y la cifra sérica de LDH (normal frente a elevada). En función del número de parámetros desfavorables, los enfermos se clasifican en distintos grupos de riesgo, con probabilidades de alcanzar una RC y supervivencia claramente diferentes. Ha habido intentos de mejorar el IPI, incluso añadiendo algunas variables biológicas, pero ninguno de ellos ha sustituido de manera general al IPI.

Tratamiento del LDCGB: primera línea

El tratamiento del LDCGB se basa, desde hace más de 20 años, en la inmunoquimioterapia, esto es, la combinación de un anticuerpo monoclonal anti CD20, el rituximab, con la poliquimioterapia convencional CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona), lo que constituye el régimen R-CHOP (11,12). Con este, se alcanzan tasas globales de RC del 65%-75%, aunque, al menos una tercera parte de los pacientes recae posteriormente. El pronóstico de los enfermos que no alcanzan la RC o que recaen tras ella, en particular los que lo hacen precozmente, es particularmente desfavorable (13-14).

El objetivo de la investigación en los últimos años ha sido mejorar la tasa de RC y evitar la recidiva. Las estrategias encaminadas a ello han sido: disminuir el intervalo entre ciclos (régimen R-CHOP-14) (15-16), aumentar las dosis y la cadencia de los fármacos (régimen DA-R-EPOCH) (17), hacer una intensificación con un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), hacer mantenimiento tras R-CHOP o utilizar terapias diana más específicas como bortezomib (18), ibrutinib (19) o lenalidomida (20) en combinación con R-CHOP. Aunque ha habido algunos indicios de mejoría en la evolución de los enfermos, ninguna de estas estrategias ha mostrado resultados convincentes que hayan cambiado la inmunoquimioterapia convencional R-CHOP. Más recientemente, la adición a este último del anticuerpo conjugado polatuzumab vedotín ha demostrado, en un ensayo prospectivo aleatorizado, una disminución del riesgo de recaída de los pacientes, sin mejorar, al menos por el momento, la supervivencia global [SG] de los mismos (21). Para muchos autores, la nueva combinación polatuzumab-R-CHP (sin vincristina para evitar neurotoxicidad) es el nuevo tratamiento estándar, al menos, para los enfermos de mayor riesgo. Esta combinación, aprobada por la EMA, no tiene por el momento precio de reembolso para la sanidad pública española.

Tratamiento del paciente refractario o en recaída (R/R)

Como se ha indicado, alrededor de un 15% de los enfermos con LDCGB no alcanza una RC con los regímenes de primera línea y otro 15-20% presenta recaída de la enfermedad, sobre todo, durante los primeros años tras alcanzar la respuesta. Ya se ha mencionado asimismo el mal pronóstico de todos estos pacientes. Durante los últimos 30 años el tratamiento de éstos se ha venido basado en diferentes poliquimioterapias de rescate (DHAP, ESHAP, etc.), combinadas con rituximab. En los pacientes jóvenes (hasta 65-70 años), con estado general aceptable, y que alcanzan una RC con la terapia de rescate, se demostró hace décadas que una intensificación con un TAPH prolongaba la supervivencia libre de evento (SLE) y la SG (22), aunque globalmente sólo un cuarto de ellos es rescatado de manera efectiva (23-24). Los pacientes que no alcanzan la RC y en general los no candidatos a TAPH tienen un pronóstico ominoso. Para la tercera línea de terapia es todavía más difícil alcanzar una RC que resulte duradera y la mayor parte fallecen por progresión de la enfermedad al poco tiempo. Datos de centros únicos y el estudio SCHOLAR-1 confirmaron plenamente estas evidencias clínicas (13-14).

En los últimos años, ha habido avances considerables en la terapia de estos pacientes, algunos de los cuales se han incorporado al arsenal terapéutico en la práctica clínica en los pacientes con LDCGB R/R, en 2ª línea y posteriores. Describiremos brevemente los más importantes para poner en contexto la terapia con glofitamab que es el objeto del presente posicionamiento terapéutico.

Sin duda, el mayor avance con aplicabilidad clínica ha sido la terapia celular representada por la terapia CAR-T anti-CD19, esto es la modificación genética mediante virus de los linfocitos T del paciente con incorporación de moléculas de superficie anti-CD19 que re-direccionan a estos linfocitos T contra las células tumorales del LDCGB, característicamente CD19+ (25). Existen tres productos terapéuticos reconocidos y con indicación formal por parte de EMA y FDA para su uso en pacientes con LDCGB R/R tras, al menos, dos líneas previas de tratamiento que incluyan antraciclínicos y un anti-CD20 como rituximab: axicel, tisacel y lisocel (26-28). Alrededor del 50% de estos enfermos alcanza una RC que es de larga duración en algo más de la tercera parte. Axicel y tisacel tienen precio de reembolso para la sanidad pública española y su eficacia se ha demostrado en estudios de vida real en nuestro país (29). Más recientemente, axicel y lisocel han mostrado ser más eficaces (mayor SLE y SG) que la terapia convencional (quimioterapia más TAPH) como tratamiento de segunda línea para enfermos candidatos a trasplante y refractarios al R-CHOP o recaídos durante el primer año tras el diagnóstico (30-31). De este modo, ambos consiguieron la opinión positiva de la EMA en esta indicación, aunque por el momento no tienen precio de reembolso en España. Hay que resaltar que, pese a la evidente mejoría terapéutica con la terapia CART, más de la mitad de los pacientes no responden o progresan rápidamente tras la misma, de manera que sigue habiendo hay una importante necesidad terapéutica no cubierta en estos enfermos.

Otras combinaciones se han ensayado en pacientes con LDCGB R/R en segunda línea o posteriores, en general, en pacientes no candidatos a TAPH. Brevemente, la combinación de polatuzumab con rituximab y bendamustina (32), la de tafasitamab (anticuerpo anti-CD19) con lenalidomida (33) o loncastuximab (anticuerpo conjugado anti-CD19) (34) como monoterapia han obtenido la opinión positiva de la EMA, aunque,

por el momento, sólo las dos primeras combinaciones tienen precio de reembolso para la sanidad pública española. Todos ellos son fármacos que compiten por el nicho terapéutico con glofitamab. Por último, cabe reseñar algunos anticuerpos monoclonales biespecíficos, en general anti-CD20+CD3, con notables tasas de RC en pacientes con LDCBG R/R. Mosunetuzumab tiene opinión positiva de la EMA para el tratamiento del linfoma folicular en tercera línea o posterior (35), aunque los resultados en pacientes con LDCGB R/R son asimismo notables (36). Epcoritamab es un anticuerpo biespecífico anti-CD20+CD3, con tasas elevadas de respuesta (tasa respuesta global 62% y de RC 39%) que se mantienen en el tiempo (mediana de duración de la RC: 16 meses). Se administra por vía subcutánea de manera indefinida hasta progresión o toxicidad no tolerable (37). Recientemente, ha conseguido opinión positiva de la EMA en LDCGB refractario o recaído tras, al menos, dos terapias sistémicas previas, esto es, exactamente en las mismas condiciones que glofitamab. No corresponde a este informe la comparación directa entre los dos fármacos, pero en la discusión se comentan algunos aspectos al respecto. Finalmente, hay que hacer notar que, con la excepción de la combinación polatuzumab, rituximab y bendamustina de la que tenemos datos de un estudio en fase 2 aleatorizado en comparación con rituximab y bendamustina, no existen estudios aleatorizados con ninguno de los fármacos con reciente opinión positiva de la EMA para pacientes con LDCGB R/R. Así pues, la comparación directa entre ellos siempre será difícil, ya que los resultados dependen en gran medida de la selección de los enfermos.

GLOFITAMAB

Glofitamab (Columvi®) es un anticuerpo biespecífico de inmunoglobulina G1 (IgG1) de longitud completa y totalmente humanizado (38). Glofitamab se une al CD20 expresado en las células B (que son la diana terapéutica) y a la cadena CD3 épsilon (CD3ε) presente en las células T efectoras. Al unirse simultáneamente a células tumorales que expresan CD20 y al CD3ε del complejo del receptor de células T (TCR) en las células T, glofitamab media en la formación de sinapsis con la subsiguiente activación y proliferación de la célula T, con secreción de citocinas y de proteínas citolíticas que resulta en la lisis de las células B que expresan CD20. Ello constituye el mecanismo de acción de glofitamab que se ilustra en la figura 1 (38). Vale la pena señalar que el modo de unión bivalente “2:1” característico de glofitamab supone una capacidad de unión y eficacia unas 40 veces superior a otros anticuerpos de unión monovalente “1:1”. Por otro lado, como se señala en el siguiente párrafo y posteriormente en la información clínica, el mecanismo de acción tiene incidencia fundamental en las toxicidades asociadas a glofitamab, como a otros anticuerpos biespecíficos, y cuyos ejemplos más evidentes son el síndrome de liberación de citocinas (SLC) y la neurotoxicidad.

Dado que en la pauta de administración convencional de Glofitamab se incluye una dosis previa, 7 días antes, de obinutuzumab, vale la pena una breve reseña sobre este otro fármaco. El tratamiento con glofitamab se asocia con problemas de seguridad relevantes cuando se administra solo, debido a la liberación significativa de citocinas. Ésta está relacionada con la carga de células B circulantes y de los tejidos; cuanto mayor es la carga tumoral, mayor es la participación, activación y liberación de citocinas de las células T en la sangre periférica. Para aliviar el grado de liberación de citocinas y los problemas de seguridad asociados, se realizaron estudios para investigar el efecto de obinutuzumab administrado antes del tratamiento con glofitamab. Obinutuzumab es un

anticuerpo monoclonal anti-CD20 aprobado por la EMA para el tratamiento de la leucemia linfática crónica y del linfoma folicular. Glofitamab y obinutuzumab, se unen al mismo epítopo de CD20; las altas concentraciones de obinutuzumab circulante compiten con glofitamab.

Los estudios preclínicos realizados con glofitamab han demostraron que es una molécula potente con actividad para eliminar completamente las células B de la sangre periférica y de los órganos linfoides secundarios, e inducir la regresión de la masa tumoral de linfoma agresivos. El programa farmacológico completo tanto *in vitro* como *in vivo*, analizado con diferentes modelos nosológicos se ha considerado suficiente como prueba de concepto para iniciar el uso clínico del fármaco. Los detalles se pueden consultar en el reporte oficial de la EMA (38).

La información clínica con los aspectos de farmacocinética, farmacodinamia y los resultados de inmunogenicidad derivan del estudio NP30179, un ensayo en fase I/II, multicéntrico, abierto, de escalado de dosis, con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de glofitamab administrado por vía IV como agente único y tras una dosis fija de obinutuzumab (39-40). Ello se hizo en diferentes cohortes, en pacientes con linfoma B R/R, en enfermos con LDCGB R/R y en pacientes con linfoma folicular R/R. El estudio se compuso de tres partes:

- Parte I, estudio de escalada de dosis en una cohorte de pacientes con linfoma no Hodgkin de origen B R/R; con glofitamab a dosis fija (0,005 a 0,045 mg).
- Parte II, estudio de escalada de dosis con cohortes múltiples de pacientes, con dosis fijas de entre 0,015 a 25 mg, hasta 30 mg, en enfermos con linfoma no Hodgkin B (varias histologías).
- Parte III, estudio de expansión de dosis en pacientes con linfoma de células grandes R/R o en linfoma folicular R/R.

Para los estudios farmacocinéticos para identificar la dosis más apropiada para la parte III se utilizó la ocupación del receptor de glofitamab. Posteriormente, se analizó la relación entre la respuesta clínica (respuesta global o RC) y la farmacocinética estimada en área bajo la curva de ocupación de Glofitamab durante el primero o segundo ciclo mediante una regresión logística. De manera global, las dosis en las diferentes cohortes de escalado de dosis fueron desde los 5 μg hasta los 30 mg. El modelo farmacocinético fue bicompartimental con aclaramiento paralelo lineal y tiempo-dependiente. No se observaron variaciones mayores según el sexo ni la edad. Se usaron los análisis de exposición/respuesta según las cohortes del estudio NP30179 para hallar la dosis más eficaz y al mismo tiempo la más segura en un estudio de escalado de dosis (*step up*). Aunque en un primer momento se propuso el escalado 10/16 mg, la presentación de algún efecto adverso grave motivó que la progresión 2,5/10/30 mg fuera la elegida para los estudios de expansión. Así pues, las dosis registradas de tratamiento con glofitamab son las siguientes: 2.5 mg ciclo 1, día 8, 10 mg ciclo 1, día 15 y 30 mg día 1 de los ciclos 2 al 12, con obinutuzumab 1.000 mg pre-tratamiento el día 1 del ciclo 1 (40).

GLOFITAMAB en LDCGB R/R: ENSAYO CLÍNICO NP30179 (ClinicalTrials.gov no. NCT03075696)

A continuación, describiremos con cierto detalle el ensayo clínico NP30179, en particular la fase de expansión, sobre la que se fundamenta en gran medida la autorización de uso del fármaco por parte de la EMA (38-40). Se trata de un ensayo clínico prospectivo no aleatorizado, abierto, en fase 2, para evaluar la seguridad, la eficacia terapéutica y tolerabilidad y farmacocinética de dosis escaladas de glofitamab como agente único y en combinación con obinutuzumab, administrado a una dosis fija pretratamiento en pacientes con linfoma B R/R.

Como se ha explicado anteriormente en las fases I y II del estudio se incluyeron pacientes con diferentes linfomas B, no exclusivamente linfomas de células grandes. Posteriormente, la fase III de expansión el estudio se centró en LDCGB y en linfoma folicular. A continuación, en las siguientes páginas nos vamos a referir exclusivamente a los datos de los pacientes de la cohorte de linfomas de células grandes R/R que ha sido el objeto de una publicación reciente (40).

Criterios de inclusión y exclusión

El estudio incluyó pacientes de 18 años o más, afectos de uno de los siguientes linfomas confirmados histológicamente e integrados en la cohorte de linfomas de células grandes: 1) LDCGB no especificado, 2) linfoma folicular transformado, 3) linfoma B de alto grado o 4) linfoma de células grandes primario de mediastino. Los enfermos debían tener un estado general ambulatorio (0 o 1 en la escala ECOG) y tenían que haber sido refractarios o haber recaído tras, al menos, dos líneas previas de tratamiento que debían incluir, por lo menos, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 y un régimen con antraciclínicos. Como criterios de exclusión más relevantes, además de los habituales, podemos destacar: 1) afección del sistema nervioso central (SNC), 2) un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos previo y 3) historia de enfermedad autoinmune.

Los criterios de inclusión y exclusión detallados se pueden consultar en la información suplementaria del artículo (40).

Tratamiento del estudio

Tal y como se ha indicado previamente, se administró un pre-tratamiento con Obinutuzumab (1.000 mg IV) 7 días antes de la primera dosis de glofitamab. Por otro lado, glofitamab se administró por vía IV a dosis crecientes: día 8: 2,5 mg; día 15: 10 mg en el ciclo 1; posteriormente 30 mg el día 1 del ciclo 2 hasta el ciclo 12, con un intervalo entre ciclos de 3 semanas. Los pacientes recibieron hasta 12 ciclos de tratamiento o hasta la progresión de la enfermedad o aparición de un grado de toxicidad inaceptable.

Los pacientes requirieron hospitalización para recibir la primera dosis de glofitamab mientras que los restantes ciclos se hicieron ambulatorios, excepto en los casos que habían presentado SLC de grado 2 o mayor tras la primera dosis. Tozilizumab se incluyó en el manejo de los riesgos de seguridad en caso de SLC, al igual que el uso de glucocorticoides profilácticos. Los detalles de las premedicaciones, el uso de

glucocorticoides y el manejo de las toxicidades, en particular el SLC, se pueden consultar en el material suplementario de la publicación original (40).

Objetivos del estudio

El objetivo primario del ensayo fue la tasa de RC analizada por un Comité de Revisión Independiente. Así, se reportó el porcentaje de pacientes cuya mejor respuesta fuera eventualmente una RC. Aquellos enfermos en los que no fue posible valorar la respuesta se consideraron como no respuesta.

Los objetivos secundarios de eficacia terapéutica fueron tasa de RC según el investigador local, respuesta objetiva (RC o respuesta parcial), duración de RC, tiempo a la primera RC, tiempo a la primera respuesta objetiva, SLP y SG.

El análisis incluyó a todos los pacientes con LDCGB con intención de tratamiento en la fase II, así como todos los LDCGB de la parte de escalado de dosis. El estudio tenía una cohorte principal (*main analysis cohort*) que requería una muestra suficiente para corroborar la hipótesis del estudio, esto es, un mínimo de 100 casos para detectar un incremento en la tasa de RC desde un 20% a un 35% con un poder estadístico del 92%. Por otro lado, hubo una cohorte de apoyo para aportar evidencia adicional sobre la durabilidad de la RC tras glofitamab. Estos últimos pacientes recibieron glofitamab antes de decidir la dosis definitiva, de manera que, aunque todos ellos habían recibido dosis superiores a 10 mg, globalmente tales dosis eran algo inferiores a la cohorte principal de análisis; además, también la duración del tratamiento (de 8 a 12 ciclos) era algo diferente.

Características de los pacientes y cumplimiento del tratamiento

Entre enero de 2020 y septiembre de 2021 se incluyeron 155 pacientes, de los cuales todos, excepto uno, recibieron glofitamab. Estos 155 pacientes incluían 108 casos de la cohorte principal, 40 de una cohorte con dexametasona obligatoria y 7 de la fase de escalada de dosis. En el momento del análisis, 34 pacientes (22%) habían completado el tratamiento previsto, 12 (8%) estaban recibiendo todavía tratamiento, mientras que 108 (70%) ya lo habían discontinuado, en su gran mayoría por progresión de la enfermedad.

La mediana de edad de los pacientes era de 66 años (extremos 21-90) y la distribución histológica: LDCGB no especificado, 71%; linfoma folicular transformado, 18%; linfoma B de alto grado, 7% y linfoma primario de mediastino, 4%. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 líneas previas de tratamiento por el linfoma (extremos: 2-7) y un 33% había recibido terapia CAR-T entre estas terapias previas (el 89% de éstos habían sido refractarios al CAR-T). Los enfermos eran primariamente refractarios y refractarios al tratamiento previo en el 58% y 86% de los casos, respectivamente.

La mediana de duración del tratamiento con glofitamab fue de 79 días (extremos: 1 – 326 días), con una mediana de ciclos administrados de 5 (extremos: 1-13). La intensidad de dosis fue superior al 90% en todos los pacientes.

Eficacia terapéutica

Tras una mediana de seguimiento de 12,6 meses (extremos: 0,1-22,1) en los 155 pacientes, y según el Comité de Revisión Independiente, 61 (39% de los mismos) alcanzaron en algún momento una RC (intervalo de confianza [IC] del 95%: 32-48%), con un tiempo mediano en alcanzar la RC de 42 días (IC95%: 42-44 días). La tasa de respuesta objetiva (o respuesta global) fue del 52% (IC95%: 43-60%). Los datos fueron muy similares en la valoración por los investigadores locales. En la tabla 1 se detallan los principales parámetros de eficacia terapéutica analizada por el Comité de Revisión Independiente y por el investigador local.

En los 108 pacientes de la cohorte principal de análisis, con un seguimiento mediano de 9 meses, la tasa de RC resultó del 35% (IC95%: 26-45%), siendo significativamente superior al control histórico. Por otro lado, en los análisis de subgrupos pre-especificados, la tasa de RC fue similar en los pacientes que habían recibido previamente terapia CAR-T, así como en los diferentes grupos de edad (mayores y menores de 65 años). La tasa de RC fue similar para los diferentes grupos histológicos, excepto para los pacientes con linfoma B de alto grado, de los que únicamente 2 de 11 alcanzaron una respuesta parcial.

En el momento del análisis de los datos, el 66% de los pacientes en respuesta objetiva y el 80% de aquellos en RC mantenían la respuesta. La mediana de duración de la RC no se había alcanzado, de manera que a los 12 meses de la RC el 78% (IC95%: 64-91%) de los pacientes mantenían esta situación. En la figura 2 se muestra la curva de duración de la RC de la serie.

En la población con intención de tratamiento la SLP a los 12 meses era del 37% (IC95%: 28-46%) (figura 3). La SG a los 12 meses era del 50% (IC95%: 41-58%); en estas cifras se incluyen 5 pacientes que fallecieron por COVID19 durante la pandemia. El 87% de los pacientes que habían alcanzado una RC y el 74% de aquellos con respuesta objetiva estaban vivos en el momento del análisis.

Por último, en la cohorte de apoyo para valorar la duración de la respuesta el 35% de los pacientes (35 de 101) había alcanzado una RC, con una mediana de duración de 34,2 meses (IC95%: 17,9 - no alcanzada).

Perfil de seguridad del fármaco: toxicidad

El detalle de los efectos indeseables del ensayo (de la cohorte de 154 pacientes que recibieron el fármaco y constituían la cohorte de seguridad) se muestra en la tabla 2.

En 14 pacientes (9%) los efectos adversos motivaron la discontinuación de la terapia. En 5 casos (3%) fue un efecto directamente relacionado con glofitamab: hemorragia gastrointestinal, mielitis, SLC y dos casos de neutropenia. Efectos indeseables de grado $\geq$3 se observaron en el 62% de los pacientes y de grado 5 (muerte, excluyendo por progresión de la enfermedad) ocurrió en 8: 5 por COVID-19, 2 por sepsis y 1 por delirium).

La toxicidad hematológica más frecuente fue la neutropenia (de grado 3-4 en el 27% de los pacientes), pero sólo raramente motivó la discontinuación del tratamiento.

El efecto adverso más frecuente fue el SLC, observado en 97 de 154 pacientes (63%), con la siguiente distribución: grado 1, 47%; grado 2, 12%; grado 3, 3% y grado 4, 1%. El SLC se asoció a las tres primeras dosis de glofitamab con una mediana de tiempo desde el día 8 del ciclo 1: 13,5 horas (extremos: 6 - 52 horas) y una duración mediana del SLC de 30,5 horas (extremos: 0,5 – 317 horas). Siete pacientes con SLC necesitaron ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Sólo en un caso el SLC motivó la discontinuación del tratamiento. La premedicación en la cohorte con dexametasona obligatoria disminuyó la incidencia de SLC. En estos casos, el SLC de grado 2 o superior aconteció en el 10% de los pacientes y exclusivamente tras la primera dosis de glofitamab. Toxicidad neurológica definitoria del síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS) ocurrió en 12 pacientes (8%), siendo de grado 3-4 en el 3%. Todos los síntomas neurológicos (disfonía, estado confusional y desorientación) se resolvieron eventualmente *ad integrum.*

Se observaron infecciones en 59 pacientes (38%), de grado ≥3 en 23 (15%). Las más frecuentes fueron COVID-19 (en particular cuadros neumónicos) de grado ≥3 en 9 casos (6%) (incluyen las ya citadas 5 muertes), y la sepsis de grado ≥3 en 6 casos (4%) (con 2 pacientes fallecidos por esta causa). Otros efectos indeseables menos frecuentes fueron la neutropenia febril (3% grados 3-4), el síndrome de lisis tumoral (1% grados 3-4) y el *tumor flare* (7% grados 2-4).

DISCUSIÓN

La actividad antitumoral de glofitamab como agente único en pacientes con LDCGB (incluido el LDCGB no especificado y otras variantes) refractarios a varios tratamientos previos (≥2 en todos los casos, con una mediana de 3) es realmente muy notable. La tasa de RC (39%) es netamente superior a la quimioterapia convencional de rescate, en especial en enfermos politratados la mayoría con dos líneas o más, con una significativa mejora de su pronóstico. La serie es representativa de la población real de pacientes multi tratados y refractarios a los tratamientos convencionales. Sin embargo, hay que mencionar que no está exenta de algunos sesgos, por ejemplo, el estado general ambulatorio (ECOG 0-1) que se exigía a los pacientes y que seleccionaba positivamente a los mismos.

Respecto a las terapias más novedosas, glofitamab como monoterapia se sitúa al mismo nivel o por encima de las combinaciones aprobadas (polatuzumab/rituximab/ bendamustina o tafasitamab/lenalidomida) en cuanto a la tasa de RC y, sobre todo, en cuanto a la duración de ésta (en la publicación de referencia no se ha alcanzado la mediana de duración de la RC con glofitamab) (figura 2). Incluso se acerca a las respuestas de la terapia CAR-T, si bien, es pronto para especular con una eventual meseta en la curva de duración de la RC (por el momento no existe tal) porque el seguimiento es todavía muy corto. Sin entrar en otras consideraciones, la ventaja fundamental de glofitamab sería la disponibilidad inmediata, algo que no ocurre con la terapia CAR-T. Otro capítulo de gran interés es la comparación de glofitamab con otros anticuerpos biespecíficos con actividad en LDCGB, en particular con epcoritamab (37) que también ha obtenido la opinión positiva de la EMA en las mismas condiciones que glofitamab. En este sentido, hay que decir que la eficacia terapéutica en cuanto a la tasa de RC es idéntica (39%), con una ligera superioridad de epcoritamab en respuestas globales u objetivas (62%). La duración de la RC (16 meses de mediana para

epcoritamab) es asimismo similar. Por otro lado, el perfil de seguridad y el tipo de toxicidades es muy parecido para ambos fármacos. A efectos prácticos, la vía subcutánea de epcoritamab es una indiscutible ventaja, pero el hecho de ser un tratamiento no finito (frente a los 12 ciclos de glofitamab) hasta pérdida de respuesta o toxicidad inaceptable es un inconveniente grave y se podría acompañar de mayores toxicidades tardías, en particular infecciosas. Se necesita más seguimiento para tener datos fiables en todos estos aspectos.

Por el momento, la opinión positiva de la EMA se centra en pacientes en tercera línea o posterior que es la población que representa el ensayo aquí descrito. Hay que dar más seguimiento y necesitamos información de la monoterapia con glofitamab, así como de las posibles combinaciones (hay varios ensayos en marcha en este sentido) para definir el lugar que ocupará el fármaco en un futuro. Una información importante que recientemente se ha confirmado con un mayor seguimiento (43) es que las respuestas (y específicamente la tasa de RC) en pacientes que han recibido terapia CAR-T previamente no son significativamente diferentes de los que no han recibido ese tratamiento. Este aspecto es significativo, toda vez que en la actualidad la terapia CAR-T ha pasado a criterio de la EMA a la segunda línea terapéutica para los pacientes candidatos a TAPH primariamente refractarios o con recaída precoz.

Un aspecto muy relevante desde el punto de vista clínico y práctico es el perfil de toxicidad del fármaco, esperable dado el mecanismo de acción a través de células efectoras inmunitarias. Así, aunque es un fármaco en general bien tolerado que no tiene muchos de los efectos indeseables y aún de las contraindicaciones de la quimioterapia convencional, sí presenta una toxicidad característica que hay que conocer, prevenir y eventualmente tratar de manera precoz: el SLC y la neurotoxicidad ICANS. En el presente ensayo (40) más del 60% de los pacientes presentaron SLC, si bien sólo un 4% de grados 3-4. No hubo muertes por esta complicación y sólo en un paciente tubo que discontinuar el tratamiento, pero algunos pacientes requirieron incluso hospitalización en unidades de cuidados intensivos. Es de destacar que esta complicación fue más llevadera en la cohorte con dexametasona profiláctica obligatoria. Un aspecto importante es detectar el riesgo de SLC antes de la infusión de glofitamab. La masa tumoral sería el factor clave y, de hecho, ya hay datos que sugieren una relación directa entre el volumen metabólico tumoral y el grado de SLC (43). De cara al uso en la práctica clínica será muy importante el entrenamiento de los hematólogos en seguir las pautas de infusión adecuadas con las pertinentes profilaxis y, en especial, el diagnóstico precoz del SLC para aplicar el tratamiento oportuno (corticosteroides, Tozilizumab, etc.) según las guías de tratamiento. La neurotoxicidad ICANS fue poco frecuente (8%), sobre todo la de mayor grado (3%) y fue reversible en todos los casos. Sin embargo, también hay que conocerla para diagnosticarla y tratarla de manera precoz, de modo que también requiere entrenamiento del personal facultativo. Por último, cabe mencionar las infecciones como una posible complicación no relacionada específicamente con el mecanismo de acción. Aunque la tasa de infecciones de grado $\geq$3 fue baja (15%) para pacientes con LDCGB R/R, hay que recordar que, excluyendo la progresión del linfoma, 7 de los 8 pacientes fallecidos lo fueron por infecciones, COVID-19 y sepsis. Puede haber una tendencia a considerar estos fallecimientos como no relacionados con glofitamab, pero ello no es necesariamente cierto y sí puede haber cierta relación aún indirecta. Hay que ser cautos con el riesgo de infecciones más

tardías, quizás infravaloradas en estos momentos. En este sentido, el hecho de ser una terapia finita puede ser muy positivo de cara a evitar estas complicaciones.

CONCLUSIONES Y PROPUESTA DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

De los datos reseñados anteriormente y tras la discusión pertinente, a nuestro juicio existe suficiente evidencia sobre la eficacia terapéutica de GLOFITAMAB en el LDCGB tras, al menos, dos líneas terapéuticas previas, ya que consigue altas tasas de respuestas objetivas y completas (39%) que son de larga duración, significativamente mayores que con la terapia convencional, todo ello con un buen equilibrio con la toxicidad.

El perfil de seguridad muestra toxicidades particulares relacionadas con su mecanismo de acción, como el síndrome de liberación de citoquinas y la neurotoxicidad ICANS. Esta toxicidad es aceptable y el equilibrio con la eficacia terapéutica es favorable al fármaco, pero requiere un conocimiento y un entrenamiento en el uso de glofitamab por los médicos tratantes de cara a la profilaxis y al diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones si éstas se presentan.

La forma de administración será IV, con una dosis previa de obinutuzumab 7 días antes y con la pauta de ascenso de dosis establecida (2,5 / 10 / 30 mg), un ciclo cada 3 semanas hasta un total máximo de 12 ciclos.

Así pues, en opinión de la SEHH, la relación beneficio / riesgo de glofitamab en monoterapia se considera FAVORABLE en:

- Pacientes adultos con linfoma de células grandes en recaída o refractariedad a, por lo menos, dos tratamientos sistémicos previos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sehn LH & Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2021; 384: 842-58
2. Campo E, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood 2022; 140: 1229-53
3. Alaggio R, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36: 1720-48
4. Wright G, et al. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 9991-6
5. Scott DW, et al. Prognostic significance of diffuse large B-cell lymphoma cell of origin determined by digital gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue biopsies. J Clin Oncol 2015; 33: 2848–56
6. Johnson NA, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol 2012; 30: 3452–9
7. Schmitz R, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2018; 378: 1396-407
8. Chapuy B, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. Nat Med 2018; 24: 679–90
9. Cheson BD, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32: 3059–68
10. The 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
11. Coiffier B, 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
12. Récher C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03–2B): an open-label randomised phase 3 trial. Lancet 2011; 378: 1858–67
13. Rovira J, et al. Prognosis of patients with diffuse large B cell lymphoma not reaching complete response or relapsing after frontline chemotherapy or immunochemotherapy. Ann Hematol 2015; 94: 803-12
14. Crump M, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017; 130: 1800–8
15. Delarue R, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 525-33
16. Cunningham D, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-

Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. Lancet 2013; 381: 1817–26
17. Bartlett NL, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. J Clin Oncol 2019; 37: 1790–9
18. Davies A, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 649–62
19. Younes A, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37: 1285–95
20. Nowakowski GS, et al. ROBUST: a phase III study of lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2021; 39: 1317-28
21. Tilly H, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2022; 386: 351-63
22. Philip T, 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
23. Gisselbrecht C, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010; 28: 4184–90
24. Van Imhoff GW, et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. J Clin Oncol 2017; 35: 544-51
25. Boardman AP & Salles G. CAR T-cell therapy in large B cell lymphoma. Hematol Oncol 2023; 41 (Suppl 1): 112-8
26. Neelapu SS, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2017; 377: 2531–44
27. Schuster SJ, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2019; 380: 45–56
28. Abramson JS, 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
29. Bastos-Oreiro M, et al. Best Treatment Option for Patients With Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma in the CAR-T Cell Era: Real-World Evidence From GELTAMO/GETH Spanish Groups. Front Immunol 2022; 13: 855730
30. Kamdar M, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2022; 399: 2294-308
31. Westin JR, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2023; 389: 148-57
32. Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2020; 38: 155-65

33. Salles G, 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: 978–88
34. Caimi PF. 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
35. Budde LE, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2022; 23: 1055-65
36. Barlett NL, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Blood Adv 2023; 7: 4926-35
37. van der Horst HJ, et al. Epcoritamab induces potent anti-tumor activity against malignant B-cells from patients with DLBCL, FL and MCL, irrespective of prior CD20 monoclonal antibody treatment. Blood Cancer J 2021; 11: 38
38. Informe público de evaluación (EPAR) de la EMA sobre glofitamab en LDCGB (www.ema.europa.eu).
39. Hutchings M, 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
40. Dickinson MJ, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2022; 387: 2220-31
41. Shirley M. Glofitamab: first approval. Drugs 2023; 83: 935-41
42. Ayyapan S, et al. Final analysis of the phase2 ELM-2 study: odronextamab in patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). ASH 2023 (#436)
43. Hutchings M, et al. Glofitamab monotherapy in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: extended follow-up from a pivotal phase II study and subgroup analyses in patients with prior chimeric antigen receptor T-cell therapy and by baseline total metabolic tumor volume. ASH 2023 (#433)

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Parámetros de eficacia terapéutica en la población de 155 pacientes con “intención de tratamiento”, según el Comité de Revisión Independiente y según el investigador local. Tomado de Dickinson MJ, N Engl J Med 2022;307:2220-31.

Outcome	Assessment According to Independent Review Committee (N=155)	Assessment According to Investigator (N=155)
Complete response		
No. of patients with response	61	58
Percentage of patients (95% CI)	39 (32–48)	37 (30–46)
Objective response		
No. of patients with response	80	89
Percentage of patients (95% CI)	52 (43–60)	57 (49–65)
Duration of complete response†		
Median (95% CI) — mo	NR (16.8–NR)	19.8 (18.2–NR)
Complete response at 12 mo (95% CI) — %	78 (64–91)	72 (59–86)
Duration of objective response‡		
Median (95% CI) — mo	18.4 (13.7–NR)	10.4 (6.8–NR)
Objective response at 12 mo (95% CI) — %	64 (51–76)	49 (37–61)
Median time to first complete response (range) — days†	42 (31–308)	43 (31–274)
Progression-free survival		
Median (95% CI) — mo	4.9 (3.4–8.1)	3.8 (3.3–5.4)
Alive without progression at 12 mo (95% CI) — %	37 (29–46)	30 (22–38)
Overall survival		
Median (95% CI) — mo	—	11.5 (7.9–15.7)
Alive at 12 mo (95% CI) — %	—	50 (41–58)

Tabla 2. Principales efectos adversos observados en los 154 pacientes tratados en la fase 2 (población de seguridad). Tomado de Dickinson MJ, N Engl J Med 2022;307:2220-31.

Event	Patients (N = 154)
	no. (%)
Any adverse event	152 (99)
Most common adverse events	
Cytokine release syndrome, per ASTCT	97 (63)
Cytokine release syndrome, per Lee et al.[28]	101 (66)
Neutropenia	58 (38)
Anemia	47 (31)
Thrombocytopenia†	38 (25)
Any glofitamab-related adverse event	140 (91)
Any grade 3 or 4 adverse event	87 (56)
Most common grade 3 or 4 adverse events	
Neutropenia	41 (27)
Anemia	10 (6)
Thrombocytopenia	12 (8)
Any glofitamab-related grade 3 or 4 adverse event	64 (42)
Any serious adverse event	73 (47)
Most common serious adverse events‡	
Cytokine release syndrome, per ASTCT	32 (21)
Sepsis	6 (4)
Tumor flare	5 (3)
Covid-19–related pneumonia	5 (3)
Covid-19	4 (3)
Adverse events of special interest	
Cytokine release syndrome, grade ≥2 per ASTCT	24 (16)
Cytokine release syndrome, grade ≥2 per Lee et al.[28]	28 (18)
Infection, any grade	59 (38)
Neurologic event, grade ≥2	23 (15)
Event grade consistent with ICANS, any grade§	12 (8)
Tumor flare, grade ≥2	11 (7)
AST, ALT, or total bilirubin elevation, grade ≥2	11 (7)
Febrile neutropenia, grade ≥3	4 (3)
Tumor lysis syndrome, grade ≥3	2 (1)
Any grade 5 adverse event	8 (5)
Any glofitamab-related grade 5 adverse event	0
Any adverse event leading to discontinuation of glofitamab	14 (9)
Any glofitamab-related adverse event leading to discontinuation of glofitamab	5 (3)
Any adverse event leading to interruption in glofitamab treatment	28 (18)
Any glofitamab-related adverse event leading to interruption in glofitamab treatment	14 (9)

Figura 1. Esquema del mecanismo de acción de glofitamab. El formato 2:1 del anticuerpo indica que glofitamab tiene 2 dominios Fab (fragmento de unión al antígeno) que se unen a CD20 y un dominio Fab que se une a CD3. Glofitamab, un anticuerpo biespecífico CD20xCD3) se une simultáneamente al CD3 expresado por la célula T y al CD20 expresado en las células B. La unión cruzada del CD3 ocasiona la activación de la célula T, con liberación de citocinas y de los gránulos citotóxicos y en última instancia provocando la muerte de la célula tumoral CD20+. Tomado del informe público de evaluación (EPAR) de la EMA sobre glofitamab en LDCGB (www.ema.europa.eu).

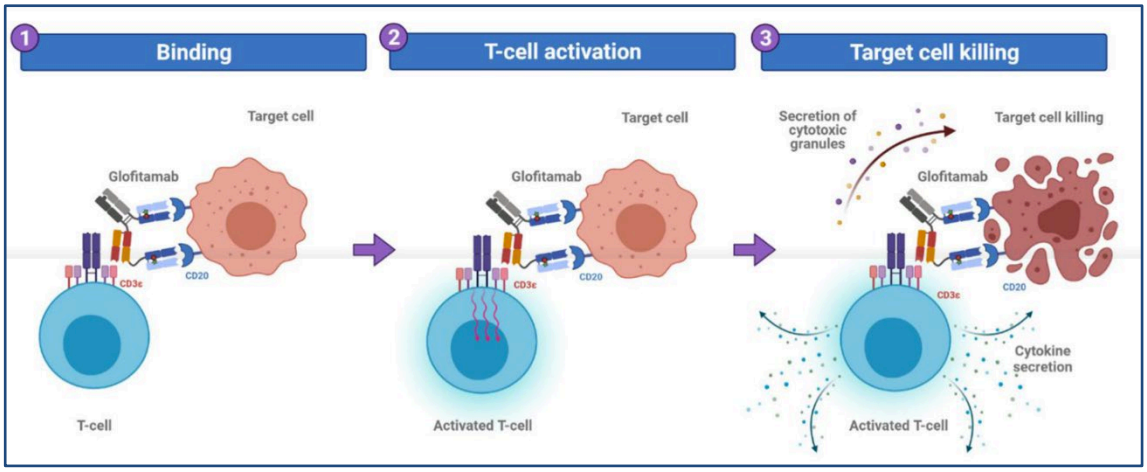

Figura 2. Duración de la respuesta completa (RC) en los 61 pacientes de la cohorte analizada de pacientes con “intención de tratamiento” (N=155; 39%) que eventualmente alcanzaron una RC. Tomado de Dickinson MJ, N Engl J Med 2022;307:2220-31.

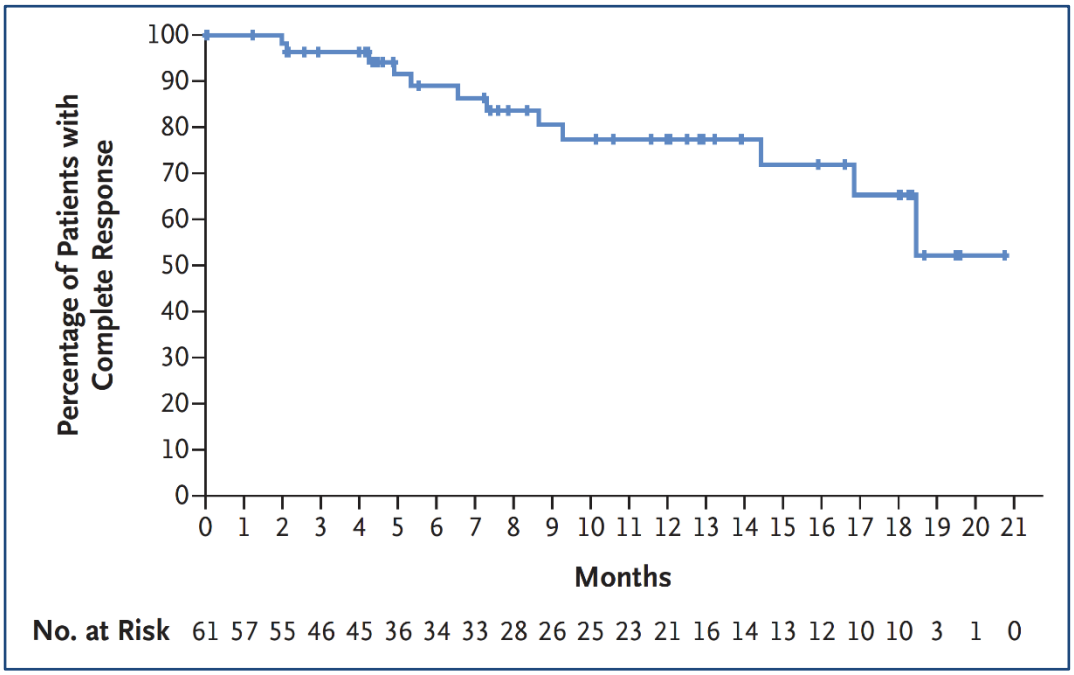
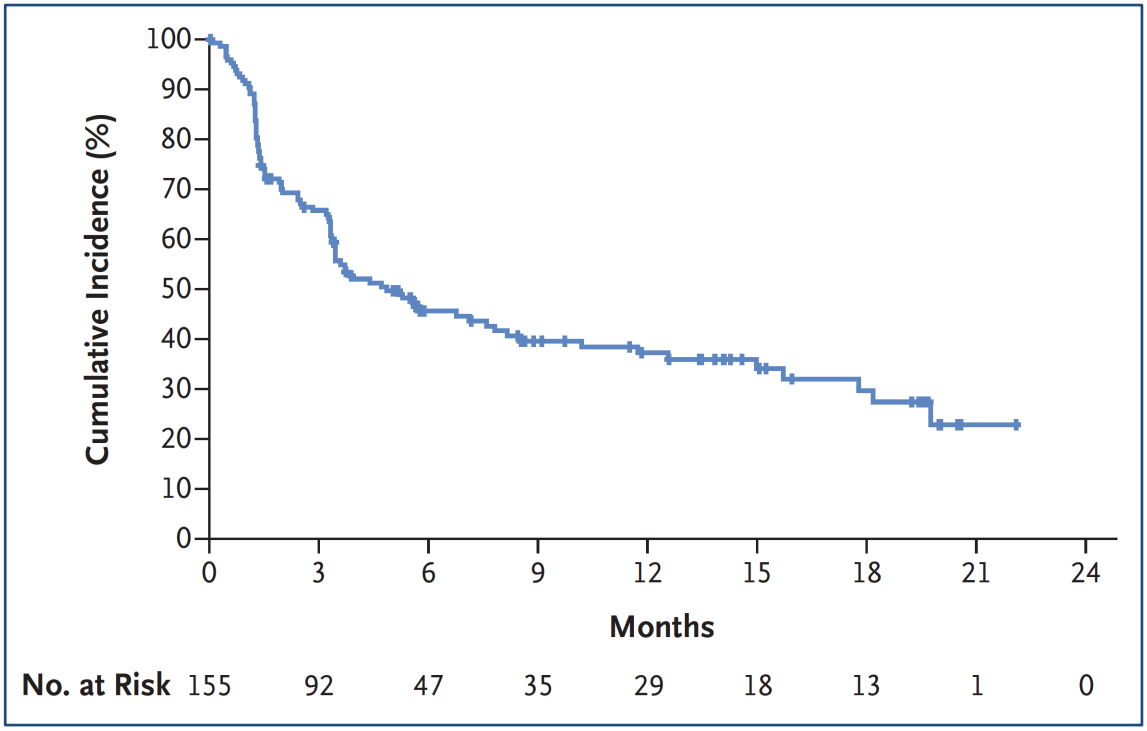
Figura 3. Supervivencia libre de progresión en los 155 pacientes analizados con “intención de tratamiento”. Tomado de Dickinson MJ, N Engl J Med 2022;307:2220-31.