

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Tafasitamab en combinación con lenalidomida en pacientes con linfoma difuso de célula B grande (LDCBG) en recaída/refractario (R/R) no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)

1. RESUMEN

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) constituye aproximadamente el 40% de los linfomas no-Hodgkin. La mediana de edad de presentación es de 60 años y se caracteriza por su agresividad clínica requiriendo un tratamiento urgente¹. El tratamiento estándar de primera línea es el Rituximab asociado Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona (R-CHOP) con índice de respuestas de entre el 50-60%²⁻³. Sin embargo, un tercio de los pacientes experimentarán recaídas o serán refractarios (LBDCG R/R) a esta primera línea de tratamiento y, de ellos, aproximadamente el 50% recaerán tras un intento de curación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)⁴⁻⁶. Debido a otros muchos factores como la no quimiosensibilidad, la edad y las comorbilidades, menos de la mitad de los pacientes con LBDCG R/R serán candidatos a trasplante de médula por lo que son necesarias nuevas estrategias de tratamiento en este subgrupo de pacientes en los que no existe un tratamiento estándar. Los tratamientos de rescate más utilizados en este subgrupo de pacientes han sido combinaciones de rituximab con quimioterapia (GEMOX, Bendamustina pixantrona etc...) con índices de respuestas de aproximadamente un 20% y medianas de SLP de 6 m. Recientemente, la combinación con Polatuzumab Vedotina-bendamustina-rituximab (PolaV-RB) y la terapia con células CAR-T han logrado índices de respuestas de entre el 50-80% con más del 50% de respuestas completas y medianas de SLP de 9 y 12 meses respectivamente. La utilización de estas opciones va a depender del estado funcional del paciente, las comorbilidades, la accesibilidad, la urgencia de iniciar un tratamiento, el perfil de toxicidad de cada una de las opciones y el estado de aprobación en el que se encuentre el fármaco. En España, las CAR-T aprobadas son tisagenlecleucel (tisa-cel, Kymriah®) y axicabtagene ciloleucel (axi-cel, Yescarta®) en pacientes con LBDCG tratados con, al menos 2, líneas previas, sin

embargo, su uso generalizado se ve restringido por el complejo proceso de fabricación y el suministro, que implica que los tiempos de inicio del tratamiento sean altos y algunos pacientes no puedan llegar a tiempo⁷⁻¹³.

La expresión de CD20 puede perderse hasta el 60% de los pacientes tras el tratamiento con rituximab lo que puede limitar la eficacia de tratamientos basados en los anti CD20¹⁴. CD19 es un receptor de superficie de células pan B expresado desde el desarrollo de células pre-B la diferenciación terminal en células plasmáticas. CD19 representa un objetivo de inmunoterapia atractivo para los cánceres de origen linfóide debido a sus altos niveles de expresión en la gran mayoría de los linfomas no Hodgkin. Tafasitamab (T) es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se une a CD19. Tras unirse a CD19, tafasitamab media la lisis de las células B a través de las células efectoras del sistema inmunológico, como las células NK, las células T gamma-delta y los fagocitos además de la inducción directa de la muerte celular (apoptosis)¹⁵. Tafasitamab (Minjuvi®) en combinación con lenalidomida, seguido de Minjuvi® en monoterapia, fue aprobado por la FDA el 31 de julio de 2020 con una aprobación acelerada para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG R/R que no son candidatos a un TAPH¹⁶ y el pasado 26 de agosto de 2021 fue aprobado por la EMA¹⁷ para la misma indicación tras los resultados del estudio fase II L-MIND que evaluó la eficacia y seguridad de tafasitamab en combinación con lenalidomida (T-L) seguido de T en monoterapia en pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes recidivante o resistente al tratamiento con R-CHOP y no candidatos para TAPH. Con una mediana de seguimiento de 33.9m, tafasitamab en combinación con lenalidomida obtuvo una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 57,5% sin diferencias significativas en el análisis de subgrupos y con una mediana duración de la respuesta (DR) de 43,9 m (26,1- NE). La mediana de SLP fue 11,6 m (6,3-45,7) y la SG fue de 33,5 meses (IC95%: 18,3- NE) con una mediana de seguimiento de 42,7 meses. Los efectos adversos de la combinación T-L fueron manejables, con un perfil de seguridad y toxicidad favorable. Los efectos adversos de grado 3 o más fueron inferiores en la fase de monoterapia con tafasitamab (29%) que en la combinación de tafasitamab con lenalidomida (70%)¹⁸.

Tafasitamab fue designado como medicamento huérfano durante su desarrollo y actualmente el Comité de medicamentos huérfanos (siglas en inglés COMP) mantiene a tafasitamab con el estatus de medicamento huérfano basándose en un estudio de comparación indirecta ajustada con emparejamiento (MAIC de sus siglas en inglés Matched Adjusted Indirect Comparisson) que ha comparado la combinación de tafasitamab-lenalidomida con las recientes aprobaciones en la misma población objeto de la aprobación de tafasitamab¹⁹. La aprobación de la EMA es condicional ya que satisface una necesidad médica no cubierta debido al que beneficio para la salud pública de la disponibilidad inmediata supera el riesgo

inherente al hecho de que todavía se requieren datos adicionales que deberá proporcionar el titular de la autorización de comercialización en una etapa posterior. Los beneficios de T son fundamentalmente la TRO, definida como la proporción de respondedores completos y parciales y la duración de la respuesta (DR).

2. TÍTULO

Tafasitamab en combinación con lenalidomida en pacientes con linfoma difuso de célula B grande (LDCBG) en recaída/refractario (R/R) no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

3. FECHA DE EVALUACIÓN

Septiembre 2021

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1570.htm>

Tafasitamab se administra en combinación con lenalidomida durante un máximo de 12 ciclos, seguido de tafasitamab en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis de tafasitamab es de 12 mg/kg, administrado en forma de infusión vía intravenosa (IV) en ciclos de 28 días/ciclo, de la siguiente forma:

- Primer ciclo de tratamiento: tafasitamab debe de ser administrado los días 1, 4, 8, 15, y 22 del ciclo.
- Segundo y tercer ciclo: tafasitamab se debe administrar semanalmente, los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo
- A partir del cuarto ciclo, tafasitamab se administrará cada 14 días (días 1 y 15 de cada ciclo).
- Lenalidomida se administra a la dosis inicial recomendada de 25 mg al día de los días 1 a 21 de cada ciclo.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v1.1) de valoración de beneficio clínico.

Según la escala ESMO (v1.1)¹⁸ para la valoración de la magnitud del beneficio clínico, el estudio L-MIND se clasificaría dentro de la forma 3 que se aplica estudios de un brazo en enfermedades huérfanas y para enfermedades con alta necesidades no satisfechas cuando el objetivo principal es la supervivencia libre de

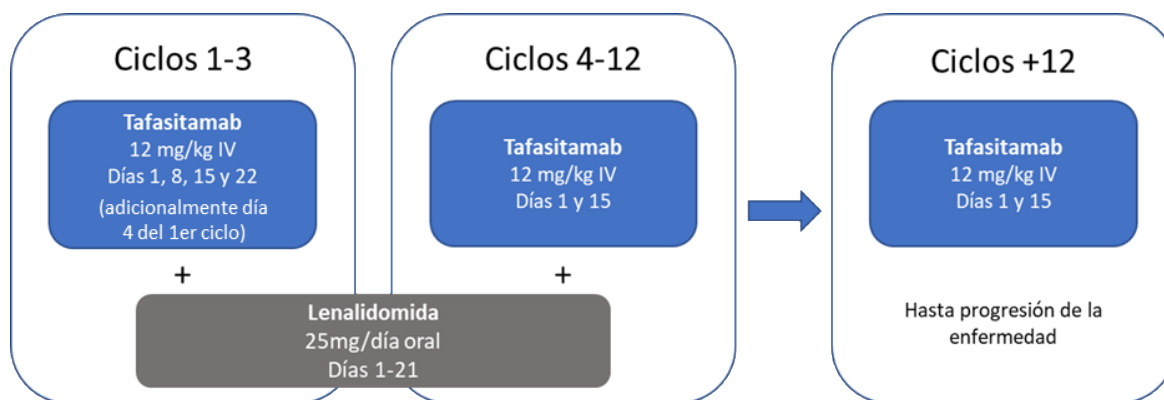
progresión (SLP) o la tasa de respuestas objetivas (ORR). Los resultados a largo plazo del estudio L-MIND con mas de 35m de seguimiento, muestran un índice de TRG del 57.5% y una mediana de duración de la respuesta (DR) de 43.9m, con todo ello se puede clasificar como un grado 3 de la escala ESMO ya que cumple el criterio de un índice de ORR $\geq 20\%$ y $\leq 60\%$ sumado a una DR de $\geq 9m$.

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

a. Evaluación de la metodología y de la validez del estudio:

El estudio L-MIND²⁰ es un estudio pivotal fase 2 multicéntrico, abierto y de un solo brazo (NCT02399085). Se incluyeron pacientes con LBDCG R/R que habían recibido $<3L$ de terapia sistémica previa (al menos 1 con anti-CD20) y no candidatos a recibir un régimen de quimioterapia a alta dosis y posterior TAPH. El esquema de tratamiento consistió en tafasitamab + lenalidomida durante 12 ciclos (28 días/ciclo), seguido de tafasitamab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad (Fig. 1).

Fig.1



El objetivo principal del estudio fue tasa global de respuesta (TGR), definida como el porcentaje de pacientes que alcanzan una respuesta completa (RC) sumado a la proporción de pacientes con una respuesta parcial (RP). La evaluación se realizó por un comité de revisión independiente (CRI), siguiendo los criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional de 2007 para el Linfoma Maligno²¹. Como objetivos secundarios se incluyeron:

- Proporción de pacientes con enfermedad controlada (RC + RP + enfermedad estable). (EC)
- Duración de la respuesta: (DR)
- Supervivencia libre de progresión: SLP
- Tiempo hasta la siguiente terapia: TTNT
- Tiempo hasta la progresión: TTP
- Supervivencia global: SG

Además se realizó un análisis predeterminado por subgrupos para el objetivo principal (TGR) en aquellos pacientes con solo 1L de tratamiento previa, los que habían recibido 2 o más líneas de tto previo; pacientes con enfermedad refractaria al último tto y aquellos con LBDCG refractario primario.

Resultados del estudio L-MIND:

De 156 pacientes que realizaron el cribado, se incluyeron 81 que recibieron al menos una dosis de cualquiera de los medicamentos del estudio. Finalmente 80 pacientes recibieron al menos una dosis de tafasitamab y lenalidomida y fueron incluidos en el análisis primario. La mediana de edad de 72 años [62-76], el 100% habían recibido como primera línea de tratamiento R-CHOP o un régimen de inmunquimioterapia equivalente con antraciclina. El 50% de los pacientes solo había recibido una línea previa de tratamiento, el 91% tenía un estado funcional basal ECOG 0-1, un 75% tenía un estadio Ann Arbor III o IV y un 49% de los pacientes tenía un Índice Pronóstico Internacional (IPI) para LNH 0-2. Los principales resultados de eficacia del estudio L-MIND y a largo plazo tras un seguimiento de 12 y 24 meses adicionales se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1 . Principales resultados de eficacia de Tafasitamab + lenalidomida^{20, 22}

	Resultados L-MIND ¹⁴	≥24 meses de seguimiento ⁵⁴	≥35 meses de seguimiento ⁵⁵
TGR, %	60,0%	58,8%	57,5%
RC	43%	40%	40%
DR (mediana), meses (IC95%)	21,7 (21,7-NE)	34,6 (26,1-NE)	43,9 (26,1-NE)
SLP (mediana), meses (IC95%)	12,1 (5,7-NE)	12,1 (6,3-NR)	11,6 (6,3-45,7)
SG (mediana), meses (IC95%)	No alcanzada (18.3-NE)	31,6 (18.3-NE)	33,5 (18.3-NE)

DR: duración de la respuesta; IC: intervalo de confianza; NE: no alcanzado-no evaluable; RC: respuesta completa; SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión; TGR: tasa global de respuesta (RC + RP)

Objetivo Principal: La TGR se analizó con una mediana del seguimiento de 13,2m (RIC 7,3-20,4) con un mínimo de 12m de seguimiento en todos los pacientes analizados. La TGR fue de un 60% [IC95% 48-71] según la evaluación del CRI con un 43% [IC95% 32–54] de RC y un 18% [IC95% 10-28] RP. Tabla 2.

Tabla 2. Mejor respuesta objetiva según el CRI²⁰

Tafasitamab + lenalidomida (N=80)*	
Mejor respuesta objetiva	n (%; 95% IC)
RC	34 (43%; 32–54)
RP	14 (18%; 10–28)
Enfermedad estable	11 (14%; 7–23)
En progresión	13 (16%; 9–26)
No evaluable [†]	8 (10%; 4–19)
RC confirmada por TEP, n/N (%)	30/34 (88%; 73–97)

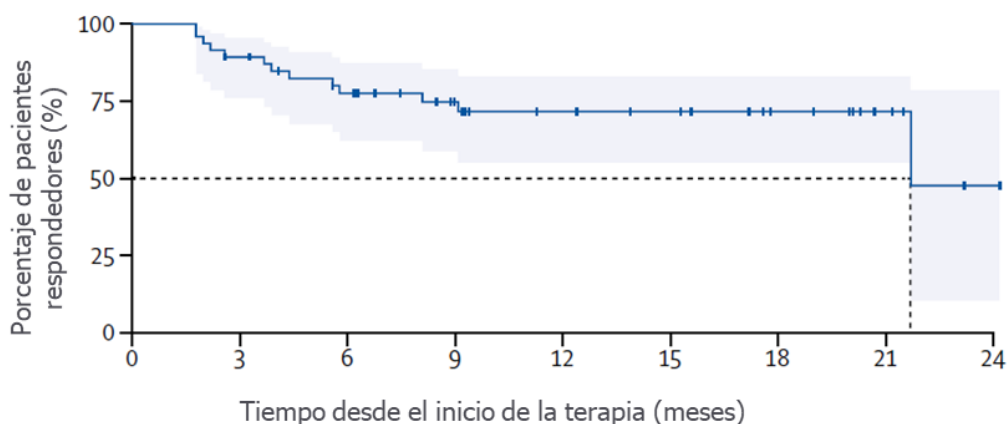
Tafasitamab + lenalidomida (N=80)*	
TGR	48 (60%; 48–71)
Enfermedad controlada [‡]	59 (74%; 63–83)

IC: intervalo de confianza; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; TEP: Tomografía por emisión de positrones; TGR: tasa global de respuesta (RC + RP)

*Un paciente solo recibió tafasitamab. †Los pacientes no tenían evaluaciones válidas de la respuesta. ‡RC + RP + enfermedad estable

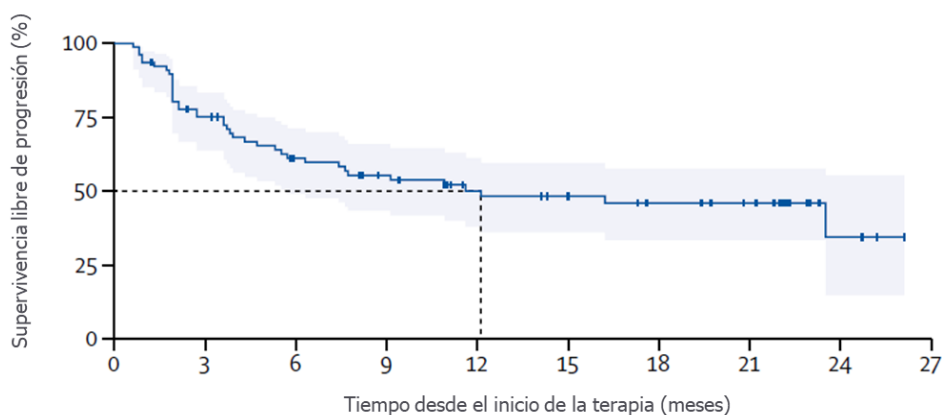
Objetivos secundarios: La mediana inicio de la respuesta fue de 2,0 meses [IQR 1,9-3,1]. La proporción de pacientes con enfermedad controlada (RC+RP+EE) fue del 74% [IC95% 63-83]. Tabla 2. La mediana de DR fue de 21,7 meses [IC95% 21,7- límite superior no alcanzado- no evaluable (NE)] (Figura 2). En el 72% [IC95% 55-83] de los pacientes la respuesta duró al menos 12 meses.

Fig. 2: Duración de la respuesta en todos los pacientes respondedores del estudio L-MIND²⁰



Con una mediana de seguimiento de 17,3m [IQR 11,5-21,2] la mSLP fue de 12,1m [IC95% 5,7- NE]. La SLP a los 12 y 18 meses fue del 50% [IC95% 38-61] y 46% [IC95% 33-57], respectivamente (Figura 3).

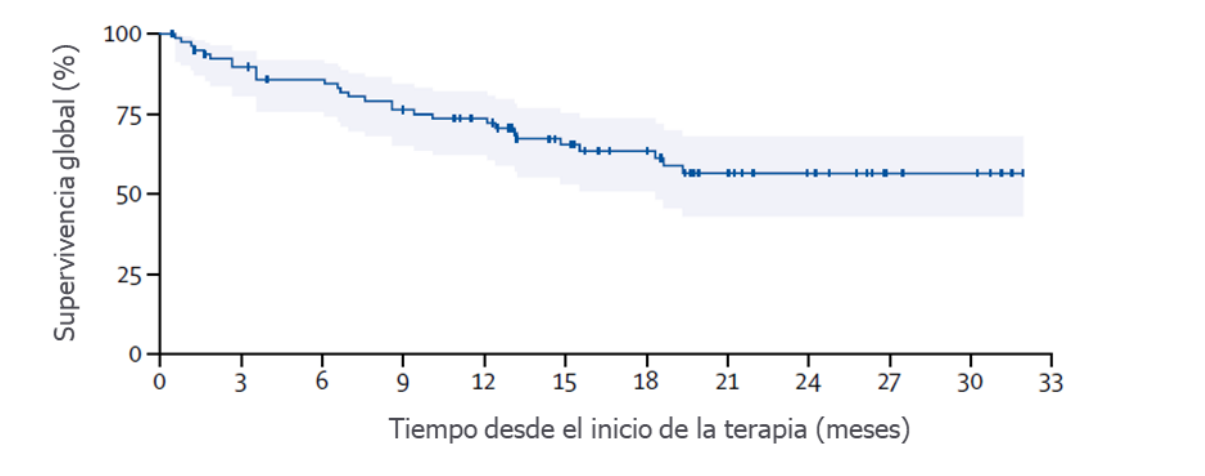
Fig. 3: Supervivencia libre de progresión en los pacientes del estudio L-MIND²⁰



La mTTNT fue de 15,4m [IC95% 7,6- NE] con un 54% de pacientes que recibieron un tratamiento posterior. La mTTP fue de 16,2m [IC95% 7,4- NE]. Un 44% de los pacientes presentó PE.

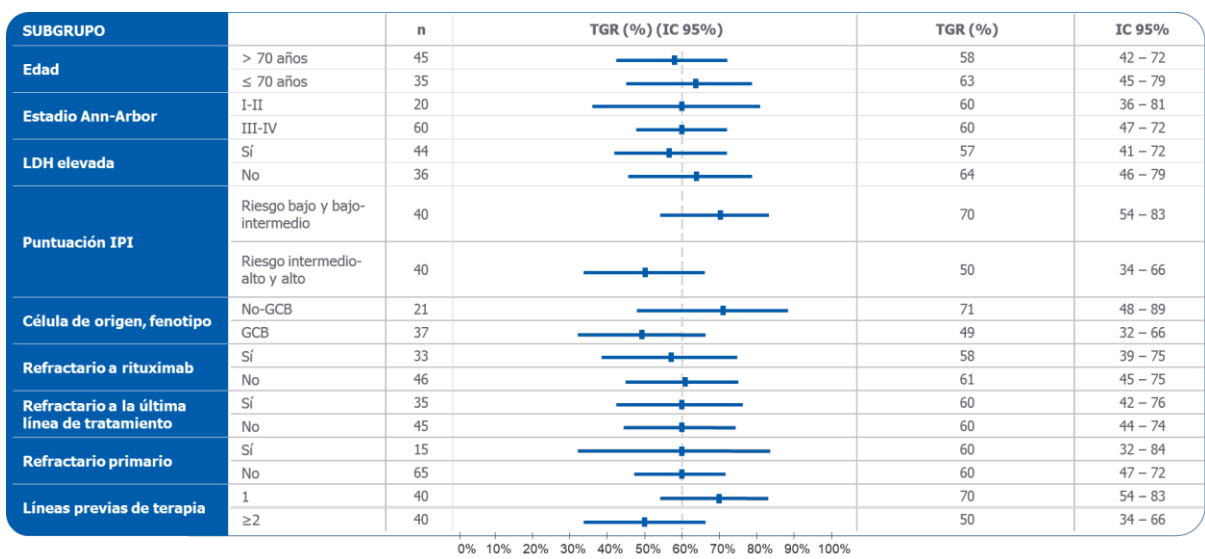
En cuanto a la SG y con una mediana de seguimiento de 19,6m [IQR 15,3-21,9], un 64% de los pacientes seguían vivos. La mSG no fue alcanzada [IC95% 18,3- NE]. A los 12 y 18 meses, el 74% [IC95% 62-82] y 64% [IC95% 51-74] de los pacientes estaban vivos, respectivamente (Figura 4). El 38% de los pacientes seguían en remisión en el momento del análisis.

Fig. 4: Supervivencia global de los pacientes del estudio L-MIND²⁰



En el análisis por subgrupos preestablecido Tafasitamab en combinación con lenalidomida obtuvo resultados similares en la TGR en todos los subgrupos. (Figura 5)

Fig. 5: Análisis por subgrupos preespecificado para la TGR²⁰



GCB: centro germinal de células B; LDH: lactato deshidrogenasa;

Además, un análisis post-hoc mostró que siete pacientes presentaban una translocación de c-MYC que se identificó durante la revisión patológica central: tres tuvieron una RC, uno tuvo una RP y tres no respondieron a la terapia. De estos siete pacientes, uno presentó una translocación de DH y tuvo una RP que duró 5.8m y otro una translocación TH con RC en curso a los 20.1m¹⁹.

Los datos expuestos en el primer análisis del estudio cumplen con los objetivos preestablecidos para el estudio diseñado como una fase 2 y respondiendo a todos los objetivos tanto primarios como secundarios que se había propuesto el estudio por lo que metodológicamente se puede decir que está bien diseñado con análisis de subgrupos preespecificado y cumpliendo tanto su objetivo primario como secundarios.

Además posteriormente se ha publicado datos a largo plazo tras un mínimo de seguimiento de 35m que corroboran los resultados reportados inicialmente tanto en TGR como en los datos de supervivencia²². Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de eficacia a largo plazo del estudio L-MIND²²

Tafasitamab + lenalidomida	
TGR, %	57,5%
RC, %	40,0%
DR (mediana), meses (IC95%)	43,9 (26,1-NE)
SLP (mediana), meses (IC95%)	11,6 (6,3-45,7)
SG (mediana), meses (IC95%)	33,5 (18.3-NE)
Mínimo seguimiento, meses	35

DR: duración de la respuesta; IC: intervalo de confianza; NE: no alcanzado-no evaluable; RC: respuesta completa; SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión; TGR: tasa global de respuesta (RC + RP)

Tampoco se encontraron diferencias significativas en el análisis por subgrupos aunque, la mediana de la SLP y la SG fueron menores en los pacientes con enfermedad primaria refractaria (ambos 5,3 meses y 13,8 meses, respectivamente), refractaria a rituximab y refractaria a la última línea (7,6 meses y 15,5 meses, respectivamente).

Con este seguimiento a tres años también se han analizado las diferentes variables según el número de líneas de tratamiento previas (pacientes en 2L o 3L) cuyos resultados sugieren mayor beneficio cuando más precozmente se administra el tratamiento con tafasitamab+ lenalidomida (2L vs 3L). Tabla 4.

Tabla 4. Resultados de eficacia a largo plazo del estudio L-MIND segunda línea de tratamiento²²

	2L (n=40)	3L (n=40)
TGR, %	67,5%	47,5%
RC, %	47,5%	32,5%
DR (mediana), meses (IC95%)	43,9 (9,1-NE)	NE (15,0-NE)
SLP (mediana), meses (IC95%)	23,5 (7,4-NE)	7,6 (2,7-NE)
SG (mediana), meses (IC95%)	45,7 (24,6-NE)	15,5 (8,6-NE)

Fig.6: DR a largo plazo en pacientes en 2L vs 3L+²²

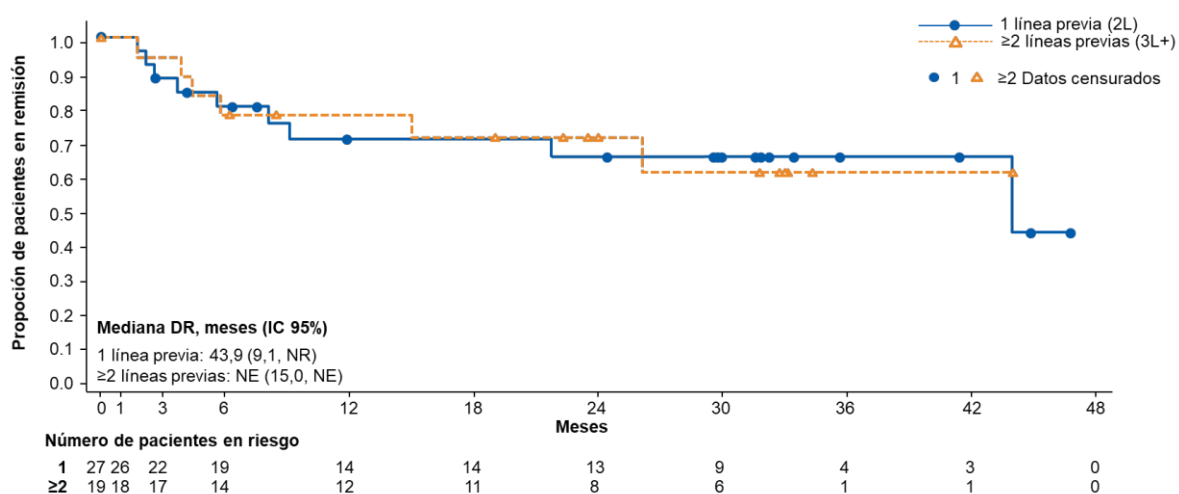


Fig.7: SLP a largo plazo en pacientes en 2L vs 3L+²²

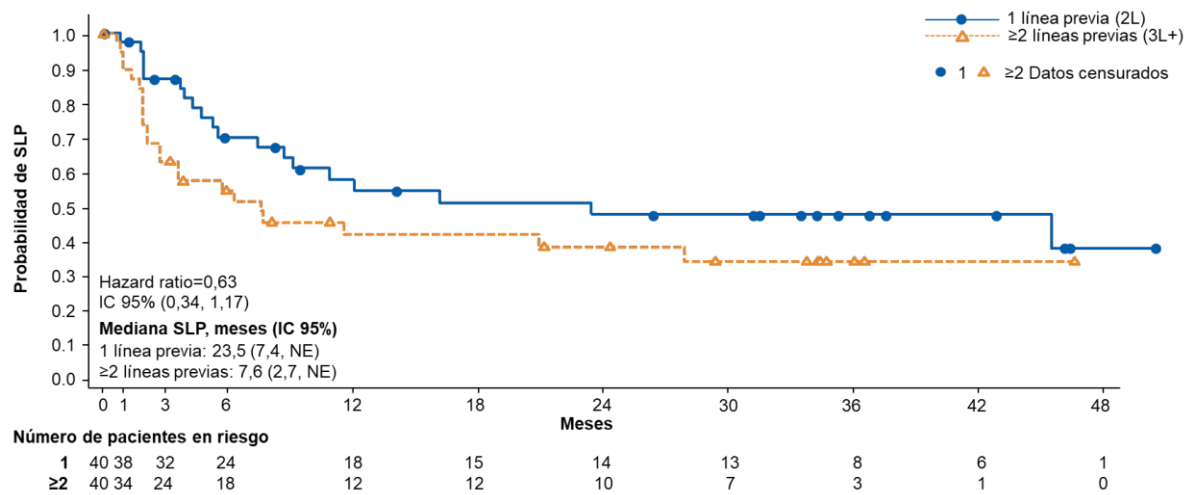
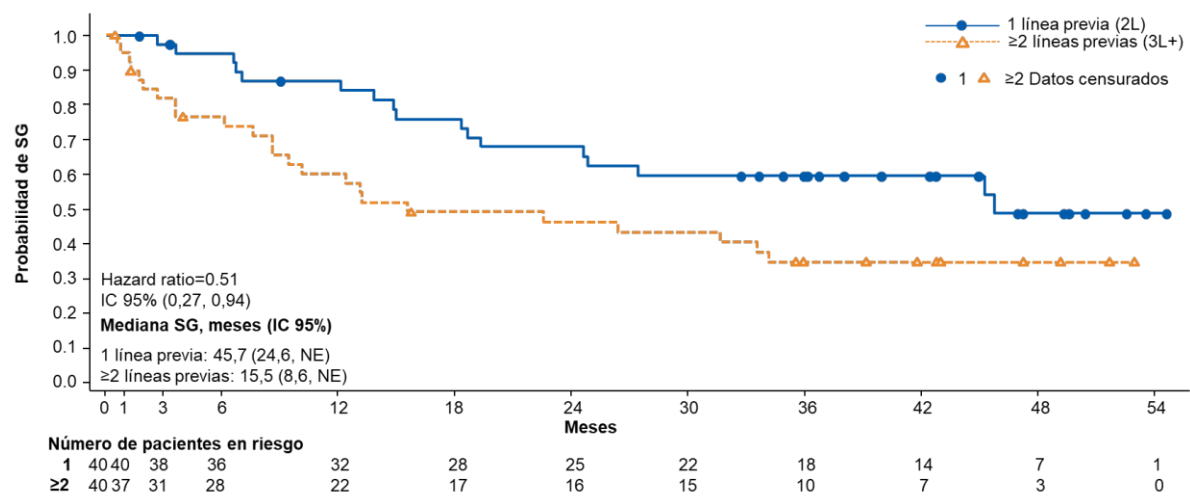


Fig. 8: SG a largo plazo en pacientes en 2L vs 3L+²²



Seguridad:

La seguridad del tratamiento se evaluó en los 81 que recibieron al menos una dosis de tafasitamab y/o lenalidomida. Todos sufrieron al menos un evento adverso (EA). Los EAs de grado ≥ 3 fueron reportados en el 70% de los pacientes que descendió al 29% tras la discontinuación de lenalidomida (a partir del decimotercer ciclo, o antes en caso de toxicidad). El 12% de los pacientes interrumpieron el estudio a causa de los EAs mientras recibían tafasitamab + lenalidomida, y tan solo 1 paciente (3%) discontinuó en la fase de monoterapia con tafasitamab. En total, un 25% interrumpieron el tratamiento con uno o ambos fármacos.

La neutropenia (de cualquier grado) fue el EA más frecuente (49%), y el más común entre los eventos de grado 3-4 (48%). En el 81% de los pacientes con neutropenia grado ≥ 3 , el tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos recuperó los recuentos iniciales de neutrófilos en una semana. Tras la discontinuación de la lenalidomida (a partir del decimotercer ciclo, o antes en caso de toxicidad), solo un 6% de los pacientes sufrió neutropenia de grado ≥ 3 . El resto de toxicidad grado ≥ 3 se distribuyó de la siguiente manera: trombocitopenia (17%), neutropenia febril (12%), leucopenia (8%) y anemia (7%) y neumonía (6%).

La mayoría de los EAs no hematológicos fueron de grado 1-2, siendo la diarrea el más común (32%). El 36% de los pacientes tuvieron diferentes tipos de erupción, la mayoría de los cuales (27%) eran de grado ≤ 2 . Se observaron reacciones relacionadas con la infusión grado 1 en el 6% de los pacientes, todas en la primera infusión y no requiriendo la interrupción del tratamiento.

El 51% de los pacientes sufrieron EAs graves durante el tratamiento, entre ellos los más frecuentes fueron neumonía (6%), neutropenia febril (6%), embolia pulmonar (4%), bronquitis (2%), fibrilación auricular (2%) e insuficiencia cardíaca congestiva (2%). Los EAs graves relacionados con el tratamiento se dieron en el 19% de los pacientes, siendo infecciones (10%) y neutropenia febril (5%) los más frecuentes.

El 9% (n=7) de los pacientes tuvieron un evento adverso de especial interés, tres de ellos sufrieron “flare” tumorales (uno en cada uno de los grados 1-3), uno carcinoma de células basales (grado 2), y tres tuvieron dermatitis alérgica (grado 3).

El 37% de los pacientes murieron (n=30: 8 durante el tratamiento y 22 después). De todas las muertes, el 77% estuvieron relacionadas con la progresión del linfoma. Un 13% de los pacientes que murieron lo hicieron por EAs (muerte súbita, insuficiencia respiratoria, accidente cerebrovascular y empeoramiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva diagnosticada previo inicio del tto en un paciente y cuya muerte se produjo 68 días tras fin del tto.). A pesar de ello, los investigadores no relacionaron estos EAs con el tratamiento de estudio.

En general, tafasitamab más lenalidomida fue bien tolerado en el seguimiento a largo plazo del estudio L- MIND, sin efectos tóxicos inesperados. Los EAs de grado ≥ 3 más frecuentemente reportados fueron neutropenia (49,4%), trombocitopenia (18,4%) y neutropenia febril (12,3%). El EA que más frecuentemente condujo a la interrupción del tratamiento con tafasitamab y lenalidomida fue la neutropenia en el 34,6% y 29.6% de los pacientes respectivamente.

Durante la fase de monoterapia prolongada con tafasitamab de L-MIND, 21 (52,5%) pacientes tuvieron una interrupción del tratamiento con tafasitamab debido a al menos un EA; los motivos más comunes fueron neutropenia o leucopenia (9 pacientes cada una) e infecciones del tracto respiratorio (6 pacientes).

La carga de EA, en términos de incidencia, frecuencia y gravedad, disminuyó en gran medida durante la fase de monoterapia prolongada con tafasitamab en comparación con la fase de terapia combinada, lo que indica un buen perfil de tolerabilidad para la monoterapia con tafasitamab hasta la progresión de la enfermedad.

Globalmente la combinación de tafasitamab+lenalidomida tiene una toxicidad no despreciable con un porcentaje alto de interrupciones de tratamiento debidos a toxicidad. Esto puede ser un hándicap para la combinación teniendo en cuenta la población a la que va dirigida que no es candidata a trasplante y que en ocasiones no tiene un PS ideal como en los ensayos clínicos hay que tener mucha precaución con el manejo de estos fármacos con ajustes de dosis e interrupción de los tratamientos de manera adecuada en caso de toxicidades EAs

b. Evaluación de la calidad de vida:

En el estudio L-MIND no se ha contemplado la medición de calidad de vida mediante escalas validadas y no se ha reportado datos al respecto.

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles:

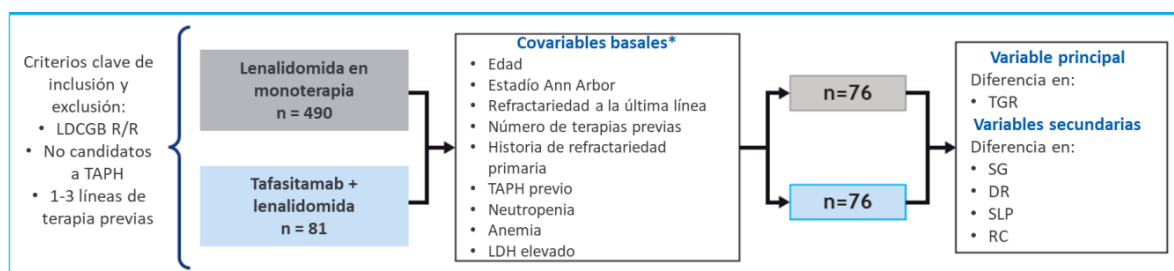
No existen revisiones sistemáticas ni metanálisis recientes disponibles que nos permitan discernir cual es la mejor opción terapéutica en este subgrupo de pacientes con LBDCG R/R que no sean candidatos a TAPH. Las comparaciones que podemos hacer de los tratamientos disponibles son indirectas ya que la mayoría de las estrategias en este subgrupo de pacientes va a depender tanto de factores relacionados con la enfermedad como de las comorbilidades que tenga el paciente, así como de la accesibilidad a los diferentes tratamientos disponibles. En general, lo ideal sería disponer de ensayos clínicos para este subgrupo. En ausencia de estos, disponemos de un metanálisis reciente respecto al tratamiento con células CAR-T en

el que se incluyeron 13 estudios con 263 casos en total²³. Los hallazgos del metanálisis mostraron que la tasa de RC total de DLBCL R / R tratados con CAR-T fue del 46,8% [IC del 95%: 0,408-0,533]. El análisis de subgrupos mostró que la tasa de RC del grupo CD28 fue ligeramente mayor [52,5%, con intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,441-0,602] en comparación con la del grupo 4-1BB [41,5%, con IC del 95%: 0,324-0,510]. La tasa de RC del grupo CD19 fue ligeramente mayor [49,2%, con IC del 95%: 0,429-0,556] en comparación con la del grupo CD20 [42,2%, con IC del 95%: 0,231-0,639]. Además, la edad, la utilización previa de TAPH, los recuentos de células CAR-T y la quimioterapia previa utilizada también afectaron los resultados con la terapia CAR-T. Si comparamos estos resultados con la TRG del estudio L-MIND podemos observar que se encuentra por encima del 50% con RC 40% a los 35m seguimiento. Por otro lado, en un análisis post-hoc del estudio TRANSCEND (lisocabtagene maraleucel, liso-cel) para un subconjunto de pacientes con DLBCL se identificaron 12 pacientes que recibieron terapia anti-CD19 (anticuerpos monoclonales, biespecíficos) previo a recibir liso-cel. Estos pacientes eran CD19 positivos ya que por criterios de inclusión no podían incluirse pacientes no CD19 positivos en el estudio. La TGR fue del 92% (con una RC del 50%). Este análisis también sugiere que la respuesta a la terapia CAR-T no se ve afectada por la exposición previa a un tratamiento anti-CD19²⁴.

Además en el estudio RE-MIND (NCT04150328) observacional y retrospectivo, se ha realizado una comparación indirecta frente al uso de lenalidomida en monoterapia con el objetivo de evaluar la contribución de la adición de tafasitamab a lenalidomida en el tratamiento de pacientes con LBCLG R/R no candidatos a TAPH en la vida real²⁵. En el estudio RE-MIND se incluyeron un total de 490 pacientes, de los cuales 140 cumplieron los criterios para ser comparados con la población incluida en el estudio L-MIND. Los criterios de elegibilidad para la cohorte de tafasitamab + lenalidomida en el estudio L-MIND fueron los mismos que se aplicaron en el estudio RE-MIND con respecto al número de líneas de tratamiento previas, los tipos de tratamiento previos permitidos y la imposibilidad de recibir un TAPH.

Para la realización del análisis primario los pacientes de la cohorte de monoterapia con lenalidomida y de la cohorte combinada se emparejaron 1 a 1 para 9 características basales preespecificadas, seleccionadas en función de su valor pronóstico. El procedimiento de emparejamiento 1:1 utilizó puntuaciones de propensión estimadas (ePS-based Nearest Neighbor 1:1 Matching methodology) derivadas de las 9 características basales. Se incluyeron 76 pacientes de cada cohorte (L-MIND y RE-MIND). La variable principal fue la TGR evaluada por el investigador. Las variables secundarias incluyeron la SG, la SLP y la tasa de RC. (Figura 9).

Fig. 9: Diseño del estudio RE-MIND²⁵



*Posteriormente la EMA solicitó incorporar el ECOG como covariable.

La TGR resultó significativamente mejor para la cohorte L-MIND, 67,1% frente al 34,2% para lenalidomida (cohorte RE-MIND) (OR 3,89; [IC95% 1,90-8,14]; $p < 0,0001$). La tasa de RC fue del 39,5% en la cohorte L-MIND y 13,2% en la cohorte RE-MIND. Cabe destacar, que los resultados de la TGR y RC en la cohorte RE-MIND fueron similares a la literatura publicada para la monoterapia con lenalidomida en pacientes con LBDCG R/R. La SLP también mejoró significativamente en la cohorte de L-MIND, siendo de 12,1m en la combinación vs 4m en el grupo de monoterapia con lenalidomida (HR 0,463; [IC95% 0,307-0,698]; $p = 0,0002$). La SG también fue significativamente mejor para la cohorte L-MIND (HR 0,499; [IC95% 0,317-0,785]; $p = 0,0026$).

Tabla 5. Resultados de eficacia en la comparación del estudio RE-MIND²⁵

	Tafasitamab + lenalidomida (N=76)	Lenalidomida (n=76)
TGR, % (IC95%)	67,1% (55,4-77,5)	34,2% (23,7-46,0)
RC, % (IC95%)	39,5% (28,4-51,4)	13,2% (6,5-22,9)
SLP (mediana), meses	12,1	4
SG (mediana), meses	No alcanzada	9,4

IC: intervalo de confianza; RC: respuesta completa; TGR: tasa global de respuesta (RC + RP)

5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo con ellos.

Debido a la disponibilidad limitada de muestras, la evaluación completa de los biomarcadores exploratorios y de diagnóstico fue incompleta y no se reporta en los resultados iniciales del estudio sin haberse planeado más análisis.

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

Con base en los resultados presentados del estudio L-MIND, la combinación de Tafasitamab con Lenalidomida se podría utilizar en pacientes con LBDCG R/R que no sean candidatos a TAPH con preferencia de la 2L frente a la 3L dado que los resultados son más favorables cuanto antes se utilice la combinación siendo de esperar, además, menor toxicidad hematológica cuantas menos líneas de tratamiento previo haya llevado el paciente lo que redunda en una mejor calidad de vida y tiene gran relevancia para las maniobras ulteriores. En ausencia de estudios comparativos directos, no es posible afirmar cuál es la mejor opción terapéutica para pacientes con LBDCG R/R no candidatos a TAPH. La combinación de Tafasitamab-lenalidomida es una de esas opciones, junto con Polatuzumab-BR, anticuerpos biespecíficos y terapia celular CAR-T, entre otras. El esquema de Tafasitamab-Lenalidomida, con datos preliminares, ha demostrado un alto índice de respuestas y una toxicidad elevada, pero aceptable. Además, su utilización no parece comprometer el tratamiento posterior con terapia CAR-T lo que le diferencia de la combinación con Polatuzumab-Vedotin-RB que sí podría comprometer la linfáferesis²⁶. En cuanto a su utilización en 3L, los resultados en SLP y SG son comparables con las opciones de Polatuzumab-Vedotin-RB y CAR-T y superiores a los resultados con Pixantrona®.

5.5. Posicionamiento según las agencias reguladoras y guías internacionales

a. Aprobaciones FDA: La agencia americana (FDA, Food and Drug Administration) autorizó en junio de 2020²⁷, mediante una revisión acelerada y con designación de terapia huérfana e innovadora (breakthrough therapy), a tafasitamab en combinación con lenalidomida para el tratamiento de pacientes adultos con DLBCL en recaída o refractario, no especificado de otra manera, incluyendo DLBCL que surge de un linfoma de bajo grado, y que no son elegibles para TAPH.

b. Guías de práctica clínica internacionales:

La única guía que incluye hoy en día la combinación de Tafasitamab+Lenalidomida como opción de tratamiento para LBDCG R/R no candidato a TAPH son las guías NCCN que recogen su utilización de acuerdo con la indicación aprobada por la FDA en junio de 2020²⁸

c. Guía SEOM más reciente:

Las guías SEOM más recientes son de 2010²⁹ y no incluyen las nuevas opciones de tratamiento aprobadas posteriormente a dicha fecha.

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

a. Coste-oportunidad general:

Los pacientes con LBDCG R/R se distribuyen fundamentalmente en dos grupos terapéuticos:

1. Pacientes candidatos a quimioterapia a altas dosis seguido de TAPH, en los que se recomienda la administración de regímenes de rescate basados en platino (R-ESHAP, R-ICE, R-DHAP, R-GEMOX etc.).
2. Pacientes no candidatos a quimioterapia a altas dosis seguido de TAPH.

Las alternativas terapéuticas actualmente aprobadas para este segundo grupo en segunda y tercera línea no están comparadas entre sí. Como hemos señalado anteriormente los resultados con Lenalidomida en monoterapia son inferiores a la combinación, por otro lado, la combinación con polatuzumab-RB que tendría una indicación similar demostró su eficacia y seguridad frente a R-B en un estudio fase II con una mediana de seguimiento de 22,3 meses. El estudio incluyó a 80 pacientes (polatuzumab-BR: n=40; BR: n=40) con LDLBG no elegibles para trasplante. En los 40 pacientes tratados con pola-BR se observó una mediana de SG de 12,4 meses [IC95% 9,0-NE] frente a 4,7 meses para los pacientes que recibieron BR [IC95% 3,7-8,3], una mediana de DR de 12,6 meses [IC95% 7,2-NE], una mediana de SLP de 9,5 meses (IC95% 6,2-13,9) y una tasa de RC (variable principal) del 40%¹³. Su aprobación por la EMA fue condicionada en espera de mas datos para su revisión²⁹ y podría ser utilizado en 3L en caso de fallo a tratamiento con tafasitamab-lenalidomida. Aunque no están comparados los resultados del estudio L-MIND mostraron una TRG del 60% (mayor que con Polatuzumab-RB) con una DR de 21.7m (frente a 12.6m con Polatuzumab-RB) que asciende a 43.9m con el seguimiento a largo plazo lo que además supone un incremento en la SLP y la SG de un grupo de pacientes con muy mal pronóstico. Además su utilización no confiere una pérdida de oportunidad para aquellos que progresen dado que podrían recibir terapia CAR-T posteriormente.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

En el estudio L-MIND El 70% de los pacientes reportaron EAs de grado ≥ 3 pero este porcentaje bajó al 29% tras la discontinuación de lenalidomida. En total, un 25% interrumpieron el tratamiento con uno o ambos fármacos fundamentalmente en la fase de combinación. La toxicidad fundamental fue la hematológica destacando la neutropenia en el 49% de los pacientes, sin embargo el 81% de los pacientes recuperó los recuentos iniciales de neutrófilos en una semana sin mayores complicaciones y tras la discontinuación de la lenalidomida (a partir del decimotercer ciclo, o antes en caso de toxicidad), solo un 6% de los pacientes sufrió neutropenia de grado ≥ 3 . El 51% de los pacientes presentaron EAs, sin embargo, solo se relacionaron con el tratamiento en el 19% de los pacientes, siendo infecciones (10%) y neutropenia febril (5%) los más frecuentes. El 13% de pacientes murieron por EAs, sin embargo, los investigadores no relacionaron estas muertes con el tratamiento de estudio. La toxicidad hematológica es la norma en los tratamientos de pacientes con LBDCG R/R con la ventaja de que es una toxicidad bien conocida y manejable para la que disponemos de tratamientos de soporte. Con los datos a largo plazo los efectos adversos no se incrementaron ni se reportaron efectos adversos no esperados. Cualquier otro esquema de tratamiento para esta situación presenta unos índices de toxicidad similares y, en el caso de las células CAR-T, toxicidades específicas como el síndrome de liberación de citocinas y la neurotoxicidad, o en el caso de Polatuzumab-RB la toxicidad reportada globalmente es mayor que con RB a nivel hematológico pero también manejable.

Por tanto, a falta de más datos con mayor número de pacientes y mayor seguimiento, el balance beneficio-riesgo de la combinación Tafasitamab-lenalidomida parece positivo dado el beneficio obtenido en TRG y DR en una situación de enfermedad grave con escasas expectativas de supervivencia en caso de no recibir tratamiento.

c. Definición de subgrupos, de acuerdo con los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)

En todos los subgrupos analizados en el estudio L-MIND que estaba preespecificado según edad, Estadio Ann-Arbor, niveles de LDH, riesgo IPI, puntuación IPI, célula de origen, refractariedad a rituximab, refractariedad a la última línea de tratamiento y número de líneas previas de tratamiento se observó beneficio en favor de tafasitamab-lenalidomida para todas las variables de eficacia analizadas (TRG, DR, SLP, SG). Debemos considerar que estos análisis de subgrupos tienen sus

limitaciones debido al pequeño número de pacientes incluidos pero, globalmente se puede decir que todos los pacientes se beneficiaron del tratamiento.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

La utilización de tafasitamab (anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado) que se une al antígeno CD19 expresado de forma amplia y homogénea en la superficie de los linfocitos pre-B y B maduros proporciona una nueva diana terapéutica diferente al CD20, siendo un tratamiento de rápida disponibilidad y alternativo a los anti-CD20. Además, su asociación con lenalidomida, fármaco inmunomodulador, ya conocido y manejable con eficacia demostrada en LBDCG proporciona un tratamiento de rescate libre de quimioterapia muy interesante e innovador por su capacidad de activación del sistema inmunitario y efecto sinérgico cuando se combinan.

b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

En el estudio L-MIND no se midió la calidad de vida pero es de esperar que ante el alto índice de respuestas y la duración de estas se producirá una menor carga económica en paciente y familia relacionado con el control de la enfermedad y los síntomas que esta pueda producir, lo que redundará en menos necesidad de tratamientos sintomáticos. Sin embargo no disponemos de datos objetivos que corroboren esta suposición. Es difícil evaluar el impacto en cuidadores y en la carga económica asociada. Se precisan datos a largo plazo de su utilización en vida real y del resto de ensayos clínicos en marcha para poder medir dicho impacto.

c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

El LDLBG se asocia con una carga económica considerable y es el más costoso de los linfomas en comparación con el linfoma de Hodgkin y el linfoma folicular en Europa³⁰. En Reino Unido se realizó un modelo de simulación que pudiera predecir los costes médicos del tratamiento del LDLBG. El coste anual estimado para el tratamiento del LDLBG en el Reino Unido representa aproximadamente una sexta parte del presupuesto anual del Sistema Nacional de Salud (SNS) de Reino Unido para las enfermedades hematológicas en su conjunto³¹. En Estados Unidos, se analizaron los patrones de tratamiento y los costes sanitarios en la práctica clínica entre los pacientes con LDLBG, mostrando que la carga económica del LDLBG aumenta según la línea de tratamiento³².

No disponemos de datos de coste asociados a la utilización de la combinación de tafasitamab-lenalidomida. Por un lado, no parece que la toxicidad se asociara con aumento de número de hospitalizaciones. Sin embargo, el hecho de que el tratamiento continúe hasta progresión de la enfermedad en caso de no toxicidad podría suponer un mayor gasto en estos pacientes.

d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

El LDLBG es considerado enfermedad rara por la EMA (con una prevalencia inferior a 5 de cada 10.000 pacientes en la UE)^{33, 34} y la FDA (con una prevalencia inferior a 200.000 personas en EE.UU.)^{35, 36}. La incidencia aumenta progresivamente con la edad, siendo la edad media al diagnóstico superior a los 60 años, aunque se han descrito casos en personas de todas las edades. Según el informe de las cifras del cáncer de SEOM, en España, la estimación de la incidencia de LNH para el año 2021 es de 9.055 nuevos casos³⁷. Teniendo en cuenta que el LDLBG supone aproximadamente un 40% del total de LNH esto supondría 3.622 casos nuevos de LDLBG para el año 2021. Del total de los pacientes con LDLBG, aproximadamente el 94% son tratados (3.405 pacientes) y de éstos, el 40% presentan enfermedad refractaria o recaen (R/R) tras la primera línea de tratamiento, lo que supone un total de aproximadamente 1.362 pacientes con LBDCG R/R nuevos en un año. Aproximadamente un 44% de ellos no son candidatos a TAPH, por lo que aproximadamente habrá unos 600 pacientes en 2L no candidatos a trasplante que puedan ser candidatos a tratamiento con tafasitamab-lenalidomida. De los pacientes candidatos a trasplante (40%; 545 pacientes) el 50% (273 pacientes aprox.) fallarán a la quimioterapia de rescate y precisarán otra línea de tratamiento es decir que podrían también ser candidatos a tratamiento con tafasitamab-lenalidomida. Aquellos pacientes que fallan a la quimioterapia y al TAPH también podrían ser candidatos a una 3L de tratamiento. En global se estima que un total de 1000 pacientes (redondeando) al año podrían ser candidatos en 2L o 3L a tratamiento con tafasitamab-lenalidomida, pero de éstos, aproximadamente un 30% finalmente no podrán recibir tratamiento por diferentes motivos (comorbilidades, mal PS, problemas sociales etc..) por lo que finalmente se pueden estimar que unos 700 pacientes al año podrían recibir el tratamiento en toda España con un beneficio clínico potencial relevante según se ha descrito en secciones previas.

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

El diseño del estudio fase II y el tamaño de la muestra son limitaciones importantes que obligan a revisar su indicación de acuerdo con resultados más consolidados. Sería conveniente disponer de datos comparativos, al menos en estudios fase II randomizados con otras alternativas de tratamiento disponibles en este contexto como es el caso de la combinación con Polatuzumab Vedotina-RB. No existen datos de calidad de vida y no se han identificado biomarcadores que nos sirvan para seleccionar subgrupos de pacientes que se puedan beneficiar más de la combinación por lo que sería interesante tratar de identificarlos. También habría que valorar la necesidad o no de mantener el tratamiento con tafasitamab en los pacientes que alcanzan la RC mediante una comparación directa frente no tratamiento de mantenimiento en este subgrupo de pacientes. La toxicidad de la combinación aunque es manejable, no es despreciable y es posible que pueda ajustarse mejor la dosis de lenalidomida para reducir la toxicidad global de la combinación.

6. CONCLUSIONES

El LBDCG R/R es una enfermedad muy agresiva con una SG de menos de 6 meses con escasas alternativas de tratamiento cuando los pacientes no son candidatos a TAPH.

La EMA aprobó el pasado 24 de junio de 2021 la utilización de la combinación de tafasitamab-lenalidomida con base en los resultados del estudio fase II de un solo brazo L-MIND que evaluó la eficacia y seguridad de tafasitamab en combinación con lenalidomida seguido de tafasitamab en monoterapia en pacientes adultos con LBDCG R/R que eran candidatos a TAPH. EL objetivo principal del estudio fue la TGR. Con un seguimiento mínimo de 35m, tafasitamab-lenalidomida objetivo una TGR del 57,5% y una DR de 43,9m. No se encontraron diferencias significativas en tasa global de respuesta en un análisis de subgrupos según: edad, Estadio Ann-Arbor, niveles de LDH, riesgo IPI, puntuación IPI, célula de origen, refractariedad a rituximab, refractariedad a la última línea de tratamiento y número de líneas previas de tratamiento obteniéndose mayor beneficio en 2L frente a 3L (TRG 67.5 vs 47.5%) . La mediana de SLP fue 11,6 meses [6,3-45,7] con una mediana de seguimiento de 33,9 meses, y la mediana de SG fue de 33,5 meses [18,3- NE] con una mediana de seguimiento de 42,7 meses. Los efectos adversos de la combinación tafasitamab-lenalidomida fueron manejables. Los efectos adversos de grado 3 o más fueron inferiores en la fase de monoterapia con tafasitamab (29%) que en la combinación de tafasitamab con lenalidomida (70%). La discontinuación por efectos adversos fue del 12% en la fase de tafasitamab más lenalidomida y de 1% en la fase de monoterapia con tafasitamab.

El beneficio que ofrece la combinación frente a la situación actual del LBDCG R/R hace recomendable su uso dentro de la indicación aprobada. No disponemos de

datos comparativos con otras alternativas en este contexto de la enfermedad. Se precisan de más datos de seguimiento y de experiencia en vida real para consolidar los datos repostados en el estudio L-MIND

7. RECOMENDACIONES FINALES

Considerando las alternativas actuales de tratamiento existentes en este subgrupo de pacientes, la combinación de Tafasitamab+Lenalidomida puede ser valorada como una de las opciones de tratamiento en pacientes con LBDCG R/R no candidatos a TAPH y siempre que no esté disponible la opción de un ensayo clínico. La evidencia científica existente hasta el momento demuestra beneficio en términos de TRG y DR, así como datos muy favorables en términos de SLP y SG. Además, los estudios reportados evidencian beneficio clínico en todos los subgrupos en 2L y 3L siendo los datos más favorables cuanto antes se utilice la combinación.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Nicoletta Coccaro et al. Molecular Complexity of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Can It Be a Roadmap for Precision Medicine ?. *Cancers* 2020, 12, 185; doi:10.3390/cancers12010185.
2. Matej Horvat, Vesna Zadnik, Tanja Juznic Šetina , Lucka Boltezar, Jana Pahole Golicnik, Srdjan Novackovic and Barbara Jezersec Novackovic . Diffuse large B-cell lymphoma: 10 years' real-world clinical experience with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone. *Oncology Letters*. 2018; 15(3): 3602-3609.
3. Yang Liu, Stefan Klaus Barta. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment *Am J Hematol*. 2019;94:604–616.
4. Jonathan W Friedberg. Relapsed/refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:498-505
5. M. Crump et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130: 1800-1808.
6. 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; 333:1540-1545.
7. Mounier N. 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: 1726-1731.
8. Ohmachi K. et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31: 2103-2109
9. Schuster SJ. et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 45–56.
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(1):45-56.
11. 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.
12. Ruth P. 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. Laurie H Sehn et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 38: 155-165.

14. Hiraga J, Tomita A, Sugimoto T, Shimada K, Ito M, Nakamura S, et al. Down-regulation of CD20 expression in B- cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance. *Blood*. 2009;113(20):4885-93.
15. Holly M. Horton, Matthew J. Bennett, Erik Pong, Matthias Peipp, Sher Karki, Seung Y. Chu, John O. Richards, Igor Vostiar, Patrick F. Joyce, Roland Repp, John R. Desjarlais, and Eugene A. Zhukovsky. Potent In vitro and In vivo Activity of an Fc-Engineered Anti-CD19 Monoclonal Antibody against Lymphoma and Leukemia. *Cancer Res* 2008; 68 (19): 8049-8057.
16. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-tafasitamab-cxix-diffuse-large-b-cell-lymphoma>
17. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1570.htm>
18. N. I. Cherny, U. Dafni , J. Bogaerts, N. J. Latino, G. Pentheroudakis, J.-Y. Douillard, J. Tabernero, C. Zielinski, M. J. Piccart & E. G. E. de Vries . ESMO- Magnitude of Clinical Benefit Scale versión 1.1 *Annals of Oncology* 2017; 28: 2340–2366.
19. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/minjuvi-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf
20. 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. *The Lancet Oncology*. 2020;21(7):978-88
21. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-86
22. Johannes Duell, Kami J Maddocks, Eva González-Barca, Wojciech Jurczak, Anna Marina Liberati, Sven De Vos, Zsolt Nagy, Aleš Obr, Gianluca Gaidano, Pau Abrisqueta, Nagesh Kalakonda, Marc André, Martin Dreyling, Tobias Menne, Olivier Tournilhac, Marinela Augustin, Andreas Rosenwald, Maren Dirnberger-Hertweck, Johannes Weirather, Sumeet Ambarkhane, Gilles Salles. 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 Jul 1. doi: 10.3324/haematol.2020.275958. Online ahead of print.
23. H-H Cao, L-L Wang, C-K Geng, W-W Mao, L-L Yang, Y Ma, M He, R Zhang, Y-Y Zhou, L-Q Liu, X-J Hu, J-X Yu, L Yang, X-F Shen, L-F Yin, X-Z Gu, Z-L Shen. Therapeutic effects of chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) on relapse/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL): a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020 May;24(9):4921-4930
24. Solomon S, Mehta A, Abramson J, Siddiqi T, Lunning M, Maloney D, et al. Experience of Prior Anti-CD19 Therapy in Patients (Pts) with Relapsed or

- Refractory (R/R) Large B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL) Receiving Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel), an Investigational Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Product. Transplantation and Cellular Therapy. 2021;27:S207-S8
25. Nowakowski GS, Rodgers TD, Marino D, Frezzato M, Barbui AM, Castellino C, et al. RE-MIND study: A propensity score-based 1:1 matched comparison of tafasitamab + lenalidomide (L-MIND) versus lenalidomide monotherapy (real-world data) in transplant-ineligible patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):8020
 26. Jain T et al. Use of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Clinical Practice for Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphoma: An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25 :2305-2321
 27. Food and Drug Administration. Rare Diseases at FDA. Disponible en: <https://www.fda.gov/patients/rarediseasesfda#:~:text=The%20Orphan%20Drug%20Act%20defines,Back%20to%20top> Accedido en marzo, 2021.
 28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guía de práctica clínica para los linfomas de células B (2020). Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
 29. Gómez-Codina J et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. Clin Transl Oncol 2010; 12:765-769
 30. Mounié M, Costa N, Conte C, Petiot D, Fabre D, Despas F, et al. Real-world costs of illness of Hodgkin and the main B-Cell Non-Hodgkin lymphomas in France. J Med Econ. 2020;23(3):235-42
 31. Wang H-I, Smith A, Aas E, Roman E, Crouch S, Burton C, et al. Treatment cost and life expectancy of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a discrete event simulation model on a UK population-based observational cohort. The European Journal of Health Economics. 2016;18(2):255-67
 32. Tkacz J, Garcia J, Gitlin M, McMorro D, Snyder S, Bonafede M, et al. The economic burden to payers of patients with diffuse large B-cell lymphoma during the treatment period by line of therapy. Leukemia & Lymphoma. 2020;61(7):1601
 33. European Medicines Agency. Orphan designation: Overview. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>
 34. Rare Disease Registries in Europe. Disponible en: <https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf>
 35. Food and Drug Administration. Rare Diseases at FDA. Disponible en: <https://www.fda.gov/patients/rare-diseases-fda#:~:text=The%20Orphan%20Drug%20Act%20defines,Back%20to%20top>

36. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/3178/diffuse-large-b-cell-lymphoma>.
37. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cancer en España 2021. Disponible en [https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en Espnaha 2021.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf)

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Hoffmann-La Roche, Kyowa-Pharma, Boehringer-Ingelheim, Incyte, BMS.