

# Polatuzumab vedotina

## en linfoma B difuso de células grandes

▼ Polivy® (Roche)

**Carlos Fernández Moriano**

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org

### Resumen

Polatuzumab vedotina es un nuevo fármaco conjugado compuesto por una subunidad de polatuzumab, un anticuerpo monoclonal selectivo frente a CD79b, que se enlaza covalentemente con dos moléculas del agente antimetabólico monometil auristatina E (MMAE). Puesto que CD79b es un componente señalizador del receptor de células B expresado en la membrana de las células –no progenitoras– del linaje B (y > 95% de los linfomas B difusos de células grandes), el fármaco ejerce su actividad antitumoral específica contra estas células al unirse a dicha diana: se internaliza por endocitosis y suministra MMAE a nivel intracelular, la cual se une a los microtúbulos para inhibir la división celular e inducir la apoptosis de las células B malignas. El medicamento, designado como huérfano, ha recibido autorización condicional para el tratamiento, por vía intravenosa y en combinación con bendamustina y rituximab (BR), de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída o refractario y no candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Su aprobación se sustentó en los datos de la fase 2 de un único ensayo pivotal pequeño (N= 80), aleatorizado y abierto, que probó que la asociación del fármaco a la quimioinmunoterapia con BR provoca mejoras significativas en la tasa de respuesta completa, que creció en 22 puntos porcentuales en comparación con el uso de solo BR como control (40% vs. 18%;  $p < 0,05$ ), así como en la duración de la misma, que crecía en torno a 5 meses. El nuevo régimen también se tradujo en una prolongación de la mediana de la supervivencia libre de progresión en casi 6 meses (9,5 vs. 3,7 meses, reducción del 64% en el riesgo de progresión o muerte por la enfermedad) y en una favorable tendencia en supervivencia global, con una mejora de casi 8 meses respecto al control (12,4 vs. 4,7 meses). Esa eficacia, consistente en términos de SG en los distintos subgrupos de pacientes evaluados, representa un beneficio clínicamente relevante al tratarse de pacientes con mal pronóstico (la SG antes de la introducción de las terapias CAR-T rondaba los 6 meses). No obstante, la evidencia tiene importantes limitaciones (entre otras, la consideración de

**Fernández Moriano C.** Polatuzumab vedotina (Polivy®) en linfoma B difuso de células grandes. *Panorama Actual Med.* 2022; 46(450): 64-73

la SG como variable exploratoria o la escasa proporción de pacientes con trasplante previo), por lo que habrá que esperar a la finalización de los ensayos en marcha para confirmar el beneficio con el nuevo fármaco. Por otra parte, el perfil toxicológico de la asociación de polatuzumab vedotina a BR se caracteriza por una frecuencia mayor (> 30%) de efectos adversos relacionados con citopenias (anemia, neutropenia y trombocitopenia), alteraciones gastrointestinales (diarrea y náuseas) y neuropatía periférica, mientras que la incidencia de infecciones –alta– se mantuvo similar entre los dos brazos del estudio pivotal. Una parte importante de las reacciones adversas se consideraron graves (42%, similar incidencia en el brazo control), destacando de nuevo las citopenias como aquellas que provocaron la mayor parte de interrupciones del tratamiento por motivos de toxicidad. No parece que la baja inmunogenicidad del fármaco vaya a afectar notablemente a su perfil de seguridad.

A pesar de no haberse divulgado aún comparaciones directas con otras opciones disponibles distintas a BR, la adición del nuevo fármaco a BR es el primer régimen terapéutico en 20 años que mejora los resultados clínicos en pacientes con LBDCG que recaen tras una terapia inicial (más de 4 de cada 10), lo que parece aportar una clara ventaja clínica. El fundamento de su mecanismo de acción es el mismo que el descrito previamente para brentuximab vedotina (anti-CD30) y similar al de otros antitumorales, como inotuzumab ozogamicina y gemtuzumab ozogamicina, pero se diferencia de ellos por ser el primero que se dirige frente a CD79b, incorporando una alta selectividad frente a células de LBDCG. Para posicionar adecuadamente al nuevo fármaco aún se debe estudiar la secuencia óptima de los tratamientos disponibles, advirtiendo de que el uso en 2ª línea de fármacos que inducen linfodepleción prolongada (como bendamustina) puede comprometer la posibilidad de tratamiento posterior con terapias CAR-T, la única opción potencialmente curativa en estos pacientes. Si así fuera, el uso del nuevo fármaco junto a BR sería una alternativa solo en pacientes no candidatos a CAR-T, no debiéndose utilizar como terapia puente antes de éstas.

## Aspectos fisiopatológicos

Los **linfomas** son neoplasias hematológicas del sistema linfoide que constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades definidas por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos, con origen en los sistemas mononuclear fagocítico y linfático. Se diferencian dos grandes grupos:

- Los **linfomas de Hodgkin (LH)** consisten en una proliferación, localizada o diseminada, de células tumorales que se originan en el sistema linforreticular y que afecta principalmente los ganglios linfáticos y la médula ósea.
- Los **linfomas no-Hodgkin (LNH)**, por su parte, son todos los linfomas que no encajan dentro de la definición de linfoma de Hodgkin; por tanto, son neoplasias linfoides que pueden originarse en los linfocitos B, T y *natural killer* (NK; citotóxicas naturales).

Además, los linfomas se pueden clasificar según la célula maligna de origen: centro germinal o no centro germinal, y zona del manto o zona marginal. También es muy importante la manera en que se infiltra el ganglio; por ejemplo: el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es un linfoma de linfocitos B de tamaño grande (por su estado de maduración) que infiltra el ganglio de forma difusa y puede infiltrarlo tanto en el centro germinal como fuera del mismo (no centro germinal).

En España se registran en torno a 7.500 nuevos casos de linfoma cada año, lo que supone la 6ª (mujeres) o 7ª (varones) causa más común de cáncer; según datos del *Instituto Nacional de Estadística*, murieron en 2020 un total de 4.954 personas (54% varones y 46% mujeres) por tumores malignos del tejido linfático (excepto leucemias),

algo más de un 10% más que en 2008 (4.451). Según el *Instituto Nacional del Cáncer* estadounidense (INH), en 2018 los LH constituyeron el 0,5% de todos los nuevos casos y un 0,2% de los fallecimientos por cáncer en Estados Unidos; por su parte, los LNH supusieron el 4,3% de los nuevos casos de cáncer y el 3,3% de los fallecimientos por esta causa. Las tasas de supervivencia a 5 años entre 2008 y 2014 eran del 87% para el linfoma de Hodgkin y del 71% para los no-Hodgkin.

En los **linfomas no-Hodgkin (LNH)**, una célula linfoide inmadura, detenida en un determinado estadio madurativo, se reproduce de forma incontrolada, causando con el tiempo el aumento de tamaño del órgano en el que se originan. Dado que el tejido linfático se encuentra en todo el cuerpo, los linfomas pueden aparecer en cualquier parte del organismo y, a partir de allí, diseminarse a otros órganos y tejidos. En la mayoría de los casos empiezan con una infiltración en un ganglio linfático (formas ganglionares), pero otras veces pueden aparecer en otros órganos como el aparato digestivo, la piel, el cerebro, el bazo, el riñón u otros órganos (formas extraganglionares).

En las últimas décadas se ha registrado un aumento en las tasas de incidencia y de mortalidad de los LNH, principalmente en países industrializados; específicamente, el aumento más acusado de las tasas de incidencia de este tipo de linfomas ha tenido lugar en España e Italia. En global, los LNH representan el 4-5% de los nuevos casos de cáncer diagnosticados al año, con una tasa anual de incidencia próxima a los 20 casos/100.000 habitantes. Con respecto a los distintos subtipos de LNH, los de células B representan el 80-85% y los T el 15-20% del total de

casos, mientras que los de NK tienen una frecuencia marginal.

La **etiopatogenia** de los LNH varía en función de los tipos, aunque tienen en común ciertos factores de riesgo, siendo más común entre hombres, en edades avanzadas<sup>1</sup>, en pacientes con enfermedades del sistema inmunitario (SIDA, inmunodeficiencias, receptores de trasplantes de órganos, enfermedades autoinmunes), infecciones por algunos virus (virus de la inmunodeficiencia humana, virus de Epstein-Barr) y bacterias (*Helicobacter pylori*), pacientes tratados con quimioterapia o radioterapia o con exposición a agentes tóxicos (pesticidas) o radiación UV.

Los **signos y síntomas** de los LNH son muy variables y dependen de cada tipo específico de linfoma y de los órganos que estén afectados. Un gran porcentaje de pacientes son diagnosticados al detectarse una adenopatía. De forma característica, los pacientes sintomáticos pueden presentar fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, fatiga e infecciones de repetición; cuando se presentan al mismo tiempo fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso, este grupo de síntomas se denomina *síntomas B*. También pueden producirse manifestaciones como consecuencia del crecimiento del tamaño del bazo (molestias abdominales), de la compresión de un órgano por un tumor de gran tamaño (tos o problemas respiratorios, dolor lumbar o abdominal) o del mal funcionamiento de un órgano por su infiltración por las células cancerosas.

Desde un punto de vista clínico, los LNH se pueden dividir en dos grandes grupos en función de su velocidad de crecimiento (Cuéllar, 2018):

<sup>1</sup> La mediana de presentación se sitúa en torno a los 50 años de edad, si bien es un tipo de cáncer que también puede afectar a los niños (aunque de forma mucho menos frecuente que la leucemia linfoblástica aguda).

- Linfomas agresivos, de crecimiento rápido o de alto grado, que tienden a crecer y extenderse rápidamente y suelen provocar síntomas graves.
- Linfomas indolentes, de crecimiento lento o de bajo grado, que tienen un comportamiento menos agresivo, con adenopatías de años de evolución y con estado general conservado, incluso aunque puedan hallarse muy extendidos (estadios III y IV).

El **linfoma B difuso de células grandes (LBDCG)** es el tipo más común de linfomas no-Hodgkin de células B, suponiendo aproximadamente el 40% de todos los casos de LNH, por delante del linfoma folicular (20-25%) –el cual puede transformarse en LBDCG después de que los pacientes son tratados–, del linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (7-10%), el linfoma linfocítico pequeño o leucemia linfocítica crónica (6-8%), el linfoma de células del manto (5-7%), el linfoma de Burkitt (2-3%), el linfoma primario mediastínico (tímico) de células B grandes<sup>2</sup> (2-4%) y otros subtipos minoritarios. El LBDCG surge de células B maduras en diferentes etapas de su diferenciación<sup>3</sup>, en las cuales varias mutaciones promueven cambios en la expresión génica y promueven una transformación neoplásica. Ésta puede estar relacionada con alteraciones en vías moleculares de proliferación y diferenciación de células B, por ejemplo, con la activación de oncogenes como BCL2, BCL6 y MYC o la inactivación de genes supresores de tumores como p53 e INK4, así como otros factores de transcripción importantes como OCT-1 y OCT-2.

Se trata de un LNH agresivo cuya incidencia media es de 5-6 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año (se

han descrito tasas de 7 casos/100.000 en EE.UU. y de 3,8 casos/100.000 en la Unión Europea) y aumenta con la edad. Aun–que se observa a cualquier edad, la edad mediana de los pacientes con linfomas de células grandes es de > 60 años. La evolución de este tipo de linfoma es agresiva y su pronóstico depende mucho de la edad del paciente, su estado general, la extensión del tumor y la respuesta al tratamiento. Dentro de los LBDCG, se han descrito dos subtipos: el linfoma difuso de tipo centro germinal y el de célula B activada; este último tiene peor pronóstico.

Se estima que hasta el 80% de los pacientes jóvenes se pueden curar, disminuyendo esta probabilidad con el aumento de edad. No obstante, la supervivencia media en pacientes con LBDCG sin tratar es menor a 1 año.

El **tratamiento** estándar del LBDCG se basa en la **asociación de quimioterapia y radioterapia** sobre las áreas afectas localizadas o de gran tamaño (masa mediastínica). El esquema quimioterápico más empleado en la actualidad es el **CHOP+R** (ciclofosfáida, adriamicina, vincristina y prednisona, más rituximab) con una frecuencia de administración y un número de ciclos individualizado y variable; en algunos casos, se añade etopósido. La radioterapia puede ser más efectiva para tratar áreas localizadas. Con estas terapias, algo menos del 40% de los pacientes presentarán remisión completa de larga duración de la patología, alcanzándose cifras de supervivencia global a 5 años de, aproximadamente, el 60% (se consideran “curados”). No obstante, en torno a un 30-40% de los pacientes son refractarios o recaen tras una primera línea de tratamiento (lo que supone una incidencia anual

en la UE de 1/100.000), observándose tasas especialmente altas de fracaso entre subgrupos de mal pronóstico, tales como los linfomas de células B activadas (ABC) y los linfomas con doble expresión MYC/BCL2.

En los casos de **LBDCG recidivante/refractario** tras una primera línea de tratamiento, el pronóstico es aún más desfavorable y las opciones de éxito terapéutico son mucho más limitadas, con menores tasas de respuesta (0-23%) y acortamiento de la supervivencia global (< 10 meses). El tratamiento de segunda línea suele consistir en 2-3 ciclos de **quimioterapia de rescate basada en platino: DHAP** (dexametasona, citarabina, cisplatino), **GDP** (gemcitabina, dexametasona, cisplatino), **ICE** (ifosfamida, carboplatino, etopósido) o **IVE** (ifosfamida, etopósido, epirrubicina); la adición de rituximab ha mejorado las respuestas clínicas. El **trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) autólogo**, suele ser utilizado, cuando se ha alcanzado la respuesta parcial posteriormente a tales regímenes<sup>4</sup>, como elección en pacientes refractarios al tratamiento de 1ª línea o en recaída siempre que la enfermedad permanezca quimiosensible, pues algunos pacientes no responden lo suficientemente bien a la quimioterapia de rescate con platino como para proceder al TPH autólogo. La combinación de las terapias de rescate basadas en platino seguidas de dosis altas de quimioterapia y TPH puede curar alrededor del 30-40% de los pacientes en recaída/refractariedad, si bien algunos autores han estimado que solo el 10% de esos pacientes sobrevivirán a largo plazo (Friedberg, 2011).

Es preciso indicar que más de la mitad de los pacientes no son candidatos al TPH autólogo por su edad (> 65 años),

2 El linfoma primario mediastínico de células B grandes (LPMB) en ocasiones se considera un subtipo de LBDCG, que constituye aproximadamente el 2-4% de todos los LNH, y supone alrededor del 6% de los LBDCG. La principal diferencia es que esta enfermedad afecta principalmente a adultos jóvenes (mediana de edad de 35 años), predominantemente mujeres (proporción mujer/hombre 1,7-2/1), aunque también hay casos de LPMB en niños y adolescentes. No se han identificado factores de riesgo para este tipo de linfoma.

3 Durante su desarrollo, los linfocitos B abandonan la médula ósea y viajan a los tejidos linfoides secundarios, donde el contacto con sus respectivos antígenos promueve el desarrollo de los folículos secundarios, en cuyo centro germinal las células B se transforman en centroblastos. Éstos tienen una alta capacidad proliferativa mientras que ocurren frecuentes mutaciones somáticas de genes de la cadena variable de inmunoglobulina, lo que promueve la maduración y diferenciación en centrocitos y posteriormente en células plasmáticas o en células B de la memoria.

4 Si solo se emplean estos regímenes de rescate sin trasplante posterior, menos del 10% de los pacientes tratados consiguen remisiones prolongadas.

comorbilidades importantes o rápida recaída a la quimioterapia de rescate, presentando un pobre pronóstico. Las principales guías clínicas (ESMO y NCCN) sugieren que los pacientes que recaen tras un tratamiento de segunda línea tampoco son candidatos a TPH autólogo por la escasa probabilidad de respuesta. De entre los que sí reciben el trasplante, más de la mitad vuelven a sufrir una nueva recaída; si esta se produce antes de los 12 meses postrasplante, representa un factor pronóstico especialmente negativo para la supervivencia del paciente. Ante esa situación, quedan muy pocas opciones terapéuticas, habiéndose descrito tasas de supervivencia libre de eventos a los 4 años del 46-56% (Gisselbrecht *et al.*, 2012). Un nuevo trasplante autólogo solo es posible en una minoría, y con resultados muy pobres.

Por tanto, se acepta que no existe un estándar terapéutico en aquellos pacientes con **LBDCG en recaída/refractoriedad no candidatos a TPH autólogo o que recaen tras el mismo**, en cuyo caso las opciones de tratamiento más utilizadas –con fines paliativos más que curativos– son **R-GEMOX** (rituximab+gemcitabina+oxaliplatino) y **BR** (bendamustina+rituximab). En estos pacientes, de pobre pronóstico, la mediana de supervivencia general en la era pre-CAR rondaba los 6 meses. R-GEMOX se asoció específicamente en su estudio principal con una tasa de respuesta global del 61%, una mediana de SLP de 5 meses y una mediana de SG de 11 meses, mientras que para la combinación

de BR se describió en un ensayo clínico fase 2 una SLP de 6 meses.

El único fármaco disponible en España hasta hace muy poco para casos de LBDCG con múltiples recaídas o refractarios al tratamiento era la **pixantrona** (Pixuvri®), que en monoterapia en pacientes adultos proporciona tasas de respuesta (de hasta 20%) significativamente mayores que sus comparadores, y un aumento de 2,7 meses y 2,6 meses en las medianas de la supervivencia libre de progresión (hasta > 5 meses) y supervivencia global (hasta > 10 meses), respectivamente, en comparación con otras quimioterapias monofármaco (Pettengell *et al.*, 2012).

Recientemente se han incorporado en este contexto clínico dos medicamentos perteneciente al revolucionario grupo de terapia génica con **células CAR-T**, basadas en linfocitos T autólogos transformados para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigido frente a un antígeno específico: en concreto, se han comercializado **tisagenlecleucel** (Kymriah®) y **axicabtagén ciloleucel** (Yescarta®), dos CAR-T anti-CD19 que han recibido aprobación para su uso en LBDCG en recaída o refractoriedad tras 2 o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos (Fernández-Moriano, 2019). Con estos tratamientos se han descrito en ensayos clínicos de fase 2 tasas de respuesta muy elevadas (52-83%, completas en un 40-58%) en pacientes con LDCBG pre-tratados con al menos 2 líneas, consiguiéndose remisiones

prolongadas en aproximadamente un 40% de pacientes.

En resumen, en un paciente no candidato a TPH autólogo en 2ª línea debido a su edad, estado general o comorbilidades, se puede valorar el uso de los regímenes quimioterapéuticos mencionados y, en el caso de refractoriedad o recaída tras el mismo, podría plantearse en 3ª línea el empleo de células CAR-T.

Si bien por sus resultados tan prometedores en esta patología parece que las terapias CAR-T podrían haber cubierto esa laguna terapéutica, aún no se conoce el periodo de duración a largo plazo de la respuesta antineoplásica que inducen (se debe esclarecer si representan una cura ¿definitiva?), y solo pueden usarse en pacientes con buen estado general (funcionalidad orgánica) y suficiente control de la patología como para aguantar los tiempos de espera de su producción, y en quienes son capaces de tolerar el régimen de quimioterapia de acondicionamiento (normalmente fludarabina/ciclofosfamida), y el riesgo de toxicidad potencialmente graves (tales como el síndrome de liberación de citocinas o la neurotoxicidad) que limitan su uso a centros acreditados con equipos multidisciplinares debidamente entrenados. Por ello, se requieren aún nuevas terapias que permitan el manejo de los pacientes con LBDCG refractarios o en recaída y no candidatos a trasplante (incluidos aquellos con recaída tras TPH), o pacientes no candidatos a las terapias CAR-T.

## Acción y mecanismo

Polatuzumab vedotina es un nuevo fármaco conjugado compuesto por dos subunidades activas: polatuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado altamente afín y selectivo frente a CD79b, que se enlaza covalentemente –mediante un conector escindible– con dos moléculas del potente agente antimicótico monometil auristatina E (MMAE). El fármaco se dirige y ejerce

su actividad antitumoral específicamente contra aquellas células que expresen CD79b en su superficie, presente en más del 95% de los linfomas B difusos de células grandes. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento, por vía intravenosa y en combinación con bendamustina y rituximab, de pacientes adultos con linfoma B difuso de células gran-

des (LBDCG) en recaída o refractario que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

La diana CD79b es un componente señalizador del receptor de células B (BCR) cuya expresión en la superficie celular se limita a las células normales dentro del linaje de células B (con la excepción de las células plasmáticas) y

las células B malignas de la mayoría de neoplasias de células B maduras. Así, el fármaco suministra de forma preferente el MMAE a las células B: más concretamente, tras su unión a CD79b, polatuzumab vedotina se internaliza rápidamente –endocitosis mediada por el receptor– y el conector se escinde mediante proteasas lisosómicas para permitir el suministro intracelular de la molécula citotóxica MMAE, la cual se une a los microtúbulos e inhibe la división celular e induce la apoptosis. Con ello, provoca la muerte de las células B malignas (**Figura 1**).

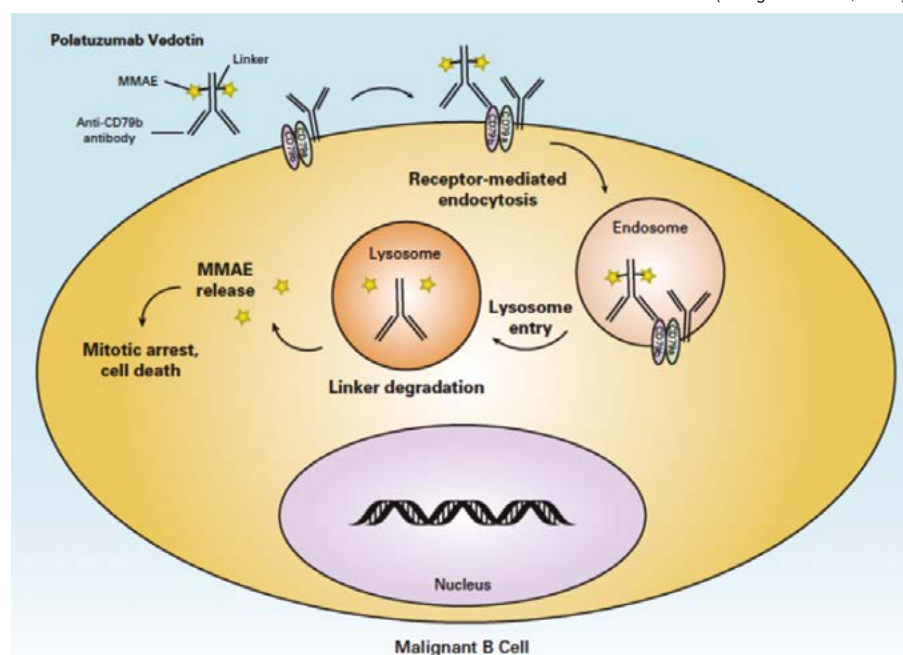
Es importante señalar que CD79b no se expresa en los progenitores linfoides B, lo que favorece la recuperación de la aplasia de linfocitos B una vez que se suspende el tratamiento.

Los ensayos desarrollados durante su desarrollo preclínico han demostrado que polatuzumab vedotina se une a las células B periféricas humanas, pero no a las de ratón, rata o mono (*Cynomolgus*). A pesar de la escasa diferencia estructural de la diana proteica en humanos frente a monos, la diferencia en 3 aminoácidos en el epítipo reconocido

por el anticuerpo parece ser suficiente para explicar esa selectividad. La afinidad de polatuzumab vedotina por CD79b viene definida por una Kd de  $1,83 \pm 0,26$  nM, y la potencia de su actividad antiproliferativa frente a una línea celular derivada de linfoma de Burkitt CD79b+ por una IC50 de  $0,071 \pm 0,014$  nM. En ensayos con animales,

el fármaco demostró, tanto solo como en combinación con rituximab y/o quimioterapia, una interesante capacidad para inhibir de forma dosis-dependiente el crecimiento de linfomas xenoinjertados –de Burkitt y LBDCG– (EMA, 2019).

**Figura 1.** Representación del mecanismo de acción de polatuzumab vedotina. Tomada de (Shingleton *et al.*, 2020).

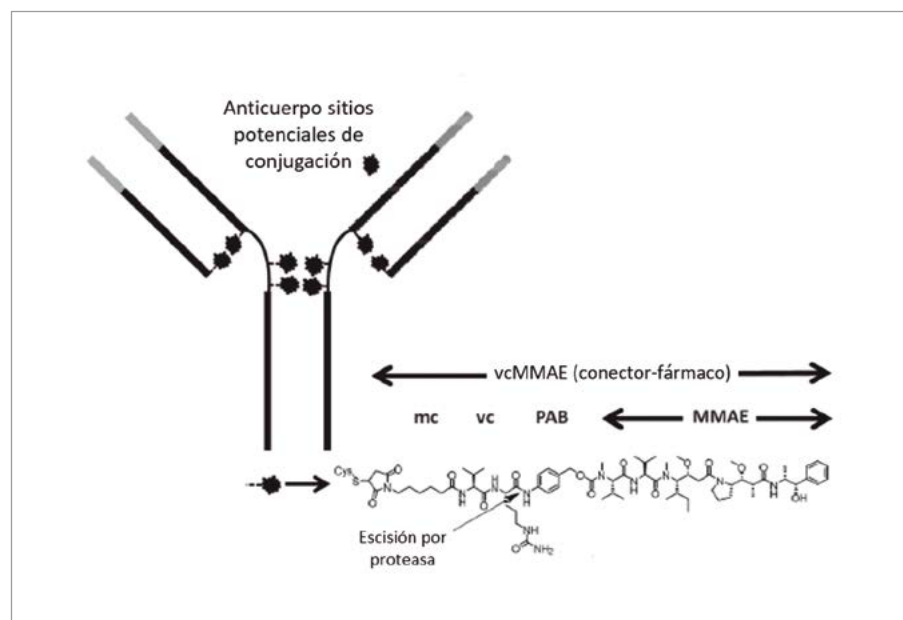


## Aspectos moleculares

Como se ha indicado, polatuzumab vedotina es un fármaco compuesto por la conjugación de un anticuerpo y de una molécula pequeña con actividad citotóxica (**Figura 2**).

La fracción “polatuzumab” consiste en un anticuerpo monoclonal humanizado de isotipo G1, de carácter recombinante (se produce en células de ovario de hámster chino), que consiste en dos cadenas pesadas idénticas entre sí, de 447 residuos aminoácidos cada una, y dos cadenas ligeras iguales entre sí, con 218 aminoácidos cada una. El anticuerpo muestra heterogeneidad en la glicosilación y otras modificaciones postraslacionales de aminoácidos; así, el dominio CH2 de cada cadena pesada presenta un único sitio de N-glicosilación en Asn297.

**Figura 2.** Estructura de polatuzumab vedotina. MC= maleimidocaproyl; MMAE= mono-metil auristatina E; PABC= p-aminobenciloxycarbonil; VC= valina-citrulina. Adaptada de (EMA, 2019).



Polatuzumab tiene un peso molecular de 145,0 KDa sin contar la glicosilación ni los residuos C-terminales de lisina de las cadenas pesadas, y exhibe una estructura de lámina  $\beta$ .

Dicho anticuerpo está unido covalentemente a la molécula citotóxica auristatina a través de un conector escindible formado por un dipéptido y un grupo maleimido (maleimidocaproil-valina-citrulina-p-aminobenciloxi-carbonil, referido como mc-vc-PAB

por sus siglas en inglés) que se conjuga mediante un enlace tioéter con el grupo tiol terminal de un residuo de cisteína de las cadenas ligeras o pesadas. Esta misma estructura de conector-fármaco citotóxico ha sido la que se incluyó en el fármaco brentuximab vedotina (Adcetris®), autorizado en 2012 en la UE.

Polatuzumab vedotina tiene de media 3,5 unidades de mono-metil auristatina E conjugadas por cada unidad de anti-

cuerpo. En conjunto, el conjugado anticuerpo-conector-auristatina tiene un peso molecular estimado de 149,6 KDa, sin contar los residuos C-terminales de lisina y las N-glicosilaciones. Después de la escisión del conector por las proteasas intracelulares, se produce un reordenamiento espontáneo de la molécula que resulta en la liberación de MMAE (que se unirá a los microtúbulos intracelulares), p-aminobencil alcohol, CO<sub>2</sub> y el anticuerpo unido a un fragmento del conector.

## Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad clínicas de polatuzumab vedotina por vía intravenosa han sido evaluadas en un único estudio aleatorizado de fase 1b/2 (GO29365), multicéntrico y multinacional (62 centros en 12 países), con diseño abierto y dos brazos de tratamiento, que investigó un tratamiento con el nuevo fármaco asociado a bendamustina y rituximab<sup>5</sup> (brazo PvBR). La fase 2 de dicho ensayo pivotal aleatorizó (1:1) a 80 pacientes adultos con LBDCG que habían sido pretratados anteriormente con al menos 1 línea de quimioterapia (y estaban en refractariedad/recaída) a recibir ese tratamiento o la asociación de solo bendamustina y rituximab como control (brazo BR), en ambos casos durante 6 ciclos de 21 días.

Los pacientes incluidos debían haber sido descartados como candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos o haber fracasado a un tras-

plante previo. Se excluyeron aquellos con linfomas indolentes transformados, de sistema nervioso central o folicular de grado 3b, así como quienes tenían patologías cardiovasculares o respiratorias, infecciones activas o alteraciones de enzimas hepáticas (salvo si se debían al linfoma subyacente). Con características balanceadas entre brazos de tratamiento, la mediana de edad del conjunto de pacientes fue de 69 años, la mayoría eran de raza blanca (71%) y el 66% eran hombres. Desde el punto de vista clínico, una amplia mayoría presentaban LBDCG no especificado (98%; un 48% con LBDCG de linfocitos B activados y un 40% con LBDCG con linfocitos B similares a los del centro germinal), enfermedad refractaria (80%) y un buen estado general (80% puntuación ECOG 0-1; solo 18% ECOG 2), y habían recibido una mediana de 2 líneas previas<sup>6</sup> (un 29% una sola terapia, un 25% 2 terapias y un 46% 3 o más).

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta completa (RC) según revisión independiente (medida por PET-TC, en algunos casos más biopsia de médula) a las 6-8 semanas tras el inicio del 6º ciclo o de la última dosis del fármaco. Se consideraron variables secundarias las tasas de RC evaluada por el investigador, la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de respuesta (DR) y la supervivencia libre de progresión (SLP), mientras que la supervivencia global (SG) fue solo una variable exploratoria. Con una mediana de duración del seguimiento de 22 meses, los resultados del estudio (Sehn *et al.*, 2020) apuntan a una superioridad significativa –en cuanto a tasas y duración de la respuesta antitumoral– para la adición de polatuzumab vedotina al tratamiento con solo bendamustina+rituximab (**Tabla 1**).

5 Polatuzumab vedotina se administró a 1,8 mg/kg el día 2 del primer ciclo y el día 1 del resto de ciclos; bendamustina a 90 mg/m<sup>2</sup>/día los días 2 y 3 del primer ciclo, y los días 1 y 2 del resto de ciclos; y rituximab a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> el primer día de todos los ciclos.

6 Ningún paciente del grupo control había recibido tratamiento previo con bendamustina y solamente uno del grupo activo, en cuyo caso era criterio de inclusión el haber tenido una respuesta de > 1 año para enrolarse en el estudio.

**Tabla 1.** Principales resultados de eficacia de polatuzumab vedotina en pacientes receptores con LBDCG refractario/en recaída en el estudio G029365 (Sehn *et al.*, 2020; AEMPS, 2021).

Brazo de tratamiento	Polatuzumab vedotina + bendamustina + rituximab	Bendamustina + rituximab	Diferencia en la tasa de respuesta (IC <sub>95%</sub> ); valor de p
<b>N pacientes</b>	40	40	
<b>Variable primaria</b>			
Tasa de respuesta completa según comité independiente al final del tratamiento – N (%)	16 (40,0%)	7 (17,5%)	22,5 (2,6-40,2); p= 0,0261
<b>Variables secundarias y exploratorias</b>			
<b>Tasas de respuesta al final del tratamiento por PET</b>			
- Tasa de respuesta global según investigador – N (%)	19 (47,5%)	7 (17,5%)	30,0 (9,5-47,4); p= 0,0036
- Tasa de respuesta completa según investigador – N (%)	17 (42,5%)	6 (15,0%)	25,7 (7,7-44,7); p= 0,0061
- Tasa de respuesta parcial según investigador – N (%)	2 (5,0%)	1 (2,5%)	
<b>Tasas de respuesta al final del tratamiento sin PET (solo tomografía computarizada)</b>			
- Tasa de respuesta global según comité independiente – N (%)	17 (42,5%)	6 (15,0%)	27,5 (7,7-44,7); p= 0,0051
- Tasa de respuesta completa según comité independiente – N (%)	9 (22,5%)	1 (2,5%)	20,0 (5,5-35,1); p= 0,0078
- Tasa de respuesta completa según investigador – N (%)	8 (20,0%)	2 (5,0%)	15,0 (0,1-30,2); p= 0,0454
<b>Duración de la respuesta</b>			
Duración de la respuesta según investigador – Mediana en meses (%)	10,3 (5,6-NE)	4,1 (2,6-12,7)	
Cociente de riesgos o HR (IC <sub>95%</sub> ); valor de p	0,44 (0,20-0,95); p= 0,0321		

NE: no evaluable.

En términos de supervivencia, la mediana de SLP en el brazo con el nuevo fármaco fue de 9,5 meses (IC<sub>95%</sub> 6,2-13,9), significativamente superior que los 3,7 meses (IC<sub>95%</sub> 2,1-4,5) del grupo control (HR= 0,36; IC<sub>95%</sub> 0,21-0,63; p= 0,0002). Ese beneficio se tradujo en una tendencia favorable en SG, alcanzándose una mediana de 12,4 meses (IC<sub>95%</sub> 9,0-no alcanzada) frente a 4,7 meses (IC<sub>95%</sub> 3,7-8,3), respectivamente (HR<sup>7</sup> = 0,42; IC<sub>95%</sub> 0,24-0,75; p= 0,0002); así, el 47,5% de pacientes estaban vivos a los 12 meses en el brazo de polatuzumab vedotina (19/40) y solo el 17,5% en el grupo control (7/40). Un análisis *post-hoc* de subgrupos reflejó un beneficio consistente en la SG en los diferentes subgrupos evaluados, sin observarse diferencias según los factores evaluados.

Se deben citar también los resultados recientemente divulgados de un estudio de extensión posterior a la

fase 2 (Sehn *et al.*, 2021), que mantuvo los brazos inicialmente aleatorizados en el pivotal e incorporó una cohorte de 106 pacientes adicionales a recibir polatuzumab vedotina. En línea con lo hasta aquí comentado, tras el mayor seguimiento se confirmó un beneficio con el nuevo régimen tanto en SLP, que finalmente alcanzó una mediana de 9,2 meses frente a 3,7 meses con el control de bendamustina+rituximab (HR= 0,42; IC<sub>95%</sub> 0,25-0,71), como en SG, cuyas medianas fueron de 12,4 y 4,7 meses, respectivamente (HR= 0,42; IC<sub>95%</sub> 0,24-0,72). En la cohorte de extensión se verificaron tasas de respuesta objetiva tras revisión independiente de 38,7%, y medianas de SLP de 6,6 meses y de SG de 12,5 meses.

Por otra parte, la **seguridad** de polatuzumab vedotina (en monoterapia o añadido a bendamustina+rituximab) parece adecuadamente caracterizada en base a los datos de más de 1.400

sujetos que lo han recibido durante la investigación clínica. A partir de los datos del ensayo pivotal y su extensión en pacientes con LBDCG pretratados (N= 151), se ha descrito que, tras una media de 5 ciclos, las reacciones adversas al medicamento más frecuentes en pacientes que reciben el régimen de polatuzumab vedotina más inmunoterapia (mayor incidencia que con el control bendamustina+rituximab) fueron: neutropenia (45,7%, la mayoría de grado 3-4), diarrea (35,8%), trombocitopenia (32,5%), náuseas (33,1%), anemia (31,8%) y neuropatía periférica (30,5%, todos leves-moderados). La incidencia de infecciones fue similar en ambos grupos de tratamiento.

La frecuencia de reacciones adversas graves fue importante (42%), destacando entre ellas la neutropenia febril (10,6%), sepsis (9,9%), reacciones relacionadas con la perfusión (11,3%), neumonía (8,6%) y fiebre (7,9%). Las

7 Cuando se ajustaba por las covariables basales (estado refractario primario, número de líneas de terapia previas y antecedentes de TPH), la HR fue de 0,59.

reacciones adversas que provocaron la mayor parte de interrupciones del tratamiento fueron la trombocitopenia (6%) y la neutropenia (4%). La tasa de fallecimientos fue similar en ambos grupos (9% vs. 10%). Sin diferencias según sexo o edad, en el estudio de

extensión tampoco se vieron nuevos signos de seguridad a largo plazo, confirmando el perfil toxicológico manejable para el nuevo fármaco (AEMPS, 2020; Sehn *et al.*, 2021). Finalmente, por tratarse de una proteína terapéutica, se ha evaluado su inmunogenicidad,

observándose solo niveles bajos de paciente con anticuerpos específicos anti-fármaco (6% en el estudio pivotal, y solo 2,6% si se consideran hasta 7 estudios); por la limitación de los datos no se ha podido concluir sobre su efecto en seguridad o eficacia.

## Aspectos innovadores

Polatuzumab vedotina es un nuevo fármaco conjugado compuesto por una subunidad de polatuzumab, un anticuerpo monoclonal selectivo frente a CD79b, que se enlaza covalentemente con dos moléculas del potente agente antimicótico monometil auristatina E (MMAE). Puesto que CD79b es un componente señalizador del receptor de células B expresado en la membrana de las células –no progenitoras– del linaje B (incluyendo > 95% de los linfomas B difusos de células grandes), ejerce su actividad antitumoral específicamente contra estas células al unirse a dicha diana: el fármaco se internaliza por endocitosis y, tras la proteólisis del conector, suministra MMAE a nivel intracelular, la cual se une a los microtúbulos para inhibir la división celular e inducir la apoptosis de las células B malignas. En base a ello, el medicamento, designado como **huérfano**, ha recibido *autorización condicional* para el tratamiento, por vía intravenosa y en combinación con bendamustina y rituximab, de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída o refractario y no candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

La aprobación se ha sustentado en los datos de fase 2 de un único ensayo pivotal GO29365, de pequeño tamaño (N= 80) y con un diseño multicéntrico, aleatorizado, abierto y de brazos paralelos, que comparó la asociación del fármaco con bendamustina+rituximab (BR) frente al solo

uso de la inmuoquimioterapia BR como control. La evidencia generada a partir de dicho estudio se considerarse aceptable si se asume que hasta ahora no había una terapia estándar para pacientes adultos con LBDCG en recaída/refractariedad no candidatos a TPH autólogo. Pero no deja de tener importantes limitaciones por tratarse de un estudio exploratorio que incluyó a población heterogénea en relación al pronóstico de la patología, sin estratificación de los pacientes<sup>8</sup>, y que determinó la supervivencia global –la variable más relevante en oncología– como exploratoria; además, solo el 25% de los pacientes tratados con el nuevo fármaco habían recibido TPH previo, por lo que no pudo concluirse sobre su uso postrasplante (no incluido en la indicación).

Los resultados ponen de manifiesto mejoras significativas en las tasas de respuesta, que fue completa en el 40% de los pacientes del brazo experimental frente al 18% en el brazo control (aumento de 22 puntos porcentuales;  $p < 0,05$ ), así como en la duración de la misma, que crecía en torno a 5 meses. La adición del nuevo fármaco también se traducía en una prolongación de la mediana de la supervivencia libre de progresión en casi 6 meses (9,5 vs. 3,7 meses), suponiendo una reducción del 64% en el riesgo de progresión o muerte por la enfermedad. La tendencia en supervivencia global refrendaba lo anterior, con mejoras de casi 8 meses en las medianas respecto al uso de solo bendamustina+rituximab (12,4 vs.

4,7 meses). Estos datos de eficacia, consistente en términos de SG en los distintos subgrupos de pacientes evaluados (de pequeño tamaño), tienen relevancia clínica y representan un beneficio considerable al tratarse de pacientes con mal pronóstico (la SG antes de la introducción de las terapias CAR-T rondaba los 6 meses).

Por otro lado, el perfil toxicológico de la asociación de polatuzumab vedotina a quimioinmunoterapia se caracteriza por una frecuencia mayor (> 30%) de efectos adversos relacionados con citopenias (anemia, neutropenia y trombocitopenia), alteraciones gastrointestinales (diarrea y náuseas) y neuropatía periférica, mientras que la incidencia de infecciones –alta– se mantuvo similar entre los dos brazos del estudio pivotal. Una parte importante de las reacciones adversas se consideraron graves (42%, similar incidencia en el brazo control), destacando de nuevo las citopenias como aquellas que provocaron la mayor parte de interrupciones del tratamiento por motivos de toxicidad. No parece que la baja inmunogenicidad del fármaco vaya a afectar notablemente a su perfil de seguridad.

A modo de recordatorio (véase el apartado “Aspectos fisiopatológicos”), las opciones de tratamiento más usadas en práctica clínica en 2ª línea en pacientes con LBDCG en recaída/refractariedad son bendamustina+rituximab (BR) y el régimen R-GEMOX (rituximab+gemcitabina+oxaliplatino);

8 La proporción de pacientes con enfermedad de alto riesgo fue mayor en el grupo control (43%) que en el brazo de polatuzumab vedotina (23%), lo que podría favorecer al tratamiento experimental.

habría sido interesante disponer en el estudio pivotal de polatuzumab vedotina de un brazo comparador con R-GEMOX, por ser la otra opción comúnmente utilizada en este tipo de pacientes. También está disponible pixantrona. Tales opciones se asocian con resultados de tasas de respuesta variable (20-60%) y medianas de SLP de unos 5-6 meses y de SG de 10-11 meses. Hasta hace poco se aceptaba que los pacientes con LBDCG refractario a cualquier línea de tratamiento, no candidatos al trasplante posrecaída o que recaen rápidamente postrasplante tienen tasas de supervivencia bajas y no tienen opciones curativas, pero esta percepción ha cambiado con la reciente incorporación de las terapias CAR-T tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel como opciones preferentes y muy prometedoras tras 2 o más líneas de tratamiento sistémico (contexto que implica un pronóstico aún peor). En pacientes candidatos con buen estado funcional aportan tasas de respuesta elevadas (52-83%, completas en el 40-58%) con medianas de SG de más de 13-15 me-

ses; pero su uso se ve dificultado por problemas de toxicidad, la ausencia de terapias puente y la necesidad de centros especializados.

En todo caso, las comparaciones indirectas –de escasa robustez inherente– entre los datos de eficacia obtenidos con polatuzumab vedotina y el resto de las opciones de tratamiento tienen grandes limitaciones por la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los diferentes estudios.

Para terminar, conviene destacar que la combinación que incluye a polatuzumab vedotina (con BR) es el primer régimen terapéutico en 20 años que mejora los resultados clínicos en pacientes con LBDCG que recaen tras una terapia inicial (más de 4 de cada 10), lo que aporta un beneficio clínico relevante. El fundamento de su mecanismo de acción es el mismo que el descrito previamente para brentuximab vedotina (anti-CD30) y similar al de otros fármacos usados en oncohematología, como inotuzumab ozogamicina (anti-CD22) y gemtuzu-

mab ozogamicina (anti-CD33), pero se diferencia de los anteriores por ser el primero que se dirige frente a CD79b, incorporando una alta selectividad frente a células de LBDCG. El IPT concluye que para posicionar adecuadamente al nuevo fármaco aún se debe estudiar la secuencia óptima de los tratamientos disponibles, advirtiendo de que el uso en 2ª línea de fármacos que inducen linfodepleción prolongada (como bendamustina) puede comprometer la posibilidad de tratamiento posterior con terapias CAR-T, la única opción potencialmente curativa en estos pacientes. Si así fuera, el uso del nuevo fármaco –junto a BR– sería una alternativa solo en pacientes no candidatos a CAR-T, no debiéndose utilizar como terapia puente antes de éstas.

Actualmente se están desarrollando estudios que permitirán aclarar las incertidumbres sobre el posicionamiento y el potencial terapéutico de polatuzumab vedotina (por ejemplo, su uso en combinación con R-GEMOX en casos refractarios/en recaída o incluso con R-CHOP en primera línea).

# Valoración

## Polatuzumab vedotina

▼Polivy® (Roche)

**Grupo Terapéutico (ATC):** L01XC37. Otros agentes antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales.

**Indicaciones autorizadas:** tratamiento en combinación con bendamustina y rituximab de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída o refractario que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

### INNOVACIÓN MODERADA (\*\*)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

## Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Brentuximab vedotina	Adcetris	Takeda	2012

## Bibliografía

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).**

Ficha técnica Polivy® (polatuzumab vedotina). 2020. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181299001/FT\\_1181299001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181299001/FT_1181299001.pdf).

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de polatuzumab vedotina (Polivy®) en combinación con bendamustina y rituximab en el tratamiento de linfoma B difuso de células grandes en recaída o/refractario no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas. IPT, 53/2021. V1. Publicación a 12 de noviembre de 2021. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT\\_53-2021-Polivy.pdf?x39147](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_53-2021-Polivy.pdf?x39147).

**Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J et al.** Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017; 130(16): 1800-08. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620.

**Cuellar Rodríguez S.** Linfomas. *Panorama Actual Med*. 2018; 42(414): 511-31.

**European Medicines Agency (EMA).** Polivy®. European Public Assessment Report (EPAR). 2019. EMA/CHMP/690748/2019. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf).

**Fernández-Moriano C.** Tisagenlecleucel (Kymriah®) en leucemia linfoblástica aguda de células B y linfoma difuso de células grandes B. *Panorama Actual Med*. 2019; 43(422): 339-51.

**Friedberg JW.** Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011: 498-505. DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.498.

**Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M et al.** Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012; 30(36): 4462-9. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.9416.

**Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, 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.

**Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M et al.** Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020; 38(2): 155-65.

**Sehn LH, Hertzberg M, Opat SS, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR et al.** Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort. *Blood Adv*. 2021; bloodadvances.2021005794. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005794.

**Shingleton JR, Dave SS.** Polatuzumab Vedotin: Honing in on Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020; 38(2): 166-8.