

Tafasitamab

en linfoma difuso de linfocitos B grandes

▼MINJUVI® (*Incyte Biosciences*)

Pablo Caballero Portero

Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos.

Resumen

Tafasitamab es un nuevo anticuerpo monoclonal con modificación en el fragmento cristalizable (anticuerpo de tipo Fc_{ab}) selectivo para CD19, receptor expresado en la superficie de los linfocitos pre-B y B maduros. CD19 es un receptor de membrana fundamental en el inicio de la respuesta de las células B a los antígenos, así como en la diferenciación y proliferación de estos linfocitos y en la producción de anticuerpos de alta afinidad en respuesta a la interacción con un antígeno. La unión de tafasitamab al CD19 conduce a la lisis de los linfocitos B a través de mecanismos de citotoxicidad celular y fagocitosis y también induciendo su apoptosis. En base a estos efectos, tafasitamab ha recibido una autorización condicional en un medicamento designado como huérfano, con indicación en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) recidivante o resistente al tratamiento que no son aptos para trasplante autólogo de células madre (TACM), primero en combinación con lenalidomida –TAF+LEN, durante un máximo de 12 ciclos– y posteriormente en monoterapia.

La eficacia y la seguridad clínicas de tafasitamab han sido examinadas en un estudio pivotal de fase 2 abierto y de un solo brazo en el que el nuevo fármaco fue administrado en combinación con lenalidomida en pacientes con LDLBG recidivante o refractario no candidatos a TACM o que habían rechazado esta opción. La variable principal de eficacia en este estudio fue la tasa de respuesta objetiva (TRO), mientras que la duración de la respuesta (DR), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) fueron variables secundarias. Tras una mediana de 13,2 meses de seguimiento se obtuvo una TRO del 59%, con un 42% de

Caballero Portero P. Tafasitamab (Minjuvi®) en linfoma difuso de linfocitos B grandes. Panorama Actual Med. 2023; 47(466): 937-943

RC y un 17% de RP. Tras un seguimiento de al menos 35 meses, la TRO fue del 57% (40% RC y 17% RP). Por su parte, la DR mediana a los 35 meses de seguimiento fue de 34,6 meses y la SLP mediana fue de 11,6. Tras una mediana de seguimiento de 42,7 meses, la SG mediana fue de 34 meses.

El tratamiento combinado de tafasitamab y lenalidomida se asoció a una elevada proporción de eventos adversos (99%), aunque en su mayoría reversibles y clínicamente manejables. Buena parte de los eventos observados son característicos del tratamiento con lenalidomida, pero también son frecuentes en la monoterapia con tafasitamab (en torno al 90%). Los eventos adversos más comunes fueron las infecciones (73%), los trastornos sanguíneos (65%), los trastornos gastrointestinales (64%) y los trastornos generales y del sitio de administración (58%). Entre los graves, el más preocupante es la neumonía.

En definitiva, estamos ante un nuevo fármaco en el tratamiento del LDLBG que incorpora una novedad mecanística solo relativa: es el primer monoclonal específicamente dirigido frente a CD19, pero esta molécula es también diana de las terapias CAR-T. Si bien las limitaciones de la evidencia no permiten extraer conclusiones sólidas sobre su posicionamiento hasta que se disponga de los resultados de un estudio clínico con un diseño optimizado, las altas tasas de respuesta obtenidas, consideradas clínicamente relevantes en un marco de enfermedad agresiva y escasez de alternativas, permiten considerar al nuevo fármaco como una innovación interesante, pero que no va a representar una cura y puede verse superado por el uso generalizado de los medicamentos CAR-T en un futuro.

Aspectos fisiopatológicos

Los **linfomas**¹ son neoplasias del sistema linfoide que constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades definidas por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos que tienen su origen en los sistemas mononuclear fagocítico y linfático. Se distinguen 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, mientras que los **linfomas no-Hodgkin** (LNH), por su parte, incluyen a todos los linfomas que no encajan dentro de la definición de LH, incluyendo neoplasias linfoides que pueden originarse en los linfocitos B, T y células *natural killer* (NK; citotóxicas naturales). Además, los linfomas se pueden clasificar por la célula maligna de origen: centro germinal o no centro germinal; también se dividen entre zona del manto y la zona marginal. También es muy importante la manera en que se infiltra el ganglio; por ejemplo, el linfoma difuso de células grandes (LDCG) 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.

En los 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 producen. 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, pero otras veces pueden aparecer de forma extraganglionar, en otros órganos como el aparato

digestivo, la piel, el cerebro, el bazo, el riñón u otros órganos.

Los LNH representan el 4-5% de los nuevos casos de cáncer diagnosticados al año (con una tasa anual próxima a los 20 casos/100.000 habitantes) ocupando el sexto lugar en frecuencia. Entre los casos de LNH, los de células B representan el 80-85% y los T el 15-20%, mientras que los de NK tienen una frecuencia marginal. En conjunto, los LNH son algo más comunes entre los hombres y entre pacientes con enfermedades del sistema inmune (SIDA, inmunodeficiencias, receptores de trasplantes de órganos, enfermedades autoinmunes), infecciones (gastritis por *Helicobacter*, virus de Epstein Barr) y pacientes tratados con quimioterapia o radioterapia. Aunque de forma mucho menos frecuente que la leucemia linfoblástica aguda, es un tipo de cáncer que también puede afectar a los niños, si bien la mediana de presentación se sitúa en torno a los 50 años.

La etiopatogenia de los LNH varía en los distintos tipos, aunque tienen en común ciertos factores de riesgo, como tener un sistema inmune debilitado, edad avanzada, antecedentes familiares, exposición a agentes tóxicos (herbicidas) e infecciones por algunos virus (virus linfotrópico de células T del ser humano tipo 1 -HTLV-1-, virus de la inmunodeficiencia humana -VIH-, virus de Epstein-Barr) y bacterias (*Helicobacter pylori*).

Los 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. 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, dolor lumbar o abdominal) o del mal funcionamiento de un órgano por su infiltración por las células cancerosas.

El **linfoma difuso de células B grandes** (en adelante, **LDCGB**)² es el tipo más común de linfoma de células B, suponiendo el 30-35% de todos los casos, por delante del linfoma folicular (20-25%; éste puede transformarse en LDCGB después de que los pacientes reciban tratamiento para el linfoma folicular), el 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%) y el linfoma mediastínico (típico) de células B grandes (2-3%), y otros subtipos minoritarios.

Se trata de un LNH agresivo cuya incidencia media es de 50-60 nuevos casos por millón de habitantes y año y aumenta con la edad. La edad media de los pacientes con linfomas de células grandes es superior a 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. Se han descrito dos subtipos de LDCGB: el linfoma difuso de tipo centro germinal y el de célula B activada; este último tiene peor pronóstico. Es importante mencionar que hasta el 80% de los pacientes jóvenes se pueden curar, disminuyendo esta probabilidad conforme aumenta la edad. Sin tratamiento, la supervivencia media es menor a un año.

El **tratamiento** inicial del LDCGB se basa en la **asociación de quimioterapia y radioterapia** sobre áreas afectadas localizadas o de gran tamaño (masa mediastínica). El esquema

1 En España se estima que se producirán a lo largo de 2023 alrededor de 11 500 nuevos casos de linfoma, lo que supone la sexta causa más común de cáncer (SEOM, 2023).

2 También denominado linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG).

quimioterápico más empleado en la actualidad es el **CHOP+R** (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona, más rituximab) con una frecuencia de administración y un número de ciclos variable según cada caso; en algunos casos, se añade etopósido. La radioterapia puede ser efectiva para tratar áreas localizadas. Con estas terapias responden algo más de la mitad de los pacientes, con una supervivencia global a 5 años de aproximadamente un 60%.

En los casos de **LDCGB recidivante/refractorio**, el pronóstico es desfavorable y las opciones de éxito con el tratamiento son limitadas, aunque se han producido importantes novedades en los últimos años. El tratamiento convencional suele consistir en **quimioterapia de rescate** basada en platino: DHAP (dexametasona, citarabina, cisplatino), GDP (gemcitabina, dexametasona, cisplatino), ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido) o IVE (ifosfamida, etopósido, epirubicina); la adición de rituximab ha mejorado las respuestas clínicas. El **trasplante de precursores hematopoyéticos** (TPH), en este caso **TPH autólogo**, suele ser utilizado posteriormente a tales regímenes en pacientes refractarios al tratamiento de primera línea o en recaída siempre que la enfermedad permanezca químicosensible (la mitad de los pacientes no responde lo suficientemente bien a la quimioterapia de rescate como para proceder al TPH autólogo).

No obstante, la mitad de los pacientes no son candidatos al trasplante autólogo por comorbilidades o por su edad, y de aquellos que sí reciben el trasplante, más de la mitad vuelven a sufrir una nueva recaída. Ante esa situación, quedan muy pocas opciones terapéuticas y no hay un consenso sobre el tratamiento más adecuado. Hasta 2019, el único fármaco disponible en España para estos casos de LD-CGB con múltiples recaídas o refractarios al tratamiento era la **pixantrona** (Pixuvri®), que en monoterapia en pacientes adultos proporciona un aumento de las medianas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global muy limitadas (< 3 meses).

La gran revolución en el abordaje de pacientes con LDCGB han sido las **terapias CAR-T**. En el año 2019 se introdujo tisagenlecleucel, la primera terapia génica CAR-T comercial disponible en España. El medicamento se encuentra indicado en el tratamiento del LDCGB recidivante/refractorio después de dos o más líneas de tratamiento en pacientes adultos. Este tratamiento ha permitido obtener tasas de respuesta global del 53% tras una mediana de seguimiento de 40 meses (Schuster et al., 2021). Pocos meses después se produjo la comercialización de otra terapia CAR-T, axicabtagén ciloleucel, con indicación en LDCGB recidivante/refractorio en los 12 meses después

de haber completado inmunoquimioterapia de primera línea, con tasas de respuesta similares a las de tisagenlecleucel. Debe tenerse en cuenta que estos tratamientos tienen una compleja fabricación, requieren de un régimen de acondicionamiento previo con el objetivo de reducir la población de linfocitos (linfodeplección) y se asocian a una elevada toxicidad, siendo la reacción más característica de tisagenlecleucel el síndrome de liberación de citocinas, mientras que con axicabtagén ciloleucel destaca la toxicidad neurológica.

Además, en el año 2021 se comenzó a comercializar en nuestro país **polatuzumab vedotina**, un fármaco inmunoconjungado compuesto por una subunidad de polatuzumab, un anticuerpo monoclonal selectivo frente a CD79b, que se enlaza covalentemente con dos moléculas del potente agente antimitótico monometil auristatina E (MMAE). La adición de este fármaco al régimen de bendamustina + rituximab (BR) permitió aumentar la supervivencia global en casi 8 meses: se alcanzó la mediana de 12,4 meses, frente a los 4,7 meses con el régimen BR solo (Fernández-Moriano, 2022). Esta combinación que incluye a polatuzumab vedotina está actualmente indicada tanto en pacientes no candidatos a TPH en recaída o refractarios como en primera línea de tratamiento.

Acción y mecanismo

Tafasitamab es un nuevo anticuerpo monoclonal altamente selectivo y afin frente a CD19, que es un receptor expresado en la superficie de los linfocitos pre-B y B maduros, fundamental en el inicio de la respuesta de las células B a los antígenos, así como en la diferenciación y proliferación de estos linfocitos y en la producción de anti-

cuerpos de alta afinidad en respuesta a la interacción con un antígeno. La unión de tafasitamab al CD19 conduce a la lisis de los linfocitos B a través de mecanismos de citotoxicidad celular y fagocitosis y también induciendo su apoptosis. En base a ello, el medicamento, designado como huérfano, ha recibido una autorización condicional

con indicación en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) recidivante o resistente al tratamiento que no son aptos para trasplante autólogo de células madre (TACM), primero en combinación con lenalidomida³ durante un máximo de 12 ciclos- y posteriormente en monoterapia.

³ Cabe subrayar que lenalidomida, en monoterapia o en combinación con rituximab, ha demostrado tener actividad en pacientes con LBDCG recidivante o refractario, aunque no es un fármaco aprobado para esta indicación.

Durante el desarrollo preclínico se ha evaluado tanto la capacidad de tafasitamab de unirse a CD19 como su capacidad para inducir una respuesta citotóxica y fagocítica. En estudios *in vitro* se ha estimado una concentración de eficacia del 50%⁴ de 4,8 nM. También se pudo comprobar una importante inducción de la actividad

citotóxica a través de la activación de las acciones efectoras de células NK y linfocitos T, y de la actividad fagocítica a través de la actividad ejercida por los macrófagos (EMA, 2021).

La actividad antitumoral fue examinada *in vivo* en modelo murino de linfoma de Burkitt, en que se pudo

comprobar que la administración de tafasitamab resultó en una reducción significativa del crecimiento tumoral en comparación con la administración de solución salina sin principio activo (EMA, 2021).

Aspectos moleculares

Tafasitamab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido de forma específica al receptor CD19, cuya molécula ha sido optimizada para incrementar la afinidad hacia la diana mediante dos sustituciones de aminoácidos en las posiciones 243 y 336 del fragmento cristalizable gamma (Fcγ). Tal modificación

permite aumentar la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, si bien la actividad del fármaco es independiente de la citotoxicidad mediada por el complemento.

A parte de las dos modificaciones mencionadas, la secuencia proteica de ta-

fasitamab es idéntica a la IgG1 humana en la región Fab y en la región bisagra e idéntica a la IgG2 en los dominios CH2 y CH3.

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad clínicas de tafasitamab han sido examinadas en un estudio pivotal de fase 2 abierto y de un solo brazo, en que el nuevo fármaco fue administrado en combinación con lenalidomida a 81 pacientes con LDCGB recidivante o refractario no candidatos a trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos o que habían rechazado esta opción. El objetivo principal del estudio fue evaluar su eficacia en combinación con lenalidomida (TAF+LEN) en términos de la tasa de respuesta objetiva (TRO, entendida como suma de respuestas completas y parciales), mientras que la duración de la respuesta (DR), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) se estimaron como variables secundarias.

Entre las características demográficas de los pacientes se aprecia una edad

media de 69,3 años (56% mayores de 70 años), con ligera mayoría de varones (54%), mientras que entre las características clínicas basales destaca un buen estado de salud general (ECOG 0 o 1: 91%), a pesar de que un 75% de los pacientes presentaba el linfoma en estadio III o IV, y aproximadamente la mitad de ellos (51%) había recibido al menos dos líneas previas de terapia sistémica frente a la enfermedad.

Los resultados tras una mediana de 13,2 meses de seguimiento (Salles *et al.*, 2020) indican una TRO del 59,3%, con un 42,0% de respuestas completas (RC) y un 17,3% de respuestas parciales (RP). Se dispone asimismo de los resultados tras un seguimiento de al menos 35 meses, con un corte de datos a fecha de 30 de octubre de 2020 (Duell *et al.*, 2021), que reflejan una TRO del 56,8% (39,5% RC y 17,3% RP). En este

último punto temporal, se observó una DR de 34,6 meses (IC_{95%}: 26,1-mediana no alcanzada). La mediana de SLP fue de 11,6 meses (IC_{95%}: 6,3-45,7) y la de SG de 33,5 meses (IC_{95%}: 18,3-no alcanzada) tras una mediana de seguimiento de 43 meses; en este periodo se registraron 38 muertes (46,9%).

Además del estudio pivotal, se dispone de los resultados de un estudio de soporte (C201), de fase 2a, abierto y de un solo brazo, en el que tafasitamab se administró en monoterapia a pacientes con distintos tipos de LNH, de los cuales 35 padecían LDCGB refractario o recidivante. La TRO en este estudio fue del 17,1% (8,6% de RC y 8,6% de RP).

De cara al análisis de la seguridad, se debe tener en cuenta que la combinación TAF+LEN únicamente ha sido

⁴ La concentración de eficacia del 50% o CE50 representa la concentración a la cual el fármaco es capaz de unirse al 50% de los receptores diana disponibles, constituyendo una medida de su eficacia.

evaluada en el estudio pivotal (N= 81), mientras que se dispone de datos de tafasitamab en monoterapia procedentes de otros estudios en neoplasias hematológicas (N= 141). Los datos son, pues, limitados: proceden de un total de 222 pacientes que se han expuesto al fármaco durante su investigación clínica y con una mediana de 232 días en el estudio pivotal (6,2 meses a la combinación TAF+LEN y 4,0 meses a tafasitamab en monoterapia). No obstante, se acepta que la frecuencia de eventos adversos es en general muy elevada, tanto para pacientes tratados con la combinación

TAF+LEN (99%) como con la monoterapia del nuevo fármaco (83-90%).

Los eventos adversos más comunes son las infecciones (73%), los trastornos de la sangre y del sistema linfático (65%), los trastornos gastrointestinales (64%) y trastornos generales o del sitio de administración (58%). De forma específica, los eventos notificados con más frecuencia (> 25%) fueron: neutropenia (51%), anemia (36%), diarrea (36%), trombocitopenia (31%) y tos (26%). Entre los graves (grado 3 o 4), que se reportan en aproximadamente la mitad de los

pacientes, destaca nuevamente las alteraciones de la sangre (neutropenia -48%, trombocitopenia -18% y neutropenia febril 11%), si bien todos ellos descienden notablemente en frecuencia con la monoterapia con tafasitamab (44% vs. 23%). La neumonía (6% en la fase combinada y 5% en monoterapia de tafasitamab) es quizás el evento adverso más preocupante. No se han detectado casos emergentes de anticuerpos anti-tafasitamab en los estudios clínicos, aunque en una pequeña proporción de pacientes (7%) se detectaron con carácter previo a la administración del fármaco.

Aspectos innovadores

Tafasitamab es un nuevo anticuerpo monoclonal que ha sido específicamente modificado para tener una alta selectividad frente a CD19, un receptor glicoproteico de superficie en linfocitos pre-B y B maduros que tiene un papel fundamental en la respuesta de estas células B a los antígenos, así como en su diferenciación y proliferación y en la producción de anticuerpos de alta afinidad. La unión de tafasitamab al CD19 conduce a la lisis de los linfocitos B a través de mecanismos de citotoxicidad celular y fagocitosis y también por inducción de su apoptosis. En base a ello, el medicamento, designado como huérfano, ha recibido la autorización condicional con indicación en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) recidivante o resistente al tratamiento que no son aptos para trasplante autólogo de células madre (TACM), primero en combinación con lenalidomida –durante un máximo de 12 ciclos– y posteriormente en monoterapia.

La eficacia clínica de tafasitamab ha sido evaluada en un estudio pivotal de fase 2 abierto y de un solo brazo, en el que el nuevo fármaco fue administrado en combinación con lenalidomida en 81 pacientes con LDCGB recidivante o refractario no candidatos a TPH alogénico de precursores hematopoyéticos o que habían rechazado esta opción. Tras una mediana de 13 meses se alcanzó una TRO del 59% (variable principal), con una mayoría (42%) de respuestas completas, mientras que datos posteriores relativos a un seguimiento de al menos 35 meses revelan una TRO del 57% (40% de respuestas completas). Por su parte, la duración de la respuesta es cercana a los 35 meses, y se correlaciona con una mediana de SLP de 11,6 meses. Tras una mediana de seguimiento de 42,7 meses, la mediana de SG (la variable más robusta en oncología) fue de 34 meses.

Si se valoran estos resultados en el contexto de las escasas alternativas

disponibles y de la rápida progresión de la enfermedad en ausencia de tratamiento efectivo, una TRO del 59% se considera clínicamente significativa en pacientes con enfermedad recidivante o refractaria. Cabe recordar que el régimen combinado de polatuzumab con bendamustina y rituximab⁵ (B+R) alcanzó en un estudio pivotal de fase 2 una tasa de respuestas completas de un 40% (vs. 18% con solo B+R), pero no se dispone de comparaciones directas entre tafasitamab y polatuzumab (AEMPS, 2023). En cambio, sí se ha realizado una comparación indirecta en un estudio retrospectivo de cohortes que, aunque con limitaciones estadísticas inherentes (por heterogeneidad de poblaciones comparadas y el distinto diseño de los estudios analizados), sugiere que el tratamiento con TAF+LEN reduce el riesgo de muerte respecto al tratamiento combinado de polatuzumab con B+R en más de la mitad (HR para SG: 0,44) y sería comparable a la eficacia de las terapias CAR-T en cuanto a esta misma

⁵ En la indicación de tratamiento de 2^a línea o posterior en pacientes con LDCGB no candidatos a TPH, el comparador aprobado más idóneo sería la combinación polatuzumab vedotina + B+R, aunque también tiene una autorización condicional. Pixantrona también tiene una indicación parcialmente solapable con la del nuevo fármaco, pero sus resultados clínicos son más pobres. Las terapias CAR-T también podrían considerarse comparadores, aunque en menor medida: la mayoría de los pacientes no candidatos a TPH tampoco son candidatos a estos fármacos por su importante toxicidad.

variable (HR: 0,95) (Nowakowski et al., 2023).

Por otro lado, aunque los datos de exposición al nuevo fármaco son aún limitados y no se puede concluir sobre la seguridad a largo plazo, el perfil toxicológico de la combinación de tafasitamab y lenalidomida es importante, aunque reversibles y clínicamente manejable. Se asocia a una alta proporción de eventos adversos (99%), buena parte de ellos derivados de la toxicidad típica de lenalidomida (mayor incidencia de infecciones y de trastornos sanguíneos y gastrointestinales). Pese a la mejor tolerabilidad de la monoterapia con tafasitamab, los eventos adversos también tienen una alta frecuencia (83-90%). Los más comunes fueron las infecciones (73%), los trastornos sanguíneos (65%), los trastornos gastrointestinales (64%) y los trastornos generales y del sitio de administración (58%); entre ellos merece una mención especial la incidencia de neutropenia (51%), de anemia y de diarrea (ambas 36%). También se detecta una alta incidencia de eventos adversos graves (mayor con la asociación con lenalidomida), sobresaliendo

la neumonía (6% vs. 5% con tafasitamab en monoterapia).

Es preciso subrayar que el estudio pivotal cuenta con limitaciones relacionadas con su diseño –un solo brazo (ausencia de comparador activo) y reducido tamaño muestral– que impactan en la calidad de los datos disponibles y, por tanto, en la posibilidad de evaluar de forma precisa los efectos del fármaco. Por este motivo, tafasitamab ha recibido una autorización de comercialización condicional en la UE, entendiendo que se requiere de datos más exhaustivos que procederán de un estudio clínico con un diseño optimizado. En cualquier caso, la EMA considera que el balance beneficio-riesgo de tafasitamab es positivo y que el fármaco aborda una necesidad médica no cubierta, puesto que en el abordaje de enfermedad recidivante o refractaria en pacientes no candidatos a trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos, las novedosas terapias CAR-T –tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel– por lo general tampoco se consideran apropiadas (requieren un acondicionamiento

previo de linfodepleción que se asocia con una elevada toxicidad).

En definitiva, estamos ante un nuevo fármaco en el tratamiento del LDCBG que incorpora una novedad mecanística solo relativa: es el primer monoclonal específicamente dirigido frente a CD19, pero esta molécula es también diana de las terapias CAR-T. Si bien las limitaciones de la evidencia no permiten extraer conclusiones sólidas sobre su posicionamiento hasta que se disponga de los resultados de un estudio clínico con un diseño optimizado, las altas tasas de respuesta obtenidas, consideradas clínicamente relevantes en un marco de enfermedad agresiva y escasez de alternativas, permiten considerar al nuevo fármaco como una innovación interesante, pero que no va a representar una cura y puede verse superado por el uso generalizado de los medicamentos CAR-T en un futuro.

Valoración

Tafasitamab

▼MINJUVI® (*Incyte Biosciences*)

Grupo Terapéutico (ATC): L01FX12. OTROS ANTICUERPOS MONOCLONALES Y FÁRMACOS INMUNOCONJUGADOS.

Indicaciones autorizadas: en combinación con lenalidomida, seguido de tafasitamab en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) recidivante o resistente al tratamiento que no son aptos para trasplante autólogo de células madre (TACM).

INNOVACIÓN MODERADA (**)

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

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica Minjuvi® (tafasitamab). 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1211570001/FT_1211570001.html.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de tafasitamab (Minjuvi®) en combinación con lenalidomida, seguido de tafasitamab en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes en recaída o refractario no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. PT 137-2023/V1/02062023. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-137-2023-Minjuvi-tafasitamab.pdf>.

European Medicines Agency (EMA). Minjuvi®. European Public Assessment Report (EPAR). 2021. EMA/426468/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/minjuvi-epar-public-assessment-report_en.pdf.

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

Nowakowski GS, Yoon DH, Mondello P, Joffe E, Peters A, Fleury I et al. RE-MIND2: comparative effectiveness of tafasitamab plus lenalidomide versus polatuzumab vedotin/bendamustine/rituximab (pola-BR), CAR-T therapies, and lenalidomide/rituximab

(R2) based on real-world data in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Ann Hematol. 2023; 102(7): 1773-87. DOI: 10.1007/s00277-023-05196-4.

Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W,

Liberati AM et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020; 21(7): 978-88. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30225-4.

Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, Worel N, McGuirk JP, Holte H et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2021; 22(10): 1403-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00375-2.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2023. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf