



**PROTOCOLO FARMACOCLÍNICO DEL TRATAMIENTO
CON POLATUZUMAB VEDOTINA (POLIVY®) EN
COMBINACIÓN CON BENDAMUSTINA Y RITUXIMAB EN
PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA B DIFUSO DE
CÉLULAS GRANDES EN RECAÍDA O REFRACTARIO QUE
NO SEAN CANDIDATOS A UN TRASPLANTE DE CÉLULAS
MADRE HEMATOPOYÉTICAS EN EL SNS.**

Aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia

30/11/2021



Expertos que han participado en la elaboración del protocolo ordenados alfabéticamente por primer apellido):

Lina Camacho Arteaga. Representante de la Sociedad Española de Farmacología Clínica

Isabel Cano Luis. Representante de Castilla la Mancha

Joan Manel Fontanet Sacristan. Representante de Cataluña

Elena García Lobato. Representante de Extremadura

José Gómez Codina. Representante de la Sociedad Española de Oncología Médica

Sonia González de Villambrosia Pellón. Representante de Cantabria

Antonio Manuel Gutiérrez García. Representante de Baleares

Victoria Hernández Sánchez. Representante de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.

Eduardo López Briz. Representante de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Alejandro Martín García Sancho. Representante de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

María Leonor Oliva Hernández. Representante de Canarias

Adrián Rodríguez Ferreras. Representante de Asturias

María José Terol Casterá. Representante de la Comunidad Valenciana

Cristina Trigo Vicente. Representante de Aragón

Coordinado por M^a Dolores Fraga Fuentes. Subdirectora General Farmacia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Ha participado en el diseño del protocolo para su implementación en VALTERMED: Juan Luis Moreno González. Subdirección General de Farmacia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO	6
3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES	7
4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON POLATUZUMAB VEDOTINA.....	8
5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO.....	13
6. BIBLIOGRAFÍA	15



1. INTRODUCCIÓN

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), es el tipo más común de linfoma no Hodgkin (LNH). Comprende un grupo heterogéneo de enfermedades con diferente biología, presentación clínica, y respuesta al tratamiento¹. El LBDCG representa aproximadamente entre el 30-40% de todos los pacientes recién diagnosticados con LNH^{2,3,4}. La quimioterapia con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) es el estándar de tratamiento actual en primera línea, y más del 60% de los pacientes se curan^{5,6,7}.

Se estima que entre un 30%-40% de los pacientes son refractarios o recaen después del tratamiento, observándose tasas elevadas de fracaso terapéutico en los subgrupos de mal pronóstico como los subtipos de células B activadas (ABC) y los linfomas con doble expresión MYC / BCL2^{8,9}. Aproximadamente el 10-15% de los pacientes tratados con R-CHOP tienen enfermedad refractaria primaria (respuesta incompleta o recaída en los seis meses siguientes al tratamiento) y adicionalmente un 20-25% tendrán una recaída después de una respuesta inicial, normalmente en los primeros 2 años¹⁰. Los pacientes con recaídas tardías (> 2 años después del tratamiento) tienen resultados algo mejores, aunque puede ocurrir una recaída con linfoma indolente, lo que subraya la necesidad de repetir la biopsia¹¹.

En las tres últimas décadas, se ha utilizado el Índice Pronóstico Internacional (IPI) para predecir el pronóstico en pacientes con LNH agresivo tratados con regímenes basados en doxorubicina. Esta escala ha sido validada en la era del rituximab, y los pacientes con una puntuación de 0-1, 2, 3 y 4-5 presentan una supervivencia global (SG) a tres años del 91%, 81%, 65% y 59%, respectivamente¹². En pacientes tratados con R-CHOP, algunos autores abogan por un modelo de IPI revisado (R-IPI)¹³, en el que los factores se redistribuyen, identificándose tres grupos pronósticos (muy bueno, bueno y pobre), con puntuación de 0, 1-2 y 3-5, con SG a los 5 años del 94%, 79% y 55%, respectivamente.

La terapia de rescate basada en platino seguida de dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) puede curar alrededor del 30%-40% de los pacientes en recaída o refractarios (R/R)^{14,15}.

El pronóstico es desfavorable para la mayoría de los pacientes con LBDCG R/R no candidatos a trasplante (debido a la edad, comorbilidades o respuesta inadecuada a la quimioterapia de rescate) o que recaen de manera temprana (<12 meses) después del TAPH, con una mediana de SG de aproximadamente 6 meses¹². No existe un estándar



terapéutico en estas situaciones, y las opciones de tratamiento más utilizadas son rituximab+gemcitabina+oxaliplatino (R-GEMOX) y bendamustina + rituximab (BR)^{16,17,18}.

Otro fármaco con indicación autorizada es pixantrona: está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas no hodgkinianos (LNH) de linfocitos B agresivos, multirrecidivantes o resistentes al tratamiento¹⁹.

La terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) dirigido frente CD19, como tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel está aprobada para su uso en LBDCG R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos^{20,21,22,23}, e incluida en la prestación farmacéutica del SNS mediante un acuerdo de pago por resultados²⁴.

Polatuzumab vedotina en combinación con BR, está autorizado con una “aprobación condicional” para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG en recaída o/refractario que no sean candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas basado en los resultados del estudio GO29365, es un ensayo internacional, multicéntrico, abierto, fase Ib/II²⁵ controlado, en el que se comparó polatuzumab+BR frente a BR. La fase II de este estudio incluyó una cohorte aleatorizada de 80 pacientes con LBDCG previamente tratados, no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas. La combinación de polatuzumab+BR fue significativamente más eficaz que BR. En el grupo tratado con polatuzumab+BR se observó una mayor tasa de pacientes con respuesta completa (RC) respecto al grupo control (40% vs. 17,5%), con un número necesario a tratar (NNT) de 5 (IC95% 3-31).

Aunque no fueron objetivos primarios, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) también fueron mejores con polatuzumab+ BR que con BR sólo tras el periodo de seguimiento de 22,3 meses. La SLP evaluada por un comité independiente fue de 9,5 meses vs. 3,7 meses (HR 0,36; IC95% 0,21-0,63) y la SG de 12,4 vs. 4,7 meses (HR 0,42; IC95% 0,24-0,75).

De los pacientes incluidos, solo el 25% del grupo de polatuzumab+BR había recibido TAPH previo; por lo tanto, las conclusiones definitivas sobre la eficacia de esta combinación post-TAPH no se pueden establecer actualmente.

En cuanto a la seguridad, los efectos adversos más frecuentes de polatuzumab+BR son: la neuropatía, las alteraciones hematológicas y gastrointestinales. La mielosupresión es un efecto adverso común con polatuzumab-BR, la neutropenia observada en los brazos de polatuzumab-BR vs BR fue de 60% vs 53,8%, siendo la mayoría de grado 3-4. La incidencia de infecciones grado ≥ 3 es alta, similar a la de BR. La neuropatía periférica, principalmente



neuropatía periférica sensorial y polineuropatía es un efecto adverso frecuente, aunque generalmente de bajo grado.

Aunque los resultados obtenidos con polatuzumab+BR muestran un beneficio respecto a BR, es necesario tener en cuenta una serie de limitaciones del ensayo clínico, ya que se trata de un ensayo fase Ib/II abierto, en el brazo comparador (BR) tuvo modesta actividad clínica (ORR y respuesta completa -RC- de solo el 18%), la variable principal es intermedia, incluyó un bajo número de pacientes se incluyó una población heterogénea en relación al pronóstico de la enfermedad y no se estratificó según éste, siendo el porcentaje de pacientes con enfermedad de alto riesgo mayor en el grupo de BR que en el grupo polatuzumab+BR: IPI 4 (30% vs. 20%) y 5 (12,5% vs. 2,5%). Además, puede no tener poder estadístico suficiente para detectar el beneficio en SG para polatuzumab+BR. Es necesario disponer de los resultados de los ensayos clínicos en marcha.

Teniendo en cuenta las incertidumbres existentes acerca de la eficacia de polatuzumab+BR y de su transferibilidad a la práctica clínica se ha incluido en la prestación farmacéutica del SNS con un acuerdo de pago por resultados.

2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento con polatuzumab en combinación con bendamustina y rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG en recaída o refractario que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas, es alargar la supervivencia a un mayor número de pacientes. En el acuerdo de pago por resultados, se valorará la efectividad del tratamiento a través de la monitorización de los resultados de RC medida con tomografía por emisión de positrones-tomografía computada (PET-TC) y según los criterios de Lugano modificados²⁶ en los pacientes adultos con LBDCG R/R que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas que sean tratados con polatuzumab en combinación con bendamustina y rituximab.

3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Se consideran pacientes candidatos a recibir tratamiento con polatuzumab+BR los pacientes que cumplan **todos los criterios indicados a continuación:**

1. Pacientes \geq 18 años.



2. LBDCG confirmado histológicamente.
3. LBDCG recurrente o resistente al tratamiento después de recibir al menos una línea previa de quimioterapia.
4. No candidatos para trasplante de médula ósea o con fracaso a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos previo.
5. Pacientes que hayan recibido tratamiento previo con bendamustina debían haber tenido una duración de respuesta > 1 año.
6. ECOG 0-2
7. Al menos una lesión medible por PET-TC
8. Adecuada función hematológica^a

Criterios de exclusión del tratamiento:

1. Pacientes con trasplante de médula ósea alogénico previo
2. Linfoma del sistema nervioso central primario o afectación secundaria del sistema nervioso central, linfoma indolente transformado a LBDCG o linfoma folicular grado 3b
3. Candidato a trasplante autólogo para pacientes con LBDCG.
4. Trasplante autólogo de células madre en los 100 días antes del día 1 del ciclo 1.
5. Neuropatía periférica actual de grado >1.
6. Enfermedad cardiovascular o pulmonar significativa: insuficiencia cardiaca NYHA clase III-IV, infarto miocardio seis meses previos, arritmias o angina inestable, y enfermedad pulmonar (EPOC, antecedentes de broncoespasmo).
7. Infecciones activas
8. Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina transaminasa (ALT) > 2,5 límite superior de normalidad (LSN) o bilirrubina total $\geq 1,5 \times$ LSN, creatinina > 1,5 x LSN (o CrCl <40 mL/min) a menos que se deba al linfoma subyacente.
9. Contraindicación o hipersensibilidad conocida a polatuzumab, bendamustina y/o rituximab.
10. Embarazo o mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos durante el tratamiento y al menos 9 meses después de la última dosis. Pacientes varones con parejas en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de la última dosis.
11. Uso de polatuzumab vedotina como tratamiento puente a terapia CAR-T.

^a RAN ≥ 1000 células / μ L; recuento de plaquetas ≥ 75.000 / μ L;



Criterios de discontinuación del tratamiento:

1. La presencia de neuropatía periférica, mielosupresión o reacciones adversas relacionadas con la perfusión producida por el medicamento que impidan seguir infundiéndolo con seguridad al paciente o aparición de toxicidad inmanejable (ver punto 4).
2. Si se observa progresión de la enfermedad medible mediante evaluación radiográfica o progresión clínica.

**4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON
POLATUZUMAB VEDOTINA²⁷**

La dosis recomendada de polatuzumab es de 1,8 mg/kg, administrada en forma de perfusión intravenosa cada 21 días, en combinación con bendamustina y rituximab durante 6 ciclos. Polatuzumab, bendamustina y rituximab se pueden administrar en cualquier orden en el día 1 de cada ciclo. La dosis recomendada de bendamustina cuando se administra con polatuzumab es de 90 mg/m²/día los días 1 y 2 de cada ciclo y la dosis recomendada de rituximab es de 375 mg/m² el día 1 de cada ciclo. Debido a la experiencia clínica limitada en pacientes tratados con 1,8 mg/kg de polatuzumab en una dosis total de > 240 mg, se recomienda no exceder la dosis de 240 mg/ciclo.

Duración del tratamiento: seis ciclos.

Modificación de la dosis durante el tratamiento: La velocidad de perfusión de polatuzumab y se debe ralentizar o interrumpir si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión. Se debe interrumpir de forma inmediata y definitiva la administración si el paciente experimenta una reacción potencialmente mortal.

Recomendaciones de modificaciones del tratamiento:

Gravedad de la Neuropatía Periférica (NP) el Día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
Grado 2-3	Interrumpir la administración de polatuzumab hasta mejoría hasta grado ≤ 1 . Si se ha recuperado a grado ≤ 1 el Día 14 o antes, reiniciar la administración de polatuzumab a una dosis reducida fija de 1,4mg/Kg.



	<p>Si ha habido una reducción anterior de la dosis a 1,4mg/Kg, interrumpir la administración de polatuzumab.</p> <p>Si no se ha recuperado a grado ≤ 1 el Día 14 o antes, interrumpir la administración de polatuzumab.</p>
Grado 4	Interrumpir la administración de polatuzumab.

Gravedad de la mielosupresión el Día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis ¹
Neutropenia grado 3-4	<p>Interrumpir todo el tratamiento hasta que el RAN se recupere a más de 1.000/μL.</p> <p>Si el RAN se recupera a más de 1.000/μL el Día 7 o antes, reanudar todo el tratamiento sin reducción de la dosis.</p> <p>Si el RAN se recupera a más de 1.000/μL después del Día 7:</p> <ul style="list-style-type: none">-Reiniciar todo el tratamiento con una reducción de la dosis de bendamustina de 90mg/m² a 70mg m² o 70 mg/m² a 50 mg/m².-Si ya ha habido una reducción de la dosis de bendamustina a 50 mg/m², interrumpir todo el tratamiento.
Trombocitopenia grado 3-4	<p>Interrumpir todo el tratamiento hasta que las plaquetas se recuperen a > 75.000/μL.</p> <p>Si las plaquetas se recuperan a > 75.000/μL el Día 7 o antes, reanudar todo el tratamiento sin reducción de la dosis.</p> <p>Si las plaquetas se recuperan a > 75.000/μL después del Día 7:</p> <ul style="list-style-type: none">-Reiniciar todo el tratamiento con una reducción de bendamustina 90mg/m² a 70mg m² o 70 mg/m² a 50 mg/m².-Si ya ha habido una reducción de la dosis de bendamustina a 50 mg/m², interrumpir todo el tratamiento.



Gravedad de la reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) el Día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
RRP grado 1-3	<p>Interrumpir la perfusión de polatuzumab y administrar tratamiento de soporte.</p> <p>Con la aparición de sibilancias de grado 3, broncoespasmo o urticaria generalizada, interrumpir permanentemente el tratamiento con polatuzumab.</p> <p>Tras la resolución completa de los síntomas, la perfusión puede reanudarse al 50% de la velocidad alcanzada antes de la interrupción. En ausencia de síntomas relacionados con la perfusión, la velocidad de perfusión puede incrementarse en incrementos de 50mg/h cada 30 minutos.</p> <p>En el siguiente ciclo, perfundir polatuzumab durante 90 minutos. Si no se produce una RRP, se pueden administrar perfusiones posteriores durante 30 minutos. Administrar premedicación para todos los ciclos.</p>
RRP grado 4	<p>Interrumpir la perfusión de polatuzumab inmediatamente.</p> <p>Administrar tratamiento de soporte.</p> <p>Discontinuar polatuzumab permanentemente.</p>

Poblaciones especiales

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de polatuzumab en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada: No se requiere ajuste de la dosis de polatuzumab en pacientes ≥ 65 años de edad.

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis de polatuzumab en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCL) ≥ 30 ml/min. No hay datos disponibles de recomendación de dosis para pacientes con un CrCL <30 ml/min.

Insuficiencia hepática: Se debe evitar la administración de Polatuzumab en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina superior a 1,5 veces el LSN)).



No se requiere un ajuste de dosis de carga cuando se administra polatuzumab en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina mayor que LSN menor o igual a $1,5 \times \text{LSN}$ o AST mayor que LSN).

En la población estudiada con insuficiencia hepática leve (definida como AST o ALT $> 1,0$ a $2,5 \times \text{LSN}$ o bilirrubina total $> 1,0$ a $1,5 \times \text{LSN}$), el aumento del 40% en la exposición de MMAE no conjugado, no se consideró clínicamente relevante.

Forma de administración: Polatuzumab vedotina se administra por vía intravenosa. La dosis inicial se debe administrar como una perfusión intravenosa de 90 minutos. Debido a posibles reacciones relacionadas con la perfusión/reacciones de hipersensibilidad se debe vigilar estrechamente a los pacientes durante la perfusión y durante al menos 90 minutos después de la completar la dosis inicial.

Si la perfusión inicial fue bien tolerada, la dosis posterior se puede administrar como una perfusión de 30 minutos. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes durante la perfusión y durante al menos 30 minutos después de la finalización de la perfusión.

Polatuzumab vedotina debe ser reconstituido y diluido utilizando una técnica aséptica bajo la supervisión de un profesional sanitario. Se debe administrar como una perfusión intravenosa utilizando una vía específica con un filtro estéril en línea, o complementario, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 o 0,22 micras) y con catéter. No se deben administrar en perfusión rápida o en bolo intravenoso.

5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

El médico que sea responsable del paciente en cada una de las etapas del proceso deberá registrar la siguiente información en VALTERMED.

Datos generales del paciente (se recogerán en VALTERMED antes de iniciar el tratamiento para realizar la evaluación):

- Código SNS^b
- Código CIP/CITE^b
- NIF/NIE^b
- Nº Tarjeta Sanitaria^b
- NHC:
- Sexo^c:

^b Es obligatorio rellenar al menos uno de estos campos.

^c Campos obligatorios.



- Fecha de nacimiento^c:
- Datos antropométricos previos a la terapia. Peso (Kg): altura (cm):

Caracterización del paciente y de la enfermedad hematológica en la recaída/progresión

- Fecha de la recaída:
- Estadio clínico (criterios Lugano) ²⁷
- Confirmación biopsia: si/no
- Diagnóstico histológico según la clasificación OMS 2016
- Índice pronóstico internacional de linfomas (IPI):
- LBDCG en recaída o refractario
 - Paciente con LBDCG en recaída tras recibir al menos una línea de quimioterapia
 - Paciente con LBDCG refractario a la última línea de terapia sistémica tras recibir al menos una línea de quimioterapia.
- Número de líneas previas recibidas.
- Tratamiento anti CD20 previo: si/no.
- Tratamiento con bendamustina previo: si/no. Fecha finalización tratamiento:
- TAPH previo: si/no.
 - En caso afirmativo indicar tipo y fecha
 - En caso negativo indicar si el paciente es candidato a TAPH: si/no
o Si no es candidato especificar la causa de no elegibilidad:
- Afectación SNC: si/no
- Estado funcional ECOG: Fecha:
- Pruebas analíticas. Fecha:
 - Función Hepática: bilirrubina (mg/dl), AST (UI/mL), ALT(UI/mL).
 - Función renal: creatinina sérica (mg/dl) y filtrado glomerular (CICr: ml/min/1.73m²).
 - Hemograma:



Neutrófilos (Uds/microlitro)
Plaquetas (Uds/microlitro)
Recuento leucocitario ($\times 10^9/L$).

Hemoglobina (g/dL)
Linfocitos ($\times 10^9/L$)

- Serología:

o Hepatitis B: HBs Ag: positivo/negativo

- HBs Ac positivo/negativo
- HBc Ac: positivo/negativo
- Carga viral en caso de que sean positivos
- Hepatitis C: Anti-VHC: positivo/negativo
- En caso de Anti-VHC positivo RNA-VHC:

o Anticuerpos VIH negativos: si/no

Carga viral en caso de que sean positivos

- LDH (UI/L), límite superior de la normalidad (LSN)
- $\beta 2$ microglobulina (mg/L)

Comorbilidades (opcional):

Diabetes: si/no

Neoplasia previa; si/no

Otras:

Administración de POLATUZUMAB VEDOTINA (presentación de 140 mg y de 30mg según posología en la indicación)

Fecha inicio del tratamiento:

- Si no se realizó la administración, especificar la causa: (opcional)
- Suspensión prematura del tratamiento (suspensión por motivos de seguridad*/falta de eficacia/exitus// desabastecimiento):

* en caso de efectos adversos, completar descripción en el apartado de seguridad

Fecha fin del tratamiento:

- Número de viales polatuzumab 140 mg administrados tras finalizar tratamiento: _____
- Número de viales polatuzumab 30 mg administrados tras finalizar tratamiento: _____



Tratamientos concomitantes recibidos (opcional)

Seguimiento de resultados tras tratamiento

- Número de ciclos administrados:
- Fecha del último ciclo:
- Tipo respuesta evaluada por PET-TC y criterios Lugano tras 6-8 semanas de finalizar sexto ciclo de tratamiento: Completa/ Parcial/No respuesta/ Progresión

Seguimiento al año y dos años tras finalización del tratamiento

- Duración de la respuesta
- Progresión: SI/NO Fecha progresión:
- Éxito: Fecha:

Seguridad (opcional)

- Reacciones asociadas a la perfusión y de hipersensibilidad: SI/NO Grado:
- Neutropenia: Grado:
- Infecciones: Grado:
- Neuropatía: Grado:
- Otros efectos adversos:

En ningún caso, ninguna recogida de datos debe competir con las obligaciones legales por las se notificarán todas las sospechas de reacciones adversas a través de su centro de farmacovigilancia (www.notificaram.es).

6. BIBLIOGRAFÍA

¹ Susanibar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. Am J Hematol ,2021;96(5):617-629.

² Armitage JO, Weisenburger DD: New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 1998; 16:2780-2795.

³ Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Volume 2 (rev ed 4). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2017

⁴ Bastos-Oreiro M, et al. RELINF prospective epidemiological registry of lymphoid neoplasms in Spain. A project from the GELTAMO group. Ann Hematol 2020; 99: 799-808.

⁵ Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):842-858.



-
- ⁶ Vitolo U, Trneñ y M, Belada D, et al: Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35:3529-3537.
- ⁷ Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-242.
- ⁸ Scott DW, Mottok A, Ennishi D, et al: Prognostic significance of diffuse large B-cell lymphoma cell of origin determined by digital gene expression in formalin-fix paraffin-embedded tissue biopsies. *J Clin Oncol* 2015;33:2848-2856.
- ⁹ Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al: Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012; 30:3452-3459.
- ¹⁰ Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, Witzig TE, Haioun C, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 1;32(10):1066-73
- ¹¹ Wang Y, Farooq U, Link BK, Larson MC, King RL, et al. Late Relapses in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy. *J Clin Oncol*. 2019 Jul 20;37(21):1819-1827.
- ¹² Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, Loeffler M. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010 May 10;28(14):2373-80.
- ¹³ Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007; 109(5): 1857-61.
- ¹⁴ Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al: Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:4184-4190.
- ¹⁵ Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-1808. *Blood*. 2018 Feb 1;131(5):587-588.
- ¹⁶ Albarrán B, Caballero MD, Cabezudo M, del Cabo E, Cidoncha B et al. 2020 Guía de linfomas. Asociación Castellano Leonesa de Hematología y Hemoterapia.
- ¹⁷ Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas RO, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013; 98(11):1726-31.
- ¹⁸ Thuresson PO, Vander Velde N, Gupta P, Talbot J. A Systematic Review of the Clinical Efficacy of Treatments in Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Adv Ther*. 2020 Dec;37(12):4877-4893.
- ¹⁹ Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgking lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13:696-706.
- ²⁰ European Medicines Agency. Kymriah. Product Information [Internet]. London: European Medicines Agency; 2018 . Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.



-
- ²¹ European Medicines Agency Yescarta. Product Information [Internet]. London: European Medicines Agency; 2018 Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.
- ²² Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al: Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017; 377:2531-2544.
- ²³ Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al: Primary analysis of JULIET: A global, pivotal, phase 2 trial of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2017; 130:577.
- ²⁴ Protocolo farmacoclinico del uso de tisagenlecleucel y axicabtagen ciloleucel en linfoma B difuso de células grandes en el Sistema Nacional de Salud. 28 de noviembre de 2019. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20191128_Protocolo_farmacoclinico_tisagenlecleucel_axicel_LBDCG.pdf [acceso:10/10/2021].
- ²⁵ Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2020 Jan 10;38(2):155-165.
- ²⁶ Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al: Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-3068.
- ²⁷ Ficha Técnica Polyvi® (polatuzumab vedotina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191388001/FT_1191388001.html [acceso:20/11/2021].