



Anticuerpos biespecíficos en el tratamiento del linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario. Rol del epcoritamab

Bispecific antibodies in the treatment of relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. Role of epcoritamab

Zerga, Marta^①.

Instituto de Oncología "Angel H Roffo"; Hospital Alemán. CABA, Argentina

melizerga@hotmail.com

Fecha recepción: 11/2/2025

Fecha aprobación: 30/4/2025

ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 nº 1: 11-21
Enero - Abril 2025

Palabras claves: epcoritamab,
anticuerpos biespecíficos,
linfomas recaídos/refractarios.

Keywords: epcoritamab,
bispecific antibodies,
relapsed/refractory lymphomas.

Resumen

El linfoma difuso de células grandes B (DLBCL) constituye el subtipo más frecuente de linfoma no Hodgkin. Cuando los pacientes no responden al tratamiento inicial (refractarios primarios) o recaen luego de haber alcanzado una primera remisión completa, si fueran elegibles para altas dosis de quimioterapia, son habitualmente tratados con un esquema de inmunoquimioterapia de rescate, seguido de consolidación con autotrasplante de médula ósea, en caso de haber respondido al tratamiento de segunda línea. No obstante, aproximadamente la mitad de los pacientes trasplantados recae luego del mismo. El tratamiento con una nueva línea de inmunoquimioterapia en estos pacientes refractarios o recaídos antes del año del trasplante muestra resultados desalentadores, con medianas de sobrevida global de tan sólo 6 meses. Asimismo, los pacientes con DLBCL recaídos o refractarios (R/R) que sean inelegibles para trasplante, presentaban hasta hace

poco tiempo muy pocas alternativas terapéuticas. En los últimos años han surgido nuevas estrategias como la incorporación del polatuzumab vedotín al esquema de rituximab y bendamustina, los anticuerpos biespecíficos (glofitamab, epcoritamab, mosunetuzumab y odrionextamab), la combinación de tafasitamab y lenalidomida, además de la terapia CAR-T. Entre estas alternativas mencionadas, el epcoritamab ha sido recientemente aprobado por la ANMAT para pacientes con DLBCL R/R a al menos dos líneas terapéuticas. El presente trabajo revisa su mecanismo de acción, los resultados del trabajo central EPCORE NHL1, así como las recomendaciones para su administración, con especial énfasis en la premedicación sugerida, y el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas y el síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras. También se revisan los ajustes de dosis en poblaciones especiales y las recomendaciones acerca de la vacunación de estos pacientes.

Summary

Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of non-Hodgkin lymphoma. When patients do not respond to the initial treatment (primary refractory) or relapse after first complete remission, if they are eligible for high-dose chemotherapy, they are usually treated with a rescue immunochemotherapy regimen, followed by consolidation with autologous bone marrow transplantation, if they have responded to the second-line treatment. However, approximately half of transplanted patients relapse after transplantation. Treatment with a new line of immunochemotherapy in these refractory or relapsed patients before one year after transplantation shows disappointing results with median overall survival of only 6 months. In addition, patients with relapsed or refractory (R/R) DLBCL who are ineligible for transplant, until recently had very few therapeutic alternatives. In recent years, new strategies have emerged, such as the incorporation of polatuzumab vedotin to the rituximab and bendamustine regimen, bispecific antibodies (glofitamab, epcoritamab, mosenutuzumab and odronextamab), the combination of tafasitamab and lenalidomide, in addition to CAR-T therapy. Among these mentioned alternatives, epcoritamab has recently been approved by the ANMAT for patients with DLBCL R/R to at least two therapeutic lines.

The present work reviews its mechanism of action, the results of the pivotal EPCORE NHL 1 trial, as well as the recommendations for its administration, with special emphasis on the suggested premedication, and the treatment of cytokine release syndrome and neurotoxicity syndrome associated with immunoeffector cells. Dose adjustments in special populations and recommendations on patients' vaccination are also reviewed.

Introducción

El linfoma difuso de células grandes B (DLBCL) constituye el subtipo más frecuente de linfoma no Hodgkin, representando el 25% de los mismos⁽¹⁾. Con el tratamiento de inmunoquimioterapia de primera línea (R-CHOP, R-DA EPOCH o similar) se logra curar a más de la mitad de los pacientes. No obstante, una proporción de pacientes no responde al tratamiento inicial (refractarios primarios) o recae luego de haber alcanzado una primera remisión

completa. Cuando estos pacientes recaídos y refractarios son elegibles para altas dosis de quimioterapia, habitualmente son tratados con un esquema de inmunoquimioterapia de rescate, seguido de consolidación con autotrasplante de médula ósea (TAMO), en caso de haber respondido al tratamiento de segunda línea. No obstante, aproximadamente la mitad de los pacientes trasplantados recae luego del mismo. El tratamiento con una nueva línea de inmunoquimioterapia en estos pacientes refractarios o recaídos antes del año del trasplante muestra resultados desalentadores, con medianas de sobrevida global de tan sólo 6 meses⁽²⁾. Asimismo, los pacientes con DLBCL recaídos o refractarios (R/R) que sean inelegibles para TAMO, presentaban hasta hace poco tiempo muy pocas alternativas terapéuticas. En los últimos años han surgido nuevas estrategias, como la incorporación del polatuzumab vedotín al esquema de rituximab y bendamustina⁽³⁾, los anticuerpos biespecíficos (glofitamab⁽⁴⁾, epcoritamab⁽⁵⁾, mosunetuzumab⁽⁶⁾ y odronextamab⁽⁷⁾), la combinación de tafasitamab y lenalidomida⁽⁸⁾, además de la terapia CAR-T^(9,10).

El epcoritamab ha sido aprobado por FDA⁽¹¹⁾ y recientemente por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)⁽¹²⁾. En nuestro país, la ANMAT lo aprobó recientemente en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de DLBCL no especificado (NOS), DLBCL a partir de la transformación de linfomas indolentes y linfomas B de alto grado en recaída o refractarios luego de dos o más líneas previas de tratamiento sistémico. También ha sido aprobado para linfoma folicular (LF) en recaída o refractario tras el fracaso de 2 líneas previas.

Mecanismo de acción

Los cuatro anticuerpos biespecíficos mencionados precedentemente se unen a un epítopo extracelular específico del antígeno CD20 de las células B y del antígeno CD3 de los linfocitos T endógenos (periféricos e intratumorales), de modo que esta unión simultánea induce la activación específica de los linfocitos T con la consecuente liberación de citoquinas que provocan la destrucción de los linfocitos B CD20+.

Los diferentes Ac biespecíficos se diferencian, entre otras cosas, por el sitio de reconocimiento del CD20⁽¹³⁾. Mosunetuzumab se une al CD20 en un

epítopo que comparte con rituximab. Glofitamab se une en un epítopo idéntico al de reconocimiento de obinutuzumab, mientras que epcoritamab y odronextamab reconocen el CD20 en un epítopo similar al de reconocimiento de ofatumumab, aunque reconocen epítopenos diferentes dentro del CD20.

Epcoritamab es un anticuerpo biespecífico de inmunglobulina humanizada G1 producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de DNA recombinante. Luego de la administración subcutánea del epcoritamab se produce una elevación moderada y transitoria de los niveles circulantes de varias citoquinas (IFN gamma, TNF alfa, IL6, IL2 e IL10), los cuales vuelven a su nivel basal antes de una nueva dosis.

Dichas citoquinas, además de estar involucradas en la eficacia terapéutica, son responsables de alguno de sus efectos adversos, como el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y el síndrome de neurotoxicidad asociada a células immunoefectoras (ICANS).

Resultados del estudio EPCORE NHL1

El estudio EPCORE NHL1 fue un estudio no aleatorizado, de rama única, de fase 2, con varias cohortes, multicéntrico, cuyo objetivo fue demostrar la eficacia y seguridad de la monoterapia con epcoritamab en pacientes con linfoma B de células grandes en recaída o refractario después de 2 o más líneas de tratamiento sistémico, con al menos un tratamiento previo que incluyera anticuerpos anti-CD20.

El estudio incluyó una etapa inicial con escalamiento de dosis⁽¹⁴⁾ y una segunda etapa de expansión.

La parte de expansión incluyó una cohorte de LNH agresivo, una cohorte de LNH indolente y una cohorte de linfoma del manto.

La cohorte central de LNH agresivo incluyó 157 pacientes (ptes), de los cuales 139 fueron DLBCL (incluyendo 12 ptes doble y triple hit, y 40 transformados desde un linfoma indolente), 9 ptes con linfomas B de alto grado, 5 linfomas foliculares grado 3B y 4 ptes con linfoma B primario mediastinal^(15,16). Se excluyeron pacientes con compromiso del SNC, trasplante alogénico previo o trasplante de órgano sólido, infecciones crónicas en curso, depuración menor de 45 ml/minuto, transaminasas elevadas x 3 veces el límite superior de la normalidad, fracción de eyección cardíaca menor al 45 % y enfermedad cardiovascular de significancia clínica.

El tratamiento incluyó dosis semanales durante los

primeros tres ciclos (con un escalamiento de dosis en el primer ciclo hasta la dosis plena de 48 mg), luego dosis cada dos semanas en los ciclos 4 al 9 y una dosis mensual a partir del décimo ciclo, hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. La cohorte de 139 pacientes con DLBCL tuvo una mediana de edad de 66 años (rango 22 a 83). El 96 % de los pacientes presentaban un estado funcional de 0-1. El 62% de los pacientes se hallaban en estadio IV, y la mediana de líneas previas de tratamiento fue de 3, con un rango de 2 a 11. El estudio incluyó 38% de pacientes previamente tratados con CAR-T (de los cuales 28% habían sido refractarios a CAR-T), 59% de pacientes con enfermedad refractaria prima, 75% de pacientes refractarios a dos o más líneas previas consecutivas de tratamiento para el linfoma y 82% de pacientes refractarios a la última línea del tratamiento.

En cuanto a la eficacia, la tasa de respuesta global (RG) fue de 62% con 39% de remisiones completas (RC) y 23% de remisiones parciales (RP), observándose tasas de respuesta similares en individuos con o sin tratamiento previo con CAR-T (RG, 54%; RC, 34% vs. RG, 69%; RC, 42%, respectivamente). También se observaron tasas de respuesta similares en los diversos grupos etarios y no hubo diferencias significativas en las respuestas de acuerdo al número de líneas previas de tratamiento.

La mediana de duración de respuesta fue de 15,3 meses y la mediana de duración de la RC no fue alcanzada.

La mediana de tiempo para obtener algún grado de respuesta fue de 1,4 meses y la mediana de tiempo hasta la RC fue de 2.6 meses (rango de 1.2 a 10.2 meses).

La última publicación del estudio central en 2024⁽¹⁷⁾ mostró, con una mediana de seguimiento de 25,1 meses, una mediana de duración de respuesta de 17,3 meses y una mediana de sobrevida global de 18,5 meses para los linfomas B de alto grado y 19,4 meses para el DLBCL. La última actualización de este estudio fue presentada en el Congreso Americano de Hematología de 2024 donde, con 36 meses de mediana de seguimiento, la mediana de SG fue de 18,5 meses (95% CI, 11,7-27,7), pero no fue aún alcanzada en los pacientes en RC (95% CI, 36.4-NR). Asimismo, a los 36 meses, el 63% de aquéllos que habían alcanzado RC estaban vivos.

Las reacciones adversas más frecuentes (en más del

20 %) fueron el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), cansancio, neutropenia, reacciones en la zona de inyección, mialgias, dolor abdominal, fiebre, náuseas y diarrea.

Las reacciones adversas graves se observaron en el 52% de los pacientes. Las más frecuentes fueron SLC, ICANS e infecciones.

- El SLC de cualquier grado se observó en el 51% de los pacientes (siendo de grado 1 en el 31%, grado 2 en el 17%, y grado 3 en el 3%). Fue recurrente en el 17 % de los pacientes. El SLC de cualquier grado se produjo en el 6.6% de los pacientes luego de la primera dosis, 13% luego de la dosis intermedia y 44% luego de la primera dosis completa del ciclo 1 (día 15). La mediana de tiempo para la aparición del SLC luego de la primera dosis completa fue de 20.2 horas (rango de 0.2 a 7 días).
- Se produjo ICANS en el 6% de los pacientes (de grado 1 en el 4.2% y grado 2 en el 1.2%). La mediana de tiempo hasta el inicio del ICANS desde el inicio del tratamiento con epcoritamab fue de 16.5 días (intervalo de 8 a 141 días).
- En cuanto a la relación entre SLC e ICANS, el inicio del ICANS fue anterior al SLC en el 20% de los pacientes, concurrente en el 40%, posterior al SLC en el 10 % y en ausencia de SLC en el 30%.
- En el 25% de los pacientes tratados con epcoritamab se produjeron infecciones graves de cualquier grado (COVID 19, neumonía por COVID 19, neumonía, sepsis, bacteriemia y shock séptico), con una mediana de duración de 15 días (rango 4 a 125 días).
- La neutropenia de cualquier grado se observó en

el 31% de los pacientes (siendo de grado 3-4 en el 23%) con una mediana de duración de 15 días (rango de 2 a 155 días). La mitad de los pacientes con neutropenia recibieron factores estimulantes de colonias.

- Síndrome de lisis tumoral se observó en el 1.8% de los pacientes.
 - Reacción de brote tumoral (*tumor flare*) se observó en el 3% de los pacientes.
- en el 32 % de los ptes provocaron retrasos de dosis. Epcoritamab tiene además aprobación en monoterapia en linfoma folicular (LF) en base al ensayo clínico EPCORE NHL-1^(18,19). En este estudio se incluyeron 128 pacientes con LF recaídos/refractarios pre-tratados con una mediana de 3 líneas. Con una mediana de seguimiento de 17,4 meses, las tasas de RG y RC fueron del 82% y 62,5%, respectivamente. Hay que destacar que 86 pacientes adicionales se incluyeron en una cohorte de optimización de la escalada de dosis, con la adición de una dosis intermedia de 3 mg de epcoritamab el día +15 del ciclo 1, lo cual produjo una reducción de la incidencia y gravedad del CRS (48% de CRS global y 9% grado 2, sin eventos de mayor grado).

Guía práctica para la administración

1. Esquema de administración

Se recomienda contar con una dosis de tocilizumab endovenoso disponible antes de la administración de epcoritamab, para ser usado en caso de síndrome de liberación de citocinas en el primer ciclo, debiéndose contar con una dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas siguientes al uso de la dosis anterior de tocilizumab.

2. Dosis recomendada de epcoritamab⁽²⁰⁾

Ciclo	Administración	Días	Dosis
1	Semanal	1	0,16 mg (dosis inicial)
		8	0.8 mg (dosis intermedia)
		15	48 mg (1 ^a dosis completa)
		22	48 mg
2 y 3	Semanal	1, 8, 15 y 22	48 mg
4 al 9	Cada 2 semanas	1, 15	48 mg
10 +	Cada 4 semanas	1	48 mg

Administración por vía SC (se recomienda en parte inferior del abdomen o en el muslo).

3. Premedicación para el síndrome de liberación de citoquinas (SLC)^(12,20)

Ciclo	Administración	Días	Dosis
1	Todos	Prednisolona 100 mg VO o IV, o Dexametasona 15 mg VO o IV	30 a 120 minutos antes de cada dosis semanal y durante 3 días seguidos luego de cada dosis
		Difenhidramina 50 mg VO o IV	
		Paracetamol 650 a 1000 mg VO	
2 en adelante	Ptes que tuvieron SLC de grado 2 o 3 con la dosis previa	Prednisolona 100 mg VO o IV, o Dexametasona 15 mg VO o IV	30 a 120 minutos antes de la dosis siguiente después de SLC de grado 2 o 3, y durante los tres días posteriores a la administración, hasta que la administración del agente no produzca ninguna reacción de SLC grado 2 o superior.

SLC de grado 4 implica interrupción permanente del tratamiento.

4. Otras recomendaciones:

- Profilaxis para Pneumocystis jiroveci e infecciones por herpes virus (TMS y aciclovir).
- No se deben administrar vacunas a virus vivos y/o atenuados simultáneamente con epcoritamab.
- Prevención de síndrome de lisis tumoral: hidratación adecuada y allopurinol, especialmente en ptes de mayor riesgo, por alta carga tumoral, tumores de rápida proliferación, y/o ptes con función renal alterada.
- Se recomienda internación durante las 24 horas posteriores a la dosis plena de 48 mg (día 15 del primer ciclo) a fin de detectar signos de SLC y/o síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunofectoras (ICANS).
- Entrenar a pacientes y cuidadores sobre la consulta inmediata frente a dichos signos o síntomas.
- Reacción de brote tumoral (*tumor flare*): se han descrito manifestaciones como dolor localizado o tumefacción en algunos pacientes, como resultado de la afluencia de células T a las localizaciones tumorales. Ello resulta algo más frecuente en tumores voluminosos localizados muy próximos a las vías respiratorias o a un órgano vital, por lo cual se recomienda vigilar la aparición de la reacción de brote tumoral en localizaciones anatómicas críticas en pacientes tratados con epcoritamab.

- Síndrome hemofagocítico: altamente infrecuente, resulta de una respuesta inmunológica extrema con activación excesiva de macrófagos y linfocitos T con liberación descontrolada de citoquinas, con activación de células del sistema inmunológico, que lleva a la hemofagocitosis.

5. Recomendaciones para el manejo del síndrome de liberación de citoquinas (SLC)^(21,22)

El SLC se caracteriza por la presencia de fiebre, pudiendo asociarse a hipotensión e hipoxia. Menos frecuentemente escalofríos, taquicardia, cefalea y disnea.

Teniendo en cuenta que el principal síntoma diagnóstico del SLC es la fiebre, se recomienda controlar y registrar la temperatura tres veces al día en los cuatro días siguientes a la administración del epcoritamab.

Asimismo, se deberán tener en cuenta otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión.

Si los pacientes experimentaran SLC se los deberá controlar con mayor frecuencia durante la dosis siguiente de epcoritamab.

La mayoría de los casos de SLC ocurren en el primer ciclo, especialmente en la dosis completa del día 15, por lo que se recomienda la internación por 24 horas.

Grado de SLC	Tratamiento	Modificación de dosis de epcoritamab
Grado 1 Temperatura mayor 38°C	Antipiréticos e hidratación IV. Dexametasona (10 a 20 mg) (opcional). Considerar tocilizumab en caso de edad avanzada, alta carga tumoral, células linfomatosas circulantes o fiebre refractaria a antipiréticos. Dosis de tocilizumab: 8 mg/kg IV en 1 hora, sin superar 800 mg por dosis. Repetir dosis a las 8 horas si fuera necesario (máximo de 2 dosis en 24 horas).	Suspender epcoritamab hasta resolución del SLC
Grado 2 Temperatura mayor 38°C + Hipotensión que no requiera vasopresores y/o Hipoxia que requiera O2 a bajo flujo (menos de 6 litros/minuto).	Antipiréticos e hidratación IV. Considerar dexametasona. Tocilizumab. Si SLC fuera refractario a dexametasona y tocilizumab, administrar inmunosupresores alternativos y metilprednisolona 1000 mg/día IV hasta mejoría clínica.	Suspender epcoritamab hasta resolución del SLC
Grado 3 Temperatura mayor 38°C + Hipotensión que requiera un vasopresor y/o Hipoxia que requiera O2 a alto flujo (mascarilla facial, mascarilla con reservorio o máscara Venturi) (más de 6 litros/minuto).	Antipiréticos e hidratación IV. Dexametasona (10 a 20 mg IV cada 6 horas). Tocilizumab. Si SLC fuera refractario a dexametasona y tocilizumab, administrar inmunosupresores alternativos y metilprednisolona 1000 mg/día IV hasta mejoría clínica.	Suspender epcoritamab hasta resolución del SLC. En caso de SLC de grado 3 que dure más de 72 h se debe interrumpir el epcoritamab. Interrumpir si hay más de dos eventos separados de SLC de grado 3, incluso si cada uno se resolvió a grado 2 en 72 horas.
Grado 4 Temperatura mayor 38°C + Hipotensión que requiera dos vasopresores y/o Hipoxia que requiera ventilación con presión positiva (CPAP, BIPAP, ARM)	Antipiréticos e hidratación IV. Dexametasona (10 a 20 mg IV cada 6 horas). Tocilizumab. Si SLC fuera refractario a dexametasona y tocilizumab, administrar inmunosupresores alternativos y metilprednisolona 1000 mg/día IV hasta mejoría clínica.	Interrumpir permanentemente el epcoritamab.

6. Recomendaciones para el manejo del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunofe- toras (ICANS)

El ICANS puede manifestarse con afasia, siendo la afasia de expresión el síntoma más frecuente (86 % de los casos de ICANS), seguido por la disgrafia. Otras manifestaciones en las formas más severas de

ICANS son la alteración del grado de conciencia, deterioro cognitivo, debilidad motora, crisis convulsivas y edema cerebral. La mayoría de los casos ocurren el primer ciclo, pero pueden iniciarse en forma más retrasada. Se deberán descartar otras causas de síntomas neurológicos.

Grado	Tratamiento	Modificación de dosis de epcoritamab
Grado 1 Puntuación ICE* 7 a 9, o nivel de conciencia disminuido: despierta de manera espontánea.	Dexametasona 10 mg IV cada 12 horas. Considerar anticonvulsivantes no sedantes (levetiracetam) hasta resolución del ICANS Sin SLC concurrente: no se recomienda tocilizumab. Con SLC concurrente: administrar dexametasona 10 mg cada 12 horas y elegir preferentemente inmunosupresores alternativos al tocilizumab.	Suspender epcoritamab hasta resolución del cuadro.
Grado 2 Puntuación ICE* 3 a 6, o nivel de conciencia disminuido: despierta en respuesta a la voz	Dexametasona 10 a 20 mg IV cada 12 horas. Considerar anticonvulsivantes no sedantes (levetiracetam) hasta resolución del ICANS Sin SLC concurrente: no se recomienda tocilizumab. Con SLC concurrente: administrar Dexametasona 10 mg cada 12 horas y, elegir preferentemente inmunosupresores alternativos al tocilizumab.	Suspender epcoritamab hasta resolución del cuadro.
Grado 3 Puntuación ICE* 0-2 o nivel de conciencia disminuido: despierta sólo en respuesta a estímulo táctil, o crisis convulsiva, ya sea cualquier crisis convulsiva clínica, focal o generalizada que se resuelve rápidamente o crisis no convulsivas en EEG que se resuelve con intervención. o presión intracranal elevada: edema focal/local en estudio por imágenes.	Dexametasona 10 a 20 mg IV cada 6 horas. Si no hay respuesta: iniciar metilprednisolona 1000 mg/día. Considerar anticonvulsivantes no sedantes (levetiracetam) hasta resolución del ICANS Sin SLC concurrente: no se recomienda tocilizumab. Con SLC concurrente: administrar dexametasona y, si no hay respuesta, iniciar metilprednisolona 1000 mg/día y elegir preferentemente inmunosupresores alternativos al tocilizumab.	Ante el primer episodio de ICANS grado 3 se recomienda suspender el tratamiento hasta la resolución del cuadro. Se si produce un segundo episodio grado 3 se deberá interrumpir permanentemente el epcoritamab.
Grado 4 Puntuación ICE* 0 o nivel de conciencia disminuido en cualquiera de los casos siguientes: • No es posible despertar al paciente o se necesitan estímulos táctiles vigorosos o repetidos. • Estupor o coma o Crisis convulsivas ya sea convulsión prolongada que amenaza la vida (más de 5 minutos) o crisis eléctricas o clínicas repetitivas sin retorno al estado inicial entre una y otra o hallazgos motores como debilidad motriz focal profunda (hemiparesia o paraparesia), presión intracranal elevada/edema cerebral con edema cerebral difuso en neuroimagen, adopción de posturas de descrebración o decorticación o parálisis del VI o papiledema.	Dexametasona 10 a 20 mg IV cada 6 horas. Si no hay respuesta: iniciar metilprednisolona 1000 mg/día. Considerar anticonvulsivantes no sedantes (levetiracetam) hasta resolución del ICANS Sin SLC concurrente: no se recomienda tocilizumab. Con SLC concurrente: administrar dexametasona y si no hay respuesta iniciar metilprednisolona 1000 mg/día y elegir preferentemente inmunosupresores alternativos al tocilizumab.	Interrumpir permanentemente el epcoritamab.

Evaluación del índice de ICE*:

- Orientación: orientado para año, mes, ciudad, hospital (4 puntos)
- Nombrar 3 objetos (3 puntos)
- Seguir instrucciones (1 punto)

- Escritura de una frase (1 punto)
 - Atención (contar hacia atrás desde 100 de diez en diez) (1 punto)
- Si no se puede despertar al paciente, corresponde 0 puntos (ICANS grado 4).

Evento adverso	Gravedad	Conducta
Infecciones	Grados 1-4	Suspender epcoritamab frente a infección activa hasta que la misma se resuelva. En caso de infección grado 4, considerar interrupción permanente.
Neutropenia	PMN menor de $500 \times 10^9/L$	Suspender hasta recuento superior a $500 \times 10^9/L$. Uso de factores estimulantes de colonias de acuerdo a normas institucionales.
Trombocitopenia	Plaquetas menos de $50000 \times 10^9/L$	Suspender hasta recuento mayor de $50000 \times 10^9/L$
Otros EA	Grado 3 o mayor	Suspender hasta resolución a grado 1 o estado basal

8. Recomendaciones en poblaciones especiales⁽²⁰⁾

Condición		Recomendación
Insuficiencia renal	Leve a moderada	No requiere ajuste de dosis
	Grave	Sin datos disponibles
Insuficiencia hepática	Leve a moderada	No requiere ajuste de dosis
	Grave	Sin datos disponibles
Edad avanzada (mayor 65 años)		No requiere ajuste de dosis
Población pediátrica		Sin datos disponibles
Mujeres en edad fértil		Método anticonceptivo eficaz hasta 4 meses post tratamiento
Embarazo		Contraindicado
Lactancia		Interrumpir lactancia durante el tratamiento y hasta 4 meses posteriores a última dosis.

9. Recomendación sobre vacunación⁽¹²⁾

Las vacunas inactivadas son seguras, pero su eficacia durante el tratamiento con biespecíficos es dudoso.

Las vacunas vivas están contraindicadas.

Se recomiendan las siguientes vacunas:

- Vacunación estacional frente a influenza antes del comienzo del invierno. Seguir las recomendaciones de los expertos en cuanto a la vacuna del COVID.
- Vacuna antineumocócica conjugada.
- Vacuna frente a varicela zoster. La misma no exige el uso de la profilaxis con aciclovir o valaciclovir.
- Se puede considerar la vacunación frente a *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae B*,

especialmente en casos de hipogammaglobulinemia severa y asplenia funcional. La eficacia de las mismas no está bien documentada.

- Se debe recomendar las vacunaciones estacionales de los convivientes y del personal sanitario en contacto con estos pacientes.
- Realizar vacunaciones según recomendaciones de expertos antes de realizar viajes a áreas endémicas de ciertas infecciones, pero evitando vacunas vivas.

Perspectivas futuras

Los anticuerpos biespecíficos como agentes únicos también se están investigando en etapas más precoces de tratamiento para pacientes con LNH-B,

incluso en primera línea. Asimismo, se encuentran en investigación combinaciones de epcoritamab con otras terapias, de modo que hay muchos estudios clínicos que actualmente están reclutando pacientes con diferentes combinaciones.

Conclusiones

Durante los últimos años han surgido nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con DLBCL R/R, no todas ellas disponibles aún en nuestro medio. Las mismas intentan ser resumidas en la siguiente tabla:

Esquema	Indicación	Línea de tratamiento
Tafasitamab + lenalidomida ⁽²³⁾	Ptes adultos con DLBCL R/R (incluyendo DLBCL a partir de transformación) y que no sean elegibles para TAMO.	Segunda línea o ulterior.
Polatuzumab vedotín + rituximab-bendamustina ^(3,24)	Ptes adultos con DLBCL R/R que no sean elegibles para TAMO.	Segunda línea o ulterior.
Epcoritamab ⁽¹⁶⁾	Ptes adultos con DLBCL R/R, luego de dos líneas de tratamiento.	Tercera línea o ulterior.
Glofitamab ⁽⁴⁾	Ptes adultos con DLBCL R/R, luego de dos líneas de tratamiento.	Tercera línea o ulterior.
Axicabtagene ciloleucel ^(9,25)	Ptes adultos con linfomas de células grandes refractarios a primera línea de inmunoquimioterapia o recaídos dentro del año de la primera línea. Ptes adultos con DLBCL R/R luego de 2 o más líneas, incluyendo primario mediastinal, linfomas B de alto grado, DLBCL transformados a partir de linfoma folicular y pacientes adultos con linfoma folicular R/R.	Segunda línea o ulterior. Tercera línea o ulterior.
Tisagenlecleucel ⁽²⁶⁾	Ptes adultos con DLBCL R/R, luego de dos o más líneas de tratamiento, incluyendo DLBCL transformados a partir de linfomas foliculares y linfomas B de alto grado.	Tercera línea o ulterior.
Lisavabtagene maraleucel ⁽²⁷⁾	Ptes adultos con DLBCL R/R, luego de dos o más líneas de tratamiento, incluyendo DLBCL transformados a partir de linfomas indolentes, linfomas B de alto grado, linfoma primario mediastinal y linfoma folicular grado 3B.	Tercera línea o ulterior.
Loncastuximab tesirine ⁽²⁸⁾	Ptes adultos con DLBCL R/R, luego de dos o más líneas de tratamiento, incluyendo DLBCL transformados a partir de linfomas de bajo grado y linfomas B de alto grado.	Tercera línea o ulterior.
Selinexor ⁽²⁹⁾	Ptes adultos con DLBCL R/R incluyendo DLBCL transformado a partir de linfoma folicular.	

Sin duda, el desafío de los próximos tiempos será tratar de definir cuál es la mejor opción terapéutica para los pacientes con DLBCL refractarios o recaídos precozmente.

Dicha elección deberá considerar múltiples factores, algunos vinculados con el paciente (edad, comorbilidades), otros relacionados con la enfermedad y sus tratamientos previos (subtipo, estadio, líneas terapéuticas previas, respuestas obtenidas y duración de las mismas), así como factores vinculados con la opción terapéutica elegida (perfil de seguridad, vía de administración, duración del tratamiento, experiencia del médico tratante, complejidad del centro para abordar los eventos adversos, etc.).

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Abbvie, Roche y Biosidus por concepto de conferencias y por parte de Takeda, Abbvie y Janssen por concepto de asesorías.

Bibliografía

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: B-Cell Lymphomas v3.2022. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Accessed May 18, 2022.
2. Crump M, Neelapu S, 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.
3. Sehn L, Herrera A, Flowers C et al. Polatuzumab Vedotin in Relapse or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38 (2):155-165.
4. Dickinson M, Carlo Stella C, Morschhauser F et al. Glocitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387:2220-2231.
5. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H et al. Primary results of subcutaneous epcoritamab dose expansion in patients with relapsed or refractory large B cell lymphoma: a phase 2 study. Presented at 2022 EHA Congress, Vienna, Austria. Abstract LB2364.
6. Budde LE, Sehn LH, Matasar MJ et al. Mosunetuzumab monotherapy is an effective and well-tolerated treatment option for patients with relapsed/refractory (R/R) follicular lymphoma (FL) who have received ≥2 prior lines of therapy: pivotal results from a phase I/II study. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):127.
7. Bannerji R, Arnason JE, Advani RH et al. Odronetamab, a human CD20×CD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(5):e327–e339.
8. Nedved A, Maddocks K, Nowakowski G. Clinical Treatment Guidelines for Tafasitamab plus Lenalidomide in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B cell Lymphoma. *The Oncologist*. 2023;28:199-207.
9. Al-Mansour M, Al-Foheidi M, Ibrahim E. Efficacy and safety of second-generation CAR T-cell therapy in diffuse large B cell lymphoma: a meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2020;13(4):1-4.
10. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood*. 2022;139(18):2737-46.
11. FDA grants accelerated approval to epcoritamab-bysp for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma and high grade B cell lymphoma. FDA. May 19, 2023.
12. Guía de manejo de Anticuerpos Biespecíficos para Linfomas no Hodgkin de GELTAMO, 2025.
13. Falchi L, Vardhana SA, Salles GA. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood*. 2023;141(5):467-480.
14. Hutchings M, Mous R, Clausen MR et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *Lancet*. 2021;398(10306):1157-1169.
15. Thieblemont C, Karimi Y, Jurczak W et al. Subcutaneous Epcoritamab induces deep, durable complete re-

- missions in relapsed/refractory large B cell lymphoma: longer follow up from the pivotal Epcore NHL-1 Trial. Hematol Oncol. 2023;41:142-144.
16. Vose JM, Cheah CY, Clausen MR et al. Year Update from the Epcore NHL-1 Trial: Epcoritamab Leads to Deep and Durable Responses in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. Blood. 2024;144(Supplement 1):4480.
17. Thieblemont C, Karimi Y, Ghesquieres H et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B cell lymphoma: 2 year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. Leukemia. 2024;38:2653-2662.
18. Linton KM, Jurczak W, Lugtenburg P et al. Epcoritamab SC Monotherapy Leads to Deep and Durable Responses in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: First Data Disclosures from the Epcore NHL-1 Follicular Lymphoma Dose-Expansion Cohort. Blood. 2023;143:1655.
19. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. Lancet Haematol. 2024;11(8):e593-e605.
20. TEPKINLY. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2024.
21. Crombie JL, Graff T, Falchi L et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3 \times CD20 bispecific antibody therapy. Blood. 2024;143(16):1565-1575.
22. Vose J, Feldman T, Chamuleau M et al. Mitigating the Risk of Cytokine Release Syndrome (CRS): Preliminary Results from a DLBCL Cohort of Epcore NHL 1. Blood. 2023;142:1729-1731.
23. Salles G, Duell J, González Barca E 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;7:978-988.
24. POLIVY (polatuzumab vedotin-piiq). Prescribing Information. South San Francisco, CA: Genentech Inc; 2019. Available at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/ 761121s000lbl.pdf. Accessed April 16, 2022.
25. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Prescribing Information. Santa Monica, CA: Kite Pharma Inc; 2017. Available at <https://www.fda.gov/media/108377/download>. Accessed April 3, 2022.
26. KYMRIAH (tisagenlecleucel). Prescribing Information. East Hanover, NJ: Novartis; 2017. Available at <https://www.fda.gov/media/107296/download>. Accessed April 22, 2022.
27. BREYANZI (lisocabtagene maraleucel). Prescribing Information. Bothell, WA: Juno Therapeutics; 2021. Available at <https://www.fda.gov/media/145711/download>. Accessed April 22, 2022.
28. ZYNLONTA (loncastuximab tesirine-lpyl). Prescribing Information. Epalinges, Switzerland: ADC Therapeutics SA. 2021. Available at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/la/bel/2021/761196s000lbl.pdf. Accessed April 19, 2022.
29. XPOVIO (selinexor). Prescribing Information. Newton, MA: Karyopharm Therapeutics; 2019. 2019. Available at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212306s000lbl.pdf. Accessed April 7, 2022. *nia: When there are no randomized controlled trials.*



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.