

Terapias celulares: rol de los nuevos anticuerpos en el manejo de neoplasias linfoides

Cellular therapies: role of new antibodies in the treatment of lymphoid neoplasias

Mahuad, C.

Servicio de Hematología. Hospital Alemán, Buenos Aires

cmahuad@hospitalaleman.com

Fecha recepción: 6/3/2022

Fecha aprobación: 15/3/2022



NUEVAS
DROGAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 1: xx-xx
Enero - Abril 2022

Palabras claves: linfomas B,
inmunoterapia,
agentes nóveles,
anticuerpos biespecíficos,
anticuerpos conjugados.

Keywords: B cell lymphomas,
immunotherapy,
novel agents,
bispecific antibodies,
antibody-drug conjugates.

Resumen

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer. Existen diferentes enfoques, dentro de los que se incluyen los anticuerpos monoclonales, los anticuerpos conjugados, los anticuerpos con mayor actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo y los llamados anticuerpos biespecíficos, los inhibidores de puntos de chequeo y las células CART, todos con una tasa importante de éxito. Estos nuevos anticuerpos están estudiándose en el escenario de los linfomas no Hodgkin tanto agresivos como indolentes, con tasas de respuesta general alentadoras que incluyen remisiones completas. Estas respuestas se observan incluso en poblaciones de pacientes muy pretratados, como aquéllos que han recaído luego de CART. Las toxicidades potenciales de los BsAbs incluyen síndrome de liberación de citoquinas, la neurotoxicidad y la reacción de llamada tumoral, lo que requiere una serie de estrategias para poder mitigar estos riesgos. En los siguientes

párrafos se describen estos nuevos anticuerpos, los principales resultados publicados en los últimos 5 años, su mecanismo de acción, ensayos en curso y principales eventos adversos.

Abstract

Immunotherapy has revolutionized the treatment of cancers. There are several approaches, including naked monoclonal antibodies, antibody-drug conjugates, monoclonal antibodies with increased activity in antibody-dependent cytotoxicity and the so-called bispecific antibodies, immune-checkpoint inhibitors and CART cell therapies, all of them with an important success rate. Novel antibodies are being investigated in both aggressive and indolent non-Hodgkin lymphoma with encouraging overall response rates including complete remissions. These responses are seen even in heavily pre-treated patient populations such as those who have relapsed after CART-cell therapy. Potential toxicities include

cytokine release syndrome, neurotoxicity and tumor flare, requiring a number of strategies to mitigate these risks. The following paragraphs describe these new antibodies, the main results published in the last 5 years, their mechanism of action, ongoing trials and main adverse events.

Introducción

En los últimos años se han introducido nuevos anticuerpos monoclonales (mAbs) en el tratamiento de neoplasias linfoides, predominantemente en el escenario de la enfermedad recaída/refractaria (R/R), siendo el principal grupo de estudio los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso a células grandes B (LNH DCGB) que recaen o progresan al estándar terapéutico de primera línea (1L). Para este grupo existe una clara necesidad no cubierta, y es aquí donde comienzan a introducirse las distintas estrategias de terapias celulares. Las células CART han sido el paradigma de estas nuevas terapias. Sin embargo, en forma paralela, se han desarrollado múltiples mAbs que representan para nuestro medio, quizás una estrategia con mayor posibilidad de acceso en un futuro cercano. Dentro de los nuevos anticuerpos se incluyen los anticuerpos conjugados a drogas (ADC), mAbs con actividad incrementada en la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC) y los llamados anticuerpos biespecíficos *-Bispecific T-cell engagers o BiTes-* (BsAbs). Estas estrategias representan una opción terapéutica para pacientes no elegibles para tratamientos intensivos, en quienes su enfermedad se ha comportado como refractaria a los estándares de cuidado, sin comprometer ello el desenlace terapéutico favorable.

En los párrafos siguientes se describen estos nuevos anticuerpos, los principales resultados publicados en los últimos 5 años, su mecanismo de acción, ensayos en curso y principales eventos adversos.

Anticuerpos que inducen citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)

Tafasitamab

Tafasitamab (MOR208) es un anticuerpo monoclonal anti-CD19 que utiliza una nueva tecnología que mejora el potencial de ADCC de los anticuerpos que se fijan al dominio FC. Los estudios preclínicos mostraron un incremento en la actividad de las células NK cuando tafasitamab era incubado en forma conjunta con células de pacientes con diagnóstico de LLC⁽¹⁾.

La eficacia clínica de tafasitamab fue evaluada en un ensayo de rama única, multicéntrico, fase 2 (L-MIND), en el cual este anticuerpo fue administrado en combinación con lenalidomida por hasta 12 ciclos, a pacientes con diagnóstico de LNH DCGB R/R que no fueran candidatos a autotrasplante de médula ósea, seguido por mantenimiento con tafasitamab. En este ensayo se observaron respuestas a largo plazo con una tasa de respuesta global (ORR) del 60% y tasas de remisión completa (RC) del 43%^(2,3). Estos resultados condujeron a una aprobación de emergencia por la FDA de esta combinación en julio de 2020⁽⁴⁾. Como evento adverso frecuente y serio de la combinación se describió la neutropenia, con recuperación habitual dentro de la semana de inicio de G-CSF. La trombocitopenia también fue descrita como evento hematológico frecuente. Dentro de los eventos adversos no hematológicos se incluyeron diarrea, eritema, fatiga, excepcionalmente grado 3 o mayores⁽²⁾. Asimismo, el estudio fase 1b FIRST-MIND mostró una tolerabilidad adecuada de la combinación de tafasitamab/lenalidomida con R-CHOP en el escenario de 1L. Actualmente existen abiertos, incluso en nuestro país, ensayos probando la eficacia de esta combinación con reclutamiento activo para el estudio MOR208C310: estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el cual se comparan la eficacia y la seguridad de tafasitamab más lenalidomida junto con R-CHOP en comparación con R-CHOP en pacientes con diagnóstico reciente de LDCGB con riesgo intermedio-alto y alto que no han recibido tratamiento previo.

Anticuerpos biespecíficos (BsAbs)

Los BsAbs son anticuerpos dirigidos contra un epítopo blanco en la célula tumoral y otro en la célula inmune. De este modo se facilita el acercamiento celular, la activación de la célula efectora a través del mecanismo ADCC, de una forma independiente del HLA⁽⁵⁻⁷⁾. En la actualidad hay más de 100 BsAbs en desarrollo con diferentes estructuras bioquímicas y conformación. En la mayoría de los casos, las células inmunes blanco son células T, y los anticuerpos son dirigidos al CD3. En algunos casos, las células blanco son células NK y macrófagos, siendo los BsAbs dirigidos al CD16A. Respecto de la célula B tumoral, el antígeno contra el que usualmente se dirige el anticuerpo es CD19 o CD20. Como se muestra en la

figura 1, la estructura química de los BsAbs es variable. Pueden ser clasificados en dos grupos diferentes: BsAbs sin región Fc (conformados por dos cadenas únicas de anticuerpo unidas por un ligante) y BsAbs con una estructura IgG-símil (tienen una región Fab y Fc en su estructura) (Figura 1). Los primeros tienen tamaño pequeño y vida media corta, con lo cual se necesita una administración continua del fármaco, conformando una limitación significativa en su uso. Los segundos, por su estructura misma, tienen un tamaño mayor y mayor vida media, lo que permite un mayor intervalo entre las aplicaciones.

La mayoría de los BsAbs con estructura IgG-símil tienen un dominio Fc con una actividad de fijación reducida al FcγR, lo cual disminuye la frecuencia del síndrome de secreción de citoquinas (CRS), mejora la tolerancia, reduce las interrupciones de los tratamientos y maximiza, de este modo, su eficacia (Tabla 1).

Blinatumomab

Blinatumomab (MT103) fue el primer BsAb aprobado para neoplasias hematológicas. Su aprobación inicial fue para LLA R/R y LLA B con EMR

Figura 1. Estructura de los diferentes BsAbs. MMAE= monometil-auristatina E⁽⁵⁾

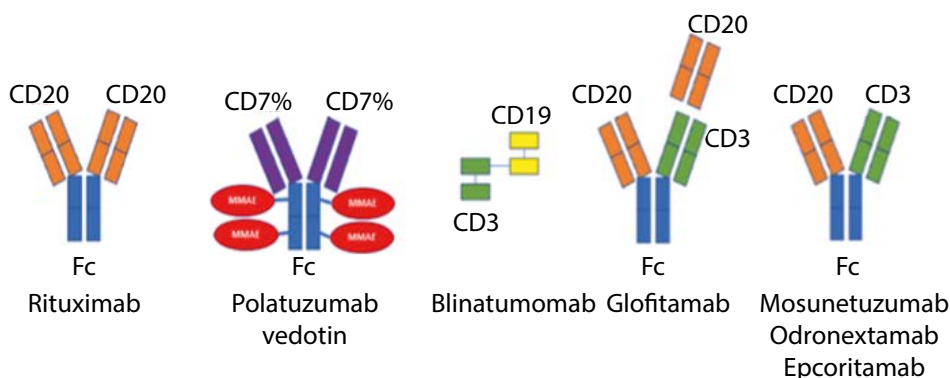


Tabla 1. Principales estudios fase 1/2 con BsAbs en LNH DCGB⁽⁵⁾

Fármaco	Blinatumomab	Glofitamab	Mosunetuzumab	Mosunetuzumab	Odronextamab	Odronextamab
Blanco	CD17/CD3	CD20/CD3	CD20/CD3	CD20/CD3	CD20/CD3	CD20/CD3
Estructura	Cadena única	IgG-símil	IgG-símil	IgG-símil	IgG-símil	IgG-símil
Administración	Ev	Ev	Ev	Sc	Ev	Sc
Fase de estudio	2	1	1	1	1	1
Número de pacientes	41	38	270	23	136	68
ORR en linfomas agresivos	37%	50%	37%	60%	DCGB >80 mg sin CART previo (n=11) 55% DCGB >80 mg con CART previo (n=24) 33%	Dosis 12-60mg (n=22) 68% Dosis 48-60mg (n=11) 91%
RC en linfomas agresivos	22%	29%	20%	20%	DCGB >80 mg sin CART previo (n=11) 55% DCGB >80 mg con CART previo (n=24) 21%	Dosis 12-60mg (n=22) 46% Dosis 48-60mg (n=11) 55%
CRS >G3	2%	3%	1%	0%	7%	0%
Neurotox G>3	24%	0%	1%	0%	3.7%	3%
Referencia	Cyle, Leuk Lymph 2020	Hutchings, ASH 2020	Matasar, ASH 2020	Phillips, ASH 2020	Bannerji, ASH 2020	Hutchings, ASH 2020

positiva⁽⁵⁻⁷⁾. Está conformado por una única cadena dirigida contra CD19 y CD3 (Figura 1). No contiene dominio Fc, por lo cual su vida media es corta y requiere infusión continua. Blinatumomab fue testeado también en LNH B, especialmente en DCGB⁽⁸⁾. Me et al, en un estudio fase 1, incluyeron varios subtipos de LNH B y reportaron que la mejor dosis del anticuerpo era 60 µg/m²/día. Por debajo de estas dosis las tasas de respuesta fueron pobres. Los eventos neurológicos fueron los limitantes de dosis. Entre 35 pacientes tratados con esta dosis, la ORR fue 69% (55% en los 11 pacientes con DCGB). La mediana de duración de la respuesta fue de 404 días. Los eventos adversos neurológicos grado 3 se registraron en un 22% de los pacientes. En otro estudio fase 2, con la mayoría de los pacientes recibiendo una dosis progresiva del anticuerpo (9-28-112 µg/día con incremento semanal)⁽⁹⁾, la tasa de respuesta en los 21 pacientes con LNH DCGB (promedio 3 líneas previas) fue de 43% con una RC reportada de 19% luego del primer ciclo. Nuevamente la neurotoxicidad fue la limitante (4/5 pacientes debieron suspender el fármaco por eventos neurológicos).

Glofitamab

Glofitamab (RG6026) es un BsAb Ig-G similar humanizado de ratón anti CD20/CD3. Tiene una porción Fc modificada desprovista del FcγR y posibilidad de unión al complemento, y dos sitios de unión a CD20 (derivado de obinutuzumab, modificado por glicoingeniería) para incrementar su afinidad a los blancos CD20+ positivos (Figura 1). En un estudio reciente fase 1, los pacientes con diagnóstico de LNH B recibieron glofitamab en dos regímenes diferentes de dosis ascendentes (2.5-10-16 mg o 2.5-10-30 mg) para disminuir el riesgo de CRS⁽¹⁰⁾. Glofitamab se administró en forma EV cada 3 semanas por hasta 12 ciclos. Obinutuzumab se administró 7 días antes de la primera dosis de glofitamab (depleción de células B), a fin de reducir la prevalencia de CRS. En el estudio se incluyeron 38 pacientes (28 con LNH agresivos: 12 con DCGB; 10 con linfomas indolentes). La mediana de terapias previas fue 3 (rango 1-12): 71% habían sido refractarios al último tratamiento recibido. Dentro de los 24 pacientes con linfomas agresivos evaluables, la ORR fue 50%; RC 29%. 58 pacientes presentaron CRS, sólo uno grado ≥ 3; ninguno presentó eventos neurológicos grado ≥ 3.

Mosunetuzumab

Mosunetuzumab (RG7828, RO7030816) también es un BsAb humanizado de ratón heterodimérico IgG1 dirigido contra CD20/CD3 con una porción Fc modificada desprovista del FcγR y posibilidad de unión al complemento, con un solo sitio de unión a CD20 (Figura 1). Mosunetuzumab se testeó como monoterapia o en combinación con esquemas tipo CHOP u otras inmunoterapias, tanto en el escenario de enfermedad R/R como en 1L de tratamiento. En 2019 Schuster y col. presentaron los resultados del grupo B del estudio fase 1/1b GO29781, un ensayo de dosis escalada en el cual mosunetuzumab fue administrado en pacientes con LNH R/R con dosis ascendentes en los días 1, 8 y 15 del C1, y luego en dosis fijas en el día 1 de los ciclos subsiguientes, con intervalos de 21 días⁽¹¹⁾. El 67% de los pacientes que recibieron mosunetuzumab tenían diagnóstico de linfoma agresivo y 32%, indolente. La ORR fue 37% y la tasa de RC 20% para los linfomas agresivos. En este estudio 30 pacientes fueron tratados con CART. Para esta subpoblación, la ORR fue 39% y la tasa de RC 22%, mostrando eficacia en pacientes previamente expuestos a CART. Es de destacar que a 16 meses de iniciado el tratamiento, el 70% de los pacientes con linfomas agresivos mantenían la respuesta. Respecto de la tolerancia, el 29% presentó CRS, pero sólo 1% CRS grado ≥ 3 y eventos adversos neurológicos grado ≥ 3.

Matasar y col.⁽¹²⁾ presentaron en 2020 los resultados del estudio GO29781. Mosunetuzumab se administró en forma subcutánea cada 3 semanas por hasta 12 ciclos para reducir la severidad de los CRS y su frecuencia, reducir la necesidad de hospitalización y mejorar la calidad de vida del paciente. Dentro de los 22 pacientes con linfomas agresivos en quienes se evaluó eficacia, la ORR fue 69%, y la tasa de RC 20%. Luego de una mediana de seguimiento de 7 meses, todos los pacientes en RC excepto uno permanecían en RC. La administración SC fue bien tolerada y no hubo CRS grado ≥ 2 con dosis < 13.5 mg. Todos los CRS ocurrieron durante el C1 y resolvieron sin necesidad de ingreso a unidad cerrada.

En el estudio fase 1b/2 GO40515, mosunetuzumab se administró en combinación con CHOP (M-CHOP) por 6 ciclos totales cada 21 días, en pacientes con diagnóstico de LNH DCGB en 1L y en algunos pacientes R/R⁽¹³⁾. La dosis de mosunetuzumab también fue administrada en forma progresiva para disminuir la frecuencia de CRS. Para los pa-

cientes con respuesta parcial o enfermedad estable, mosunetuzumab podía administrarse hasta por un total de 11 ciclos adicionales. Dentro de los 27 pacientes con DCGB en 1L, la ORR fue 96% y la tasa de RC 85%. No hubo CRS grado ≥ 3 ni neurotoxicidad inmunomediada (ICANS) de ningún grado.

Mosunetuzumab está siendo evaluado en 1L en pacientes ancianos con diagnóstico de LNH DCGB que no pueden recibir esquemas tipo R-CHOP (estudio fase 1/2)⁽⁵⁾.

Odronextamab

Odronextamab (REGN1979) es una BsAb heterodimérico humano basado en un IgG4 dirigido contra CD20/CD3 (monovalente para ambos antígenos). Se encuentra en curso un estudio fase 1 que incluye pacientes con linfomas indolentes y agresivos R/R (NCT02290951). Odronextamab se administró semanalmente hasta 12 semanas con un rango de dosis entre 0.03-320 mg. Luego, cada 2 semanas como fase de mantenimiento⁽¹⁴⁾. Se incluyeron 136 pacientes, 78 con DCGB R/R, en su mayoría politratados. Respecto de las toxicidades, el 61% experimentó CRS, pero sólo el 7% grado ≥ 3 . El 3.7% presentó ICANS grado ≥ 3 . De los 11 pacientes con diagnóstico de DCGB que recibieron odronextamab ≥ 80 mg sin haber recibido CART previamente, 6/11 (55%) respondieron y alcanzaron RC. De los 24 pacientes que habían recibido previamente CART y fueron tratados con dosis ≥ 80 mg, 8/24 (33%) respondieron y 5/24 (21%) alcanzaron RC.

Epcoritamab

Epcoritamab (GEN3013) es un BsAb heterodimérico, humanizado de ratón basado en IgG1 dirigido contra CD20/CD3, con una modificación en la región Fc. Se administra en forma subcutánea. En el estudio NCT03625037 en curso (fase 1/2) en pacientes con DCGB, LF y LCM R/R, epcoritamab fue administrado en ciclos de 28 días hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable (semanalmente durante los C1-2, cada 15 días en los C3-6 y posteriormente, mensual)⁽¹⁵⁾. Dentro de los 68 pacientes incluidos, 46 tenían diagnóstico de DCGB R/R. 59% de los pacientes tuvieron algún grado de CRS, no hubo CRS grado ≥ 3 . Dos pacientes presentaron ICANS grado 1, 2 pacientes grado 3. En los pacientes con DCGB que recibieron dosis entre 12 y 60 mg, la ORR fue 68%; RC 46%. En los que recibieron dosis entre 48 y 60 mg, las

mismas ascendieron a 91% y 55%, respectivamente. Las tasas de respuesta fueron también destacables en los pacientes con LF, LCM, así como en aquéllos que recayeron luego de CART.

Anticuerpos conjugados

Polatuzumab vedotin

Polatuzumab vedotin (DCDS4501A) es un anticuerpo anti CD79b que combina el segmento BCR a vedotin, que es un agente disruptor del microtúbulo^(6,16). En un estudio inicial fase 1, polatuzumab mostró una ORR de 56% como monoterapia en pacientes con LNH⁽¹⁷⁾. La FDA lo aprobó en combinación con bendamustina y rituximab (BR) en 2019 luego de la publicación del estudio GO29365, en el cual 80 pacientes con LNH DCGB R/R no aptos para autotrasplante de médula ósea (TAMO), fueron aleatorizados 1:1 para recibir BR o polatuzumab-BR. La tasa de respuestas completas (CR) fue superior en el grupo tratamiento (40.0% vs 17.5%; $p = 0.02$), con un 15% de pacientes mostrando respuestas duraderas de más de 20 meses⁽¹⁸⁾. Los principales eventos adversos registrados fueron fatiga, malestar gastrointestinal, anemia, neutropenia y trombocitopenia. La combinación polatuzumab-BR se encuentra dentro de las preferidas en las últimas guías de NCCN como segunda línea o subsecuente en el tratamiento de LNH DCGB R/R⁽¹⁹⁾.

Loncastuximab-tesirine

El loncastuximab-tesirine (ADCT-402) es un mAb dirigido contra CD19, conjugado con tesirine, una pirrolbensodiazepina, con actividad antitumoral a través del establecimiento de enlaces cruzados entre hebras de ADN^(20,21). El uso de esta medicación como monoterapia fue evaluada en el estudio fase 2 LOTIS-2, que enroló 145 pacientes con LNH DCGB R/R^(5,6). La mayoría de los pacientes incluidos habían recibido al menos 3 líneas previas. Sólo una minoría había sido autotrasplantada o había recibido CART previamente. La ORR fue 48%, habiendo alcanzado la mitad de ellos RC. Debe destacarse que la mitad de los pacientes que alcanzaron RC no habían progresado al momento de la presentación de los datos del estudio⁽²²⁾. Loncastuximab-tesirine fue bien tolerado. Hubo citopenias con baja incidencia en grado 3 o mayores. Como eventos adversos no hematológicos se reportaron: fatiga, reacciones a la infusión, náuseas y tos, mayormente grado 1-2⁽²²⁾.

Brentuximab vedotin (Bv)

A diferencia de los otros mAbs, Bv ganó importancia en el tratamiento de neoplasias tanto B como T. Es un anticuerpo conjugado con vedotin, dirigido contra CD30. El CD30 es un antígeno específico de los tejidos inmunes y se expresa tanto en linfocitos B como T, haciéndolo un blanco terapéutico razonable para múltiples neoplasias linfoides dentro de las que se encuentran el linfoma de Hodgkin, ALCL, linfomas T cutáneos y DCGB⁽²³⁾. La eficacia de Bv en DCGB R/R se reportó en un ensayo fase 2 que incluyó 49 pacientes con LNH DCGB con expresión de CD30, expuestos a Bv en dosis de 1.8 mg/kg como monoterapia en ciclos de 21 días. El tratamiento fue continuo hasta progresión de enfermedad o toxicidad limitante. La ORR fue de 44% y CR 17%. Del mismo modo que en otras publicaciones, no hubo correlación entre el nivel de expresión de CD30 y las tasas de respuesta⁽²⁴⁾. Dentro del perfil de toxicidad hematológica, la neutropenia es la más relevante. La neuropatía periférica se encuentra dentro de los eventos adversos específicos del Bv, que puede ser irreversible. Es usualmente sensitiva y puede ser responsable tanto de la disminución de la dosis como de la suspensión del fármaco, dependiendo de la severidad del síntoma (Tabla 2).

Perspectivas y conclusiones

El campo de la inmunoterapia en neoplasias lin-

foproliferativas se encuentra en expansión exponencial, aumentando las opciones terapéuticas, incluso con posibilidades de remisiones sostenidas y, en algunos casos, la curación, para pacientes que años atrás no tenían más opción que el cuidado paliativo. El desarrollo de ADC y BsAbs ha incrementado significativamente las opciones terapéuticas. Existen incluso nuevas moléculas en desarrollo, nuevos blancos en células tumorales y toxinas para ADC, así como diferentes células del sistema inmune reclutadas por BsAbs (BsAbs dirigidos contra CD16A y reclutando células NK y macrófagos)^(6,25,26).

En la tabla 3 se describen algunos de los ensayos clínicos en curso evaluando mAbs, ADC, BsAbs, solos o en combinación con quimioterapia para LNH DCGB. La misma expansión se observa en el escenario de los linfomas indolentes R/R.

Dentro de los principales desafíos a los que se enfrentan estas tecnologías figuran, en primera instancia, la evaluación en etapas más tempranas del tratamiento (1L), secuencia óptima en los algoritmos terapéuticos, combinaciones óptimas para lograr una mayor eficacia y definir la secuenciación correcta frente a otras terapias noveles como las células CART. Cabe destacar que, a la fecha, no existe comparación directa entre CART y BsAbs (Figura 2).

Por otro lado, la principal dificultad en el mundo y, sobre todo, en nuestro medio, la representan los costos en salud y el acceso a estas nuevas tecnologías.

Tabla 2. Listado de nuevos anticuerpos monoclonales en el tratamiento de neoplasias linfoides B (excluyendo *BiTes*). RC: remisión completa, ORR: tasa de respuesta global

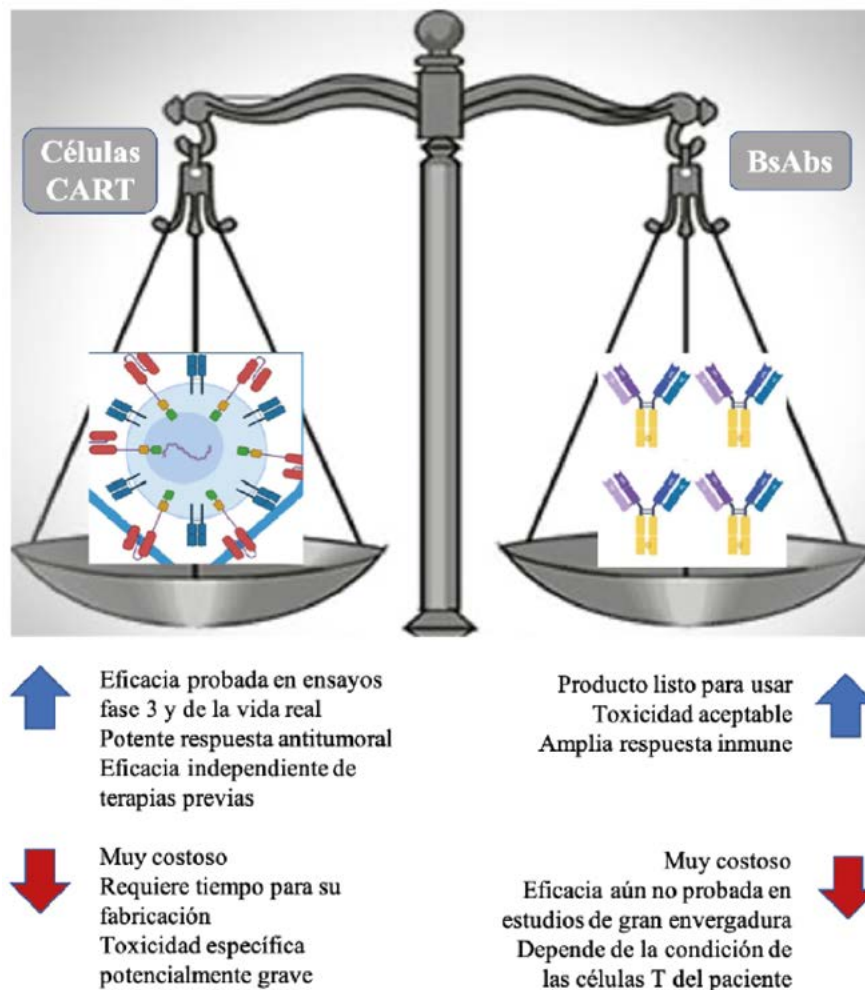
Anticuerpo	Blanco	Combinación	Régimen	Principal publicación	Eficacia	Consideraciones especiales
Polatuzumab vedotin	CD79b	Bendamustina+ Rituximab	1.8 mg/kg ev en día 2 del C1 y en día 1 en ciclos subsiguientes. BRsegún estándares en ciclos de 21 días	Sehn et al (2020) (GO29365)	RC40% con Pola-BR	
Polatuzumab vedotin	CD79b	-	1.8 mg/kg ev cada 21 días	Munschhauscr et al., 2019. (ROMULUS)	ORR54%	
Loncastuximab tesarine	CD19	-	150 mg/kg en. C 1 y C2, luego 75 mg/kg cada 21 días. Max 1 año	Caimi et al., 2021 (LO-TIS-2)	ORR 48%	Evitar luz solar Ajuste dosis si BMI> 35 kg/m2
Brentuximab Vedotin	CD30	-	1.8 mg./kg cv cada 21 días	Jacobsen et al., 2015	ORR 44% RC 17%	Monitoreo de neuropatía
Tafasitamab	CD19	Lenalidomida	Tafasitamab 12 mg/kg semanal por los pimeros 3 meses, luego semanas alternas. Lenalidomida 15 mg/d cn D1 -21. Ciclos de 28 días	Salles et al., 2020 (L-MIND)	ORR 60% RC 43%	Soporte con G-CSF

Tabla 3. Ensayos clínicos con mAbs, ADC o BiAbs en LNH DCGB. Fuente ClinicalTrials.gov.⁽⁵⁾

Tipo de inmunoterapia	Droga	Antígenos blanco	Patología	Fase del estudio	Número NCT
mAb	Rituximab + Acalabrutinib + Lenalidomide + Tafasitamab +/- CHOP	CD19	Untreated non-GC DLBCL	2	NCT04978584
mAb	Tafasitamab + Lenalidomide + R-CHOP vs R-CHOP	CD19	Untreated DLBCL	3	NCT04824092
mAb	Tafasitamab + Lenalidomide + R	CD19	Untreated DLBCL	2	NCT04974216
mAb	Tafasitamab alone or + Lenalidomide or + parsaclisib in R/R DLBCL Tafasitamab + Lenalidomide + R-CHOP in untreated DLBCL	CD19	Untreated and R/R DLBCL	1	NCT04661007
ADC	Loncastuximab tesirine + Ibrutinib	CD19	R/R DLBCL R/R MCL	1/2	NCT03684694
ADC	Loncastuximab tesirine + R-CHOP	CD19	Untreated DLBCL	1	NCT04974996
ADC	Loncastuximab tesirine + R vs R-GemOx	CD19	R/R DLBCL	3	NCT04384484
ADC	R-GemOx +/- Polatuzumab vedotEn	CD79b	R/R DLBCL	3	NCT04182204
ADC	R-ICE + Polatuzumab vedotin	CD79b	R/R DLBCL	2	NCT04665765
ADC	R-ICE +/- Polatuzumab vedotin	CD79b	R/R DLBCL	3	NCT04833114
ADC	R-miniCHOP vs R-miniCHP + Polatuzumab vedotin	CD79b	Untreated DLBCL	3	NCT04332822
ADC	Polatuzumab vedotin venetoclax + R-CHP	CD79b	Untreated DLBCL (Bcl-2 positive in immunohistochemistry)	1	NCT04790903
ADC	Polatuzumab vedotin + R-CHP	CD79b	Untreated High-grade B-cell lymphoma	2	NCT04479267
ADC	Polatuzumab vedotin + R-CHP + etoposide	CD79b	untreated aggressive B-NHL	1	NCT04231877
ADC	Polatuzumab vedotin ViPOR (Venetoclax Ibrutinib Prednisone Obinutuzumab Lenalidomide)	CD79b	B-NHL	1	NCT04739813
ADC	Rituximab + Lenalidomide +/- Brentaximab vedotin	CD30	R/R DLBCL	3	NCT04404283
ADC	Brenturimab vedotin + R-DHAP	CD30	R/R DLBCL	1/2	NCT03356054
ADC	STRO-001	CD74	B-cel lymphoma myeloma	1	NCT03424603
bsAb	Blinatumomab + Lenalidomide	CD19/CD3	B-NHL	1	NCT02568553
bsAb	Glofitamab	CD20/CD3	R/R LBCL	1	NCT04657302
bsAb	Glofitamab-GernOx vs R-GemOx	CD20/CD3	R/R DLBCL	3	NCT04408638
bsAb/ADC	Mosutenuzumab as consolidation after immunochemotherapy (cohort A) Mosunetuzumab alone in elderly/unfit patients (cohort B) Mostmetuxuanab + Polatuzumab vedotin hi elderly/unfit patients (cohort C)	CD20/CD3 CD79b	Untreated DLBCL	1/2	NCT03677154
bsAb	Glofitamab + R-CHOP	CD20/CD3	Untreated DLBCL	1	NCT03467373
bsAb	Glofitamab + R-CHOP	CD20/CD3	Untreated DLBCL	2	NCT04980222
bsAb/ADC	R-CHOP + Glofitamab R-CHP + Polatuzumab vedotin + Glofitamab	CD20/CD3 CD79b	Untreated DLBCL	1/2	NCT04914741
bsAb	Glofitamab	CD20/CD3	B-NHL relapsing alter CAR T-cells	2	NCr04703686
bsAb	Glofitamab or Mosunetuzumab after anti-CD19 CAR T-cells	CD20/CD3	R/R DLBCL	2	NCT04889716

bsAb	Odronextamab	CD20/ CD3	R/R B-NHL	1	NCT02290951
bsAb	Epcoritamab	CD20/ CD3	R/R B-NHL	1/2	NCT04542824
bsAb	Epcoritamab	CD20/ CD3	R/R B-NHL	1/2	NCT03625037
bsAb	Epcoritamab vs R-GerriOx or R-Bendamustine	CD20/033	R/R DLBCL	3	NCT04628494
bsAb	Epcoritamab + various combinations: Arm 1: + R-CHOP untreated DLBCL Arm 2: + R + Lenalidomide R/R FL Arm 3: + R-Bendamustine untreated FL Arm 4: + R-DHAC/X 8,1R DLBCL eligible for ASCT Arm 5: + GernOx R/R DLBCL ineligible for ASCT	CD20/ CD3	untreated and R/R DLBCL untreated and R/R FL	1/2	NCT04663347
bsAb	XmAb 13676	CD20/ CD3	R/R B-NHL	1	NCT02924402

Figura 2. Beneficios y limitaciones de las células CART y BsAbs



Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, AstraZeneca, Janssen, Abbvie, Roche, Sandoz y Novartis por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado.

Bibliografía

1. Awan FT, Lapalombella R, Trotta R, y col. CD19 targeting of chronic lymphocytic leukemia with a novel Fc-domain-engineered monoclonal antibody. *Blood* 2010; 115 (6) 1204-1213.
2. Salles G, Duell J, González Barca E, y col. 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) 978-988.
3. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E y col. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021;106 (9):2417-2426.
4. US Food & Drug Administration. FDA grants accelerated approval to Tafasitamab- cxix for diffuse large B-cell lymphoma. 2020;1-2.
5. Paillassa J, Safa F. Novel biologic therapies in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: CAR-T is not the only answer. *Leuk Res Rep* 2021 Dec 10;17:100282.
6. Rampotas A, Sangha G, Collins G. Integration of cell therapies and bispecific antibodies into the treatment pathway of relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol*; 2021, Vol. 12: 1-12.
7. Castaneda-Puglianini O, Chavez JC. Bispecific antibodies for non-Hodgkin's lymphomas and multiple myeloma. *Drugs Context*. 2021;10:2021-2-4.
8. Goebeler ME, Knop S, Viardot A y col. Bispecific T-Cell Engager (BiTE) Antibody Construct Blinatumomab for the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: Final Results From a Phase I Study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (10) 1104-1111.
9. Viardot A, Goebeler ME, Hess G y col. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2016; 127 (11) 1410-1416.
10. Hutchings M, Carlo-Stella C, Bachy E y col. Glofitamab step-up dosing induces high response rates in patients with hard-to-treat refractory or relapsed non-Hodgkin lymphoma, *Blood* 136 (2020) 46-48. Nov (Supplement 1).
11. Schuster SJ, Bartlett NL, Assouline S y col. Mosunetuzumab induces complete remissions in poor prognosis non-Hodgkin lymphoma patients, including those who are resistant to or relapsing after chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies, and is active in treatment through multiple lines. *Blood* 2019; 134 (Supplement 1).
12. Matasar M, Chan Yoon Chea, Dok Hyun Yoon y col. Subcutaneous Mosunetuzumab in relapsed or refractory B-cell lymphoma: promising safety and encouraging efficacy in dose escalation cohorts. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1) 45-46.
13. Phillips TJ, Olszewski AJ, Munoz J y col. Mosunetuzumab, a novel CD20/CD3 bispecific antibody, in combination with CHOP confers high response rates in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2020;136 (Supplement 1) 37-38.
14. Bannerji R, Allan JN, Arnason JE y col. Odronektamab (REGN1979), a human CD20 x CD3 bispecific antibody, induces durable, complete responses in patients with highly refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma, including patients refractory to CAR T therapy. *Blood* 2020;136 (Supplement 1) 42-43.
15. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, P y col. Subcutaneous Epcoritamab induces complete responses with an encouraging safety profile across relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma subtypes, including patients with prior CAR-T therapy: updated dose escalation data. *Blood* 2020;136 (Supplement 1) 45-46.
16. Pfeifer M, Zheng B, Erdmann T y col. Anti-CD22 and anti-CD79B antibody drug conjugates are active in different molecular diffuse large B-cell lymphoma subtypes. *Leukemia* 2015; 29 (7) 1578-1586.
17. Palanca-Wessels MCA, Czuczman M, Salles G y col. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2015; 16 (6) 704-715.
18. Sehn L, Herrera AF, Flowers CR y col. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020; 38 (2) 155-165.

19. National Comprehensive Cancer Network. B-Cell Lymphomas (Version 1.2022-2.2022).
20. Zammarchi F, Corbett S, Adams L y col. ADCT-402, a PBD dimer-containing antibody drug conjugate targeting CD19-expressing malignancies. *Blood* 2018; 131 (10) 1094-1105.
21. Hartley JA, Flynn MJ, Bingham JP y col. Pre-clinical pharmacology and mechanism of action of SG3199, the pyrrolbenzodiazepine (PBD) dimer warhead component of antibody-drug conjugate (ADC) payload tesirine. *Sci. Rep* 2018; 8 (1) 1-10.
22. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP y col. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22 (6) 790-800.
23. Chiarle R, Prolla A, Prolla G, Gong J, Thorbecke G, Inghirami G col. CD30 in normal and neoplastic cells. *Clin. Immunol* 1999; Vol. 90 157-164.
24. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y y col. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood* 2015; 125 (9) 1394-1402.
25. Einsele H Borghaei H, Orlowski RZ y col. The BiTE (bispecific T-cell engager) platform: Development and future potential of a targeted immuno-oncology therapy across tumor types. *Cancer*; 2020 Jul 15;126(14):3192-3201.
26. Salvaris R Ong J, Gregory GP. Bispecific Antibodies: A Review of Development, Clinical Efficacy and Toxicity in B-Cell Lymphomas. *J. Pers. Med.* 2021, 11 (5): 355.



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.