


# Nuevas opciones terapéuticas en linfoma difuso de células grandes b recaído/refractario

## Tratamiento con tafasitamab + lenalidomida

New therapeutic options for relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma.  
Treatment with tafasitamab + lenalidomide

Zerga, M<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Servicio de Hematología. Hospital Alemán. Buenos Aires. Argentina.

melizerga@hotmail.com

Fecha recepción: 9/12/2025  
Fecha aprobación: 30/12/2025



NUEVAS DROGAS

HEMATOLOGÍA  
Volumen 29 n° 3: 61-70  
Septiembre - Diciembre 2025

**Palabras claves:** Linfoma difuso de células grandes recaído/refractario,  
Tafasitamab,  
L-Mind.

**Keywords:** Relapse/refractory diffuse large B cell lymphoma,  
Tafasitamab,  
L-Mind.

### Resumen

Los pacientes con linfoma difuso de células grandes B (DLBCL) refractarios primarios o que recaen precozmente constituyen un subgrupo de pacientes de pronóstico desfavorable a los cuales la inmunoterapia de rescate convencional les ofrece pobres resultados. El CD 19 es una glicoproteína transmembrana que se expresa en diversos estadios del desarrollo de la célula B cumpliendo un rol trascendente en señales de supervivencia y proliferación de las células B malignas. Tafasitamab es un anticuerpo monoclonal que luego de unirse al CD 19 promueve la lisis de los linfocitos B a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la fagocitosis, además de la inducción de muerte celular directa por apoptosis. Su acción se sinergiza al asociarse con lenalidomida, la cual incrementa la citotoxicidad celular dependiente de Ac y la mediada por células NK.

La combinación de tafasitamab y lenalidomida se ha mostrado activa en el tratamiento de pacientes con DLBCL R/R luego de 1 a 3 líneas previas de tratamiento sistémico no candidatos a trasplante o que lo hubieran rechazado. En el estudio L-Mind, tafasitamab se administró en dosis de 12 mg/kg los días 1, 8, 15 y 22 durante los tres primeros ciclos (+ una dosis de carga en el día 4 del primer ciclo), y en los días 1 y 15 en los ciclos 4 al 12. Dicha monoterapia se mantenía hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. La lenalidomida se administró en dosis de 25 mg/día x 21 días, en ciclos cada 28 días, por un máximo de 12 ciclos.

La serie de pacientes tratados en el estudio L-Mind incluyó 81 pacientes, los que en el seguimiento extendido a 5 años mostraron una respuesta objetiva del 57.5 %, con 41.3 % de remisiones completas (RC) y 16.3 % de respuestas parciales (RP). Con una

mediana de seguimiento de 44 meses, la mediana de duración de la respuesta no fue alcanzada, y las medianas de sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) fueron de 11.6 y 33.5 meses respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentes fueron: infecciones (73 %, siendo de grados 3-4 en el 28 %), neutropenia (51 %, grados 3-4 en el 49 %), astenia (40 %), anemia (36 %, grados 3-4 del 7 %), diarrea (36 %) y trombocitopenia (31 %, grados 3-4 del 17 %), tos (26 %), edema periférico (24 %), pirexia (24 %) y disminución del apetito (22 %). La incidencia de eventos adversos no hematológicos durante la monoterapia con tafasitamab (sin lenalidomida) descendió al menos un 10 % y la incidencia de eventos adversos hematológicos descendió al menos un 20 % de los casos, sin episodios de neutropenia febril en la etapa de monoterapia con tafasitamab. La conclusión del estudio fue que la combinación de tafasitamab + lenalidomida fue bien tolerada, con una alta proporción de pacientes con DLBCL R/R inelegibles para trasplante autólogo que alcanzaron RC, lo cual convierte al esquema en una nueva opción terapéutica en este escenario de pacientes. En base a los resultados del estudio L-MIND, la combinación recibió la aprobación acelerada en julio de 2020 en Estados Unidos y una autorización condicional en Europa en agosto de 2021, siendo aprobada en la Argentina por la agencia regulatoria nacional en 2025. Se detallan las recomendaciones prácticas para el manejo de la droga y los ajustes de dosis frente a eventos adversos. En base a estos resultados de eficacia y seguridad, se están explorando nuevas combinaciones de Tafasitamab así como su uso en otras líneas terapéuticas más precoces.

### Summary

*Patients with primary refractory or early-relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) constitute a subgroup of patients with a poor prognosis and limited results with conventional salvage immunochemotherapy. CD19 is a transmembrane glycoprotein expressed at various stages of B cell development, playing a crucial role in signaling for survival and proliferation of malignant B cells. Tafasitamab is a monoclonal antibody that, after binding to CD19, promotes B lymphocyte lysis through antibody-dependent cellular cytotoxicity and phagocytosis, as well as the direct induction of cell death by apoptosis. Its action is*

*synergistic when combined with lenalidomide, which increases both antibody-dependent and NK cell-mediated cellular cytotoxicity.*

*The combination of tafasitamab and lenalidomide has been shown to be effective in the treatment of patients with relapsed/refractory DLBCL after one to three prior lines of systemic therapy who were not candidates for transplantation or who had rejected it. In the L-Mind study, tafasitamab was administered at a dose of 12 mg/kg on days 1, 8, 15 y 22 during the first three cycles (plus an additional dose on day 4 of the first cycle), and on days 1 and 15 during cycles 4 through 12. This monotherapy was continued until disease progression or unacceptable toxicity. Lenalidomide was administered at a dose of 25 mg/day for 21 days, in cycles every 28 days, for a maximum of 12 cycles. The L-Mind study included 81 patients, who, at extended 5-year follow-up, showed an objective response rate of 57.5%, with 41.3% complete response (CR) and 16.3% partial response (PR). With a median follow-up of 44 months, the median duration of response was not achieved, and the median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 11.6 and 33.5 months, respectively. The most frequent adverse reactions were: infections (73%, with grades 3-4 in 28%), neutropenia (51%, grades 3-4 in 49%), asthenia (40%), anemia (36%, grades 3-4 in 7%), diarrhea (36%), thrombocytopenia (31%, grades 3-4 in 17%), cough (26%), peripheral edema (24%), pyrexia (24%), and decreased appetite (22%). The incidence of non-hematological adverse events during tafasitamab monotherapy (without lenalidomide) decreased by at least 10%, and the incidence of hematological adverse events decreased by at least 20%, with no episodes of febrile neutropenia during the tafasitamab monotherapy phase. The study concluded that the tafasitamab + lenalidomide combination was well tolerated, with a high proportion of patients with R/R DLBCL ineligible for autologous transplantation achieving complete remission (CR), making this regimen a new therapeutic option in this patient population.*

*Based on the results of the L-MIND study, the combination received accelerated approval in the United States in July 2020, in Europe in August 2021, and in Argentina in 2025. Practical recommendations for drug management and dose adjustments in response to adverse events are detailed. Based on these efficacy results, new combinations of tafasitamab are being explored, as well as its use in other earlier therapeutic lines.*

## Introducción

El linfoma difuso de células grandes B (DLBCL) constituye el subtipo más frecuente de linfoma no Hodgkin, representando el 25 % de los mismos<sup>(1)</sup>. Con el tratamiento de inmunoterapia 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 inmunoterapia de rescate, seguido de consolidación con autotrasplante de médula ósea (TAMO), en caso de haber logrado la remisión completa con dicho tratamiento de segunda línea. No obstante, aproximadamente la mitad de los pacientes trasplantados recae luego del mismo. El tratamiento con una nueva línea de inmunoterapia en estos pacientes refractarios primarios o recaídos antes del año del trasplante, muestra resultados desalentadores con medianas de supervivencia global de tan sólo 6 meses<sup>(2)</sup>, como lo ha mostrado el metanálisis del SCHOLAR 1. Asimismo, los pacientes con DLBCL recaídos o refractarios (R/R) que sean inelegibles para TAMO, presentaban hasta hace poco tiempo muy pocas alternativas terapéuticas.

La terapia CAR-T se posiciona como la opción más adecuada para estos pacientes. Los resultados obtenidos en los estudios pivotaes<sup>(3-5)</sup> fueron reproducidos en estudios de vida real<sup>(6)</sup>. Estos resultados exitosos, han determinado que dicha terapia desafíe incluso el estándar de cuidado en segunda línea (inmunoterapia de rescate seguida de TAMO), como lo han mostrado varios estudios randomizados<sup>(7-9)</sup>.

No obstante, la terapia CAR-T no se encuentra disponible en nuestro medio, lo cual obliga a considerar otras alternativas terapéuticas.

Entre ellas se cuentan:

- El trasplante alogénico, el cual se constituye como una opción potencialmente curativa, pero quedando reservado a un grupo limitado de pacientes por edad y estado funcional adecuado<sup>(10)</sup>.
- La combinación de polatuzumab vedotin al esquema de rituximab y bendamustina (Pola-BR)

en segunda línea o ulterior para pacientes no candidatos a trasplante autólogo (por edad, comorbilidades o refractariedad a la inmunoterapia)<sup>(11,12)</sup>.

- La asociación de tafasitamab y lenalidomida en segunda línea o ulterior, y en el mismo escenario que Pola-BR, es decir en pacientes no candidatos a trasplante autólogo (por edad, comorbilidades o refractariedad a la inmunoterapia)<sup>(13)</sup>.
- Los anticuerpos biespecíficos (glofitamab, epcoritamab, odronextamab) a partir de la tercera línea<sup>(14,15)</sup>.

A continuación, se muestran los resultados de la combinación de tafasitamab + lenalidomida en pacientes con DLBCL R/R no candidatos a TAMO, así como las recomendaciones para su prescripción.

## Mecanismo de acción del Tafasitamab

El CD 19 es una glicoproteína transmembrana del linfocito B que se expresa en diversos estadios del desarrollo de la célula B, con alta positividad en la célula B madura. El CD 19 se expresa uniformemente en el linfocito B maligno, representando un componente importante para las señales de supervivencia y proliferación de las células B malignas.

Tafasitamab es un anticuerpo monoclonal humanizado Ig G, específico para CD 19, producido en células de mamífero (ovario de hámster chino) mediante tecnología de DNA recombinante.

Luego de la unión al CD 19, el tafasitamab promueve la lisis de los linfocitos B a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la fagocitosis, además de la inducción de muerte celular directa por apoptosis<sup>(16)</sup>.

Este anticuerpo ha mostrado actividad como agente único en pacientes con DLBCL R/R en estudios preclínicos. Asimismo, la asociación de tafasitamab y lenalidomida mostró sinergismo en estudios preclínicos, dado que la lenalidomida tiene una actividad antineoplásica directa, además de incrementar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la citotoxicidad celular mediada por células NK del tafasitamab<sup>(17)</sup>.

Ello llevó a explorar en el estudio L-MIND, la actividad de la combinación de tafasitamab y lenalidomida en el tratamiento de pacientes con DLBCL R/R luego de 1 a 3 líneas previas de tratamiento sistémico, y que en el momento del ensayo no fueran candidatos a trasplante o lo hubieran rechazado<sup>(18)</sup>.

## Resultados del estudio L-MIND

Este estudio multicéntrico, abierto, de rama única, de Fase 2, incluyó pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico histológico confirmado de DLBCL, que hubiesen recaído o fueran refractarios luego de uno a tres regímenes sistémicos 13. Los pacientes debían haber sido expuestos a anti CD 20 en al menos alguna de las líneas, y no debían ser elegibles para altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo subsecuente en el momento del ensayo.

Como condición para la inclusión, debían tener un buen estado funcional (ECOG de 0-2) y enfermedad medible.

El estudio excluyó a los pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina mayor de 3 mg/dl), insuficiencia renal (clearance menor de 60 ml/minuto), así como los pacientes con enfermedad cardiovascular, del SNC u otra enfermedad sistémica clínicamente significativa. También se excluyeron los DLBCL doble o triple hit.

El tratamiento consistió en tafasitamab en dosis de 12 mg/kg los días 1, 8, 15 y 22 durante los tres primeros ciclos (además de una dosis de carga en el día 4 del primer ciclo). En los ciclos 4 a 12, el tafasitamab se administró los días 1 y 15, seguidos de monoterapia con tafasitamab en pacientes con enfermedad estable, respuesta parcial o completa. De acuerdo al diseño del estudio, dicha monoterapia se mantenía hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Por otra parte, la lenalidomida se administró en dosis de 25 mg/día x 21 días, en ciclos cada 28 días, por un máximo de 12 ciclos.

El "endpoint" primario del estudio fue respuesta objetiva, remisión completa (RC), respuesta parcial (RP), y los "endpoint" secundarios fueron duración de repuesta, sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (S).

Entre enero de 2016 y noviembre de 2017 fueron enrolados 81 pacientes, 80 de los cuales recibieron al menos una dosis de ambas moléculas.

La mediana de edad de los pacientes fue de 72 años (41 a 86 años). El 72 % de los pacientes fueron mayores de 65 años y el 38 % mayores de 75 años.

La mediana de líneas de tratamientos previas fue de 2 (rango 1 a 4), con 49.4 % de pacientes que habían recibido sólo una línea y 50.6 % con dos o más líneas de tratamiento.

El estudio incluyó 8 pacientes con DLBCL

transformado a partir de linfomas de bajo grado.

El 18.5 % de los pacientes tenían enfermedad refractaria primaria, el 44.4 % eran resistentes al último tratamiento previo y 42 % de los pacientes eran resistentes al rituximab.

Se incluyeron 11.1 % de pacientes que habían recibido TAMO previamente.

En el seguimiento extendido a 5 años del estudio L-Mind<sup>(19)</sup>, la respuesta objetiva del 57.5 %, con 41.3 % de RC y 16.3 % de RP. Con una mediana de seguimiento de 44 meses, la mediana de duración de la respuesta no fue alcanzada, y las medianas de SLP y SG fueron de 11.6 y 33.5 meses respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentes fueron: infecciones (73 %, siendo de grados 3-4 en el 28 %), neutropenia (51 %, grados 3-4 en el 49 %), astenia (40 %), anemia (36 %, grados 3-4 del 7 %), diarrea (36 %) y trombocitopenia (31 %, grados 3-4 del 17 %), tos (26 %), edema periférico (24 %), pirexia (24 %) y disminución del apetito (22 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron infección (26 %), neumonía (7 %) y neutropenia febril (6 %). La mediana de duración de cualquier infección fue de 11 días.

La mediana de duración de la neutropenia fue de 8 días y de la trombocitopenia fue de 11 días. El 46 % (37/80) de los pacientes requirieron reducción de la dosis de lenalidomida.

Los eventos adversos serios fueron un poco más frecuentes en los pacientes mayores de 65 años (57 %) versus los pacientes más jóvenes (39 %).

Tafasitamab se suspendió de manera permanente por reacciones adversas en el 15 % de los pacientes (generalmente infecciones, trastornos del sistema nervioso y trastornos respiratorios). La frecuencia de modificación o interrupción de las dosis por reacciones adversas fue del 65 % (generalmente por alteraciones hematológicas).

En el estudio L-MIND se observó un 6 % de pacientes con reacciones vinculadas a la infusión (fiebre, escalofríos, rash, disnea, hipertensión), todas de grado 1, que se resolvieron en el día de aparición. El 80 % de ellas se produjeron durante los ciclos 1 o 2.

No se observaron anticuerpos surgidos durante el tratamiento ni Ac anti-tafasitamab potenciados por el tratamiento (hubo un 6.9 % de pacientes con Ac antitafasitamab preexistentes, los cuales no afectaron la farmacocinética, eficacia y seguridad).

La incidencia de eventos adversos no hematológicos

durante la monoterapia con tafasitamab (sin lenalidomida) descendió al menos un 10 % y la incidencia de eventos adversos hematológicos descendió al menos un 20 % de los casos. De hecho, no se registraron episodios de neutropenia febril en la etapa de monoterapia con tafasitamab.

Los investigadores concluyeron que la combinación de tafasitamab + lenalidomida fue bien tolerada, con una alta proporción de pacientes con DLBCL R/R inelegibles para trasplante autólogo que alcanzaron RC, lo cual convierte al esquema en una nueva opción terapéutica en este escenario de pacientes. En base a los resultados del estudio L-MIND, la combinación recibió la aprobación acelerada en julio de 2020 en Estados Unidos y una autorización condicional en Europa en agosto de 2021, siendo aprobada en la Argentina por la agencia regulatoria nacional en octubre de 2025.

## Guía práctica para la administración de Tafasitamab y Lenalidomida: <sup>(20,21)</sup>

### 1. Esquema de administración:

Se recomienda premedicación entre 30 minutos y 2 horas antes del tafasitamab para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión. La misma incluye paracetamol, difenhidramina y glucocorticoides. En los pacientes que no presenten reacciones vinculadas a la infusión luego de las tres primeras dosis, la premedicación pasa a ser opcional en las dosis posteriores.

En la primera infusión del ciclo 1, se recomienda una velocidad de infusión de 70 ml/hora durante los primeros 30 minutos. Posteriormente se puede incrementar la velocidad cada 30 minutos, de modo de completar la primera infusión en 2.5 horas.

Las infusiones posteriores se administrarán en un período de 1.5 a 2 horas.

No se recomienda administrar con otros medicamentos a través de la misma vía, ni darlo en bolo IV. La solución reconstituida debe usarse en forma in-

mediata. De no hacerlo deberá ser conservada entre 2 y 8° siendo estable por no más de 24 horas.

### 2. Dosis recomendadas de Tafasitamab + Lenalidomida (Tabla 1)

### 3. Recomendaciones en poblaciones especiales

La edad, el peso corporal, el sexo, el tamaño del tumor, el tipo de enfermedad, el recuento de linfocitos B o el recuento absoluto de linfocitos y los niveles del LDH y albúmina no tienen efecto relevante en la farmacocinética de tafasitamab (Tabla 2).

### 4. Recomendaciones para el manejo de eventos adversos hematológicos. (Tabla 3)

### 5. Recomendaciones para el manejo de reacciones vinculadas con la infusión. (Tabla 4)

### 6. Recomendación para las modificaciones de dosis de lenalidomida por eventos adversos no hematológicos<sup>(22)</sup> (Tabla 5)

### 7. Otras recomendaciones:

No se recomienda vacunación con vacunas a virus vivos.

### Opciones terapéuticas en DLBCL R/R

Durante los últimos años han surgido nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con DLBCL R/R que no sean elegibles para trasplante, estando aprobadas y disponibles en nuestro medio sólo las tres primeras de la tabla 6.

### Comentarios finales

Indudablemente, el desafío de los próximos tiempos será tratar de definir cuál es la mejor opción terapéutica para los pacientes con enfermedad refractaria o recaídos precozmente.

Dicha elección deberá considerar múltiples factores:

**Tabla 1.** Dosis recomendadas de Tafasitamab + Lenalidomida

Ciclo (cada 28 días)	Tafasitamab (12 mg/kg)	Lenalidomida (25 mg/día)
1	Días 1, 4, 8, 15 y 22	Días 1 al 21
2 y 3	Días 1, 8, 15 y 22	Días 1 al 21
4 al 12	Días 1 y 15	Días 1 al 21
Ciclo 13 hasta progresión	Días 1 y 15	No

**Tabla 2.** Recomendaciones en poblaciones especiales

	Ajuste de dosis de Tafasitamab	Ajuste de dosis de Lenalidomida
<b>Ptes añosos</b>	No requiere ajuste de dosis.	Reducir dosis de a 5 mg en pacientes que no toleran dosis de 25 mg.
<b>Deterioro leve del hepatograma</b>	No requiere ajuste de dosis.	No requiere ajuste de dosis.
<b>Deterioro renal leve a moderado</b> (clearance de 30 a 90 ml/min)	No requiere ajuste de dosis.	Ciclos 1 y 2: Clearance mayor de 60 ml/m: 25 mg/día. Clearance 30 a 60 ml/m: 10 mg/día.
		Ciclos 3-12: Clearance mayor de 60 ml/m: 25 mg/día. Clearance 30 a 60 ml/m: 15 mg/día.
<b>Deterioro renal severo</b> (clearance menor de 30 ml/min)	Sin datos disponibles.	Ciclos 1 y 2: Clearance menor de 30 ml/m sin requerimiento de diálisis: 15 mg/cada 2 días. Clearance menor de 30 ml/m con requerimiento de diálisis: 5 mg/día.
		Ciclos 3-12: Clearance menor de 30 ml/m sin requerimiento de diálisis: 15 mg/día cada 2 días. Clearance menor de 30 ml/m con requerimiento de diálisis: 5 mg/día.
<b>Embarazo</b>	<p><i>El tratamiento con tafasitamab en combinación con lenalidomida no debe iniciarse en pacientes de sexo femenino a menos de haberse descartado un embarazo.</i></p> <p><i>Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento con tafasitamab.</i></p> <p><i>Asimismo, se recomienda que los pacientes varones durante el tratamiento con lenalidomida, usen preservativo durante los contactos sexuales con mujeres con potencial reproductivo.</i></p>	

**Tabla 3.** Recomendaciones para el manejo de eventos adversos hematológicos.

Evento adverso	Recomendación de modificación de dosis de tafasitamab	Recomendación de modificación de dosis de lenalidomida	Medidas de sostén <sup>(13)</sup>
<b>Neutropenia:</b> menos de 1000 PMN por lo menos por 7 días, o menos de 1000 PMN asociados a fiebre de 38° o menos de 500 PMN.	<i>Interrumpir tafasitamab y controlar GB semanalmente hasta alcanzar más de 1000 PMN. Reiniciar tafasitamab a la misma dosis cuando los PMN recuperen nivel aceptable.</i>	<i>Profilaxis con G-CSF luego del primer episodio. Si la neutropenia recurre interrumpir la lenalidomida y monitorear GB semanalmente hasta alcanzar más de 1000 PMN. Reducir la dosis en 5 mg.</i>	<i>Administrar G-CSF. Profilaxis antiviral y de neumonía por Pneumocystis en neutropenia severa. Considerar profilaxis antibacteriana, antiviral y antifúngica en pacientes con neutropenia prolongada (PMN menos de 500 por 7 días) o episodios recurrentes de neutropenia febril.</i>
<b>Trombocitopenia (menos de 50000 x mm<sup>3</sup>)</b>	<i>Interrumpir tafasitamab y monitorear hemograma semanalmente hasta recuento mayor de 50000 plaquetas. Reiniciar tafasitamab a la misma dosis cuando las plaquetas retornen a nivel aceptable.</i>	<i>Interrumpir lenalidomida y monitorear hemograma semanalmente hasta recuento mayor de 50000. Reanudar la lenalidomida a dosis reducida (reducir la dosis en 5 mg).</i>	<i>Monitorear signos y síntomas de sangrado activo, especialmente mientras recibe profilaxis de enfermedad tromboembólica por lenalidomida. Transfundir plaquetas según las normas institucionales.</i>

**Tabla 4.** Recomendaciones para el manejo de reacciones vinculadas con la infusión

Reacción adversa infusional	Recomendación de modificación de dosis de Tafasitamab	Medidas de sostén
<b>Grado 2 (moderada)</b>	Interrumpir inmediatamente la infusión de tafasitamab. Tratamiento de signos y síntomas. Cuando los síntomas se resuelvan o se reduzcan a Grado 1, reiniciar infusión a no más del 50 % de la velocidad a la cual se produjo la reacción. Si la reacción no recurre dentro de la hora siguiente y los signos vitales son estables, se puede incrementar la velocidad de infusión cada 30 minutos hasta la velocidad a la que se produjo la reacción.	Premedicación con acetaminofeno (1000 mg), difenhidramina (25 a 50 mg IV), famotidina (20 mg), metilprednisolona (80 a 120 mg IV o equivalentes). Puede repetirse alguna de estas premedicaciones a criterio médico para el manejo de las reacciones infusionales.
<b>Grado 3 (grave)</b>	Interrumpir inmediatamente la infusión de tafasitamab. Tratamiento de signos y síntomas. Cuando los síntomas se resuelvan o se reduzcan a Grado 1, reiniciar infusión a no más del 25 % de la velocidad que tenía cuando se produjo la reacción. Si la reacción no recurre dentro de la hora siguiente y los signos vitales son estables, se puede incrementar la velocidad de infusión cada 30 minutos según tolerancia y hasta un máximo del 50 % de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si la reacción recurre luego de la re-exposición, se deberá interrumpir inmediatamente la infusión. Si la reacción reaparece luego de la re-exposición, detener la perfusión inmediatamente.	En pacientes que presentan reacción vinculada a la infusión durante el primer ciclo, se recomienda repetir la premedicación en las infusiones siguientes. Si el paciente no presenta reacciones infusionales en las primeras 3 aplicaciones, puede obviarse la premedicación. Medidas adicionales de sostén incluyen adrenalina, fluidos IV, vasopresores, oxigenoterapia, broncodilatadores. Meperidina 25 mg en casos de temblores.
<b>Grado 4 (riesgo de vida)</b>	Interrumpir inmediatamente la infusión y discontinuar permanentemente.	Montelukast fue evaluado como premedicación con otros anticuerpos monoclonales y puede ser considerado para prevenir reacciones infusionales.

**Tabla 5.** Recomendación para las modificaciones de dosis de lenalidomida por eventos adversos no hematológicos<sup>22</sup>

Evento adverso	Severidad	Modificación recomendada de dosis de lenalidomida
<b>Eventos tromboembólicos</b>	Alguna	Interrumpir dosis.
	Luego de estabilización	Iniciar terapia anticoagulante según recomendaciones locales.
	Tromboprofilaxis	Reiniciar a la dosis original a criterio médico.
<b>Reacciones cutáneas severa</b>	Grado 2-3	Continuar tratamiento anticoagulante a lo largo de todo el tratamiento con lenalidomida.
	Grado 4	Discontinuar tratamiento permanentemente.
<b>Reacciones alérgicas o hipersensibilidad</b>	Angioedema, reacción anafiláctica, rash bulloso o exfoliativo, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).	Discontinuar tratamiento permanentemente.
	Pacientes con historia de rash severo asociado a talidomida.	Contraindicada.
	Otras formas de reacción cutánea.	Considerar interrupción o discontinuación dependiendo de la severidad.
<b>“Tumor flare”</b>	Grado 1-2	Continuar tratamiento de acuerdo a criterio del médico tratante.
	Grado 3-4	Discontinuar hasta que resuelva o regrese a Grado 1.



Tabla 6.

Esquema	Indicación	Línea de tratamiento
Tafasitamab + Lenalidomida <sup>13, 23</sup>	Ptes adultos con DLBCL R/R (incluyendo DLBCL a partir de transformación) y que no sean elegibles para TAMO.	Segunda línea o ulterior.
Polatuzumab Vedotin + Rituximab-Bendamustina <sup>11,12</sup>	Ptes adultos con DLBCL R/R, luego de al menos una línea de tratamiento y que no sean elegibles para TAMO.	Segunda línea o ulterior
Epcoritamab <sup>14</sup>	Ptes adultos con DLBCL R/R, luego de dos líneas de tratamiento.	Tercera línea o ulterior
Glofitamab <sup>15</sup>	Ptes adultos con DLBCL R/R, luego de dos líneas de tratamiento.	Tercera línea o ulterior
Axicabtagene ciloleucel <sup>3, 7, 24</sup>	Ptes adultos con linfomas de células grandes refractarios a primera línea de inmunoterapia o recaídos dentro del año de la primera línea.	Segunda línea o ulterior.
	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.	Tercera línea o ulterior
Tisagenlecleucel <sup>4, 9, 25</sup>	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 <sup>5, 26</sup>	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 <sup>27</sup>	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
Selinuxor <sup>28</sup>	Ptes adultos con DLBCL R/R incluyendo DLBCL transformado a partir de linfoma folicular.	

- **Factores vinculados con el paciente:** edad, estatus clínico, comorbilidades, distancia al centro de atención, adherencia, disponibilidad de donantes para un eventual trasplante alogénico, preferencias del paciente y objetivos de vida.
- **Factores vinculados con la enfermedad:** modalidad de la recaída, carga tumoral, período libre de enfermedad, historia de líneas terapéuticas previas, incluyendo las terapias inmunosupresoras.
- **Factores vinculados con el tratamiento:** eficacia de cada una de las opciones, toxicidad de las mismas, experiencia y complejidad del centro.
- **Factores vinculados con el acceso:** cobertura del sistema de salud del paciente, costo de cada opción y de sus potenciales complicaciones, posibilidad de continuidad del tratamiento, etc.

Asimismo, también deberá definirse la secuencia terapéutica más apropiada. En el caso del tratamiento con tafasitamab se ha observado en algunos casos, pérdida transitoria de la expresión del CD 19 en la

biopsia ganglionar. No obstante, si bien la evidencia es limitada, los reportes sugieren que un tratamiento previo con terapia anti CD19, no impediría una subsecuente respuesta a la terapia CAR-T contra el CD 19<sup>(29,30)</sup>.

### Perspectivas futuras

Los resultados del estudio L-Mind han hecho que los investigadores exploren nuevas asociaciones, así como otras líneas terapéuticas para la combinación de Tafasitamab y lenalidomida:

- En DLBCL R/R: Tafa + Bendamustina en comparación con Bendamustina y Rituximab.
- En DLBCL en primera línea: Tafasitamab + R CHOP con y sin lenalidomida en comparación con R CHOP<sup>(31)</sup>.
- En linfoma folicular y linfoma de la zona marginal: Tafasitamab en combinación con lenalidomida y rituximab en comparación con R2.

Seguramente los próximos años nos revelen los resultados de dichos estudios.



**Conflictos de interés:** la autora declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Knight, Abbvie y Bioprofarma por concepto de conferencias.

### 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](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. Neelapu SS, Locke FL, Barlett NL, et al. Axicabtagene ciloluecel CART-T cell therapy in refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Eng J Med* 2017; 377 (26): 2531-2544.
4. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *N Eng J Med* 2019; 380 (1): 45-56.
5. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Liso-cabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRABSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020; 396 (10254): 839-852.
6. 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.
7. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloluecel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Eng J Med* 2022; 386 (7): 640-654.
8. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 399 (10343): 2294-2308.
9. Bishop MR, Dickinson M, Sci DM, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Eng J Med* 2022; 386: 629-639.
10. Kato K, Sugio T, Ikeda T, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transpl* 2024; 59: 306-314.
11. 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](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761121s000lbl.pdf). Accessed April 16, 2022.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Dickinson M, Carlo Stella C, Morschhauser F et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 387: 2220-2231.
16. Horton HM, Bernett MJ, Pong E, et al. Potent in vitro and in vivo activity of an Fc-engineered anti-CD19 monoclonal antibody against lymphoma and leukemia. *Cancer Res.* 2008;68(19):8049-8057. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2268>.
17. Gribben JG, Fowler N, Morschhauser F. Mechanisms of action of lenalidomide in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(25):2803-2811. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.5363>.
18. Jurczak W, Zinzani PL, Gaidano G, et al. Phase IIa study of the CD19 antibody MOR208 in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1266-1272. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy056>.
19. Duell J, Abrisqueta P, Andre M, et al. Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study. *Haematologica.* 2024 Feb 1;109(2):553-566.
20. 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.
21. MONJUVI. Prescribing Information. Boston, MA: MorphoSys; 2020. Available at <https://www.monjuvi.com/pi/monjuvi-pi.pdf>. Accessed April 2, 2022.

22. Hill JA, Seo SK. How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Blood*. 2020;136(8):925-935. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004000>.
23. REVLIMID (lenalidomide). Summary of Product Characteristics. Utrecht, Netherland: Celgene; 2021. <https://doi.org/10.1163/ej.9789004166523.i-402.43>.
24. 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.
25. KYMRIAH (tisagenlecleucel). Prescribing Information. East Hanover, NJ: Novartis; 2017. Available at <https://www.fda.gov/media/107296/download>. Accessed April 22, 2022.
26. BREYANZI (lisocabtagene maraleucel). Prescribing Information. Bothell, WA: Juno Therapeutics; 2021. Available at <https://www.fda.gov/media/145711/download>. Accessed April 22, 2022.
27. ZYNLONTA (loncastuximab tesirine-lpyl). Prescribing Information. Epalinges, Switzerland: ADC Therapeutics SA. 2021. Available at [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/761196s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761196s000lbl.pdf). Accessed April 19, 2022.
28. XPOVIO (selinexor). Prescribing Information. Newton, MA: Karyopharm Therapeutics; 2019. Available at [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/212306s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212306s000lbl.pdf). Accessed April 7, 2022.
29. Duell J, Obr A, Augustin M, et al. CD19 expression is maintained in DLBCL patients after treatment with tafasitamab plus lenalidomide in the L-MIND study. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(2):468-472. <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1986219>.
30. Thapa B, Caimi PF, Ardeshtna KM, et al. CD19 antibody-drug conjugate therapy in DLBCL does not preclude subsequent responses to CD19-directed CAR T-cell therapy. *Blood Adv*. 2020;4(16):3850-3852. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002587>.
31. Belada D, Kopeckova K, Bergua JM et al. Safety and efficacy of tafasitamab with and without lenalidomide added to first line R-CHOP for DLBCL: the phase 1B First-MIND Study. *Blood* 2023; 142 (16); 1348-1358.



**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.