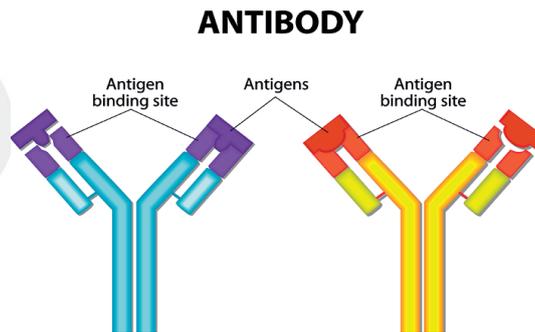
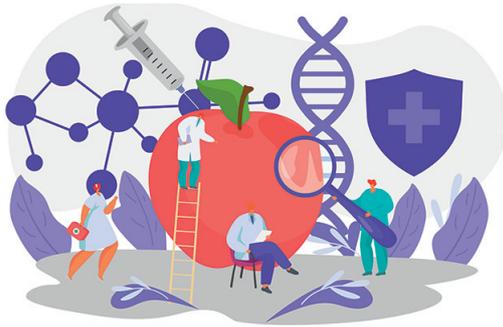




HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group



Haematology Nurses and
Healthcare Professionals (HNHCP)

Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos

Un recurso para
profesionales sanitarios

Estimado/a colega:

Es un gran placer para nosotros presentar la publicación «Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNNHCP) - Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos: un recurso para profesionales sanitarios.

Como en muchas otras disciplinas, los avances en hematología se suceden con rapidez. En el tratamiento del cáncer se utilizan múltiples enfoques terapéuticos, como la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia, los tratamientos dirigidos, el trasplante de células madre hematopoyéticas y la inmunoterapia. Para garantizar la seguridad y sostenibilidad de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos, es crucial abordar los aspectos físicos y psicológicos de la experiencia del paciente. Los pacientes y sus cuidadores valoran mucho una comunicación eficaz y una gestión integral. Todos estos avances suponen que el trabajo del personal de enfermería ha cambiado significativamente, con una demanda en aumento de los conocimientos teóricos y de la capacidad de aplicarlos en el trabajo diario.

El personal de enfermería y los profesionales sanitarios encontrarán información útil en este folleto, que aumentará sus conocimientos sobre la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos, su administración y el reconocimiento y tratamiento de las toxicidades asociadas. Un equipo docente formado por personal de enfermería especializado que trabaja en el ámbito de la hematología/oncología, hematólogos y defensores del paciente han colaborado para desarrollar este programa dedicado a aumentar los conocimientos sobre la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos. Este programa presenta temas que son de interés en el enfoque de equipo multidisciplinar para atender a los pacientes que reciben Inmunoterapia con Anticuerpos Biespecíficos y sus familiares. El personal de enfermería, otros profesionales sanitarios relacionados y las organizaciones de pacientes desempeñan un papel importante en este proceso, y el grupo está entusiasmado por compartir con ustedes la información más reciente y las recomendaciones actualizadas para abordar la gestión única a largo plazo de las necesidades de los pacientes.

El programa de aprendizaje «Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos: un recurso para profesionales sanitarios» ha sido posible gracias a una subvención educativa de Pfizer y Roche. En nombre del Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group y del equipo docente que ha trabajado en esta iniciativa, esperamos que el programa de aprendizaje «Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos» les resulte de gran utilidad a la hora de atender a los pacientes sometidos a inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos

Atentamente,

Erik Aerts

Presidente

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

El Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group agradece a las siguientes personas su revisión y contribuciones a este programa de aprendizaje.

Equipo docente:

Erik Aerts (Zúrich, Suiza)

Martina Bertschinger (Winterthur, Suiza)

Jeremy Deuel (Zúrich, Suiza)

Jaap van Doesum (Groninga, Países Bajos)

Chiara Dallatorre (Mánchester, Reino Unido)

Carol Krcmar (Alemania)

Sara Ubovic (Zúrich, Suiza)

Natacha Bolaños – Lymphoma Coalition

Lorna Warwick – Lymphoma Coalition

La finalización a tiempo de este programa de aprendizaje sobre Inmunoterapia con Anticuerpos Biespecíficos no habría sido posible sin el apoyo editorial de Carol Krcmar (redactora médica).

El programa de aprendizaje sobre inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos: un recurso para profesionales sanitarios, también está disponible en línea en

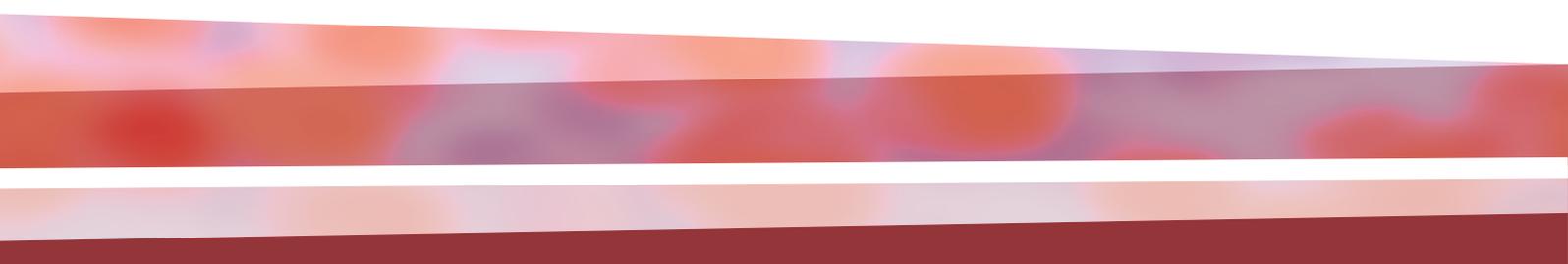
www.hemcare.org

Fecha de elaboración: 11.2024.

Copyright® 2024, by the HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Todos los derechos reservados

Este folleto ha contado con el apoyo de Pfizer y Roche.



Índice

Prólogo	3
Módulo I: Introducción a la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos	7
Módulo II: Mecanismo de acción de los anticuerpos biespecíficos	15
Módulo III: Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos aplicada al tratamiento de neoplasias hematológicas malignas	23
Módulo IV: Administración y efectos secundarios de la inmunoterapia con de linfocitos T biespecíficos	31
Módulo V: Nuevos avances en inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos en neoplasias hematológicas malignas	47
Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos - Glosario	55



Módulo I: Introducción a la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos

Resumen:

- Los anticuerpos biespecíficos (BsAbs) son anticuerpos diseñados dirigidos a dos antígenos diferentes o a dos epítopos diferentes del mismo antígeno.
- Los anticuerpos biespecíficos se utilizan en el diagnóstico y la terapia, incluido el tratamiento de tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas.
- Los anticuerpos bioespecíficos son productos de inmunoterapia disponibles en el mercado con un proceso de fabricación fiable que suele ser más corto que el del tratamiento con linfocitos T-CAR.
- Al igual sucede que con otras inmunoterapias, el principal inconveniente del tratamiento con anticuerpos biespecíficos son los efectos secundarios en la diana/fuera del tumor.

Módulo I: Introducción a la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos

- A. Introducción
 - B. Evolución histórica
 - C. Aplicaciones de los anticuerpos biespecíficos en el tratamiento del cáncer
 - D. Comparación de los antígenos biespecíficos con otras inmunoterapias utilizadas en el tratamiento del cáncer
 - E. Desventajas generales de los antígenos biespecíficos
- Bibliografía

Módulo I: Introducción a la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos

Introducción

Los anticuerpos terapéuticos se han convertido en un componente clave del abanico de tratamientos contra el cáncer. Por ejemplo, la eficacia de los anticuerpos monoclonales está relacionada con su especificidad y sus mecanismos de acción. Aportan notables mejoras en la eficacia terapéutica, especialmente en pacientes con enfermedad refractaria a otras formas de tratamiento.

Como su nombre indica, un anticuerpo monoclonal suele reconocer una única diana. Sin embargo, este mecanismo de acción puede no ser eficaz dada la complejidad de la patogénesis tumoral, la evolución clonal y la implicación de múltiples mediadores en las vías de señalización que median en el crecimiento o la recurrencia del tumor (Goebeler 2024). La estructura modular de los anticuerpos monoclonales, junto con los avances en las tecnologías de ingeniería de proteínas, ha sentado una base para seleccionar estructuras de anticuerpos y modificaciones de proteínas con características funcionales y especificidades de unión deseables, lo que ha permitido el desarrollo de agentes anticuerpos biespecíficos o multiespecíficos (Goebeler 2024).

Los anticuerpos biespecíficos (BsAbs) son anticuerpos con dos sitios de unión dirigidos a dos antígenos diferentes o a dos epítopos diferentes del mismo antígeno. Los anticuerpos biespecíficos son capaces de mitigar efectos terapéuticos superiores a los de los anticuerpos mono-específicos naturales reclutando células efectoras inmunitarias hacia las células cancerosas o dirigiéndose a diferentes vías de señalización con una sola molécula. Su singularidad radica en su capacidad para ejercer múltiples mecanismos de acción simultáneamente (Klein 2024).

En resumen, un anticuerpo típico (de la clase inmunoglobulina G o IgG) es una proteína en forma de Y con dos sitios de unión que reconocen la misma diana. Este tipo de anticuerpo puede unirse a un único antígeno y neutralizarlo. El término «monoclonal» significa que sólo existe una especie de anticuerpo. Los anticuerpos biespecíficos son anticuerpos monoclonales diseñados dirigidos a dos antígenos diferentes simultáneamente; es decir, cada punta de la Y está diseñada para unirse a un antígeno diferente. Los anticuerpos biespecíficos pueden, por ejemplo, dirigirse y adherirse a los sitios receptores CD3 de los linfocitos T y a los sitios receptores CD20 de los linfocitos B en paralelo, vinculando así los linfocitos T CD3 positivos destructores de células tumorales a las células de linfoma B CD20 positivas.

Desarrollo histórico

El concepto original de anticuerpos biespecíficos fue propuesto por primera vez por Alfred Nisonoff en la década de 1960. Nisonoff combinó 2 sitios diferentes de unión a antígenos en una molécula y obtuvo una molécula F(ab')₂ con doble especificidad. Años más tarde se inventó la tecnología del hibridoma, que resolvió el problema de la producción de anticuerpos monoclonales puros y abrió una nueva era en la terapia con anticuerpos monoclonales. Posteriormente se produjeron otros avances en este campo, pero la verdadera revolución llegó en 1996, cuando se inventó la tecnología «knobs-into-holes». En este caso, se sustituye un aminoácido más pequeño por un aminoácido más grande (T336Y) en la región CH3 de una cadena de anticuerpos para formar una estructura de «pomos» (holes), y paralelamente se sustituye un aminoácido más grande en la otra cadena por otro más pequeño para formar una estructura de «agujeros» (holes) (Y407T) (Ma 2021). Los avances posteriores en ingeniería y biología de anticuerpos permitieron la evolución continua de la construcción de anticuerpos biespecíficos en el laboratorio y su uso en inmunoterapia contra el cáncer.

Debido a su especificidad y mecanismos de acción, los anticuerpos monoclonales son un componente clave del tratamiento contra el cáncer. Los anticuerpos monoclonales, que también se producen en laboratorio, tienen varios mecanismos de acción, como «marcar» las células cancerosas para desencadenar una respuesta inmunitaria, que posteriormente destruye las células cancerosas, o impedir el crecimiento de células cancerosas, o bien estos agentes bloquean los inhibidores del sistema inmunitario para que éste pueda funcionar correctamente y destruir las células cancerosas. Sin embargo, los anticuerpos monoclonales sólo pueden dirigirse a un antígeno. Por lo tanto, debido a su capacidad de dirigirse a dos antígenos, los efectos terapéuticos clínicos de los anticuerpos biespecíficos son superiores a los de los anticuerpos monoclonales, especialmente por su capacidad de unir las células efectoras inmunitarias a las células tumorales.

El catumaxomab fue el primer anticuerpo biespecífico que recibió la aprobación reglamentaria en 2009 como tratamiento de la ascitis maligna. Este agente fue posteriormente retirado del mercado en 2013 por diversas razones. En 2014, se aprobó el blinatumomab para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) recidivante/refractaria (r/r) y en 2017, se aprobó el emicizumab, que actúa como un mimético del factor VIII mediante la unión del factor IX y X, para el tratamiento de la hemofilia A (Surowka 2014).

Módulo I: Introducción a la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos

Debido al interés en estas moléculas y a los avances en las tecnologías necesarias para producirlas, más de 100 anticuerpos biespecíficos han llegado a ensayos clínicos con una alta tasa de aprobación de fármacos desde 2021. De 2021 a 2023, las autoridades sanitarias de EE. UU., Europa, Japón o China aprobaron 11 nuevos anticuerpos biespecíficos. De estos 11 agentes, 9 fueron aprobados para el tratamiento del cáncer, de los cuales 7 fueron aprobados para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas (Tabla 1).

En términos generales, los avances y la ampliación de las opciones terapéuticas han mejorado el pronóstico y la supervivencia global de muchos pacientes con neoplasias malignas hematológicas, especialmente en aquellos pacientes que experimentan recurrencia y recaída de la enfermedad tras el tratamiento. Sin embargo, la disponibilidad de más opciones puede dificultar tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes el conocimiento y posterior selección de las opciones de tratamiento.

Los avances en la ingeniería de anticuerpos y un mejor conocimiento de su biología han permitido generar

anticuerpos biespecíficos. A diferencia de otras terapias contra el cáncer, los anticuerpos biespecíficos se pueden aplicar de muy diversas formas y la combinación potencial de dianas es flexible.

Aplicaciones de los anticuerpos biespecíficos en el tratamiento del cáncer

Además del tratamiento contra el cáncer, los anticuerpos biespecíficos se están empleando para tratar enfermedades como la hemofilia A, la diabetes y enfermedades oftalmológicas.

En cuanto a la terapia contra el cáncer, la estrategia principal consiste en utilizar los anticuerpos biespecíficos para dirigir y reactivar con precisión a las células inmunitarias, ayudar a regular la activación de las células inmunitarias, afinar el destino y la función de las células inmunitarias, mejorar la tolerancia de las células inmunitarias y promover el retorno a la homeostasis inmunitaria [véanse los Módulos 2 y 3].

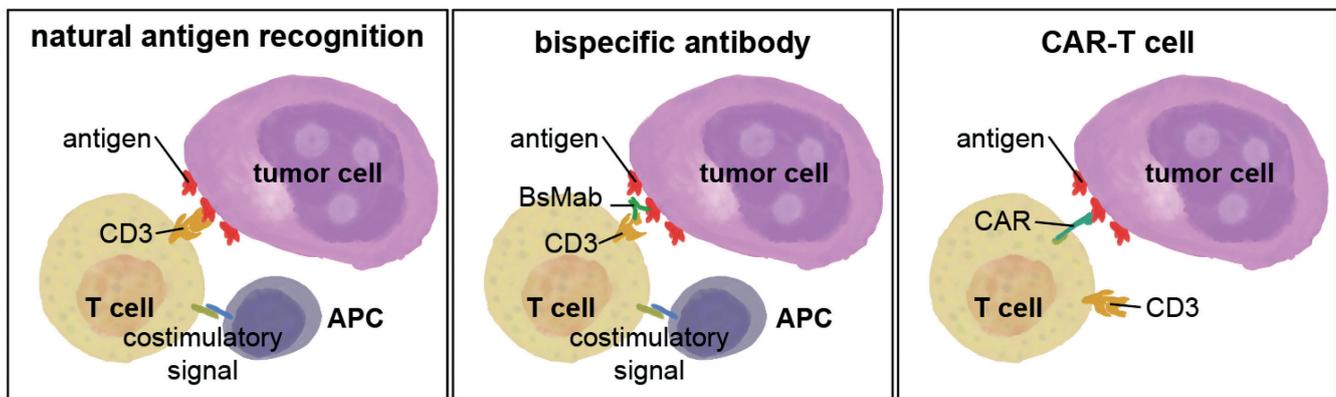


Figura 1: Comparación de la destrucción tumoral mediada por linfocitos T. En el reconocimiento natural de antígenos, un linfocito T citotóxico reconocerá una célula tumoral que exprese un antígeno con su receptor CD3 específico para el antígeno. Otra célula del sistema inmunitario, una célula presentadora de antígeno (CPA), debe coestimular el linfocito T activando un receptor coestimulador en el linfocito T, como CD28, y normalmente otro linfocito T tiene que generar una señal coestimuladora (como CD28 o 4-1BB). El componente clave de este sistema es la especificidad del receptor CD3 para el antígeno tumoral. En ausencia de dicho receptor CD3 específico, el reconocimiento de las células tumorales puede realizarse artificialmente con un anticuerpo biespecífico (BsAb), que une cualquier CD3 de los linfocitos T con uno de sus sitios de unión y lo vincula al antígeno tumoral unido en el otro sitio de unión del anticuerpo. Sin embargo, sigue siendo necesaria una señal coestimuladora por parte de otra célula (por ejemplo, APC) para la activación completa de los linfocitos T. Los linfocitos T CAR tienen un receptor de antígeno quimérico (CAR). Este receptor se transfecta en el genoma del linfocito T CAR y se diseña artificialmente. Reconocerá el antígeno tumoral y eludirá por completo el receptor natural CD3 del linfocito T. Además, el CAR contiene un dominio coestimulador, lo que elimina la necesidad de una señal coestimuladora por parte de otra célula y permite la autoactivación del linfocito T tras el reconocimiento del antígeno.

Módulo I: Introducción a la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos

Según un artículo publicado a principios de 2024, actualmente se están llevando a cabo más de 300 ensayos clínicos con más de 200 moléculas biespecíficas diferentes, de las cuales el 75 % se han aplicado al tratamiento de tumores sólidos y el 25 % al tratamiento de neoplasias malignas hematológicas (Klein 2024). Un número significativo de anticuerpos biespecíficos se encuentran en ensayos clínicos de fase avanzada (2 y 3).

Comparación de los antígenos biespecíficos con otras inmunoterapias empleadas en el tratamiento del cáncer.

La terapia con células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR-T) se realiza extrayendo linfocitos de la sangre periférica del paciente mediante un proceso denominado leucaféresis. Las células T de los linfocitos extraídos se expanden y transfectan con el receptor de antígeno quimérico (CAR) mediante tecnología genética. Las células T transfectadas, ahora células T CAR, se expanden *in vitro* y se envían al paciente para su infusión. Este proceso puede durar varias semanas y es específico para cada paciente; es decir, la terapia con linfocitos T CAR se fabrica siempre para un paciente concreto y no puede infundirse a otro paciente.

Los linfocitos CAR T modificados y reinfundidos pueden reconocer todas las células que expresan el antígeno diana (efecto on-target), independientemente de si estas células son cancerosas (on-target on-tumor) o fisiológicas (on-target off-tumor). Por ejemplo, los linfocitos T CAR anti-CD19 reconocerán las células cancerosas que expresen CD19 [como las células precursoras de la leucemia linfocítica aguda de células B (LLA) o el linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL)], pero también la mayoría de las células B fisiológicas, ya que la mayoría de ellas expresan CD19.

A diferencia de la terapia con linfocitos T CAR, los anticuerpos biespecíficos pueden producirse con antelación y no se fabrican para un paciente concreto, sino en grandes cantidades. Además, los anticuerpos biespecíficos no son células vivas y pueden almacenarse durante periodos de tiempo más largos, por lo que están disponibles en el mercado. Además, los captadores biespecíficos de linfocitos T (BiTE, la categoría de anticuerpos biespecíficos más utilizada para tratar las neoplasias malignas hematológicas) no requieren la administración de un régimen de acondicionamiento previo. Una diferencia importante entre los anticuerpos biespecíficos y la terapia con linfocitos T CAR es la actividad coestimuladora de los linfocitos T CAR, de la que carecen

actualmente los anticuerpos biespecíficos. Se necesitan dos señales para atraer a los linfocitos T: el reconocimiento del antígeno y una señal coestimuladora. Ambas señales están diseñadas en el CAR de los linfocitos T CAR, mientras que los anticuerpos biespecíficos sólo pueden permitir el reconocimiento del antígeno uniendo el antígeno diana al receptor CD3 de los linfocitos T, mientras que dependen del microambiente para la activación coestimuladora (Figura 1). Como consecuencia, los anticuerpos biespecíficos tienen una menor actividad antitumoral que los linfocitos T CAR, pero también presentan un menor riesgo de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, como el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) (Subklewe 2021; Moon 2022) y un menor riesgo de pérdida de antígeno en la célula tumoral (Cho 2022).

Los anticuerpos biespecíficos difieren de los monoclonales en que se unen simultáneamente a dos antígenos. La unión o el bloqueo de múltiples dianas puede ser beneficioso para detener la enfermedad, ya que la mayoría de las afecciones tienen complicados efectos polifacéticos en todo el organismo. La capacidad de dirigirse simultáneamente a dos o más antígenos puede disminuir el riesgo de farmacoresistencia y progresión tumoral en comparación con un anticuerpo monoclonal, que se dirige a un solo antígeno. En comparación con los anticuerpos monoclonales, los biespecíficos ofrecen ventajas en términos de efectos citotóxicos superiores (Schmid 2019).

Los anticuerpos biespecíficos pueden representar un tratamiento alternativo para pacientes mayores con cáncer, ya que tienen tasas relativamente bajas de SLC de alto grado (\geq grado 3) y de síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS), debido a la falta de actividad coestimuladora. Además, su disponibilidad como tratamiento comercial los hace útiles y convenientes en los entornos oncológicos comunitarios (Gurumurthi 2023) y más fácilmente accesibles para aquellos pacientes que no pueden permitirse retrasar el inicio del tratamiento. Los anticuerpos biespecíficos no requieren quimioterapia linfodepletiva (como la terapia con linfocitos T CAR) y pueden ajustarse a las necesidades de cada paciente.

En la actualidad se debate qué tratamiento es más rentable; ambos se asocian a una elevada toxicidad financiera (Subklewe 2021). Las BiTE se comparan favorablemente con los linfocitos CAR T cuando se consideran los costes de producción, logística, tratamiento, días de hospitalización y acontecimientos adversos a corto y largo plazo (Subklewe 2021). Se necesitan datos sobre la respuesta a largo plazo a los BiTE y a la terapia con linfocitos T CAR para estimar la rentabilidad de estos nuevos tratamientos (Subklewe 2021).

Módulo I: Introducción a la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos

Tabla 1. Anticuerpos biespecíficos aprobados y anticuerpos biespecíficos actualmente en proceso de revisión para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas

Nombre comercial (denominación comercial)	Dianas	Mecanismo de acción	Indicación
Aprobado			
Blinicyto (Blinatumomab)	CD19 x CD3ε	Captador de linfocitos T	LLA de células B
Lunsumio (Mosunetuzumab)	CD20 x CD3ε	Captador de linfocitos T	Linfoma folicular recidivante/refractario
Columvi (Glofitamab)	CD20 x CD3ε	Captador de linfocitos T	LDLBG recidivante/refractario
Epkinly (nombre comercial en EE. UU.) Tepkinly (nombre comercial en Europa) (epcoritamab)	CD20 x CD3ε	Captador de linfocitos T	LDLBG recidivante/refractario
Tecvayli (Teclistamab)	BCMA x CD3ε	Captador de linfocitos T	MM recidivante/resistente
Elrexio (Elranatamab)	BCMA x CD3ε	Captador de linfocitos T	MM recidivante/resistente
Talvey (Talquetamab)	GPRC5D x CD3ε	Captador de linfocitos T	MM recidivante/resistente
En revisión reglamentaria			
n.a. (Linvoseltamab)	BCMA x CD3ε	Captador de linfocitos T	MM recidivante/resistente
n.a. (Odronextamab)	CD20 x CD3ε	Captador de linfocitos T	LDLBG recidivante/refractario

LLA, leucemia linfoblástica aguda; BCMA, antígeno de maduración de células B; BsAbs, anticuerpos biespecíficos; CD, cúmulo de diferenciación; LDLBG, linfoma difuso de linfocitos B grandes; MM, mieloma múltiple.
Adaptado de: Surowka 2024

Desventajas generales de los antígenos biespecíficos

Al igual que ocurre con los anticuerpos monoclonales, la principal preocupación del tratamiento con anticuerpos biespecíficos sigue siendo el efecto secundario «on-target off-tumor». Este término significa la unión de linfocitos T efectoros con células fisiológicas que expresan el antígeno tumoral (por ejemplo, CD19 en células B fisiológicas). Este efecto secundario puede provocar un SLC significativo y puede requerir la administración del tratamiento inicial en un entorno de hospitalización o, en raras ocasiones, en una unidad de cuidados intensivos (Gurumurthi 2023) [ver [Módulo 4](#)]. Sin embargo, tras el primer ciclo de tratamiento, la mayoría de las células que expresan el antígeno diana se eliminan, lo que reduce significativamente el riesgo de SLC en ciclos posteriores y permite el tratamiento

ambulatorio. Una estrecha vigilancia del paciente durante el tratamiento es esencial para reconocer y prevenir reacciones más graves. Alternativamente, los pacientes deben ser tratados y gestionados en centros de terapia celular durante los primeros 1 ó 2 ciclos, seguidos de una transición a clínicas oncológicas ambulatorias para continuar el tratamiento [ver [Módulo 4](#)].

Hasta la fecha existen pocas pruebas sobre los efectos a largo plazo, como el riesgo de inmunogenicidad, de los anticuerpos biespecíficos o el desarrollo de anticuerpos antifármaco que puedan producir reacciones cruzadas con un producto relacionado (Bogdanowicz 2024), aunque se considera que el riesgo de estos efectos adversos es muy bajo con la tecnología actual de anticuerpos totalmente humanizados.

Módulo I: Introducción a la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos

Referencias

Bogdanowicz A, Wojas-Krawczyk K, Krzyzanowska N, Krawczyk P. Double hit-bispecific antibodies in cancer therapy. *Onc Clin Prac* 2024. DOI: 10.5603/ocp.98901

Cho S-F, Yeh T-J, Anderson KC, Tai Y-T. Bispecific antibodies in multiple myeloma treatment: a journey in progress. *Front Oncol* 2022; 12: 1032775. doi: 10.3389/fonc.2022.1032775

Goebeler M-E, Stuhler G, Bargou R. Bispecific and multispecific antibodies in oncology: opportunities and challenges. *Nature Reviews Clin Oncol* 2024; 31:1-22

Gurumurthi A, Westin J, Subklewe M. The race is on: bispecific vs CAR T cells in B-cell lymphoma. *Blood Advances* 2023; 7(19):5713-6

Klein C, Brinkmann U, Reichert JM, Kontermann RE. The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery* 2024; 23:301-319. doi-org.eaccess.tum.edu/10.1038/s41573-024-00896-6

Ma J, Mo Y, Tang M, et al. Bispecific antibodies: from research to clinical application. *Frontiers in Immunology* 2021; 12:626616. doi: 10.3389/fimmu.2021.626616

Moon D, Tae N, Park Y, Lee S-W, Kim DH. Development of bispecific antibody for cancer immunotherapy: focus on T cell engaging antibody. *Immune Netw* 2022; 22(1):e4

Schmid AS, Neri D. Advances in Antibody Engineering for Rheumatic Diseases. *Nat Rev Rheumatol* (2019) 15(4):197–207. doi: 10.1038/s41584-019-0188-8

Subklewe M. BiTEs better than CAR T cells. *Blood advances* 2021; 5(2):607-612

Surowka M, Klein C. A pivotal decade for bispecific antibodies? *mAbs* 2024; 16:1, 2321635. doi: 10.1080/19420862.2024.2321635

Módulo II: Mecanismo de acción de los anticuerpos biespecíficos

Resumen:

- Mediante la inmunidad innata (también denominada inespecífica, natural o nativa) y adaptativa (también denominada adquirida), el sistema inmunitario reconoce y elimina distintos patógenos.
- Las citocinas, pequeñas proteínas que intervienen en la comunicación entre células, pueden producirse en exceso en una respuesta del sistema inmunitario a una infección o inmunoterapia, provocando síntomas sistémicos
- Los anticuerpos biespecíficos pueden activar los linfocitos T para destruir las células infectadas o cancerosas.
- La inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos (BsAb) está diseñada para reconocer simultáneamente dos dianas diferentes expresadas en la superficie celular: CD3 en la superficie de los linfocitos T, y otros antígenos expresados en la superficie de las células malignas
- Los anticuerpos biespecíficos activadores de linfocitos T (o BiTE) son el tipo más común de anticuerpos biespecíficos que se utiliza actualmente para el tratamiento de neoplasias hematológicas

Módulo II: Mecanismo de acción de los anticuerpos biespecíficos

A. Descripción general del sistema inmunitario

- i. Inmunidad innata
- ii. Inmunidad adaptativa

B. Mecanismo de acción de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos

- i. Mecanismo de acción de los anticuerpos biespecíficos con actividad activadora de los linfocitos T
- ii. Formatos de anticuerpos biespecíficos
- iii. Objetivos de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos

Bibliografía

Módulo II: Mecanismo de acción de los anticuerpos biespecíficos

Descripción general del sistema inmunitario

La tarea principal del sistema inmunitario es defender al organismo de los patógenos. Mediante la vigilancia inmunitaria, se atacan y eliminan todas las dianas que se identifican como ajenas. Las dianas incluyen no solo células infectadas con patógenos como virus, bacterias, parásitos o sustancias ambientales inofensivas, sino también células transformadas (p. ej., malignas) que adquieren **antigenicidad** y, por tanto, inmunogenicidad mediante la expresión de **neoantígenos**, que pueden ser reconocidos como extraños por el sistema inmunitario (Sharpe 2015). Todas las sustancias reconocidas como ajenas por el sistema inmunitario actúan como desencadenante de la respuesta inmunitaria.

El sistema inmunitario tiene dos componentes principales para reconocer y eliminar los agentes patógenos:

1. la inmunidad innata, también conocida como inmunidad inespecífica, natural o nativa, que abarca elementos más primitivos del sistema inmunitario, como **macrófagos**, linfocitos citolíticos naturales (NK) y las células presentadoras de antígenos (CPA); y la
2. inmunidad adaptativa o adquirida, que engloba los linfocitos T y B (**Figura 1**)

La interacción del sistema inmunitario con el desarrollo del cáncer es compleja. Aunque el sistema inmunitario puede prevenir o ralentizar el crecimiento del cáncer, las células cancerosas pueden escapar a su detección y destrucción. Por ejemplo:

- Sufren cambios genéticos que hacen que las células cancerosas sean menos visibles para el sistema inmunitario
- Poseen proteínas en su superficie que desactivan las células inmunitarias
- Transforman las células normales que rodean al tumor para que interfieran en la respuesta del sistema inmunitario a las células cancerosas.

A efectos de esta introducción, se presentará brevemente una revisión de las funciones de los linfocitos T y B en el sistema inmunitario en relación con el uso de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos.

Inmunidad innata

El sistema inmunitario innato se activa inmediatamente o en cuestión de horas tras la detección de un patógeno intruso o de patrones en las células no reconocidas como «normales». La respuesta inmunitaria innata es un mecanismo protector independiente del antígeno o no específico. Durante mucho tiempo se planteó la hipótesis de que la inmunidad innata no tiene memoria para reconocer el mismo agente patógeno en caso de

una segunda exposición. Sin embargo, recientemente los científicos han propuesto que las respuestas inmunitarias innatas incluyen características adaptativas comparables a la memoria inmunológica.

La principal función de la inmunidad innata es atraer células inmunitarias a los focos de infección e inflamación mediante la producción de citocinas. Las citocinas son pequeñas proteínas que intervienen en la comunicación entre células. El sistema inmunitario utiliza diversas citocinas para señalar el crecimiento, la activación y la función de las células (**Cuadro 1**). Se diferencian no sólo por el tipo de célula que los produce (macrófagos, mastocitos o neutrófilos), sino también por el tipo de célula que puede reconocerlos y por los efectos que inducen.

Cuadro 1. Categorías de citocinas

- **Factores estimulantes de colonias (CSF):** esenciales para el desarrollo y la diferenciación celulares
- **Interferones:** inhiben la replicación vírica y modulan la respuesta inmunitaria; son necesarios para la activación de las células inmunitarias. El interferón de tipo I media las respuestas inmunitarias antivíricas y el interferón de tipo II es importante para las respuestas antibacterianas
- **Interleucinas:** proporcionan instrucciones específicas para el contexto, con respuestas activadoras o inhibitorias
- **Quimiocinas:** se producen en lugares concretos del cuerpo o en el punto de la infección para atraer a las células inmunitarias. Hay diferentes quimiocinas que llevan distintas células inmunitarias al lugar de la infección
- **Factor de necrosis tumoral (TNF):** familia de citocinas; estimula la proliferación y activación de las células inmunitarias; es fundamental para activar las respuestas inflamatorias

Las citocinas funcionan de 3 maneras:

- **Activación celular:** las citocinas dirigen los linfocitos T a un foco de infección o de irregularidad celular y pueden aumentar o disminuir los procesos asociados a la inflamación.
- **Diferenciación celular:** las citocinas pueden dirigir a las células inmaduras para que se conviertan en un tipo específico de célula. Por ejemplo, dirigir una célula inmadura para que madure y se convierta en un glóbulo blanco capaz de combatir infecciones.
- **Proliferación celular:** Las citocinas pueden dirigir la proliferación celular. Por ejemplo, estimular la reproducción de los glóbulos blancos.

Módulo II: Mecanismo de acción de los anticuerpos biespecíficos

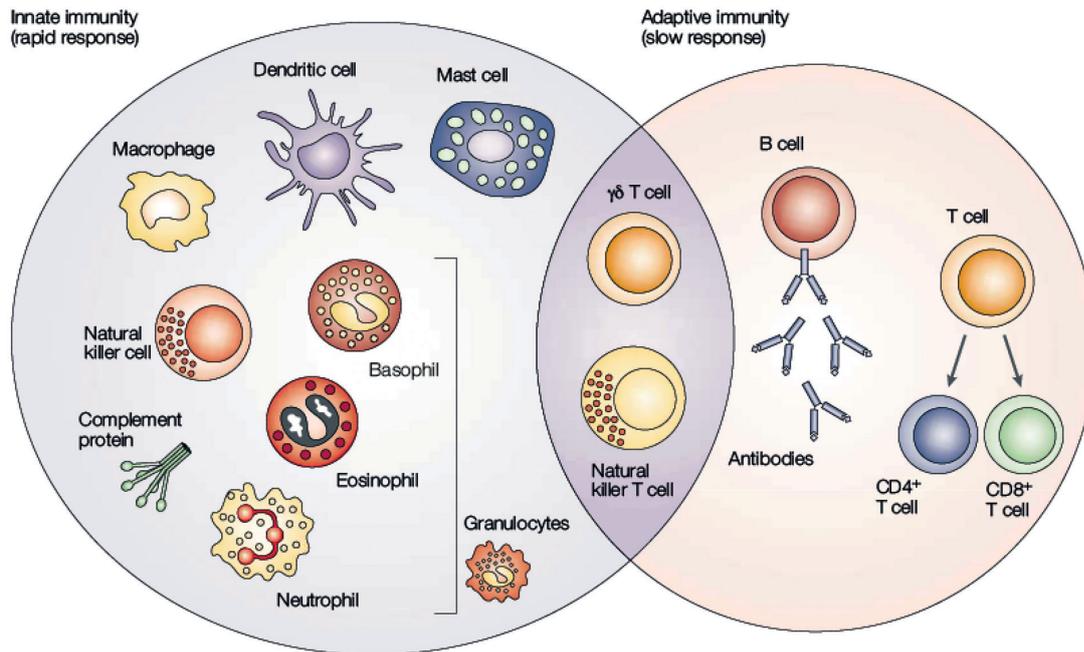


Figura 1. Descripción general de los tipos celulares del sistema inmunitario innato y adaptativo. Todas las células del sistema inmunitario se derivan de una célula madre multipotente en la médula ósea. El sistema inmunitario innato está formado por un conjunto diverso de células, así como por numerosos factores y proteínas solubles. El sistema adaptativo consta de anticuerpos, linfocitos B, células CD4+ y CD8+, que permiten una respuesta muy específica contra una diana concreta.

Fuente: Sharpe 2015; Dranoff 2004

Además,

- **Las citocinas proinflamatorias** desencadenan o aumentan la inflamación transmitiendo mensajes que coordinan la respuesta inmunitaria para repeler a los atacantes.
- **Las citoquinas antiinflamatorias** detienen o reducen la inflamación transmitiendo mensajes que evitan una respuesta inmunitaria excesiva que puede dañar los tejidos.

Entre las células inmunitarias que liberan citocinas se encuentran:

- Macrófagos
- Células dendríticas
- Linfocitos T y B
- Monocitos

- Neutrófilos
- Basófilos
- Eosinófilos
- Mastocitos

El síndrome de liberación de citocinas (SLC) se produce con una sobreproducción de citocinas en respuesta a una infección o a un tratamiento inmunoterápico [ver Módulo 4].

Inmunidad adaptativa

El sistema inmunitario adaptativo incluye linfocitos T y linfocitos B. A diferencia de las células del sistema inmunitario innato, los linfocitos T y B pueden identificar características específicas de patógenos o células cancerosas. Por ejemplo, el ADN proporciona instrucciones para el crecimiento, la supervivencia y la reproducción de las células. Un cambio en el ADN puede hacer que las células se dividan más rápidamente y, en algunos casos,

Módulo II: Mecanismo de acción de los anticuerpos biespecíficos

provocar malignidad. El ADN también puede afectar a la producción de proteínas celulares. Los linfocitos T y B pueden reconocer diferencias sutiles en la función y la estructura de las células e identificarlas como dañinas o anormales.

Para que los linfocitos T se activen, deben darse varios pasos:

1. Una célula presentadora de antígenos (CPA), una célula del sistema inmunitario innato, localiza a un intruso y procesa antígenos del intruso a una proteína denominada complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Los linfocitos T no pueden reconocer los antígenos de un intruso a menos que estén unidos al CMH.
2. Con su receptor de linfocitos T (CD3), un linfocito T se une al CMH, del que existen dos tipos. CMH-I y CMH-II. Ambos son reconocidos por CD3; sin embargo, se requiere un correceptor adicional para la unión. En los linfocitos T citotóxicos, CD8 se une específicamente a CMH-I, mientras que en los linfocitos T cooperadores, CD4 se une a CMH-II. Aunque prácticamente todas las células expresan CMH-I, sólo las CPA expresarán CMH-II.
3. Se requiere una señal coestimuladora adicional por parte de una célula observadora o de la propia CPA para activar completamente el linfocito T. Normalmente, el receptor CD28 de los linfocitos T es activado por el CD80 o el CD86 de las CPA, pero también puede activarse el receptor 4-1BB (CD137) de los linfocitos T para permitir la coestimulación. Un linfocito T citotóxico activado elimina las células infectadas o cancerosas. Un linfocito T cooperador activado envía señales a otras células inmunitarias para iniciar su activación con el fin de combatir al intruso.

Mecanismo de acción de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos

El campo de los anticuerpos biespecíficos recombinantes dirigidos a fines diagnósticos y terapéuticos se ha transformado gracias a tecnologías de ingeniería en continuo desarrollo que han dado lugar a una variedad de anticuerpos biespecíficos con tamaño, semivida, valencia, flexibilidad y permeabilidad variables (Hosseini 2021). La tecnología del ADN recombinante es actualmente la técnica más utilizada para producir anticuerpos biespecíficos.

Los anticuerpos biespecíficos representan una clase innovadora de fármacos inmunoterápicos diseñados para

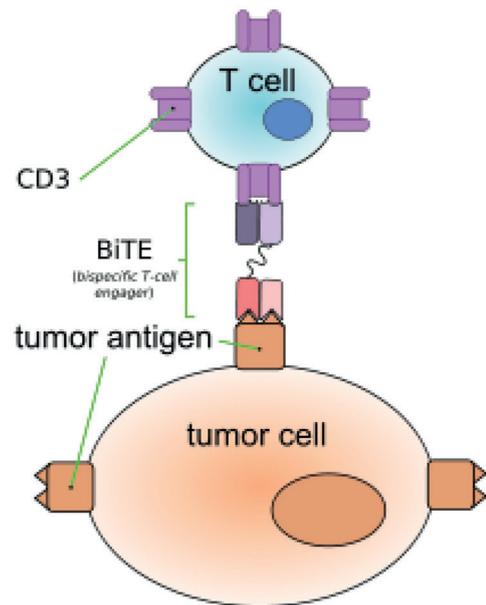


Figura 2. Un BiTE que une un linfocito T a una célula tumoral. Un requisito primordial para el éxito de la terapia BiTE es la identificación de antígenos tumorales apropiados que se expresen en las células diana pero no en las células normales para evitar la toxicidad on-target/off-tumor.

reconocer simultáneamente dos dianas diferentes expresadas en la superficie celular. Estas dianas se conocen como antígenos. Con esta acción, los anticuerpos biespecíficos pueden provocar múltiples respuestas fisiológicas o antitumorales, que pueden ser independientes o estar conectadas. De ahí que las características sinérgicas de los anticuerpos biespecíficos puedan producir efectos terapéuticos más significativos que los producidos por los anticuerpos monoclonales.

La mayoría de los anticuerpos biespecíficos utilizados en la inmunoterapia del cáncer tienen un mecanismo de acción que implica la inmunidad natural o endógena impulsada por linfocitos T, o que proporcionan inmunidad sintética a través del compromiso, la activación y el reclutamiento de células inmunitarias impulsados por los anticuerpos biespecíficos (Klein 2024). El más relevante de estos tipos para la oncología hematológica son los captadores de células efectoras, incluidos los captadores de linfocitos T. Los factores que pueden influir en la capacidad de los anticuerpos biespecíficos para destruir células tumorales son la afinidad de unión al antígeno, el tamaño molecular, la flexibilidad, la movilidad, la localización del epítipo en la superficie celular, el formato del anticuerpo biespecífico, la facilidad de formación de la sinapsis inmunológicas, el equilibrio entre las moléculas coestimuladoras y coinhibidoras que influyen en la activación de los

Módulo II: Mecanismo de acción de los anticuerpos biespecíficos

Tabla 1. Dianas de la actividad inmunoterapéutica de anticuerpos biespecíficos

Diana	Definición	Anticuerpo biespecífico/ Indicación
CD3	Receptor de linfocitos T en la superficie de los linfocitos T y algunos linfocitos NKT	Parte de unión a linfocitos T de la mayoría de los activadores de linfocitos T
CD19	Proteína que se encuentra en la superficie de los linfocitos B en todas las fases del proceso de desarrollo de los linfocitos B. También la expresan algunas células plasmáticas. CD19 desempeña dos funciones principales: actúa como proteína adaptadora para reclutar proteínas de señalización citoplasmática a la membrana celular, y trabaja dentro del complejo CD19/CD21 para disminuir el umbral de las vías de señalización de los receptores de linfocitos B. Dado que se encuentra en todas las células B, es un biomarcador del desarrollo de los linfocitos B. También se expresa en las células vasculares del cerebro y posiblemente es responsable del ICANS grave (Parker 2020)	Blinatumomab LLA de células B
CD20	Un marcador de neoplasias malignas de células B (es decir, linfomas de linfocitos B, leucemia linfocítica crónica de linfocitos B). Se expresa en los linfocitos B maduros en todas las fases de desarrollo y en los linfocitos B malignos. La focalización en las células malignas del linfoma y la erradicación de los linfocitos B maduros da lugar a una inmunosupresión significativa pero manejable debido a la disminución de los niveles de anticuerpos, que pueden recuperarse al cabo de los años.	Mosunetuzumab, Glofitamab, Epcoritamab Linfoma folicular recidivante/refractario, DLBCL recidivante/refractario
BCMA	Miembro de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR). Se expresa preferentemente en linfocitos B maduros, con una expresión mínima en células madre hematopoyéticas o tejidos no hematopoyéticos. Esencial para la supervivencia de las células plasmáticas longevas de la médula ósea. La sobreexpresión y activación de BCMA están asociadas a la progresión del MM.	Teclistamab, Elranatamab MM recidivante/resistente
GPRC5D	El receptor acoplado a proteína G, clase C, grupo 5, miembro D se expresa en células plasmáticas con fenotipo celular y tiene poca o ninguna expresión en linfocitos B, linfocitos T o linfocitos citolíticos naturales normales. Su función específica aún no se ha determinado.	Talquetamab MM recidivante/resistente

linfocitos T, y la presencia residual o concomitante de otros anticuerpos terapéuticos competidores que podrían provocar obstáculos estéricos (Falchi 2023).

Mecanismo de acción de los anticuerpos biespecíficos con actividad activadora de los linfocitos T

Los anticuerpos biespecíficos se dividen en tres categorías según sus dianas: 1) anticuerpos dirigidos contra dos antígenos tumorales diferentes (actualmente no se utilizan en clínica); 2) anticuerpos dirigidos contra un antígeno tumoral y una molécula relacionada con el sistema inmunitario (captadores biespecíficos de linfocitos T, el diseño más utilizado para las neoplasias malignas); 3) anticuerpos dirigidos contra dos moléculas relacionadas con el sistema inmunitario (actualmente no se utilizan en clínica, a excepción de la terapia dirigida contra linfomas y mielomas, en la que el antígeno tumoral resulta ser una molécula relacionada con el sistema inmunitario). Los anticuerpos biespecíficos activadores de linfocitos T, o BiTE,

pertenecen a la segunda categoría porque una molécula BiTE suele dirigirse a una molécula CD3 del linfocitos T y a un antígeno tumoral simultáneamente (Tian 2021). Esta doble unión provoca la reorientación y activación de los linfocitos T para destruir las células cancerosas, lo que resulta en la liberación de granzimas y perforinas, así como de citocinas proinflamatorias, que luego permiten la destrucción de las células tumorales mediada por linfocitos T independientes de HLA y a la activación de otras células inmunitarias (Rodríguez-Otero 2024). En resumen, el activador de linfocitos T hace que las células inmunitarias del paciente (es decir, los linfocitos T) se dirijan a las células cancerosas de forma eficaz. Estas moléculas son los anticuerpos biespecíficos más desarrollados para uso clínico, especialmente como tratamiento de neoplasias hematológicas, debido a su capacidad para inducir la activación de células inmunitarias específicas del tumor.

La activación de los linfocitos T, como se ha descrito anteriormente, depende de la activación del sistema inmunitario y no puede lograrse mediante la combinación

Módulo II: Mecanismo de acción de los anticuerpos biespecíficos

de dos anticuerpos monoclonales convencionales. Por lo tanto, en el tratamiento del cáncer, el principal mecanismo de acción - y el más eficaz - es la activación de los linfocitos T, y el mayor número de anticuerpos biespecíficos aprobados, así como los que se encuentran en ensayos clínicos en curso, pertenecen a esta categoría (Surowka 2024).

Formatos de antígenos biespecíficos

Los avances realizados en las tecnologías utilizadas para desarrollar anticuerpos biespecíficos se reflejan en el creciente número de formatos de anticuerpos biespecíficos. Actualmente existen 6 formatos:

Activadores de linfocitos T (TCE); mimético del factor VIII, inhibidor de señalización dual; inhibidor biespecífico del receptor tirosina cinasa; inhibidor biespecífico del punto de control; inhibidor de ligando dual; inhibidor de ligando de semivida prolongada (Surowka 2024).

Los activadores biespecíficos de linfocitos T (BiTE), que constan de dos sitios de unión simultáneos para un antígeno tumoral selectivo y la molécula CD3 expresada en los linfocitos T del huésped, han surgido como la forma más prometedora de inmunoterapia de los anticuerpos biespecíficos (Wei 2022). Debido a las características únicas del sistema hematológico, los linfocitos T **malignos** interactúan constantemente con las células inmunitarias, lo que facilita que los BiTE ejerzan una actividad antitumoral.

Se ha desarrollado una variada selección de BiTE y las dianas específicas en hematología oncológica son principalmente CD19, CD20 y el antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA). Los antígenos diana ideales deben ajustarse a las condiciones expresadas en los **linfocitos T malignos** para evitar la toxicidad on-target/off-cancer y reducir la posibilidad de variantes de pérdida de antígeno (Tabla 1) [ver Módulo 5].

Objetivos de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos

Los anticuerpos biespecíficos ofrecen una ventaja sobre los monoclonales en términos de selectividad y especificidad, ya que pueden diseñarse para atacar antígenos asociados a tumores en la superficie de las células tumorales, reduciendo al mismo tiempo el daño a las células normales. Esto permite un tratamiento más específico y eficaz con menos efectos secundarios (Sun 2023). Para disminuir aún más los efectos adversos sobre las células normales, los anticuerpos biespecíficos se dirigen a antígenos específicos del tumor, que sólo se expresan en las células tumorales, lo que evita aún más la toxicidad para las células normales. Por lo tanto, los anticuerpos biespecíficos están diseñados con una mayor selectividad para redirigir los linfocitos T hacia las células tumorales que expresan TSA.

Todas las células del cuerpo expresan varios antígenos, y más de 250 de ellos se han agrupado históricamente de forma numérica por grupos de diferenciación (CD). La expresión de antígenos en las células tumorales desempeña un papel importante no sólo en la selección del tratamiento con anticuerpos biespecíficos, sino que también orienta el desarrollo de nuevas moléculas de anticuerpos biespecíficos.

Resumen:

Las estrategias de redirección de los linfocitos T constituyen una modalidad terapéutica muy prometedora para el tratamiento de las neoplasias hematológicas malignas. Cuando se utiliza para tratar estas neoplasias malignas, la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos actúa vinculando las células cancerosas a células inmunitarias sanas que atacan y destruyen los linfocitos T malignos. La mayoría de estas moléculas combinan regiones que se unen a CD19 o CD20 en los linfocitos B malignos y atraen a los linfocitos T que combaten el cáncer (uniéndose a CD3).

La inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos proporciona un tratamiento que supera las limitaciones del sistema inmunitario que no ha logrado reconocer y eliminar las células cancerosas.

Módulo II: Mecanismo de acción de los anticuerpos biespecíficos

Referencias

- Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:11-22
- Falchi L, Rahman J, Melendez L, et al. Intratumoral T-cell composition predicts epcoritamab-based treatment efficacy in B-cell non-Hodgkin lymphomas. *medRxiv* 2024; doi: 10.1101/2024.07.02.24309792
- Hosseini SS, Khalili S, Baradaran B, et al. Bispecific monoclonal antibodies for targeted immunotherapy of solid tumors: Recent advances and clinical trials. *Int J Biol Macromol* 2021; 167:1030-47. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.11.058
- Klein C, Brinkmann U, Reichert JM, Kontermann R. The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2024; 23:301-319
- Moon D, Tae N, Park Y, et al. Development of bispecific antibody for cancer immunotherapy: focus on T cell engaging antibody. *Immune Netw* 2022; 22(1):e4
- Parker KR, Migliorini D, Perkey E, et al. Single-cell analyses identify brain mural cells expressing CD19 as potential off-tumor targets for CAR-T immunotherapies. *Cell* 2020; 183(1):126-42
- Rodriguez-Otero P, Usmani S, Cohen AD, et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. *The Lancet Oncol* 2024; 25:e205-216
- Sharpe M, Mount N. Genetically modified T-cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Dis Model Mech* 2015; 8:337-50
- Sun Y, Yu X, Wang X, et al. Bispecific antibodies in cancer therapy: target selection and regulatory requirements. *Acta Pharm Sin B* 2023; 13(9):3583-3597
- Surowka M, Klein C. A pivotal decade for bispecific antibodies? *mAbs* 2024; 16:1, 2321635. doi: 10.1080/19420862.2024.2321635
- Tian Z, Liu M, Zhang Y, Wang X. Bispecific T cell engagers: an emerging therapy for management of hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2021 May 3;14(1):75. doi: 10.1186/s13045-021-01084-4
- Wei J, Yang Y, Wang G, Liu M. Current landscape and future directions of bispecific antibodies in cancer immunotherapy. *Front Immunol* 2022; 13. doi.org/10.3389/fimmu.2022.1035276
- Xie G, Dong H, Liang Y, et al. CAR-NK cells: a promising cellular immunotherapy for cancer. *EBioMedicine* 2020; 59:102975

Resumen:

- La eficacia de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos (BsAb) en el tratamiento de neoplasias hematológicas malignas está estrechamente relacionada con la diana para la que se desarrollaron, es decir, CD19, CD20, BCMA y GPRC5D.
- Blinatumomab, uno de los primeros anticuerpos biespecíficos en recibir la aprobación reglamentaria, se dirige a los linfocitos B malignos y benignos a través del antígeno de superficie celular CD19 y ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la leucemia aguda de células B recidivante/refractaria.
- Blinatumomab es actualmente el único anticuerpo biespecífico aprobado para su uso en la leucemia aguda de células B pediátrica y ha mostrado resultados de eficacia prometedores en comparación con la quimioterapia estándar.
- Las moléculas utilizadas en el tratamiento del mieloma múltiple se dirigen a los antígenos GPRC5D o BCMA, ambos presentes en las células plasmáticas en algunas formas de mieloma múltiple.
- Aunque el síndrome de liberación de citocinas se notifica con frecuencia como efecto adverso emergente del tratamiento con anticuerpos biespecíficos, en la mayoría de los casos, es de grado 1 o 2.
- La disponibilidad inmediata y la buena tolerabilidad de los anticuerpos biespecíficos pueden hacer de esta forma de tratamiento anticanceroso una opción adecuada para los pacientes mayores con cáncer.

Módulo III: Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos aplicada al tratamiento de neoplasias hematológicas malignas

- A. Selección de dianas en inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos
 - B. Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos utilizada actualmente para tratar neoplasias hematológicas malignas
 - i. Leucemia linfoblástica precursora aguda de células B
 - ii. Linfomas de linfocitos B
 - a. Tratamiento de inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos en pacientes de edad avanzada
 - iii. Mieloma múltiple
 - C. Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos en pediatría
- Bibliografía

Módulo III: Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos aplicada al tratamiento de neoplasias hematológicas malignas

Selección de objetivos en inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos

La eficacia de los anticuerpos biespecíficos (BsAbs) guarda una estrecha relación con la diana para la que se desarrollaron. Los CD19 y CD20 son antígenos de superficie celular relativamente estables que se encuentran en los linfocitos B y, por lo tanto, estas dianas se han utilizado para la mayoría de los anticuerpos biespecíficos actualmente aprobados y en desarrollo para los linfomas/leucemias de linfocitos B. El BCMA (antígeno de maduración de linfocitos B) es una proteína que se encuentra en la mayoría de las células del mieloma múltiple, pero que no suele encontrarse en las células sanas, salvo en las plasmáticas. Del mismo modo, el GPRC5D (receptor acoplado a la proteína G, clase C, Grupo 5, miembro D) se expresa en las células plasmáticas. Los anticuerpos biespecíficos dirigidos a estos antígenos se utilizan actualmente para tratar el mieloma múltiple recidivante/refractario (Tabla 1).

Tabla 1. Anticuerpos biespecíficos activadores de células T (BiTE) actualmente aprobados para el tratamiento de neoplasias hematológicas malignas

Anticuerpo biespecífico	Diana	Indicación
Blinatumomab	CD19 / CD3	LLA de linfocitos B
Epcoritamab	CD20 / CD3	r/r DLBGB
Mosunetuzumab	CD20 / CD3	FL
Glofitamab	CD20 / CD3	r/r DLBGB
Teclistamab	BCMA / CD3	MM r/r
Elranatamab	BCMA / CD3	MM r/r
Talquetamab	GPRC5D / CD3	MM r/r

LLA: leucemia linfoblástica aguda; BCMA: antígeno de maduración de linfocitos B; DLBGB: linfoma difuso de linfocitos B grandes; GPRC5D: receptor acoplado a proteína G, clase C, Grupo 5, miembro D; MM: mieloma múltiple; r/r: recidivante/refractario.

Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos utilizada actualmente para tratar neoplasias hematológicas malignas

Leucemia linfoblástica precursora aguda (LLA) de células B

Blinatumomab se dirige a los linfocitos B malignos y benignos a través del antígeno de superficie celular CD19, al tiempo que activa los linfocitos T del propio paciente a

través del antígeno CD3. La molécula activa los linfocitos T, lo que da lugar a la formación de una sinapsis entre el linfocito T y el linfocito B maligno. En un estudio prospectivo, la combinación de dasatinib, un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI), y blinatumomab fue segura y dio lugar a una supervivencia global (SG) de 4 años del 78 % en la leucemia linfoblástica precursora aguda de células B Ph+ (Chiaretti 2022; Foà 2020). En este estudio, la mitad de los pacientes recibieron un trasplante alogénico de células madre. Los resultados indican que blinatumomab más un TKI podrían evitar la necesidad de trasplante en la mayoría de los pacientes. Del mismo modo, se están obteniendo buenos resultados con un régimen sin quimioterapia para la LLA Ph (+) de diagnóstico reciente cuando se utilizan ponatinib y blinatumomab durante la inducción (Short 2022).

Una revisión publicada recientemente aboga por la combinación de anticuerpos biespecíficos como tratamiento de primera línea de la LLA, ya que este es el entorno con mayor probabilidad de curación. En opinión de los autores, la incorporación de blinatumomab a los regímenes de tratamiento de primera línea podría permitir la reducción de la intensidad y duración de la quimioterapia intensiva y el diseño de regímenes de dosis densas administrados durante periodos de tiempo más cortos (por ejemplo, menos de 1 año) (Short 2023). Blinatumomab está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia Federal del Medicamento (FDA) para el tratamiento de la leucemia linfoblástica precursora aguda r/r de células B Ph (-) en adultos y niños mayores de 1 año. En junio de 2024, blinatumomab fue aprobado por la FDA para su uso en la consolidación de primera línea en pacientes con leucemia linfoblástica precursora aguda de células B Ph (-) CD19-positivas (FDA 2024; Amgen 2024). Cabe destacar que el desarrollo futuro de blinatumomab se ha visto obstaculizado por un procedimiento de administración algo intrincado que implica una infusión continua durante varias semanas, debido a la corta semivida del agente y a las importantes toxicidades neurológicas [ver Módulo 4].

Linfomas de linfocitos B

Las inmunoterapias con anticuerpos biespecíficos, principalmente las dirigidas contra CD20, un marcador conocido de los linfocitos B, y CD3, resultan prometedoras en el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B (LNHB) y probablemente se conviertan en una importante incorporación a los agentes terapéuticos actualmente disponibles para esta neoplasia hematológica (Falchi 2023a). Los anticuerpos biespecíficos que actúan sobre los linfocitos T están en continuo desarrollo para el tratamiento del LNHB, que es el más frecuente. **Blinatumomab** fue el primer anticuerpo biespecífico utilizado en pacientes con LNHB r/r, y mostró buenas tasas de respuesta con beneficio duradero (Goebeler 2016).

Módulo III: Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos aplicada al tratamiento de neoplasias hematológicas malignas

En pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBGB) fuertemente pretratados, blinatumomab mostró una alta eficacia con una tasa de respuesta global del 43 % y aproximadamente un 20 % de respuestas completas (RC), de las cuales solo un pequeño número fueron duraderas (Viardot 2016; Viardot 2020).

Blinatumomab se ha investigado en ensayos clínicos en el linfoma de células del manto. En un estudio de fase 2, un pequeño grupo de pacientes con DLBGB de alto riesgo recibió blinatumomab de consolidación como infusión única continua. Un ciclo de consolidación con blinatumomab proporcionó una RC del 87,5 % en pacientes que habían tenido una respuesta parcial (RP) al tratamiento de primera línea. Los acontecimientos adversos que se produjeron fueron de bajo grado (Katz 2022).

En estudios posteriores de fase 1 y 2, **mosunetuzumab** se evaluó como anticuerpo biespecífico agente único. En pacientes que habían recibido 3 terapias previas, la tasa de respuesta global (TRG) fue del 35 % y la RC del 19 % en pacientes con LNH agresivo, mientras que en aquellos con LNH indolente, la TRG fue del 66 % y la RC del 48 % (Budde 2022). En un análisis de 90 pacientes con linfoma folicular (LF) r/r, la TRG en un seguimiento prolongado de 18,3 meses fue del 80 % y la RC del 60 % (Matasar 2022). Estos datos condujeron a la aprobación de **mosunetuzumab** para pacientes con FL r/r tras ≥ 2 líneas previas de tratamiento por la EMA y la FDA.

En pacientes con linfoma de linfocitos B grandes (DLBGB) r/r tratados con **epcoritamab**, los resultados del ensayo de fase 2 indicaron que el 39% de los pacientes tratados previamente de forma intensiva presentaron una RC en una mediana de seguimiento de 12,6 meses, con tasas de respuesta similares en 52 pacientes tratados previamente con terapia de células T CAR y una mediana de duración de la respuesta de 12 meses. A los 12 meses, el 80 % de las RC se mantenían y el 67 % de los pacientes estaban vivos. Se observó síndrome de liberación de citocinas (SLC) de cualquier grado en el 49,7 % y de grado ≥ 3 en el 2,5 % (Thieblemont 2023). Está en marcha un ensayo de fase 3 de **epcoritamab** frente a la elección del médico en pacientes con DLBGB r/r no elegibles para terapia curativa (Falchi 2023a). También se está investigando el **epcoritamab** en un ensayo de fase 3 que evalúa el **epcoritamab** en combinación con el tratamiento estándar, R-CHOP, en DLBGB de diagnóstico reciente, y en un ensayo que evalúa el **epcoritamab** en combinación con otros agentes citotóxicos en pacientes con LF r/r (Genmab 2023). **Epcoritamab** está aprobado para el tratamiento de DLBGB r/r tras 2 o más líneas de terapia tanto por la EMA como por la FDA y recibió la aprobación condicional en agosto de 2024 por la EMA para el tratamiento de adultos con linfoma folicular r/r tras dos o más líneas de terapia sistémica.

Los datos de seguridad para la aprobación de **glofitamab** proceden de un ensayo de fase 1 / 2 en pacientes con DLBGB r/r tras ≥ 2 líneas de tratamiento previo. Un análisis de 155 pacientes indicó que el SLC fue el acontecimiento adverso más frecuente (63 % de los pacientes) y que se produjeron acontecimientos adversos de grado ≥ 3 de cualquier tipo en el 62 %. Los datos de eficacia mostraron que a los 12 meses, el 39 % tenía una RC con una mediana de tiempo de 42 días hasta la RC. La SLP a 12 meses fue del 37% (Dickinson 2022). Tanto la EMA como la FDA han aprobado el uso de glofitamab en pacientes con DLBGB.

En pacientes con linfoma de células B grandes (LDCBG) r/r tratados con glofitamab, los resultados del ensayo de fase 2 indicaron que el 39% de los pacientes presentaron una RC en una mediana de seguimiento de 12,6 meses, con resultados consistentes en 52 pacientes tratados previamente con terapia de células T CAR. El 78% de las RC continuaban a los 12 meses y el 50% de los pacientes estaban vivos. (Dickinson 2022). En ese estudio, el 63% de los pacientes experimentaron RC, que fue de grado ≥ 3 en el 4%.

Glofitamab se administra durante una duración fija máxima de 8,3 meses. Tanto la EMA como la FDA han aprobado el uso de glofitamab en pacientes con LDCBD r/r tras 2 o más líneas de tratamiento sistémico.

Un ensayo de fase 3 de glofitamab en combinación con quimioterapia GemOx frente a R-GemOx en pacientes con LDCBD r/r no especificado tratado con al menos una línea de tratamiento sistémico, mostró una mejora significativa de la SG y la RC, 25,5 meses frente a 12,9 meses y 58,5% frente a 25,3%, respectivamente, con un perfil de seguridad coherente con los riesgos conocidos de los fármacos individuales del estudio (Abramson 2024).

Glofitamab también está siendo investigado en un ensayo de fase 3 que evalúa glofitamab en combinación con otros agentes citotóxicos, P-R-CHP, en DLBCL recién diagnosticado (Ensayo clínico NCT06047080).

Glofitamab también se ha evaluado en un estudio de fase 2 en pacientes con DLBGB no tratado previamente y una elevada carga de enfermedad. En combinación con R-CHOP, la tasa de RC provisional fue del 46,7 % y la RC al final del tratamiento fue del 80 % y la TRG del 93,3 %. Los acontecimientos adversos relacionados con los anticuerpos biespecíficos fueron neutropenia (grado 3-4, 45,8 %) y SLC (grado 1-2, 20,8 %; grado 3-4, 0) (Falchi 2023b). En pacientes con DLBGB r/r que presentaron progresión de la enfermedad tras el tratamiento con terapia de linfocitos T CAR y para los que no existe un procedimiento terapéutico estándar establecido, la monoterapia con glofitamab proporcionó una TRG del 67 % y 4 pacientes alcanzaron una RC tras 12 ciclos de tratamiento. Dado que se encontraron linfocitos T CAR circulantes en la sangre periférica de varios pacientes, los autores sugieren que

Módulo III: Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos aplicada al tratamiento de neoplasias hematológicas malignas

glofitamab puede potenciar la actividad residual de los linfocitos T CAR (Rentsch 2022).

Tratamiento con anticuerpos biespecíficos en pacientes de edad avanzada

Para los pacientes de edad avanzada, los anticuerpos biespecíficos pueden representar una opción de tratamiento mejor tolerada en comparación con la quimioterapia estándar o con la terapia de linfocitos T CAR debido a su disponibilidad inmediata. En un pequeño ensayo de 54 pacientes de edad avanzada/no aptos con DLBCL de alto riesgo o linfoma de linfocitos B de alto grado (LLBAG) en su mayoría, **mosunetuzumab** proporcionó una TGR del 56 % y una RC del 43 %. Los acontecimientos adversos frecuentes (> 10 %) y emergentes del tratamiento fueron erupción cutánea (31 %), SLC (26 %) y fatiga (26 %). Además, aproximadamente el 65 % de los que alcanzaron una RC permanecieron en ella más allá de los 12 meses, con una mediana de duración de la respuesta de 35 meses. **Mosunetuzumab** se está investigando actualmente en combinación con otras terapias de primera línea y en el contexto consolidativo en esta población (Olszewski 2022). Sin embargo, el uso comunitario de anticuerpos biespecíficos en pacientes de edad avanzada puede ser limitado debido a las incidencias notificadas de episodios de SLC de grado 2, que pueden requerir hospitalización en un 15 % en el caso de **epcoritamab** en pacientes con LLBD, en un 17 % en el caso de **mosunetuzumab** en pacientes con FL, en un 12 % en el caso de **glofitamab**, y en un 19 % en el caso de **odronextamab**¹ en pacientes con DLBCL (Thieblemont 2022; Dickinson 2022; Abramson 2021; Bannerji 2022). Resulta alentador que, en estos estudios, el SLC se produjera a menudo en el ciclo 1 durante la dosificación escalonada poco después de la infusión y se observó que tenía una corta duración, de 1 a 3 días, y rara vez requería ingresos en la unidad de cuidados intensivos. Una solución podría ser tratar a los pacientes de edad avanzada en centros de terapia celular designados para los primeros 1 ó 2 ciclos de tratamiento (Gurumurthi 2023).

Los argumentos a favor del uso de los anticuerpos biespecíficos como alternativa a la terapia con linfocitos T CAR en el linfoma r/r son convincentes, dada la toxicidad menos frecuente y la capacidad de fabricación a escala como producto comercial, lo que proporciona un acceso rápido (Gurumurthi 2023).

¹ Desde junio de 2024, odronextamab se encuentra bajo revisión regulatoria para su aprobación por la EMA y la FDA para su uso en el tratamiento de FL r/r y de DLBCL r/r. /

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica maligna más frecuente en adultos en el mundo occidental. Aunque los nuevos tratamientos han mejorado la supervivencia y proporcionado una mejor calidad de vida, los pacientes con citogenética adversa o enfermedad de alto riesgo tienen resultados menos favorables. El desarrollo de los anticuerpos biespecíficos representa un cambio radical en el MM, aunque su potencial está limitado por el microambiente tumoral inmunosupresor, que puede limitar la eficacia. Sin embargo, al utilizar el sistema inmunitario del paciente para destruir las células plasmáticas malignas, los anticuerpos biespecíficos ofrecen un tratamiento prometedor para superar la inmunosupresión en pacientes con MM r/r (Lancman 2021).

Teclistamab fue el primer anticuerpo biespecífico en recibir la aprobación de la FDA y la EMA para el tratamiento del MM r/r. Redirige los linfocitos T a través de dos dianas celulares (BCMA y CD3) para activar los linfocitos T y la subsiguiente lisis de las células de mieloma que expresan BCMA (Moreau 2022). La aprobación se basó en los resultados del estudio de fase 1 / 2 MajesTEC-1. Tras una mediana de seguimiento de 14 meses, la TRG fue del 63 % y el 39 % de los pacientes alcanzó una RC o mejor. La mediana de la duración de la respuesta fue de 18 meses (Usmani 2021). Por lo tanto, el estudio MajesTEC-1 indicó que el tratamiento con teclistamab producía respuestas profundas y duraderas (Moreau 2022). Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron el SLC (72 % de los participantes en el estudio), las infecciones (76 %, de las cuales el 45 % fueron acontecimientos de grado 3 a 4) y los acontecimientos neurológicos (14,5 %): casi todos los acontecimientos fueron de grado 1 o 2 y se produjeron sobre todo durante el escalonamiento y la dosificación del ciclo 1 (95 % de los casos) (Moreau 2022). El teclistamab se está evaluando actualmente en varios estudios de monoterapia y se están realizando estudios de combinación en diversas líneas terapéuticas. Teclistamab está aprobado para el tratamiento del MM r/r en pacientes que han recibido al menos cuatro líneas de tratamiento previas (Janssen Biotech 2024).

Elranatamab es un anticuerpo biespecífico dirigido a BCMA que se une a BCMA en células plasmáticas, blastos plasmáticos y células de MM, y a CD3 en linfocitos T, provocando la citólisis de las células que expresan BCMA. Recibió la aprobación de la FDA y la EMA en 2023 tras la publicación del estudio MagnetisMM-3, que mostró una TRG del 61 %, con una mediana de duración de la respuesta no alcanzada y una mediana de supervivencia libre de progresión de 17,2 meses en pacientes con MM r/r. Los acontecimientos adversos notificados en el estudio fueron toxicidad hematológica (>80 %), SLC (58 %) e infección (67 %) (Lesokhin 2023).

Módulo III: Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos aplicada al tratamiento de neoplasias hematológicas malignas

Talquetamab es un anticuerpo biespecífico GPRC5D / CD3 subcutáneo aprobado por la EMA y la FDA en 2023 para el tratamiento del MM *r/r* en pacientes que han recibido al menos cuatro líneas previas de terapia (Janssen Biotech 2024). La aprobación acelerada se basó en los resultados del estudio de fase 1 / 2 MonumentAL-1, que mostró una TRG del 74 % y del 73 % con una dosis de 0,4 mg/kg y 0,8 mg/kg, respectivamente. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7,5 meses con la dosis de 0,4 mg/kg y de 11,9 meses con la dosis superior de 0,8 mg/kg. Se observaron acontecimientos adversos graves en el 47 % de los casos y pocos pacientes interrumpieron el tratamiento debido a ellos. La toxicidad hematológica fue frecuente, al igual que otros acontecimientos no hematológicos como el SLC (76 %), disgeusia (47 %), infección (61 %), trastornos ungueales (50 %), dolor musculoesquelético (43 %) y trastornos cutáneos (41 %) (Chiari 2022).

Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos en pediatría

Blinatumomab es actualmente el único BiTE aprobado para su uso en pediatría. Los ensayos clínicos han demostrado que blinatumomab podría tratar eficazmente la leucemia linfoblástica precursora aguda de células B *r/r* con una mejor supervivencia global y RC que la quimioterapia de rescate (Kantarjian 2017). En un ensayo de fase 1 / 2 con 70 niños con leucemia linfoblástica precursora aguda de células B *r/r*, el 39 % de los participantes alcanzó la RC en los 2 primeros ciclos, de los cuales el 52 % tenían enfermedad mínima residual negativa (Stackelberg 2016). En un ensayo de fase 3 en niños con primeras recaídas de leucemia linfoblástica precursora aguda de células B, los pacientes tratados con blinatumomab tuvieron una supervivencia libre de enfermedad a los 2 años significativamente mejor en comparación con los pacientes a los que se les asignó quimioterapia aleatoriamente. Más recientemente, un estudio internacional descubrió que el 59 % de los niños con enfermedad múltiple *r/r* alcanzó una RC en dos ciclos de blinatumomab y con el 65 % se procedió a un trasplante alogénico con una tendencia hacia la mejora de la SG en esta cohorte durante el periodo de seguimiento de 18 meses (Locatelli 2020). Al sustituir un ciclo de blinatumomab por un tercer ciclo de quimioterapia de consolidación en niños con leucemia linfoblástica precursora aguda de células B de alto riesgo y primera recaída, la supervivencia sin complicaciones mejoró

significativamente en un estudio europeo (Locatelli 2021). Utilizado en terapia de mantenimiento, el blinatumomab resulta prometedor para reducir la quimioterapia y acortar el tiempo de tratamiento. El tratamiento combinado con inhibidores de la tirosina quinasa o inhibidores del punto de control inmunitario se está evaluando actualmente en ensayos clínicos (Zhao 2019).

Aunque blinatumomab presenta un perfil de toxicidad global favorable, sigue presentando efectos adversos distintos y potencialmente significativos. Al igual que en los adultos, en los niños se producen SLC y neurotoxicidades que requieren una observación estricta durante la infusión. La corta semivida de blinatumomab requiere tiempos de infusión prolongados, lo que puede suponer un reto para los pacientes pediátricos (Wei 2022). Los medios alternativos de administración más cómodos y fáciles para el paciente, como las infusiones intravenosas subcutáneas o de semivida prolongada, podrían considerarse una necesidad no cubierta para los niños que reciben blinatumomab (Lyons 2024).

Módulo III: Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos aplicada al tratamiento de neoplasias hematológicas malignas

Referencias

- Abramson J, Ku M, Hertzberg M, et al. Flofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (Flofit-Gemox) for relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of a global randomized phase III trial (STARGLO). *HemaSphere* 2024; 8:e104
- Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Two-year follow-up of transcend NHL 001, a multicenter phase 1 study of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in relapsed or refractory (R/R) large B-cell lymphomas (LBCL) *Blood*. 2021;138(suppl 1) 2840-2840
- Amgen (blinatumomab). Disponible en: <https://www.blinctohcp.com/mechanism-of-action>. Consultado en junio de 2024
- Bannerji R, Arnason JE, Advani RH, et al. Odronextamab, 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
- Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(8): 1055-1065.
- Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-cell redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387:2232-44
- Chiaretti S, Bassan R, Vitale A, et al. Forty months update of the GIMEMA LAL2116 (D-ALBA) protocol and ancillary LAL2217 study for newly diagnosed adult Ph+ ALL. *HemaSphere* 2022; 6: P353 (abstr).
- Cho SF, Yeh TJ, Anderson KC, Tai YT. Bispecific antibodies in multiple myeloma treatment: a journey in progress. *Front Oncol*. 2022; 12:1032775
- Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220–2231
- FDA approves blinatumomab as consolidation for CD19-positive Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-blinatumomab-consolidation-cd19-positive-philadelphia-chromosome-negative-b-cell>. Consultado en septiembre de 2024
- Falchi L, Vardhana SA, Salles GA. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood* 2023a; 141(5):467-480
- Falchi L, Jardin F, Haioun C, et al. Glofitamab (Glofit) plus R-CHOP has a favorable safety profile and induces high response rates in patents with previously untreated (1L) large B-cell lymphoma (LBCL) defined as high risk by circulating tumor DNA (ctDNA) dynamics: preliminary safety and efficacy results. *Blood* 2023b; 142:(Suppl 1):858
- Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib–blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med* 2020; 383: 1613–23
- Genentech (mosunetuzumag). Disponible en: <https://www.genentech-medinfo.com/our-products/oncology/lunsumio.html>. Consultado en junio de 2024
- Genentech (glofitamab). www.gene.com/download/pdf/columnvi_prescribing.pdf
- Genmab (epcoritamab). Available at <https://ir.genmab.com/news-releases/news-release-details/genmab-announces-european-commission-approval-tepkinlyr>. Accessed June 2024
- Goebeler ME, Knop S, Viardot A, et al. Bispecific T-cell engager (BiTE) antibody construct linatumomab 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
- Gurumurthi A, Westin J, Subklewe M. The race is on: bispecific vs CAR T-cells in B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2023; 19:5713-5716
- Janssen Biotech (talquetamab). Disponible en <https://www.talveyhcp.com/about-talvey/>. Consultado en junio de 2024
- Janssen (teclistamab). Disponible en: <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/TECVAYLI-pi.pdf>. Consultado en junio de 2024
- Katz DA, Morris JD, Chu MP, et al. Open-label, phase 2 study of blinatumomab after frontline R-chemotherapy in adults with newly diagnosed, high-risk DLBCL. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(9):20632073
- Lanctman G, Sastow DI, Cho HJ, et al. Bispecific antibodies in multiple myeloma: present and future. *Blood Cancer Discov* 2021; 2(5):423-433
- Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med* 2023; 29:2259-67
- Locatelli F, Zugmaier G, Mergem N, et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapse/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study. *Blood Cancer J* 2020; 10(7):77

Módulo III: Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos aplicada al tratamiento de neoplasias hematológicas malignas

- Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al., Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325(9):843-854
- Lyons K, Gore L. Bispecific T-cell engagers in childhood B-acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2024. doi.org/10.3324/haematol.2023.283818
- Matasar M, Bartlett NL, Sehn LH, et al. P1126: mosunetuzumab is efficacious and well tolerated in patients aged <65 and ≥65 years with relapsed/refractory follicular lymphoma and ≥2 prior therapies: subgroup analysis of a pivotal phase II study. *HemaSphere* 2022; 6(Suppl):1016-1017
- Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387(6):495-505
- Olszewski AJ, Avigdor A, Babu S, et al. Mosunetuzumab monotherapy continues to demonstrate promising efficacy and durable complete responses in elderly/unfit patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma *Blood* 2022; 140(suppl 1):1778-1780
- Pfizer (elranatamab). <https://www.pfizermedicalinformation.com/patient/elrexfio/medication-guide>
- Rentsch V, Seipel K, Banz Y, et al. Glofitamab treatment in relapsed or refractory DLBCL after CAR T-cell therapy. *Cancers* 2022; 14:2516. doi.org/10.3390/cancers1410251
- Short NJ, Kantarjian H. Using immunotherapy and novel trial designs to optimize front-line therapy in adult acute lymphoblastic leukaemia: breaking with the traditions of the past. *Lancet Haematol* 2023; 10:e382-88
- Short N, Kantarjian H, Jain N, et al. Ponatinib and blinatumomab for patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: a subgroup analysis from a phase II study. *Blood* 2022; 140: 513–15
- Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2016; 34:36):4381-4389
- Surowka M, Klein C. A pivotal decade for bispecific antibodies? *MABS* 2024; 16(1):2321635
- Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres, et al. Epcoritamab, a novel, subcutaneous CD3 x CD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: dose expansion in a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(12):2238-2247
- Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. ABCL-422 subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (EPCORE NHL-1): pivotal results from a phase 2 study. *Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia*. 2022;22:S379
- Tian Z, Liu M, Zhang Y, Wang X. Bispecific T cell engagers: an emerging therapy for management of hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2021 May 3;14(1):75. doi: 10.1186/s13045-021-01084-4
- Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 2021; 398:665-74
- Viardot A, Hess G, Bargou RC, et al. Durability of complete response after blinatumomab therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(11):2767-2770
- Viardot A, Goebeler ME, Hess G, et al. 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-651380>
- Zhao J, Song Y, Liu D. Recent advances on blinatumomab for acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol Oncol* 2019; 8:28

Módulo IV: Administración y efectos secundarios de la inmunoterapia con de linfocitos T biespecíficos

Resumen:

- Antes de iniciar la inmunoterapia con linfocitos T biespecíficos (BsAb), los pacientes deben someterse a pruebas de detección de infecciones activas, función adecuada de los órganos (p. ej. cardíaca) y de la médula ósea, y comorbilidades.
- Debido al importante perfil de toxicidad asociado a la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos, es muy aconsejable proporcionar a los pacientes y a sus cuidadores información adecuada y suficiente sobre los efectos secundarios, cómo reconocerlos y cuándo solicitar ayuda a un profesional sanitario.
- La dosificación escalonada es bastante exclusiva de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos; la razón de ser de la dosificación escalonada es que estas moléculas son activadoras de linfocitos T, lo que significa que los linfocitos T son activados y posteriormente activan otras células inmunitarias. En respuesta, los linfocitos B liberan citocinas que a veces provocan efectos adversos graves.
- El síndrome de liberación de citocinas (SLC) se produce con mayor frecuencia con la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos durante la dosificación escalonada y puede ser grave si no se trata de forma precoz y adecuada.
- La neurotoxicidad asociada a los activadores de linfocitos T es infrecuente y puede desarrollarse simultáneamente o poco después del SLC, o sola, y se caracteriza por cefalea, confusión y convulsiones.

Módulo IV: Administración y efectos secundarios de la inmunoterapia con de linfocitos T biespecíficos

- A. Introducción
 - B. Preparación de los pacientes
 - i. Selección de pacientes
 - ii. Educación de pacientes y cuidadores
 - C. Técnicas para fomentar y apoyar la toma de decisiones compartida
 - D. Procedimientos de administración
 - i. Premedicación
 - E. Acontecimientos adversos
 - i. Síndrome de liberación de citocinas (SLC)
 - a. Profilaxis
 - b. Clasificación
 - c. Tratamiento
 - d. Modificación de la dosis y retratamiento
 - ii. Neurotoxicidad
 - a. Manifestaciones clínicas
 - b. Clasificación del síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS)
 - c. Tratamiento
 - iii. Infecciones
 - a. Profilaxis
 - b. Abordaje
 - F. Evaluación y tratamiento de otros efectos secundarios comunes de la inmunoterapia biespecífica con linfocitos T
 - G. Influencia de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos en la calidad de vida relacionada con la salud
- Bibliografía

Módulo IV: Administración y efectos secundarios de la inmunoterapia con de linfocitos T biespecíficos

Introducción

Los anticuerpos biespecíficos actualmente en uso como monoterapia para pacientes con neoplasias hematológicas malignas fuertemente pretratadas han demostrado tasas de respuesta notables. Actualmente, todas estas moléculas (blinatumomab, teclistamab, elranatamab, talquetamab, mosunetuzumab, glofitamab y epcoritamab) se clasifican como activadores de linfocitos T o BiTE. La administración de estas moléculas se realiza de forma escalonada para reducir el riesgo y la gravedad del síndrome de liberación de citocinas (SLC), el acontecimiento adverso más común - y peligroso - asociado a los BiTE debido a su activación de los linfocitos T. Y lo que es más positivo, los perfiles de toxicidad de los BiTE parecen estar asociados a una menor incidencia y gravedad de toxicidades clave como el SLC y la neurotoxicidad que la terapia con linfocitos T CAR, lo que significa que podrían administrarse a una población de pacientes más amplia en una gama más amplia de entornos de tratamiento (Crombie 2024). El desarrollo de anticuerpos biespecíficos con dianas diferentes de las ya identificadas (p. ej., CD3, CD19, CD20, BCMA y GPRC5D) puede cambiar el tipo y el alcance de los efectos secundarios experimentados por los pacientes.

Este módulo abordará no sólo la administración segura de BiTE, sino también la profilaxis, el reconocimiento precoz y el tratamiento de las toxicidades comunes de activación inmune relacionadas con BiTE y sus implicaciones para los profesionales sanitarios, así como para los pacientes y cuidadores.

Preparación de los pacientes

Selección de los pacientes

Antes de iniciar la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos, es aconsejable realizar una evaluación física completa y pruebas de laboratorio de referencia rutinarias. Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de infecciones activas, función adecuada de los órganos (p. ej., cardíaca) y de la médula ósea, y comorbilidades (Ludwig 2023). Puede ser necesario aplazar el tratamiento si hay una infección

activa o realizar un examen cardíaco más exhaustivo y posiblemente cambiar el contexto del tratamiento para acomodar las intervenciones de emergencia si se identifican comorbilidades cardíacas. La detección del riesgo nutricional puede facilitar la aplicación de medidas multidisciplinarias adecuadas antes de que los problemas nutricionales se agraven, con la posibilidad de retrasar o incluso evitar el tratamiento.

Pacientes de edad avanzada

Dado que no existe un paciente de edad avanzada típico con cáncer, la edad cronológica y la edad biológica (o funcional) pueden diferir mucho en cada paciente, lo que añade un nivel de complejidad a la toma de decisiones sobre el tratamiento. La edad cronológica puede verse influida por el proceso de envejecimiento, la reserva fisiológica y las comorbilidades, así como por el entorno social y el comportamiento sanitario.

Debido a la interacción de varias afecciones en el paciente de edad avanzada (p. ej., comorbilidades, polifarmacia, deterioro cognitivo, estado de ánimo depresivo y riesgo de caídas, por nombrar algunas), todos los pacientes de edad avanzada deben ser evaluados mediante cribado o valoración geriátrica para identificar déficits en su estado de salud y funcional, incluido su estado nutricional, antes de iniciar el tratamiento con anticuerpos biespecíficos. Los

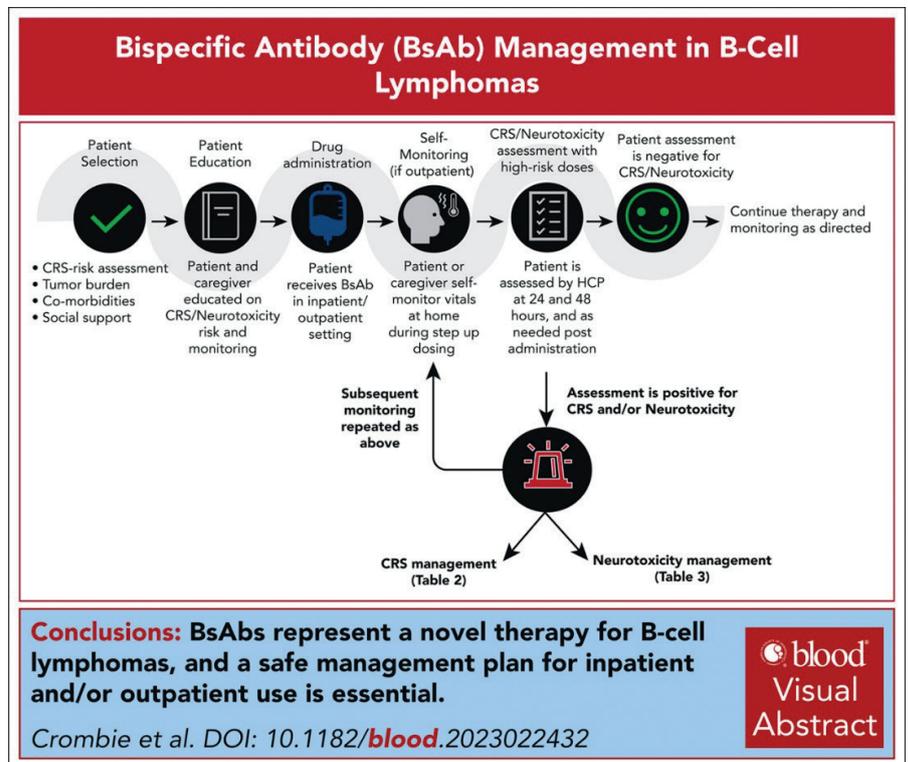


Figura 1. Ejemplo de diagrama de flujo del tratamiento de pacientes que van a recibir inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos. Fuente: Crombie 2024

Módulo IV: Administración y efectos secundarios de la inmunoterapia con de linfocitos T biespecíficos

Tabla 1. Temas educativos que se deben tratar con el paciente/cuidador

Tema	Contenido educativo
Información sobre el tratamiento con anticuerpos biespecíficos	Dosis, horario, vía de administración, duración del tratamiento, medicación previa, objetivo del tratamiento
Toxicidades del tratamiento (general)	Qué son, cuándo se producen, signos y síntomas, medidas de autocontrol y frecuencia. Posibilidad de hospitalización para tratar las toxicidades del tratamiento.
Síntomas del SLC a vigilar	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Pulso: >110 lpm o >20 lpm con respecto al valor basal (en reposo); ritmo cardíaco irregular TA: aumento de la tA sistólica de $>10\text{mmHg}$ o $<90\text{mmHg}$
Síntomas de neurotoxicidad a vigilar	Confusión; dificultad para hablar o concentrarse, dificultad para mantenerse despierto; acciones anormales; dolor de cabeza, sensación de ansiedad; convulsiones.
Mayor riesgo de infección	Controlar la temperatura: en el domicilio, 3 veces al día durante las primeras 48 horas después de cada dosis escalonada administrada en la clínica ambulatoria.
Consideraciones generales	Instrucciones para notificar al PS cualquier cambio en el estado general (p. ej., dolor de cabeza, mareos, dolores corporales, náuseas/vómitos). Precaución de no conducir o utilizar máquinas pesadas durante aproximadamente 48 horas después de dosis escalonadas o en presencia de cambios neurológicos.
Contactos de emergencia	Cuándo ponerse en contacto con profesionales sanitarios, a quién dirigirse, cuándo solicitar asistencia en un servicio de urgencias designado y qué información facilitar cuando se esté allí. El PS proporcionará información de contacto en caso de emergencia

TA: Tensión Arterial; BsAB: inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos; SLC: Síndrome de Liberación de Citocinas; PS: Profesional Sanitario.
Fuentes: Rivera 2020

déficits nutricionales en esta población se han asociado a un mayor riesgo de mortalidad (Aaldriks 2013; Zhang 2021; Zhang 2019) y a un importante factor de riesgo de malas respuestas al tratamiento (Murry 1998).

Educación del paciente/cuidador

Otro paso importante antes de la administración real de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos es informar al paciente/cuidador (Figura 1). Debido al importante perfil de toxicidad asociado a la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos, es muy aconsejable proporcionar a los pacientes y a sus cuidadores información adecuada y suficiente para que puedan dar su consentimiento informado. Un profesional sanitario con conocimientos sobre la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos debe facilitar información sobre los riesgos y beneficios de este tratamiento en un lenguaje fácilmente comprensible para los pacientes/cuidadores y estar disponible para hacer un seguimiento con los pacientes en caso de que surjan más preguntas.

La educación del paciente, que incluye información verbal y escrita sobre los efectos secundarios, la automonitorización, el manejo de los eventos y la información sobre a quién contactar en caso de emergencia, es esencial para el reconocimiento, la

notificación y el manejo rápidos de los síntomas (Tabla 1) (Crombie 2024; Taylor 2019). El seguimiento para evaluar la comprensión de los materiales educativos por parte del paciente y para valorar cualquier cambio en el entorno doméstico debe realizarse a intervalos regulares.

Debe enseñarse a los pacientes y cuidadores a reconocer los cambios sustanciales en las constantes vitales y los síntomas clínicos de hipoxia o hipotensión. Es útil que los pacientes/cuidadores reciban los datos de referencia de las constantes vitales para utilizarlos como comparación en caso necesario.

Se sugiere que los pacientes lleven una tarjeta en la cartera, en la que se indique que han recibido tratamiento con anticuerpos biespecíficos, los posibles efectos secundarios y la información de contacto pertinente del centro de tratamiento (Crombie 2024).

Técnicas para fomentar y apoyar la toma de decisiones compartida

La toma de decisiones compartida es un aspecto importante de la asistencia sanitaria centrada en el paciente. La toma de decisiones compartida puede ser especialmente importante para los pacientes con neoplasias hematológicas

Módulo IV: Administración y efectos secundarios de la inmunoterapia con de linfocitos T biespecíficos

malignas recidivantes o refractarias, ya que a menudo no existe un tratamiento estándar uniforme, lo que complica la selección del tratamiento. Además, con la recaída, los desafíos experimentados durante el diagnóstico inicial a menudo resurgen y pueden exacerbarse (Hulin 2017). En este contexto, puede haber más oportunidades para que los profesionales sanitarios y los pacientes adapten las decisiones de tratamiento en función de factores clínicos y de las preferencias, valores y objetivos del paciente (Kane 2014). Las características de la toma de decisiones compartida incluyen a) educar al paciente sobre las opciones de tratamiento e invitarle a participar en la toma de decisiones, b) evaluar las preferencias de la función de decisión del paciente, c) discutir cada opción de tratamiento y d) apoyar la exploración de las opciones de tratamiento por parte del paciente antes de tomar una decisión terapéutica (Elwyn 2012; Legare 2013).

Según la bibliografía, existen tres barreras críticas pero modificables en la comunicación y la toma de decisiones sobre el tratamiento en el entorno de las neoplasias hematológicas malignas.

- 1) Los médicos suelen subestimar las necesidades de información de los pacientes con neoplasias hematológicas malignas, así como los tipos de información deseados.
- 2) Las percepciones de los médicos sobre los valores y objetivos del tratamiento a menudo no coinciden con las del paciente.
- 3) Los médicos y los pacientes informan de percepciones contradictorias de los roles en la toma de decisiones

de tratamiento, los pacientes a menudo prefieren un papel compartido o activo, que es una opinión que no suele compartir el médico (Covvey 2019).

Desgraciadamente, son relativamente pocos los estudios clínicos que han investigado las preferencias de tratamiento y cómo estas preferencias están determinadas por las experiencias a largo plazo de supervivencia al cáncer. Un pequeño estudio cualitativo investigó e identificó, a través de entrevistas a pacientes, cuatro características del tratamiento identificadas por los pacientes como de alta prioridad y cuatro como de baja prioridad (**Cuadro 1**).

Otro estudio llevó a cabo una revisión para identificar las barreras a la toma de decisiones terapéuticas que aparecen en la literatura sobre neoplasias hematológicas malignas. Estas fueron: percepciones erróneas del médico de los valores y objetivos de tratamiento del paciente; percepciones discordantes de la preferencia de rol del paciente durante la toma de decisiones de tratamiento; estilo de lenguaje del médico (LeBlanc 2019). Resulta interesante que, según los resultados de una revisión sistemática Cochrane sobre el uso de ayudas para la toma de decisiones (p. ej., folletos, vídeos o herramientas educativas en Internet sobre tratamientos, opciones terapéuticas, etc.) para apoyar la toma de decisiones de los pacientes (no dirigida específicamente a una población de pacientes con cáncer), el uso de ayudas para la toma de decisiones hace que los pacientes se sientan más informados y tengan más claro qué es lo que más les importa. Además, cuando se les proporciona este tipo de ayudas, probablemente tengan expectativas más precisas sobre los beneficios y los perjuicios, y probablemente participen más en la toma de decisiones. El uso de ayudas para la toma de decisiones puede ayudar a los pacientes

Cuadro 1. Lista de características de tratamiento de alta o baja prioridad identificadas por los pacientes con mieloma maligno recidivante/refractario.	
Prioridad alta	
Esperanza de vida	La medida en que un tratamiento prolonga (o no) la vida
Efectos secundarios físicos	No aumenta los efectos secundarios comunes como la fatiga
Efectos secundarios cognitivos	No contribuye a los problemas de memoria o concentración
Impacto financiero	Cómo se cubren los costes del tratamiento (p. ej., por el gobierno, seguro)
Prioridad baja	
Modo de administración	Cómo se administra el tratamiento (p. ej. por vía oral en casa o por vía intravenosa en el hospital/clínica).
Intervalos de tratamiento	Permite «descansos» o «pausas» durante los periodos de tratamiento
Efectos secundarios psicológicos/emocionales	Los efectos secundarios del tratamiento son predecibles para que se puedan hacer planes
Efectos secundarios sobre el sueño y el estado de ánimo	No aumenta los trastornos del sueño ni los cambios de humor
Fuente: Parsons 2019	

Módulo IV: Administración y efectos secundarios de la inmunoterapia con de linfocitos T biespecíficos

Tabla 2. Roles del personal de enfermería a en la toma de decisiones compartida

Rol	Actividades
Miembro del equipo asistencial	Resolver conflictos en el seno del equipo multidisciplinar y apoyar el proceso de toma de decisiones compartidas, manteniendo la objetividad sobre la mejor opción. El contacto estrecho con los pacientes permite la participación directa en la toma de decisiones compartida.
Asesor de decisiones	El contacto frecuente con el paciente permite al personal de enfermería proporcionar apoyo no directivo. Evaluación de las necesidades de decisión del paciente para adaptar las actividades de apoyo a la decisión en función de las necesidades, supervisar y facilitar el progreso en la aplicación de las decisiones; apoyar a los pacientes en la clarificación de los valores y los objetivos deseados de los resultados.
Defensor del paciente	El personal de enfermería utiliza sus conocimientos y experiencia en oncología para ayudar a los pacientes a integrar información compleja sobre los cuidados oncológicos con sus preferencias personales, incluidas las relacionadas con la calidad de vida; el personal de enfermería defiende las preferencias del paciente como miembro del equipo multidisciplinar.
Enlace permanente	El personal de enfermería actúa como intermediarias para presentar la perspectiva del paciente a otros miembros del equipo; en este papel, tienden un puente entre los profesionales sanitarios y los pacientes/familias. El personal de enfermería realiza una evaluación continua de los posibles conflictos en la toma de decisiones o sentimientos de arrepentimiento en la toma de decisiones.

Adaptado de: Olling 2021

a tomar decisiones coherentes con sus valores y es más probable que los pacientes participen en conversaciones con su médico sobre los planes de tratamiento (Legare 2017).

Además de las ayudas para la toma de decisiones descritas anteriormente para apoyar la toma de decisiones compartida, algunos autores abogan por el uso de herramientas de comunicación para evaluar los objetivos del tratamiento del paciente y sus valores con respecto a los resultados (p. ej., eficacia, seguridad, calidad de vida), recopilar información sobre el nivel preferido de participación del paciente en el proceso de toma de decisiones y la evaluación de las lagunas de información para garantizar la comprensión del paciente (Bylund 2023). Aunque solo se ha evaluado previamente en el entorno de pacientes con tumores sólidos, una herramienta para apoyar la toma de decisiones compartida es el Cuestionario de Toma de Decisiones Compartidas de 9 ítems (SDM-Q-9) (Wu 2019). Involucrar a los cuidadores con oportunidades para el intercambio de información fuera del encuentro médico (Hubbard 2010) y la participación de una gama más amplia de miembros del equipo multidisciplinario, así como la atención a la diversidad cultural pueden ayudar a apoyar la toma de decisiones compartida (Kane 2014).

El personal de enfermería que trabajan en oncología desempeña un papel crucial a la hora de ayudar a los pacientes a orientarse y comprender las decisiones clave a las que pueden enfrentarse. Su amplia base de conocimientos y experiencia en relación con el aspecto médico de las decisiones difíciles sobre el manejo de los síntomas y el tratamiento de la enfermedad que pueden afectar a la esperanza y la calidad de vida, y su estrecha relación con

los pacientes y las familias, proporciona información sobre las preferencias y los valores de los pacientes y permite al personal de enfermería desempeñar un papel crucial en la toma de decisiones compartida, aunque no reconozcan su papel influyente (Tabla 2) (Olling 2021).

Esquemas de dosificación y administración de inmunoterapias biespecíficas con linfocitos T.

La dosificación escalonada es bastante exclusiva de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos. La razón para utilizar la dosificación escalonada es que estos agentes son activadores de linfocitos T, lo que significa que los linfocitos T se activan para que acaben con la diana. Como reacción al «ataque», los linfocitos B liberan citocinas. Si se produce una sobreactivación de las células inmunitarias, el resultado puede ser el SLC o el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS). Empezar con dosis bajas puede ayudar a «preparar» el sistema inmunitario o a eliminar la enfermedad y disminuir el riesgo de SLC (Lim 2024). El programa de tratamiento de blinatumomab utiliza una dosis única escalonada (aproximadamente 1/3 de la dosis completa), mientras que los demás anticuerpos biespecíficos utilizan una dosis escalonada doble o triple (dosis semanal o quincenal) (Tabla 3). La primera dosis escalonada oscila generalmente entre 1/300 y 1/3 de la dosis total y la segunda dosis escalonada entre 1/60 y 1/2 de la dosis total. El programa de dosis escalonadas suele tener en cuenta la resolución de cualquier acontecimiento adverso que se haya producido antes de administrar una segunda dosis (Lim 2024).

Módulo IV: Administración y efectos secundarios de la inmunoterapia con de linfocitos T biespecíficos

El efecto de la dosis de «preparación» puede perderse si se interrumpe o retrasa la administración del fármaco debido a la presencia de una infección o de acontecimientos adversos que deban resolverse antes de continuar el tratamiento. La reanudación de la dosis tras la interrupción o el retraso debe evaluarse de forma individual y en función de algunos datos farmacocinéticos (Elmeliegy 2024). Si se produce una interrupción del tratamiento superior a aproximadamente 6 semanas una vez alcanzada la dosis completa, puede ser necesario repetir las dosis de preparación y de escalado.

La administración de la mayoría de los anticuerpos biespecíficos mediante inyección subcutánea (SC) ofrece varias ventajas sobre la administración intravenosa (i.v.).

La dosificación subcutánea puede mejorar la comodidad del paciente y el cumplimiento en comparación con la infusión i.v., pero lo más importante es que la absorción más lenta con la dosificación SC podría reducir el riesgo de SLC y otros acontecimientos adversos y aumentar la intensidad de la dosis (Ball 2023).

Por último, además de las diferencias en la vía de administración, la duración de la administración difiere entre los anticuerpos biespecíficos. Por ejemplo, el mosunetuzumab y el glofitamab tienen regímenes de calendario fijo, mientras que el teclistamab y el talquetamab se administran hasta que se detecta progresión de la enfermedad o toxicidad.

Tabla 3. Esquemas de dosificación de las inmunoterapias con anticuerpos biespecíficos activadores de linfocitos T aprobadas para el tratamiento de neoplasias hematológicas malignas

Anticuerpo biespecífico	Ruta	Dosificación escalonada	Semanal/dosificación posterior	Notas
Blinatumomab (Blinicyto®) LLA de linfocitos B con ERM	i.v.		Inducción: Días 1-28, 28mcg/día i.v. continua mediante bomba de infusión Consolidación: Días 1-28, 28mcg/día	Se recomienda hospitalización durante los 9 primeros días del primer ciclo y los 2 primeros días del segundo ciclo. Se recomienda la supervisión de un profesional sanitario o la hospitalización en los inicios y reinicios de ciclos posteriores.
Blinatumomab (Blinicyto®) LLA de linfocitos B, r/r	i.v.	Ciclo de inducción 1: Días 1-7, 9mcg/día Días 8-28, 28mcg/día Ciclo de inducción 2: Días 1-28, 28mcg/día	Ciclos de consolidación 3-5: Días 1-28, 28mcg/día Ciclos de continuación de la terapia 6-9: Días 1-28, 28mcg/día	Hospitalización recomendada durante los 9 primeros días del primer ciclo y los 2 primeros días del segundo ciclo. Para todos los inicios de ciclo y reinicios posteriores (p. ej., tratamiento interrumpido durante 4 horas o más), se recomienda la supervisión por parte del PS o la hospitalización.
Mosunetuzumab (Lunsumio®) Linfoma folicular r/r	i.v.	Ciclo 1 Día 1, 1mg; Día 8, 2mg; Día 15, 60mg Ciclo 2 Día 1, 60 mg	Ciclos 3+ Día 1, 30 mg	
Glofitamab (Columvi®) LDLGB r/r, LDLBG, linfoma folicular	i.v.	Ciclo 1 Día 1, Obinutuzumab 1000mg; Día 8, 2,5mg; Día 15, 10mg Ciclo 2 Día 1, 30 mg	Ciclos 2-12 Día 1, 30 mg	Administrar en un entorno con acceso inmediato a apoyo médico para tratar el SLC. Deben seguirse las instrucciones específicas de dosificación para retomar glofitamab.
Epcoritamab (Epkinyly®) (Tepkinly®) LDLGB r/r, linfoma de linfocitos B de alto grado	s.c.	Ciclo 1 Día 1, 0,16mg; Día 8, 0,8 mg	Ciclo 1 Día 15, 48mg; Día 22, 48 mg Ciclos 2 y 3 Días 1, 8, 15, 22, 48mg Ciclos 4-9 Días 1 y 15, 48mg Ciclo 10+ Día 1, 48mg	Hospitalización durante 24 horas tras la administración del Ciclo 1, Hospitalización con dosis el día 15 de 48 mg (dosis completa)

Módulo IV: Administración y efectos secundarios de la inmunoterapia con de linfocitos T biespecíficos

Tabla 3. Esquemas de dosificación de las inmunoterapias con anticuerpos biespecíficos activadores de linfocitos T aprobadas para el tratamiento de neoplasias hematológicas malignas

Anticuerpo biespecífico	Ruta	Dosificación escalonada	Semanal/dosificación posterior	Notas
Teclistamab (Tecvayli®) MM r/r	s.c.	Día 1, 0,06mg/kg Día 4, 0,3mg/kg	Día 7, 1,5mg/kg Después: semanalmente hasta la progresión de la enfermedad	Se recomienda encarecidamente el ingreso hospitalario durante la dosificación escalonada para el control del SLC
Talquetamab (Talvey) MM r/r Semanal	s.c.	Día 1, 0,01mg/kg Día 4, 0,06mg/kg	Día 7, 0,4mg/kg Después: semanalmente hasta la progresión de la enfermedad	Se recomienda encarecidamente el ingreso hospitalario durante la dosificación escalonada para el control del SLC
Talquetamab (Talvey®) MM r/r Cada dos semanas	s.c.	Día 1, 0,01mg/kg Día 4, 0,06mg/kg Día 7, 0,4mg/kg	Día 10, 0,8mg/kg cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad	Se recomienda encarecidamente el ingreso hospitalario durante la dosificación escalonada para el control del SLC
Elranatamab (Elrexfio®) MM r/r	s.c.	Día 1, 12mg Día 4, 32mg	Día 8: 76mg hasta la semana 24 Semana 25: 76mg cada dos semanas	Hospitalización durante las 48 horas siguientes a la administración de la primera dosis escalonada y durante las 24 horas siguientes a la administración de la segunda dosis escalonada.

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda, SLC: Síndrome de Liberación de Citocinas, LDLBG: linfoma difuso de linfocitos B grandes; PS: profesional sanitario; i.v.: infusión intravenosa; MM: mieloma múltiple; ERM: enfermedad residual mínima; r/r: recidivante/refractario; SQ: inyección subcutánea; Fuentes: Amgen (blinatumomab); Genentech (mosunetuzumab); Genentech (glofitamab); Genmab (epcoritamab); Janssen (talquetamab); Janssen (teclistamab); Pfizer (elranatamab).

Se recomienda a los profesionales sanitarios implicados en la administración de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos activadores de linfocitos T que consulten la información de prescripción del fabricante para obtener instrucciones específicas de la molécula sobre los programas de dosificación y sobre las toxicidades relacionadas con el tratamiento y su abordaje. Las direcciones de Internet de los fabricantes de las moléculas descritas en este módulo figuran en la sección Referencias .

Procedimientos de administración

La mayoría de los fabricantes recomiendan que estas moléculas sean administradas por un profesional sanitario (PS) cualificado con el apoyo médico adecuado para gestionar reacciones graves como el SLC e ICANS.

Premedicación

La premedicación, incluido el empleo de corticosteroides profilácticos, debe administrarse de acuerdo con la etiqueta de prescripción de cada anticuerpo biespecífico (Crombie 2024). Por lo general, se recomienda una

combinación de paracetamol (antipirético y analgésico), difenhidramina (antihistamínico) y corticosteroides. Se prefiere la dexametasona, ya que se asocia con una tendencia a una menor incidencia del SLC que con otros corticosteroides.

Acontecimientos adversos

Los efectos adversos de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos activadores de linfocitos T se derivan del efecto farmacológico de estos agentes, que se basa en realizar un ataque inmunológico hacia antígenos asociados al tumor que provoca tanto la proliferación de linfocitos T como la lisis de células tumorales (Geraud 2024). Como ocurre con todos los agentes anticancerígenos dirigidos contra antígenos asociados a tumores, las toxicidades son o bien un efecto esperado «on-target» relacionado con el antígeno asociado al tumor, o bien un efecto inesperado «off-target» que no está relacionado con el antígeno asociado al tumor. El perfil de seguridad de los efectos adversos «on-target» varía en función del tipo y el alcance del efecto que el antígeno asociado al tumor tiene sobre el tejido sano.

Módulo IV: Administración y efectos secundarios de la inmunoterapia con de linfocitos T biespecíficos

El síndrome de liberación de citocinas (SLC) es la primera reacción sistémica y la más común a los activadores de linfocitos T. Otros acontecimientos adversos importantes notificados con los activadores de linfocitos T son acontecimientos adversos neurológicos como el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS), infecciones, reacciones de exacerbación tumoral y citopenias (Geraud 2024). Los acontecimientos adversos asociados a los activadores de linfocitos T están muy relacionados con la intensidad de la dosis de tratamiento. El perfil de acontecimientos adversos de los activadores de linfocitos T es relativamente constante y predecible, y los acontecimientos suelen producirse durante la dosificación escalonada o justo después de la administración (Geraud 2024). Sin embargo, la aparición y la gravedad de los acontecimientos adversos conocidos pueden verse afectadas por determinados factores de riesgo relacionados con el paciente, la enfermedad y el tratamiento (Tabla 4).

Síndrome de liberación de citocinas

Aunque el SLC también es un efecto secundario común de la terapia con linfocitos CAR-T y de otras terapias de efectores inmunitarios, el momento de aparición, la calidad y la gravedad de su aparición con terapias de linfocito T es diferente (Crombie 2024). Además, el SLC es un reto importante para el desarrollo futuro de anticuerpos biespecíficos que activan linfocitos T.

Los signos y síntomas del SLC son muy similares a los de una reacción relacionada con la infusión; los síntomas de la reacción relacionada con la infusión corresponden a síntomas alérgicos con reacción de hipersensibilidad, mientras que los síntomas del SLC se correlacionan con la reacción febril debida a la respuesta inmunitaria inflamatoria inducida por la actividad de la terapia. La reacción relacionada con la infusión suele preceder al SLC. A efectos de este texto, estos dos acontecimientos se describirán conjuntamente como SLC.

La aparición de fiebre, que puede ser un signo aislado, puede complicarse con reacciones graves si el SLC no se identifica y trata precozmente. Los signos y síntomas de una reacción grave incluyen hipotensión, taquipnea, hipoxemia, disfunción orgánica. Dado que los signos y síntomas del SLC pueden solaparse con los de infecciones u otros trastornos, debe realizarse una historia clínica detallada, una exploración física y pruebas de laboratorio en todos los pacientes con sospecha de SLC.

El SLC se produce generalmente en las 24 horas siguientes a la infusión intravenosa de anticuerpos biespecíficos y al cabo de al menos 24 horas con la administración subcutánea (Usmani 2021). Sin embargo, la incidencia, el momento y la aparición del SLC varían según el subtipo de enfermedad, el producto de anticuerpo biespecífico, la vía de administración (intravenosa frente a subcutánea) y la pauta de dosificación (Tabla 5) (Crombie 2024).

Tabla 4. Factores de riesgo de acontecimientos adversos específicos que se producen con la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos activadores de linfocitos T

	SLC	ICANS	Infecciones
Específico del paciente	Comorbilidades; infecciones	SLC; edad temprana; enfermedades neurológicas preexistentes	Edad; comorbilidades; episodios previos frecuentes de infecciones; SLC; linfopenia (deficiencia de linfocitos B y T); neutropenia;
Relacionado con la enfermedad	Carga tumoral	Carga tumoral	Enfermedad refractaria, mal controlada
Relacionado con el tratamiento	Mayor dosis de anticuerpos biespecíficos		Dosis altas y larga duración de glucocorticosteroides; inhibición del FNT- α ; infecciones bacterianas y granulomatosas; administración previa de anticuerpos monoclonales CD38; reactivación vírica.
Comentarios	El SLC se produce poco después de la administración de anticuerpos biespecíficos	A menudo precedido de SLC	La edad biológica es más importante que la cronológica; los antecedentes de infecciones previas son un parámetro sensible del riesgo de infección; las terapias dirigidas al BCMA provocan una depleción más pronunciada de los linfocitos B y una depleción normal de las células plasmáticas; el SLC está más asociado a infecciones bacterianas que víricas o fúngicas.

BCMA: antígeno de maduración de linfocitos B; BsAbs: anticuerpos biespecíficos; ICANS: síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias; SLC: síndrome de liberación de citocinas.
Adaptado de: Ludwig 2023

Módulo IV: Administración y efectos secundarios de la inmunoterapia con de linfocitos T biespecíficos

En el estudio MajesTEC-1, que proporcionó datos para la aprobación de teclistamab, el 50 % de los casos de SLC fueron de grado 1 y el 21 % de grado 2, y el 33% de los pacientes presentaron >1 evento de SLC. Se observó que tocilizumab reducía el riesgo de SLC posterior en los pacientes que lo recibían para su primer episodio de SLC. Estos autores también recomiendan evaluar al paciente antes de la administración de anticuerpos biespecíficos en busca de fiebre o signos de infección (Martin 2023). La mayoría de los estudios informan de la aparición de eventos de SLC asociados a los anticuerpos biespecíficos en el ciclo 1 durante la dosificación escalonada poco después de la infusión, desde unas pocas horas hasta el día siguiente, con una duración de 1 a 3 días y que rara vez requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos (Gurumurthi 2023).

Profilaxis

La premedicación con esteroides y la dosificación escalonada en el momento de iniciar el tratamiento pueden utilizarse para mitigar el riesgo de SLC y reducir la gravedad y la duración (Tabla 6). A menudo se utilizan

corticoides como premedicación y después de cada dosis escalonada para reducir aún más el riesgo de SLC. Más recientemente, se ha investigado el uso de anticuerpos CD3 con afinidad CD3 reducida para desacoplar la destrucción de linfocitos T de la secreción de citocinas (Klein 2024).

Clasificación

La Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular ha desarrollado un esquema para la clasificación de la RSC (Tabla 5).

Tratamiento

Deben iniciarse cuidados complementarios en los pacientes que desarrollen SLC, incluida la administración inmediata de anticuerpos bloqueantes de los receptores de IL-6 (p. ej., tocilizumab) o esteroides. Puede recurrirse a la reducción o interrupción temporal de la dosis si se administran anticuerpos biespecíficos con vidas medias cortas mediante infusión intravenosa continua (van de Donk 2023). Otras intervenciones de cuidados complementarios incluyen antipiréticos (paracetamol), administración de líquidos intravenosos y oxígeno complementario (Tabla 6). Por

Tabla 5. Clasificación de consenso de la American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) para el síndrome de liberación de citocinas

Signos/ Síntomas	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Fiebre ¹	Temperatura ≥ 38.0°C	Temperatura ≥ 38.0°C	Temperatura ≥ 38.0°C	Temperatura ≥ 38.0°C
CON				
Hipotensión	Ausente	Líquidos i.v. si son necesarios pero no requieren vasopresores	Requiere un vasopresor con o sin vasopresina	Requiere varios vasopresores (excluida la vasopresina). La adición de un segundo agente, aparte de la vasopresina, es un fuerte indicio de inestabilidad hemodinámica tras la primera intervención
O ²				
Hipoxia	Ausente	Requiere O ₂ de bajo flujo por cánula nasal ³ o nebulización	Requiere O ₂ de bajo flujo por cánula nasal, mascarilla facial, mascarilla no respiratoria o mascarilla Venturi	Requiere O ₂ por presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica)

BiPAP: bilevel positive airway pressure (presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias); CPAP: continuous positive airway pressure (presión positiva continua en las vías respiratorias); SLC: síndrome de liberación de citocinas; i.v.: intravenoso.

¹La fiebre se define como una temperatura ≥ 38.0°C no atribuible a ninguna otra causa. Si la fiebre ya no está presente gracias a los antipiréticos, al tocilizumab o a los corticosteroides, ya no es necesaria para clasificar la intensidad del SLC; en su lugar, la clasificación del SLC se basa en la hipotensión o la hipoxia. ² El grado del SLC viene determinado por el acontecimiento más intenso: hipotensión o hipoxia no atribuibles a ninguna otra causa. Por ejemplo, un paciente con temperatura de 39,5°C, hipotensión que requiere 1 vasopresor e hipoxia que requiere cánula nasal de bajo flujo se clasifica como SLC de grado 3. ³ La cánula nasal de bajo flujo se define como el suministro de oxígeno a ≤6 l/minuto. El bajo flujo también incluye el suministro de oxígeno por nebulización, que a veces se utiliza en pediatría. La cánula nasal de alto flujo se define como el suministro de oxígeno a > 6 l/minuto Adaptado de: Lee, 2019

Módulo IV: Administración y efectos secundarios de la inmunoterapia con de linfocitos T biespecíficos

lo general, los pacientes se recuperan rápidamente tras recibir cuidados complementarios, pero el SLC más grave (grados 3 y 4) puede requerir vigilancia intensiva y apoyo en una unidad de cuidados intensivos y debe considerarse potencialmente mortal.

Modificación de dosis y retratamiento

Después de un episodio de SLC, puede ser necesario modificar la dosis, interrumpirla o retrasar la siguiente dosis, lo que posiblemente requiera repetir el programa de dosificación escalonada para la repetir la preparación. Dado que estas medidas varían según los anticuerpos biespecíficos, es aconsejable consultar la información de prescripción de cada anticuerpo biespecífico para obtener instrucciones detalladas. Asimismo, la necesidad e idoneidad de volver a tratar a un paciente con un anticuerpo biespecífico tras un episodio de toxicidad de alto grado, como el SLC, debe determinarse según las instrucciones del fabricante (Crombie 2024).

Neurotoxicidad

La neurotoxicidad asociada a los activadores de linfocitos T es infrecuente y puede desarrollarse simultáneamente o poco después del SLC, aunque puede ocurrir sola (van de Donk 2023). Cuando se produce, lo hace en forma de síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS), que se caracteriza predominantemente por cefaleas y mareos, o delirio, disfagia, temblor, letargo y dificultad de concentración. El ICANS se produce con menos frecuencia y suele ser de menor gravedad con los anticuerpos biespecíficos que con la terapia de linfocitos T CAR, con incidencias notificadas del 1 % al 8 % en los estudios clínicos (Crombie 2024). La dosificación escalonada y la premedicación pueden reducir el riesgo de ICANS. Debido a que la neurotoxicidad ocurre raramente con los anticuerpos biespecíficos, no se requieren necesariamente pruebas neurológicas rutinarias para pacientes asintomáticos con examen neurológico normal al inicio.

Tabla 6. Tratamiento del síndrome de liberación de citocinas según el grado

Grado 1	Domiciliario: paracetamol si fiebre recurrente y clínicamente estable; hidratación oral Domiciliario o ambulatorio: Fiebre refractaria/recurrente considerar dexametasona 10mg una vez. Permanecer en casa si está clínicamente estable y no hay otros síntomas preocupantes; evaluación en un centro sanitario en caso contrario. Considerar la administración de dexametasona y la evaluación en persona para pacientes con múltiples factores de riesgo de enfermedad o comorbilidades; considerar la dexametasona diaria con síntomas persistentes. Considerar el tratamiento con anticitoquinas (p. ej., tocilizumab) si la fiebre es prolongada (> 48 horas a pesar de la medicación); en pacientes con múltiples factores de riesgo médicos debe considerarse el tocilizumab precoz tras la administración de dexametasona.
Grado 2	Evaluar a todos los pacientes en persona. Se recomienda el tratamiento hospitalario para la mayoría de los casos de SLC de grado 2 a menos que el centro ambulatorio disponga de personal cualificado y no haya hipoxia Paracetamol según sea necesario, hasta 3-4 veces al día Dexametasona 10 mg cada 12 horas Administrar fluidos intravenosos/oxígeno complementario según proceda. Administrar tocilizumab si los síntomas persisten a pesar de líquidos i.v. y dexametasona o si está clínicamente inestable.
Grado 3	Ingreso hospitalario inmediato para monitorización hemodinámica, líquidos i.v., oxigenoterapia y administración de vasopresores. Administración de paracetamol i.v. según sea necesario, dexametasona i.v. hasta la resolución a ≤ grado 1, seguido de disminución gradual de la dexametasona. Evaluar sepsis y considerar antibióticos empíricos Administrar tocilizumab y considerar agente alternativo si persiste grado 3 a pesar de dosis máxima Si el SLC no responde a las medidas de tratamiento, ingreso en UCI
Grado 4	Ingreso en la UCI para monitorización hemodinámica, líquidos i.v., oxigenoterapia y vasopresores. Paracetamol IV y dexametasona IV hasta resolución a ≤ grado 1, seguido de disminución progresiva de dexametasona. Administrar tocilizumab y, si se han utilizado dosis repetidas de tocilizumab, considerar un agente alternativo si persiste el SLC de grado 4 a pesar de la dosis máxima del primer agente.
UCI, unidad de cuidados intensivos. Los pacientes tratados con antipiréticos o corticosteroides pueden no experimentar fiebre como síntoma de presentación del SLC. Tocilizumab no debe administrarse más de dos veces por evento de SLC (con al menos 8 horas de diferencia), o 3 veces en un periodo de 6 semanas. Adaptado de: Crombie 2024	

Módulo IV: Administración y efectos secundarios de la inmunoterapia con de linfocitos T biespecíficos

Blinatumomab se asocia con una alta frecuencia de neurotoxicidad (todos los grados, 47 % - 53 %; \geq grado 3, 7 % - 13 %), que, en la mayoría de los casos, se resuelve completamente (Klein 2024).

Manifestaciones clínicas

Los síntomas o signos del ICANS pueden ser progresivos. Los primeros síntomas pueden incluir:

- Temblores
- Disfagia
- Dificultad leve con el habla expresiva (es decir, nombrar objetos)
- Deterioro de la atención
- Apraxia
- Letargo leve
- Cefalea

- Alteraciones visuales
- Debilidad generalizada (Lee 2019; Gust 2018)

El síntoma más prevalente del ICANS es el deterioro cognitivo transitorio (Gust 2020). Aunque pueden aparecer temblores y cefaleas, se consideran síntomas inespecíficos, mientras que la afasia expresiva es un síntoma específico y podría progresar a afasia global, que se caracteriza por la dificultad expresiva y receptiva, en la que los pacientes parecen estar totalmente despiertos pero están enmudecidos y son incapaces de seguir órdenes (Lee 2019).

Clasificación ICANS

La ASTCT desarrolló por consenso un esquema de clasificación de ICANS en el que se consideran varios signos y síntomas de neurotoxicidad para establecer la gravedad del ICANS, donde el grado final viene determinado por el acontecimiento más intenso entre los diferentes dominios (Tablas 7 y 8).

Tabla 7. Clasificación por consenso del ICANS de la ASTCT

Dominio de neurotoxicidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Puntuación ICE1	7-9	3-6	0-2	0 (el paciente no reacciona y no puede realizar la ICE)
Nivel de consciencia deprimido2	Se despierta espontáneamente	Se despierta con la voz	Se despierta solo con la estimulación táctil	El paciente no reacciona O necesita estimulación táctil energética o repetitiva para reaccionar. Estupor/coma
Convulsiones	N/A	N/A	Cualquier crisis epiléptica clínica focal o generalizada que se resuelve rápidamente O crisis epiléptica no convulsivas en el EEG que se resuelven con intervención	Crisis epiléptica prolongada potencialmente mortal (>5 minutos); o crisis epilépticas clínicas o eléctricas repetitivas sin vuelta al inicio entre ellas
Hallazgos motrice3	N/A	N/A	N/A	Debilidad motriz focal profunda, como hemiparesia o paraparesia
PIC elevada/ edema cerebral	N/A	N/A	Edema focal/local en las imágenes neurológicas	Edema cerebral difuso en las imágenes neurológicas; postura de descerebración/ decorticación; O parálisis del sexto par craneal; O papiledema; O tríada de Cushing

ICE: puntuación de la encefalopatía relacionada con las células efectoras inmunitarias; PIC: presión intracraneal; N/A: no aplicable

El grado del ICANS viene determinado por el acontecimiento más intenso (puntuación ICE, nivel de consciencia, crisis epilépticas, hallazgos motrices, aumento de la PIC/edema cerebral) no atribuible a ninguna otra causa; por ejemplo, un paciente con una puntuación ICE de 3 que tiene una crisis epiléptica generalizada es ICANS de grado 3

¹ Un paciente con una puntuación ICE de 0 puede clasificarse como ICANS de grado 3 si está despierto con afasia global, pero un paciente con una puntuación ICE de 0 puede clasificarse como ICANS de grado 4 si no reacciona; ² El nivel de consciencia deprimido no debe ser atribuible a ninguna otra causa (es decir, medicamentos sedantes); ³ Los temblores y la mioclonía relacionados con las terapias con células efectoras inmunitarias pueden calificarse según otras herramientas, pero no influyen en la clasificación del ICANS; ⁴ La hemorragia intracraneal con o sin edema asociado no se considera una característica de neurotoxicidad y se excluye de la clasificación del ICANS

Adaptado de: Lee 2019

Módulo IV: Administración y efectos secundarios de la inmunoterapia con de linfocitos T biespecíficos

Tabla 8. Sistema de puntuación de neurotoxicidad del ICE

Orientación respecto a año, mes, ciudad, hospital	4 puntos
Nombrar 3 objetos	3 puntos
Seguir órdenes sencillas	1 punto
Escribir una frase normal	1 punto
Atención para contar hacia atrás de 10 en 10 desde 100	1 punto
ICE, encefalopatía relacionada con las células efectoras inmunitarias	

Tratamiento

El tratamiento de la neurotoxicidad debe ser multidisciplinar, con la participación de especialistas en neurología si procede y se basa en la gravedad de la neurotoxicidad (Tabla 9).

Infecciones

Como se ha descrito anteriormente, el tratamiento biespecífico con linfocitos T debe suspenderse en presencia de infección activa, ya que la infección concurrente y la estimulación de células inmunitarias pueden aumentar el riesgo y la gravedad de la toxicidad inmunitaria (Crombie 2024). Además, los pacientes tratados con biespecíficos de linfocitos T deben considerarse generalmente inmunocomprometidos, ya que han recibido previamente varias líneas de tratamientos citotóxicos o linfo-depletoreos y suelen estar expuestos a corticosteroides (Geraud 2024). El riesgo de infecciones bacterianas, víricas y oportunistas aumenta con los activadores de linfocitos T, aunque existe una marcada heterogeneidad en la frecuencia de infecciones entre los estudios clínicos (van de Donk 2023).

Profilaxis

Al inicio del estudio, deben realizarse pruebas de detección de los virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC),

VIH, citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr (VEB), así como otras pruebas de detección y diagnóstico de la presencia de infección. Se recomienda vacunar a los pacientes contra la gripe, la enfermedad neumocócica, el herpes zóster y el COVID-19 (Geraud 2024). Los pacientes deben recibir profilaxis contra el virus de la varicela zoster con aciclovir o valaciclovir y profilaxis contra la neumonía por pneumocystis carinii/neumocystis jirovecii (PCP/PJP) durante la terapia y durante varios meses después (Ludwig 2023).

Tratamiento

Es importante vigilar de cerca los síntomas de infección. Los cuidados complementarios para prevenir las infecciones incluyen el apoyo con factores de crecimiento en pacientes neutropénicos y la administración de suplementos de inmunoglobulina intravenosa en pacientes con hipogammaglobulinemia (van de Donk 2023). El tratamiento de la infección dependerá de la manifestación y del agente infeccioso. En el caso de especies bacterianas desconocidas, deben intensificarse las medidas diagnósticas, incluidos los hemocultivos y los cultivos de esputo.

Los pacientes y sus cuidadores deben recibir instrucciones por escrito sobre los signos y síntomas de la infección, las medidas preventivas, las intervenciones de atención domiciliar y cuándo y a quién contactar en caso de que los síntomas se agraven.

Evaluación y tratamiento de otros efectos secundarios frecuentes de la inmunoterapia biespecífica con activadores de linfocitos T

véase la **Tabla 10**

Tabla 9. Tratamiento de la neurotoxicidad según el grado de gravedad

Calificación del ICANS	Tratamiento
Grado 1: ICE 7-9 puntos	Considerar observación o monitorización estrecha en ambulatorio; considerar dexametasona.
Grado 2: ICE 3-6 puntos	Ingreso hospitalario para monitorización; dexametasona
Grado 3: ICE 0-3 puntos	Monitorización en la UCI; consulta con neurología; dexametasona; administración de antiepilépticos para controlar las crisis si es necesario; considerar la adición de anakinra si los síntomas persisten más de 24 h y continuar hasta su resolución.
Grado 4: ICE= 0	Monitorización en la UCI; consulta con neurología; dexametasona; administración de antiepilépticos para controlar las convulsiones si es necesario; considerar la adición de anakinra si los síntomas persisten más de 24 h, continuar hasta la resolución.

Adaptado de: Crombie 2024

Módulo IV: Administración y efectos secundarios de la inmunoterapia con de linfocitos T biespecíficos

Influencia de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos en la calidad de vida relacionada con la salud

En general, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se deteriora con cada recaída y línea de tratamiento posteriores (Engelhardt 2021). Teniendo esto en cuenta, los objetivos del tratamiento de los pacientes con neoplasias hematológicas malignas en recidivantes/refractarias deben tratar no sólo de controlar la enfermedad y los síntomas relacionados con el tratamiento, sino también de mantener o mejorar potencialmente la calidad de vida, además de prolongar la supervivencia.

Hasta la fecha se han realizado pocos estudios sobre la evaluación de la calidad de vida de los pacientes que reciben terapias con anticuerpos biespecíficos. Esto puede deberse a muchas razones, entre las que destaca el hecho de que estas terapias se han generalizado recientemente en la práctica clínica, y la investigación se centra en cuestiones relacionadas con el tratamiento para corroborar la eficacia y la seguridad de las moléculas, en lugar de en cuestiones relacionadas con los pacientes, como los datos sobre el funcionamiento físico, mental y social y la carga sintomática; es decir, los datos que permiten conocer el impacto del tratamiento y la enfermedad en el bienestar. Los resultados comunicados por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés) se establecieron en la atención sanitaria hace más de una década y son fundamentales para la prestación de una atención centrada en la persona. Un PRO es «cualquier informe del estado de salud de un

paciente que proviene directamente del paciente sin interpretación de la respuesta del paciente por un médico o cualquier otra persona» (FDA 2009).

A continuación se presenta un breve resumen de los pocos estudios disponibles que informaron sobre los resultados de los PRO proporcionados por pacientes tratados con anticuerpos biespecíficos para enfermedades hematológicas malignas. En general, los resultados son alentadores.

Los pacientes que participaron en el estudio MajesTEC-1 completaron un cuestionar sobre su estado de salud global para evaluar su calidad de vida relacionada con la salud. La CVRS general mejoró con el tratamiento con anticuerpos biespecíficos, como demostraron las puntuaciones más altas en el cuestionario global sobre el estado de salud y la reducción del dolor. Los pacientes no notificaron cambios generales en el funcionamiento físico ni en la fatiga (Popat 2022). En un estudio sobre el impacto de elranatamab en la CdV de pacientes con MM r/r, las mejoras en los PRO se produjeron pronto, con reducciones marcadas del dolor y de los síntomas de la enfermedad y mejoras notables en las perspectivas de los pacientes sobre su salud futura (Mohty 2023).

Los pacientes incluidos en EPCORE NHL-1 que recibieron epcoritamab completaron las evaluaciones al inicio, el día 1 de los ciclos 3, 5, 7 y 9 y al final del tratamiento. En este grupo con LDLBD r/r fuertemente pretratados, el tratamiento con epcoritamab proporcionó mejoras consistentes y clínicamente significativas en los síntomas del linfoma y en la CdV relacionada con la salud, incluyendo un impacto positivo en las actividades diarias (Phillips 2024).

Tabla 10. Manifestaciones y tratamiento de los posibles efectos secundarios de la inmunoterapia biespecífica con linfocitos T

Efecto secundario	Manifestaciones	Tratamiento
Reacción tumoral exacerbada	Ocurre rara vez; se caracteriza por un aumento volumétrico a corto plazo de las lesiones del linfoma acompañado de eritema, dolor, fiebre; puede causar compresión local o disfunción orgánica; ocurre con mayor frecuencia después de la primera, puede ocurrir junto con SLC	Irradiación de una zona de alto riesgo (p. ej., vías respiratorias, mediastino) si existe riesgo significativo de compromiso de órganos vitales; suele responder al tratamiento con corticosteroides.
Síndrome de lisis tumoral	Ocurre rara vez; mayor riesgo en pacientes con alta carga tumoral o deterioro de la función renal	Profilaxis con agentes hipouricémicos e hidratación
Citopenias	Las citocinas, producidas por el microambiente de la médula ósea, alteran la hematopoyesis y provocan citopenias.	Seguir estrategias de gestión de profilaxis de infecciones; administración de factores de crecimiento y agente trombopoyético tras finalizar el tratamiento; suspender la terapia si es necesario tras sopesar pros y riesgos.
Queratotoxicidad de anticuerpos biespecíficos dirigidos a GPRC5D	Un efecto off-target (fuera de la diana) del talquetamab que provoca pérdida del gusto, dificultades para tragar, erupciones cutáneas, toxicidad ungueal, fiebre no infecciosa, anorexia...	Utilizar cremas emolientes para el sarpullido; sprays y enjuagues sustitutos de la saliva; saltarse una dosis puede ser eficaz para mitigar este efecto secundario.
Fuentes: Ludwig 2023; van de Donk 2023; Crombie 2024		

Módulo IV: Administración y efectos secundarios de la inmunoterapia con de linfocitos T biespecíficos

Referencias

- Aaldriks AA, van der Geest LG, Giltay EJ, et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol* 2013; 4(3):218-26
- Amgen (blinatumomab). Disponible en: https://www.pi.amgen.com/-/media/Project/Amgen/Repository/pi-amgen-com/blincyto/blincyto_pi_hcp_english.pdf. Consultado en junio de 2024
- Ball K, Dovedi SJ, Vajjah P, Phipps A. Strategies for clinical dose optimization of T cell-engaging therapies in oncology. *Mabs* 2023; 15:2181016
- Bylund CL, Eggly S, LeBlanc TW, et al. Survey of patients and physicians on shared decision-making in treatment selection in relapsed/refractory multiple myeloma. *Translational Behavioral Medicine* 2023; 13(4):255-267
- Covey JR, Kamal KM, Gorse EE, et al. Barriers and facilitators to shared decision-making in oncology: a systematic review of the literature. *Supp Care Cancer* 2019; 27:1613-1637
- Crombie J, Graff T, Falchi L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3 x CD20 bispecific antibody therapy. *Blood* 2024; 143(16):1565-1575
- Elmelieg M, Chen J, Dontabhaktuni A, et al. Dosing strategies and quantitative clinical pharmacology for bispecific T-cell engagers development in oncology. *Clinical Pharmacol Therapeutics* 2024; 116(3):637-646
- Elwyn G, Frosch D, Thomson R, et al. Shared decision-making: a model for clinical practice *J Gen Intern Med* 2012; 27:1361-1367
- Engelhardt M, Ihorst G, Singh M, Rieth A, Saba G, Pellan M, et al. Real-world evaluation of health-related quality of life in patients with multiple myeloma from Germany. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(2):e160–e17
- FDA. Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in medical product development to support labeling claims. Rockville, MD; 2009. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>.
- Genentech (glofitamab-gxbm). Disponible en: <https://www.genentech-medinfo.com/our-products/oncology/columvi.html>. Consultado en junio de 2024
- Genentech (mosunetuzumab-axgb). Disponible en: <https://www.lunsumio-hcp.com/content/dam/gene/lunsumio-hcp/pdfs/lunsumio-dosing-admin-pharmacy-guide.pdf>. Consultado en junio de 2024
- Genmab (epcoritamab-bysp). Disponible en: <https://www.epkinlyhcp.com/dosing-administration>. Consultado en junio de 2024
- Geraud A, Hueso T, Laparra A, et al. Reactions and adverse events induced by T-cell engagers as anti-cancer immunotherapies, a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2024; 205:114075
- Gurumurthi A, Westin J, Subklewe M. The rase is on: bispecific vs CAR T cells in B-cell lymphoma. *Blood Advances* 2023;7(19):5713-5716
- Gust J, Ponce R, Liles WC, et al. Cytokines in CAR T-cell-associated neurotoxicity. *Front Immunol* 2020; 11:577027. doi: 10.3389/fimmu.2020.577027. eCollection 2020.
- Hubbard G, Illingworth N, Rowa-Dewar N, et al. Treatment decision-making in cancer care: the role of the carer. *J Clin Nurs* 2010; 19:2023-2031
- Hulin C Hansen T, Heron L, et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res* 2017; 59:75-84
- Janssen (talquetamab-tgvs). Disponible en: <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-patient-information/TALVEY-medication-guide.pdf>. Consultado en junio de 2024
- Janssen (teclistamab-cqyv). Disponible en: <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-patient-information/TECVAYLI-dosing-guide.pdf>. Consultado en junio de 2024
- Kane HL, Halpern MT, Squiers LB, et al. Implementing and evaluating shared decision making. in oncology practice. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:377-388
- Klein C, Brinkmann U, Reichert JM, Kontermann RE. The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery* 2024; 23:301-319. doi-org.eaccess.tum.edu/10.1038/s41573-024-00896-6
- LeBlanc TW, Baile WF, Eggly S, et al. Review of the patient-centered communication landscape in multiple myeloma and other hematologic malignancies. *Pat Educ Counsel* 2019; 102(9):1602-1612
- Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:625-638

Módulo IV: Administración y efectos secundarios de la inmunoterapia con de linfocitos T biespecíficos

- Legare SD, Lewis K, Barry MJ, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 4; Art. No.:CD001431
- Legare F, Witteman HO. Shared decision making: examining key elements and barriers to adoption into routine clinical practice. *Health Aff (Millwood)* 2013; 32:276-284
- Lim KS, hu X, Zhou D, Ren S, Phipps A. Clinical pharmacology strategies for bispecific antibody development: learning from FDA-approved bispecific antibodies in oncology. *Clin Pharm Ther* 2024. doi.org/10.1002/cpt.3308
- Ludwig H, Terpos E, van de Donk N, et al. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. *Lancet Oncol* 2023; 24:e255-69
- Martin TG, Mateos MV, Nooka A, et al. Detailed overview of incidence and management of cytokine release syndrome observed with teclistamab in the MajesTEC-1 study of patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancer* 2023; 129(13):1943-2106 *Br J Haematol* 2024; 204:1801-1810
- Mohty M, Bahlis NJ, Nooka AK, et al. Impact of elranatamab on quality of life: patient-reported outcomes from MagnetisMM-3
- Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. *Int J Cancer Suppl* 1998; 11:48-51
- Olling K, Steffensen KD, Berry L, et al. The invisible roles of oncology nurses in shared decision making. *Cancer Care Res Online* 2021; 1:e007
- Parsons JA, Greenspan NR, Baker NA, et al. Treatment preferences of patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a qualitative study. *BMC Cancer* 2019; 19:264
- Pfizer (elranatamab-bcmm). Disponible en: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=19669&Section=MedGuide>. Consultado en junio de 2024
- Phillips T, Lugtenburg P, Kalsekar A, et al. Improvement in patient-reported outcomes in relapsed or refractory large B-cell lymphoma patients treated with epcoritamab. *Lymphoma Myeloma Leuk* 2024; 24(3):E78-E87
- Popat R, Moreau P, Usmani SZ, et al. P22 Health-related quality of life with teclistamab, a B-cell maturation antigen X CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma from Majestec-1. *HemaSphere* 2022; 6:S3
- Rivera AM, May S, Lei M, et al. CAR T-cell-associated neurotoxicity: current management and emerging treatment strategies. *Crit Care Nurs Q* 2020; 43:191-204
- Taylor L, Rodriquez ES, Reese A, Anderson K. Building a Program: Implications for infrastructure, nursing education, and training for CAR T-cell therapy. *Clin J Oncol Nrsng* 2019; 23:20-26
- Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 2021; 398(10301):665-674
- Van de Donk, NWCJ, Zweegman S. T-cell engaging bispecific antibodies in cancer. *Lancet* 2023; 402:142-58
- Wu T-Y, Chen C-T, Huang Y-J, et al. Rasch analysis of the 9-item Shared Decision-Making Questionnaire in women with breast cancer. *Cancer Nursing* 2019; 42(3):E34-42
- Zhang X, Pang L, Sharma SV, Li R, Nyitray AG, Edwards BJ. Malnutrition and overall survival in older patients with cancer. *Clin Nutr* 2021; 40:966-977
- Zhang X, Pang L, Sharma SV, Li R, Nyitray AG, Edwards BJ. Prevalence and factors associated with malnutrition in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol* 2019; 10:763-769

Módulo V: Nuevos avances en inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos en neoplasias hematológicas malignas

Resumen:

- Además de los anticuerpos biespecíficos, se están desarrollando agentes tri y multiespecíficos con perspectivas prometedoras que incluyen la mejora de la eficacia y la reducción de los efectos secundarios y la resistencia tumoral.
- Teniendo en cuenta los factores relacionados con el tumor y con el sistema inmunitario, trasladar el uso de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos al tratamiento de primera línea en combinación con otras terapias anticancerosas puede resultar ventajoso en algunas neoplasias hematológicas malignas
- Es probable que los avances en la selección de la diana más adecuada cobren importancia en el futuro desarrollo de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos
- Es importante seguir evaluando los factores de riesgo asociados al síndrome de liberación de citocinas y optimizar las medidas profilácticas y de tratamiento para seguir utilizando con seguridad los anticuerpos biespecíficos.
- A medida que se disponga de más información sobre el uso de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos y el tratamiento de los efectos secundarios, será posible la incorporación de estos agentes como tratamiento estándar, también en el ámbito comunitario.

Módulo V: Nuevos avances en inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos en neoplasias hematológicas malignas

- A. Introducción: ¿Qué hay en proyecto?
 - B. Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos como tratamiento de primera línea y en combinación con otros tratamientos citotóxicos
 - C. Cambiar las dianas para mejorar la eficacia
 - D. Activadores de linfocitos citolíticos naturales
 - E. Mecanismos de escape inmunitario
 - F. Anticuerpos trispecíficos y multiespecíficos
 - G. Mejorar el acceso a la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos en la comunidad
 - H. Conclusiones
- Bibliografía

Módulo V: Nuevos avances en inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos en neoplasias hematológicas malignas

Introducción: ¿Qué hay en proyecto?

La inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos (BsAb) supone un «cambio radical» en el tratamiento del cáncer, concretamente en el tratamiento de las neoplasias hematológicas malignas de linfocitos B. Se están evaluando nuevos agentes que pretenden mejorar la eficacia y reducir la toxicidad dirigiéndose a antígenos alternativos, o a aquellos que se dirigen a múltiples antígenos (p. ej., anticuerpos triespecíficos), y agentes que activan la actividad de varias células inmunitarias (Braun 2024). Aun así, quedan obstáculos por superar, como la dosificación y la resistencia al tratamiento, antes de que estos agentes mejoren los resultados clínicos.

Una novedad son los anticuerpos triespecíficos. Con estas moléculas, al menos una de las tres especificidades está destinada a unir linfocitos T o citolíticos naturales (NK) y al menos una está dirigida a un antígeno asociado al tumor (Braun 2024). Aunque por el momento no se ha aprobado ningún anticuerpo triespecífico como tratamiento anticanceroso contra las neoplasias hematológicas malignas, la cartera de proyectos es larga y muchos de ellos se están evaluando en ensayos clínicos.

Otro campo que se está investigando y desarrollando actualmente es el de los activadores de células inmunitarias (ICE), que son moléculas capaces de redirigir las células efectoras inmunitarias contra las células cancerosas para desencadenar una destrucción eficaz de las células tumorales actuando como puente entre las células inmunitarias y las células diana. La sustitución del dominio de unión CD3 por un dominio CD16 permite el reclutamiento de células NK. La adición de un tercer dominio de unión dota a las ICE de nuevas capacidades de unión, como una mayor especificidad para los tumores o una mayor activación de las células inmunitarias.

Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos como tratamiento de primera línea y en combinación con otros tratamientos citotóxicos.

Aunque la mayoría de los anticuerpos biespecíficos están aprobados actualmente para la enfermedad recidivante/refractaria, la menor carga tumoral y un microambiente tumoral más propicio para la terapia anticancerosa en pacientes con enfermedad en estadio temprano pueden ser ventajosos para lograr una respuesta más favorable con anticuerpos biespecíficos en un estadio más temprano de la enfermedad (Omer 2023). Sobre la base de estos antecedentes, se están evaluando moléculas CD20 x CD3 en pacientes con diagnóstico reciente de DLBCL en combinación con ciclofosfamida-hidroxicarbocarbocina-

oncovin-prednisona (CHOP), rituximab-CHOP o polatuzumab-R-CHP con el objetivo de mejorar los resultados de supervivencia global (Roost 2022).

Una de las razones para utilizar anticuerpos biespecíficos como tratamiento de primera línea en el mieloma múltiple es que el microambiente tumoral inmunosupresor plantea retos a la eficacia de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos. El agotamiento de los linfocitos T como consecuencia de múltiples líneas de tratamiento puede dar lugar a menores tasas de respuesta y peores resultados (Omer 2023). Además, los linfocitos T citotóxicos pueden ser más funcionales en fases tempranas de la enfermedad, lo que favorece la administración temprana de anticuerpos biespecíficos para mejorar la respuesta terapéutica. Otro método para reprogramar posiblemente el microambiente tumoral inmunosupresor sería establecer intervalos libres de tratamiento, lo que posiblemente reduciría el agotamiento de los linfocitos T.

Una cuestión que se está investigando ahora es qué secuencia utilizar para los anticuerpos biespecíficos. Por ejemplo, ¿deberían los pacientes con LLBD *r/r* recibir terapia de linfocitos T CAR, anticuerpos biespecíficos o trasplante autólogo de células madre y en qué orden? Puede ser útil mezclar líneas para dirigirse a diferentes antígenos asociados al tumor: dirigirse a CD20 cuando se utilicen anticuerpos biespecíficos y a CD19 cuando se utilice terapia con linfocitos CAR-T. Independientemente de los costes del tratamiento, tanto los anticuerpos biespecíficos como la terapia con linfocitos T CAR pueden ser alternativas a los tratamientos convencionales. La falta de datos del mundo real dificulta la confirmación de la durabilidad de la respuesta con anticuerpos biespecíficos y la verificación de si este tratamiento es una alternativa viable a la terapia con linfocitos T CAR (Gurumurthi 2023). En cualquier caso, las herramientas pronósticas desempeñan un papel importante en la identificación de pacientes con alto riesgo de recaída para ofrecerles posteriormente CAR T o anticuerpos biespecíficos en una línea terapéutica más temprana.

Los estudios han combinado anticuerpos biespecíficos con quimioinmunoterapia convencional o terapias novedosas, como polatuzumab, inmunomoduladores o inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton, para líneas terapéuticas más tempranas en pacientes que no hayan recibido el tratamiento y en el entorno *r/r* para mejorar las tasas de respuesta y la supervivencia (Gurumurthi 2023).

El blinatumomab, por ejemplo, está aprobado actualmente para el tratamiento de los linfomas de linfocitos B *r/r*. Se están realizando estudios clínicos para evaluar el blinatumomab como tratamiento de primera línea en combinación con quimioterapia convencional. Un estudio aleatorizado de fase 3 de 2022 demostró que la adición de blinatumomab a la quimioterapia de consolidación dio lugar a una supervivencia global significativamente

Módulo V: Nuevos avances en inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos en neoplasias hematológicas malignas

mejor desde el punto de vista estadístico en pacientes con LLA-B precursora de Ph(-) recién diagnosticados con edades comprendidas entre los 30 y los 70 años (Litzow 2022). La monoterapia con blinatumomab seguida de quimioterapia de mantenimiento fue bien tolerada en pacientes mayores con LLA Ph (-) (Advani 2022). También se han mostrado resultados prometedores en combinaciones sin quimioterapia de blinatumomab con un inhibidor de la tirosina quinasa en pacientes con LLA Ph (+) de nuevo diagnóstico (tasa de supervivencia global a 3 años del 80 % en combinación con dasatinib), lo que podría reducir la necesidad de trasplante de células madre (Foa 2020; Jabbour 2023).

En pacientes con LNH de linfocitos B r/r, se están estudiando los anticuerpos biespecíficos (p. ej., moléculas CD20 x CD3) en combinación con otras terapias antilinfoma como la quimioterapia, la inmunoterapia, los inhibidores de puntos de control, el ibrutinib o el polatuzumab vedotin. Los resultados de estudios preliminares han demostrado la eficacia de la combinación de un anticuerpo biespecífico CD20 x CD3 y el fármaco inmunomodulador lenalidomida en el linfoma folicular r/r, lo que abre el camino a estudios de fase 3 para investigar si esta novedosa combinación es superior a la de lenalidomida más rituximab.

Cambiar las dianas para mejorar la eficacia

Definir el antígeno diana más apropiado es un reto importante para el éxito del desarrollo de los anticuerpos biespecíficos y es clave para crear moléculas seguras y eficaces para uso clínico (Goebeler 2024). Para evitar efectos adversos on-target off-tumor y la pérdida de antígenos, lo ideal es que los antígenos diana se expresen en las células diana pero no en la superficie de las células no malignas.

En la actualidad, los anticuerpos biespecíficos que activan linfocitos T se unen a antígenos de células tumorales y a antígenos CD3 de linfocitos T, por lo que

los linfocitos T se redirigen para destruir las células tumorales. Los anticuerpos biespecíficos que activan los linfocitos T son el formato más común de anticuerpos biespecíficos utilizado actualmente en el tratamiento de neoplasias hematológicas malignas. Más concretamente, estas moléculas se dirigen a CD19 en la leucemia linfoblástica aguda, a CD20 en el linfoma no Hodgkin de células B, y a BCMA y GPRC5D en el mieloma múltiple (van de Donk 2023). Se están desarrollando nuevos formatos de anticuerpos biespecíficos dirigidos a otras proteínas (Tabla 1). Entre estos nuevos formatos se encuentran los anticuerpos biespecíficos dirigidos a antígenos oncogénicos intracelulares expresados de forma aberrante, antígenos asociados a tumores, oncogenes mutantes y genes supresores de tumores (van de Donk 2023). Sin embargo, una desventaja de estos formatos, asociados al HLA, es que

están restringidos a los pacientes que expresan el alelo HLA pertinente.

Se están investigando anticuerpos biespecíficos para el tratamiento del linfoma dirigidos contra ROR1, CD22 o CD79b. También se están desarrollando anticuerpos redireccionadores de linfocitos T CD19 con vidas medias más largas que blinatumomab, por ejemplo (Reusch 2015). Es probable que los avances en la selección de la diana más adecuada cobren importancia en el futuro desarrollo de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos. Este conocimiento ayudará a identificar qué antígeno o antígenos deben ser la diana para eliminar los compartimentos celulares asociados con el crecimiento tumoral, la recurrencia o la metástasis (Goebeler 2024). Evidentemente, unas dianas más precisas también pueden reducir el riesgo de que se produzcan eventos no tumorales en la diana.

Activadores de linfocitos citolíticos naturales

Los activadores biespecíficos de citolíticos (BiKE) son agentes que activan las células NK y no los linfocitos T para mejorar la lisis de las células tumorales. En comparación con los linfocitos T, las células NK no requieren preparación antigénica, por lo que podrían evitar algunas de las toxicidades asociadas a las terapias basadas en linfocitos T. La incorporación de activadores de células NK también puede sinergizar con activadores biespecíficos de linfocitos T y mejorar potencialmente la respuesta inmunitaria antitumoral (Omer 2023).

Acimtamig es un BiKE tetravalente CD30 x CD16A y está diseñado para reclutar células NK y otras células inmunitarias innatas hacia tumores CD30 positivos, como el linfoma de Hodgkin (Goebeler 2024). Acimtamig se ha evaluado en varios ensayos de fase 1 y 2. Los resultados más prometedores se han demostrado en ensayos clínicos en los que la tasa de respuesta global fue del 92,8 % y la tasa de remisión completa fue del 66,7 % en una mediana de seguimiento de 14 meses en pacientes con linfomas r/r CD30+ (Kerbaui 2021). AFM24, otro BiKE tetravalente diseñado para estimular la citotoxicidad dirigida a BCMA mediada por células NK, demostró una buena tolerabilidad pero una modesta actividad tumoral en pacientes con mieloma múltiple (Surowka 2021).

Mecanismos de escape inmunitario

La heterogeneidad tumoral es un factor determinante de la resistencia al tratamiento. Durante el tratamiento, las células malignas se diversifican para adaptarse a las presiones selectivas, a menudo muy específicas, provocadas por las terapias dirigidas, lo que conduce a la resistencia.

Módulo V: Nuevos avances en inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos en neoplasias hematológicas malignas

Tabla 1. Anticuerpos biespecíficos de investigación en neoplasias hematológicas malignas

Agente (Estudio)	Diana	Indicación	Comentarios
Odronextamab ¹ (ELM-2, fase 2)	CD20 x CD3	LDLGB r/r	48 % de probabilidad de mantener la RC durante 2 años en pacientes difíciles de tratar; SLC 98 % (de bajo grado) con dosificación escalonada optimizada; sin ICANS; mejora de la PRO del dolor y del funcionamiento emocional. Revisión de la aprobación (FDA y EMA)
Linvoseltamab (LINKER-MM1, fase 2) ²	BCMA x CD3	MM r/r	Mejor eficacia con 200 mg frente a 50 mg; 200 mg mostró una eficacia consistente en todos los subgrupos de alto riesgo. TEA en el 95 %; SLC con 200 mg fue del 37 %. Revisión de la aprobación (FDA y EMA)
Acimtamig (fase 1b)	CD30 x CD16	HL r/r	TRG 83 %. Generalmente bien tolerado. Utilizado en combinación con pembrolizumab
Acimtamig (fase 1-2)	CD30 x CD16	Linfoma CD30+ refractario	TRG 92,8 %, RC 66,7 %. Sin incidencia de SLC o ICANS. Utilizado en combinación con células NK alogénicas
Acimtamig (REDIRECTO, fase 2)	CD30 x CD16	Linfoma de células T r/r	TRG 32,4 %. TEA 73,1 %, graves 8 %; reacciones relacionadas con la infusión 31,5 % (grado 3, 5,7 %)
Felzartamab	CD38	MM r/r	Evaluado en combinación con lenalidomida y dexametasona. Estudios realizados en China
Cevostomab (fase 1)	CD3 x homólogo del receptor Fc 5	MM r/r	Estrategias de dosificación escalonada simple y doble. TRG 54,5 %. No hay aumento dependiente de la dosis de SLC, baja tasa de efectos adversos
ISB1342 (fase 1)	CD3 x CD38	MM r/r	SLC en el 34 % (grado 1-2), baja tasa de efectos adversos
ABBV-383 (fase 3 a partir de junio de 2024)	BCMA x CD3	MM r/r	No requiere dosificación escalonada. TRG 57 %, RC 29 % en el ensayo de fase 1
JNJ-67571244 (fase 1)	CD33 x CD3	LMA r/r	Ensayo finalizado, evaluación de seguridad y eficacia
JNJ-75348780 (f Fase 1)	CD3 x CD22	Neoplasias malignas de linfocitos B r/r (LNH y LLC)	En curso, evaluación de la seguridad y determinación de la dosis recomendada para la fase 2 y la pauta de dosificación óptima.
AMV564 (fase 1)	CD33 x CD3	LMA r/r	Ensayo finalizado, evaluación de seguridad y eficacia
Flotetuzumab (fase 2)	CD123 x CD3	LMA r/r	Reclutamiento, evaluación de la seguridad
XmAb14045 (fase 2)	CD123 x CD3	LMA r/r	Reclutamiento, evaluación de la seguridad
APVO436 (fase 1)	CD123 x CD3	LMA r/r	Reclutamiento, evaluación de la seguridad
MGD024 (fase 1)	CD123 x CD3	LMA r/r, LH, LLA de células B, LMC	Reclutamiento, evaluación de la seguridad
JNJ-63709178 (fase 1)	CD123 x CD3	LMA r/r	Ensayo finalizado, evaluación de la seguridad
CLN-049 (fase 1)	FLT3 x CD3	LMA r/r	Reclutamiento, evaluación de la seguridad

¹ Solicitud de comercialización presentada para revisión reguladora: evaluación en curso en pacientes con LF, LMA, leucemia mieloblástica aguda; LMC, leucemia mieloblástica crónica; LDLBG, linfoma de células del manto, linfoma de zona marginal, LNH de linfocitos B. ² Ensayo de fase 3 (LINKER-MM3) en curso: presentación reglamentaria prevista para finales de 2024.

LMA: leucemia mieloide aguda; LDLBG: linfoma difuso de linfocitos B grandes; LCC: leucemia linfocítica crónica; LMC: leucemia mieloide crónica; RC: remisión completa; SLC: síndrome de liberación de citocinas; LDLBG: linfoma difuso de linfocitos B grandes; EMA: Agencia Europea del Medicamento; FDA: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos); LF: linfoma folicular; LH: linfoma de Hodgkin; ICANS: síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias; MM: mieloma múltiple; LNH: linfoma no hodgkiniano; TRG: tasa de remisión global; PRO: resultados comunicados por los pacientes; r/r: recidivante/refractario; TEA: evento adverso surgido durante el tratamiento.

Adaptado de: Goebeler 2024; Omer 2023

Módulo V: Nuevos avances en inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos en neoplasias hematológicas malignas

Las células tumorales pueden utilizar una gran selección de opciones para resistir las presiones selectivas causadas por los agentes dirigidos a un único antígeno. Hasta la fecha, el grueso de la investigación se ha centrado en identificar qué regímenes y dosis de los agentes disponibles tienen más probabilidades de evitar la evasión inmunitaria y, al mismo tiempo, permitir el reclutamiento satisfactorio de células efectoras en el lugar del tumor sin que se produzca una activación sistemática de los linfocitos T o su agotamiento (Goebeler 2024).

Al igual que otras formas de terapia contra el cáncer, los tumores pueden volverse resistentes a los anticuerpos biespecíficos. El escape de antígeno es un importante mecanismo de resistencia a la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos. Encontrar y atacar antígenos diana adicionales asociados a tumores mediante la identificación de combinaciones de anticuerpos biespecíficos multiantigénicos puede ayudar a contrarrestar el escape de antígenos (Omer 2023). La regulación a la baja de CD20 se ha revelado como un mecanismo de evasión, lo que plantea la necesidad de dirigirse a antígenos alternativos. El AZD0486 es un nuevo anticuerpo biespecífico IgG4 CD3 x CD19 con una parte CD3 de baja afinidad (destinado a disminuir el SLC). Esta molécula se ha evaluado en pacientes con LLDB y con linfoma folicular. Aunque los resultados de eficacia fueron muy buenos, la mediana de seguimiento (6 meses) fue demasiado corta para evaluar la durabilidad de la respuesta.

Como ya se ha mencionado, otro factor que contribuye a la resistencia de los anticuerpos biespecíficos es el microentorno tumoral inmunosupresor de las neoplasias hematológicas malignas. Las medidas para normalizar el microambiente tumoral mediante el uso de inhibidores del punto de control inmunitario y agentes inmunomoduladores pueden ayudar a reforzar la eficacia de los anticuerpos biespecíficos y disminuir la resistencia terapéutica (Omer 2023).

Anticuerpos triespecíficos y multiespecíficos

Los anticuerpos triespecíficos se están diseñando para permitir una formación óptima de sinapsis inmunológicas, es decir, la habilitación de la señalización entre diferentes células inmunitarias para reducir la evasión inmunitaria. Debido a que estos anticuerpos pueden mejorar la selectividad para las células cancerosas, pueden causar menos toxicidades y, como resultado, ampliar la ventana terapéutica (Mazor 2017). En ensayos preclínicos de LNH-B, CMG1A46, un anticuerpo triespecífico CD3 x CD19 x CD20, y JNJ-80948543, un anticuerpo triespecífico CD3 x CD20 x CD79b, mostraron evidencias de potencia y seguridad superiores en comparación con los anticuerpos biespecíficos CD3 x CD20 (Zhang 2020). Se está investigando la seguridad y eficacia de estos anticuerpos triespecíficos en pacientes con neoplasias linfoides de linfocitos B r/r en estudios de fase 1 (Braun 2024).

Los anticuerpos triespecíficos también tienen el potencial de mejorar las propiedades farmacocinéticas. HPN217, por ejemplo, es un anticuerpo triespecífico dirigido a la albúmina, CD3 y BCMA y está diseñado para prolongar la vida media de la molécula. Se está investigando su perfil de seguridad en pacientes con MM r/r. Los resultados preliminares muestran que el 28 % de los pacientes experimentaron SLC y la toxicidad limitante de la dosis fue principalmente la transaminitis reversible. Actualmente se están investigando otros anticuerpos triespecíficos, como CD3 x BCMA x CD38 y CD3 x BCMA x GPRC5D, en ensayos de fase 1 para pacientes con MM r/r. Actualmente se investigan 30 anticuerpos triespecíficos.

La fabricación de anticuerpos triespecíficos presenta desafíos, como la estabilidad comprometida o los subproductos no deseados que surgen debido a un ensamblaje incorrecto. Estos problemas pueden resolverse mediante buenas prácticas de fabricación (Tapia-Galisteo 2023).

Los anticuerpos multiespecíficos, que pueden dirigirse a varios antígenos simultáneamente, también están avanzando. Existe una asombrosa variedad de formatos potenciales para los anticuerpos multiespecíficos, que pueden conducir a tratamientos para enfermedades, malignas y no malignas, con ninguna o pocas terapias eficaces.

Mejorar el acceso a los anticuerpos biespecíficos en la comunidad

A medida que se conozcan más resultados clínicos sobre la eficacia y seguridad de los anticuerpos biespecíficos y se disponga de un mayor conocimiento sobre sus efectos secundarios y su manejo, aumentará la incorporación de los anticuerpos biespecíficos como estándar de atención, y el tratamiento con estos agentes pasará de las instituciones académicas/de cuidados intensivos a las consultas oncológicas comunitarias (Braun 2024). Dado que los efectos adversos asociados a los anticuerpos biespecíficos son menores y menos graves en general en comparación con los asociados a las terapias con linfocitos T CAR, la administración de anticuerpos biespecíficos no está sujeta a la obligatoriedad de Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS), como en el caso de las terapias con linfocitos T CAR, lo que facilita su administración en la comunidad.

A pesar de la disponibilidad inmediata de los anticuerpos biespecíficos y de su perfil de seguridad menos tóxico, siguen existiendo importantes obstáculos para su uso generalizado en las prácticas oncológicas comunitarias. Un reto evidente es la falta de investigaciones «de la vida real» que aborden el uso de estas moléculas en entornos comunitarios. O las cuestiones logísticas en términos de disponibilidad de un entorno de hospitalización (posiblemente con cuidados intensivos) y el transporte de los pacientes a estos centros de cuidados intensivos si es

Módulo V: Nuevos avances en inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos en neoplasias hematológicas malignas

necesario. El manejo y la administración de tocilizumab, a menudo utilizado para resolver los síntomas del SLC, en un entorno real no se ha investigado a fondo.

Otro reto para el uso generalizado de la inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos y anticuerpos multiespecíficos es el coste del tratamiento. En la actualidad, los análisis de rentabilidad favorecen a los linfocitos T CAR frente a blinatumomab, por ejemplo, como comparador en parámetros como los años de vida ajustados por calidad incrementales (Forenza 2020). Esta relación podría cambiar con el avance de las moléculas activadoras de linfocitos T, una vez considerados los costos de producción, logística, días de hospitalización y eventos adversos a corto y largo plazo (Tapia-Galisteo 2023). Se necesitan más datos a largo plazo sobre la respuesta al tratamiento para hacer una verdadera comparación de los dos tipos de tratamiento.

Para ayudar y apoyar las necesidades educativas de los profesionales sanitarios implicados en la administración de anticuerpos biespecíficos y el seguimiento de los pacientes que reciben estas moléculas, la Lymphoma Research Foundation ha creado directrices clínicas basadas en la evidencia sobre el tratamiento de las toxicidades CD20 x CD3 (Crombie 2024; Raje 2023). Estas directrices requieren validación en el entorno de la práctica comunitaria.

Una colaboración más estrecha entre las prácticas académicas y comunitarias puede ayudar a mejorar el acceso oportuno a los anticuerpos biespecíficos para los pacientes en entornos comunitarios. Un modelo de atención compartida que implique que los oncólogos de la comunidad remitan a los pacientes a los centros académicos para el tratamiento inicial y que los ciclos de tratamiento posteriores tengan lugar en una consulta de la comunidad, puede ser una opción aceptable para gestionar mejor los acontecimientos adversos de aparición temprana conocidos en la comunidad. Además, la expansión de la terapia con anticuerpos biespecíficos en

las consultas comunitarias puede servir para subrayar el cambio hacia una atención centrada en el paciente (Braun 2024) y ayudar a garantizar que un amplio espectro de pacientes se beneficie de los avances en el tratamiento del cáncer.

Conclusiones

A medida que las inmunoterapias con anticuerpos biespecíficos sigan evolucionando, se convertirán sin duda en una importante adición a los tratamientos disponibles contra el cáncer. Los problemas asociados al solapamiento de la expresión de los antígenos diana en las células malignas y en las células normales, como las células madre hematopoyéticas, que provocan toxicidades on-target off-tumor, en particular en este caso, toxicidad hematológica y citopenias, siguen requiriendo atención para garantizar que estos agentes no sólo alcancen su objetivo citotóxico, sino que también sean seguros. Una mejor identificación de los pacientes con riesgo de SLC y un mayor desarrollo de las directrices de profilaxis y tratamiento contribuirán sin duda a reducir la gravedad de este efecto adverso. Por último, se requieren estudios clínicos aleatorizados continuos, así como en la vida real, para evaluar las áreas de incertidumbre en anticuerpos biespecíficos para recopilar y analizar datos sobre criterios de resultados importantes como la duración de la respuesta (Tabla 2) (Falchi 2023).

Los notables avances en la inmunoterapia de las neoplasias hematológicas malignas están teniendo un gran impacto en los resultados de los pacientes con enfermedad recidivante/refractaria. En lugar de considerar una inmunoterapia sobre otra, se debe considerar más el uso de estas terapias en combinación o secuencialmente para lograr el máximo beneficio del tratamiento (Tapia-Galisteo 2023). La inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos y multiespecíficos seguirá cambiando el panorama del tratamiento de las neoplasias hematológicas malignas.

Tabla 2. Resumen de las áreas de incertidumbre en el uso de anticuerpos biespecíficos en el entorno clínico

Área de incertidumbre	Desafío
Tratamiento de los síndromes de sobreactivación de linfocitos T	Identificar los factores de riesgo del SLC Dosificación escalonada óptima, formulación del fármaco, profilaxis Administración ambulatoria Formación de pacientes y proveedores
Duración de la respuesta	Duración óptima del tratamiento con anticuerpos biespecíficos Predictores de respuesta duradera
Inicio de anticuerpo biespecífico en una fase más temprana del tratamiento	Panorama competitivo Selección de las poblaciones de pacientes más adecuadas (p. ej., enfermedades de alto riesgo)
Combinaciones óptimas de tratamiento	Más allá de los agentes citotóxicos como aliados Combinaciones racionales en lugar de inmediatas
Comprensión de los mecanismos de resistencia	Identificación de los mecanismos de resistencia tumoral Caracterización detallada de la función (y disfunción) de los linfocitos T durante la terapia con anticuerpos biespecíficos Análisis del papel de otros actores en el microambiente inmunitario del linfoma

BsAb: anticuerpo biespecífico; SLC, síndrome de liberación de citocinas
Adaptado de Falchi 2023

Módulo V: Nuevos avances en inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos en neoplasias hematológicas malignas

Referencias

- Advani AS, Moseley A, O'Dwyer KM, et al. SWOG 1318: a phase II trial of blinatumomab followed by POMP maintenance in older patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2022; 40:1574-82
- Braun A, Gouni S, Pulles A, et al. Bispecific antibody use in patients with lymphoma and multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2024; 44:e433516
- Crombie JL, Graff T, Falchi L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3 x CD20 bispecific antibody therapy. *Blood* 2024; 143:1565-1575
- Falchi L, Vardhana SA, Salles GA. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood* 2022; 141(5): 467-480
- Foa R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med* 2020; 22:383:1613-1623
- Goebeler M-E, Stuhler G, Bargou R. Bispecific and multispecific antibodies in oncology: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2024; 21:539-560
- Gurumurthi A, Westin J, Subklewe M. The race is on: bispecific vs CAR T cells in B-cell lymphoma. *Blood Advances* 2023; 7(19):5713-6
- Jabbour E, Short NJ, Jain N, et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2023; 10(1):e24-e34
- Kerbaui LN et al. Combining AFM13, a bispecific CD30/CD16 antibody, with cytokine-activated blood and cord blood-derived NK cells facilitates CAR-like responses against CD30+ malignancies. *Clin Cancer Res* 2021; 27:3744-03756
- Litzow MR, Sun Z, Paietta E, et al. Consolidation therapy with blinatumomab improves overall survival in newly diagnosed adult patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in measurable residual disease negative remission: results from the ECOG-ACRIN E1910 randomized phase III National Cooperative Clinical Trials Network trial. *Blood* 2022; 140 (Suppl 2):LBA-1
- Forenza S, Ritchie DS, Ramsey SD, et al. Value and affordability of CAR T-cell therapy in the United States. *Bone Marrow Transpl* 2020; 55:1706-15
- Mazor Y, Sachsenmeier KF, Yang C, et al. Enhanced tumor-targeting selectivity by Móduloating bispecific antibody binding affinity and format valence. *Sci Rep* 2017; 7:40098
- Omer MH, Shafqat A, Ahmad O, et al. Bispecific antibodies in hematological malignancies: a scoping review. *Cancers* 2023; 15:4550
- Raje N, Anderson K, Einsele H, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy. Consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer J* 2023; 13:116
- Reusch U, Duell J, Ellwanger K, et al. A tetravalent bispecific TandAb (CD19/CD3), AFM11, efficiently recruits T cells for the potent lysis of CD19(+) tumor cells. *MAbs* 2015; 7:584-604
- Roost Clausen M, Offner F, Belada D, et al. Subcutaneous ecoritamab + R-CHOP for first-line treatment of patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma: phase 1/2 update. *HemaSphere* 2022; 6:1100-01
- Surowka M, Schaefer W, Klin C. Ten years in the making: application of CrossMab technology for the development of therapeutic bispecific antibodies and antibody fusion proteins. *Mabs* 2021; 13:1967714
- Tapia-Galisteo A, Compte M, Alvarez-Vallina L, Sanz L. When three is not a crowd: trispecific antibodies for enhanced cancer immunotherapy. *Theranostics* 2023; 13(3):1028-1041
- van de Donk NWCJ, Zweegman S. T-cell-engaging bispecific antibodies in cancer. *Lancet* 2023; 402:142-58
- Zhang J, Zhou ZH. Preclinical study of a novel trispecific anti-CD3/CD19/CD20 T-cell-engaging antibody as a potentially better treatment for NHL. *Blood* 2020; 136:22(suppl 1)

Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos

Glosario de términos

Término	Definición
Anticuerpo	Proteína de gran tamaño utilizada por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar antígenos. Los anticuerpos se adhieren a los antígenos (sustancias extrañas) para eliminarlos del organismo. También se denominan inmunoglobulinas.
Antigenicidad	Capacidad de una molécula o un antígeno de inducir una respuesta inmunitaria, es decir, de ser reconocido por un anticuerpo inmunológicamente específico o un receptor de linfocitos T e interactuar con ellos.
Antígeno leucocitario humano (HLA):	Molécula altamente polimórfica necesaria para la presentación de antígenos, codificada en el complejo mayor de histocompatibilidad humano
Autólogo	Derivado del mismo individuo y, por tanto, genéticamente idéntico al huésped.
Células efectoras inmunitarias	Célula que se ha diferenciado en una forma capaz de modular o efectuar una respuesta inmunitaria específica
Células presentadoras de antígenos (CPA)	Grupo heterogéneo de células que median en la respuesta inmunitaria celular procesando y presentando antígenos para su reconocimiento por los linfocitos T
Citocinas	Proteínas de señalización que contribuyen al control de la inflamación mediante la activación celular, la diferenciación celular y la proliferación celular
Citocinas antiinflamatorias	Detienen o disminuyen la inflamación. Transmiten mensajes que evitan una respuesta inmunitaria excesiva que puede provocar daños en los tejidos
Citocinas proinflamatorias	Desencadenan o aumentan la inflamación. Transmiten mensajes que coordinan la respuesta inmunitaria para defenderse de los atacantes, como los gérmenes.
Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)	Proteínas que controlan las respuestas inmunitarias, codificadas por un locus genético que engloba una familia de genes muy polimórficos.
Enfermedad residual medible (ERM) (mínima)	Importante factor de pronóstico independiente que se usa a modo de guía para tomar decisiones sobre el tratamiento. La ERM se refiere a la presencia de células cancerosas que permanecen en el cuerpo de una persona tanto durante como después del tratamiento.
Escape inmunitario (también conocido como escape antigénico, evasión inmunitaria, mutación de escape)	Ocurre cuando el sistema inmunitario es incapaz de responder a un agente infeccioso: el sistema inmunitario del huésped ya no es capaz de reconocer y eliminar un patógeno.
Escape inmunitario tumoral	Proceso por el que las células tumorales eluden la vigilancia inmunitaria. Sigue siendo un obstáculo importante para la terapia del cáncer. La combinación de varias inmunoterapias puede aumentar la eficacia antitumoral y animar a los linfocitos T a desempeñar un papel más activo en el ataque inmunitario contra las células tumorales.
Factor de necrosis tumoral (FNT)	Proteína producida principalmente por monocitos y macrófagos en respuesta sobre todo a endotoxinas y que media en la inflamación e induce la destrucción de algunas células tumorales y la activación de los glóbulos blancos.
Factores estimulantes de colonias	Glicoproteínas secretadas que se unen a proteínas receptoras en la superficie de progenitores de la médula ósea, activando así vías de señalización intracelular que pueden hacer que las células proliferen y se diferencien en un tipo específico de célula sanguínea
Genotóxico	Que daña el material genético
Inmunogenicidad	Capacidad de un producto proteico terapéutico para estimular una respuesta inmunitaria
Interferones	Gama considerable de sustancias proteicas antivirales producidas por células que han sido invadidas por virus
Interleucinas	Gama de citoquinas secretadas por los glóbulos blancos del sistema inmunitario. Las células efectoras tienen receptores de superficie para las distintas interleucinas

Inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos

Término	Definición
Macrófagos	Cualquiera de las células grandes, mononucleares, altamente fagocíticas derivadas de los monocitos, que se encuentran en las paredes de los vasos sanguíneos y en el tejido conjuntivo; se originan en la médula ósea
Neoantígenos (o antígenos tumorales)	Proteínas antigénicas formadas por vías metabólicas (por ejemplo, metabolismo de fármacos)
Off-target (fuera de la diana)	Efectos secundarios inesperados debidos a los efectos de otras dianas o a la estructura del fármaco
On-target (en la diana)	Efectos secundarios del tratamiento en los tejidos normales, que ocurren cuando la diana inhibida en el tumor también se inhibe en el tejido normal
Protooncogenes	Cualquier gen capaz de convertirse en un gen productor de cáncer (un oncogén)
Quimioquinas	Cualquiera de un grupo de citocinas producidas por diversas células (como en los focos de inflamación) que estimulan la quimiotaxis en los glóbulos blancos (como los neutrófilos y los linfocitos T)
Respuesta clínica/ remisión completa	Un indicador importante de la respuesta al tratamiento; a menudo utilizado en ensayos clínicos para identificar y cuantificar la actividad antitumoral de nuevos agentes; valor limitado en la predicción de la supervivencia
Respuesta completa (RC)	Desaparición de todos los signos de cáncer en respuesta al tratamiento. Esto no siempre significa que el cáncer se haya curado. También se denomina remisión completa
Supervivencia global (SG)	Tiempo desde la fecha del diagnóstico o el inicio del tratamiento durante el cual siguen vivos los pacientes a los que se ha diagnosticado la enfermedad. Se usa en los ensayos clínicos para medir la eficacia de un tratamiento
Supervivencia sin enfermedad	Concepto empleado para describir el periodo posterior a un tratamiento que ha tenido éxito durante el que no hay signos ni síntomas de la enfermedad
Supervivencia sin progresión	Tiempo transcurrido desde la asignación aleatoria en un ensayo clínico hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa
Tasa de respuesta global (TRG)	Proporción de pacientes que presentan una respuesta parcial o completa al tratamiento; no incluye la enfermedad estable y es una medida directa de la actividad tumoricida del fármaco



HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Equipo docente:

Erik Aerts (CH), Martina Bertschinger (CH), Jeremy Deuel (CH), Jaap van Doesum (NL), Chiara Dallatorre (UK), Carol Krcmar (DE), Sara Ubovic (CH), Natacha Bolaños, Lorna Warwick

Copyright© 2024 by HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Fecha de elaboración: 11.2024