



Columvi[®] (glofitamab)

Información de seguridad importante para minimizar los riesgos del síndrome de liberación de citoquinas (SLC), exacerbación tumoral y toxicidad neurológica, incluido el síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS, por sus siglas en inglés)

Para profesionales de la salud

Este material educativo es proporcionado por Roche Ecuador S.A. y es obligatorio como condición para la autorización de comercialización a fin de minimizar aún más los riesgos importantes seleccionados.

Información de seguridad importante

Esta guía tiene por objeto proporcionar información sobre el manejo de los riesgos identificados importantes del síndrome de liberación de citoquinas (SLC), exacerbación tumoral y toxicidad neurológica, incluido el ICANS asociado a Columvi®.

Si usted receta Columvi® complete y entregue una tarjeta para el paciente a todos los pacientes que reciben tratamiento con Columvi® para educarlos sobre los síntomas de SLC y toxicidad neurológica, incluido ICANS, y la necesidad de buscar atención médica de inmediato si tienen SLC y/o toxicidad neurológica, incluidos los síntomas de ICANS. También se debe recomendar a los pacientes que lleven consigo la tarjeta para el paciente en todo momento y que se la muestren a cualquier profesional de cuidados de la salud que pueda tratarlos.

Para obtener copias de la tarjeta para el paciente, comuníquese con Roche Ecuador S.A. a los teléfonos +593 23 997176, correo electrónico quito.farmacovigilancia@roche.com) o descárguela en nuestra website Diálogo Roche Ecuador.

Alerte a los proveedores de cuidados de la salud que tengan acceso inmediato a tocilizumab en el centro.

Para obtener más información, consulte el prospecto aprobado de Columvi®(glofitamab) que puede encontrar en la página web Diálogo Roche, en el siguiente enlace:

<https://dialogoroche.com.ec/es/public/informacion-de-producto.html>

Explore las siguientes secciones para obtener más información sobre el manejo del SLC y la exacerbación tumoral:

Contenido

1	¿Qué es Columvi®?	4
2	Riesgos identificados importantes asociados con el uso de Columvi®	4
3	Guía para minimizar el riesgo del síndrome de liberación de citoquinas	4
	3.1 ¿Qué es el síndrome de liberación de citoquinas?	4
	3.2 Tratamiento previo y medicación previa antes de la administración de Columvi®	5
	3.3 Medicamentos profilácticos y administración de la dosis de Columvi® con aumento escalonado ..	7
	3.4 Clasificación de SLC	8
	3.5 Manejo del SLC	8
4	Orientación sobre cómo minimizar el riesgo de exacerbación tumoral	11
	4.1 ¿Qué es la exacerbación tumoral?	11
	4.2 Exacerbación tumoral y Columvi®	12
	4.3 Monitoreo de pacientes	12
5	Guía sobre cómo minimizar el riesgo de toxicidad neurológica, incluido el ICANS	13
	5.1 ¿Qué es la toxicidad neurológica, incluido el ICANS?	13
	5.2 Evaluación de la clasificación de ICANS	13
	5.3 Toxicidad neurológica, incluido el ICANS y Columvi®	15
6	Informe de eventos adversos	18
7	Referencias	18

1. ¿Qué es Columvi®?

Columvi® es un anticuerpo monoclonal humanizado biespecífico de células T “2:1” que se une al CD20 humano en las células B a través de dos dominios de unión al antígeno (Fab, por sus siglas en inglés) y al CD3, subunidad épsilon (CD3ε) del complejo del receptor de células T (TCR, por sus siglas en inglés) en las células T a través de un único dominio Fab. La molécula se basa en el isotipo de IgG1 humano, pero contiene una parte Fc sin unión al receptor Fc gamma (Fcγ R) y al complemento (C1q).

2. Riesgos identificados importantes asociados con el uso de Columvi®:

- Síndrome de liberación de citoquinas
- Crecimiento tumoral transitorio
- Toxicidad neurológica, incluido el ICANS

3. Guía para minimizar el riesgo del síndrome de liberación de citoquinas

3.1 ¿Qué es el síndrome de liberación de citoquinas?

El síndrome de liberación de citoquinas (SLC) asociado con las terapias con células efectoras inmunitarias es una respuesta suprafisiológica que provoca la activación o el compromiso de las células T endógenas y/u otras células efectoras inmunitarias. En el caso del Columvi®, la activación o el compromiso endógeno de las células T puede provocar un exceso de citoquinas sistémicas, lo que puede provocar eventos serios y potencialmente mortales.

Los signos y síntomas del SLC pueden ser progresivos y pueden incluir los siguientes¹:

- Fiebre al inicio
- Hipotensión arterial
- Escalofríos
- Taquicardia
- Hipoxia
- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Fatiga
- Dolor abdominal
- Temperatura ≥ 38 °C
- Aumento de la alanina aminotransferasa
- Aumento de la aspartato aminotransferasa
- Aumento de la bilirrubina total
- Disfunción orgánica

3.2 Tratamiento previo y medicación previa antes de la administración de Columvi®

Para minimizar el riesgo de SLC, se deben seguir los siguientes pasos:

Tratamiento previo con obinutuzumab

Todos los pacientes deben recibir una dosis única de 1000 mg de obinutuzumab el Día 1 del Ciclo 1 (7 días antes del inicio del tratamiento con Columvi®); consulte la Tabla 1 y/o 2 y Retraso u omisión de la dosis. Esto es para reducir las células B circulantes y, por lo tanto, reducir la frecuencia y la gravedad del SLC.

Obinutuzumab debe administrarse como infusión intravenosa a 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.

Consulte la información de prescripción de obinutuzumab para obtener información completa sobre la medicación previa, la preparación, la administración y el manejo de las reacciones adversas de obinutuzumab.

Tabla 1. Pauta de aumento escalonado de la dosis en monoterapia de Columvi para pacientes con LBDCG en recaída o refractario

Ciclo de tratamiento, Día	Dosis de Columvi	Duración de la perfusión
Ciclo 1 (pretratamiento y escalada de dosis)	Día 1	Pretratamiento con 1 000 mg de obinutuzumab ¹
	Día 8	2,5 mg
	Día 15	10 mg
Ciclo 2	Día 1	30 mg
Ciclo 3 a 12	Día 1	30 mg

¹ Ver "Pretratamiento con obinutuzumab" descrito anteriormente.

² En los pacientes que experimenten SLC con la dosis previa de Columvi, la duración de la perfusión se puede ampliar hasta 8 horas (ver sección 4.4).

³ A criterio del médico responsable del tratamiento, si la perfusión anterior se toleró bien. Si el paciente experimentó SLC con una dosis previa, la duración de la perfusión se debe mantener 4 horas.

Tabla 2. Esquema de aumento escalonado de la dosis de Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino para pacientes con LBDCG en recaída o refractario

Ciclo de tratamiento, Día	Dosis de Columvi (duración de la perfusión)	Dosis de gemcitabina	Dosis de oxaliplatino	
Ciclo 1 (pretratamiento y escalada de dosis)	Día 1	Pretratamiento con 1000 mg de obinutuzumab		
	Día 2	-	1000 mg/m ² . ^b	100 mg/m ² . ^b
	Día 8	2,5 mg (4 horas) ^c	-	-
	Día 15	10 mg (4 horas) ^c	-	-
Ciclo 2	Día 1	30 mg (4 horas) ^{c, d}	1000 mg/m ² . ^{b, d}	100 mg/m ² . ^{b, d}
Ciclo 3 a 8	Día 1	30 mg (2 horas) ^{d, e}	1000 mg/m ² . ^{b, d}	100 mg/m ² . ^{b, d}
Ciclo 9 a 12	Día 1	30 mg (2 horas) ^e	-	-

^a Ver "Pretratamiento con obinutuzumab", descrito arriba.

^b Ciclos 1-8: administrar gemcitabina antes de oxaliplatino.

^c En los pacientes que experimenten SLC con la dosis anterior de Columvi, el tiempo de perfusión se puede extender hasta 8 horas (ver sección 4.4).

^d Ciclos 2 a 8: administrar Columvi antes de gemcitabina y oxaliplatino. Gemcitabina y oxaliplatino se pueden administrar el Día 1 o 2.

^e El tiempo de perfusión se puede reducir a 2 horas a criterio del médico, si la perfusión anterior se toleró bien. Si el paciente presentó SLC con una dosis previa, la duración de la perfusión se debe mantener en 4 horas.

Retraso u omisión de la dosis

Durante la administración de dosis con aumento escalonado (administración de dosis semanal):

- Después del tratamiento previo con obinutuzumab, si la dosis de Columvi® 2,5 mg se retrasa en más de 1 semana, repetir el tratamiento previo con obinutuzumab.
- Después de la dosis de Columvi® 2,5 mg o 10 mg, si hay un intervalo sin tratamiento de Columvi® de 2 semanas a 6 semanas, repita la última dosis tolerada de Columvi® y reanude la administración de dosis con aumento escalonado planificada.
- Después de la dosis de Columvi® 2,5 mg o 10 mg, si hay un intervalo sin tratamiento de más de 6 semanas, repita el tratamiento previo con obinutuzumab y la administración con aumento escalonado de Columvi® (consulte el Ciclo 1 en la Tabla 1 y/o 2).

Después del Ciclo 2 (dosis de 30 mg):

- Si hay un intervalo sin tratamiento de Columvi® de más de 6 semanas entre los ciclos, repita el tratamiento previo con obinutuzumab y la administración de la dosis con aumento escalonado de Columvi® (consulte el Ciclo 1 en la Tabla 1 y/o 2) y luego reanude el ciclo de tratamiento planificado (dosis de 30 mg).

3.3 Medicamentos profilácticos y administración de la dosis de Columvi® con aumento escalonado

Profilaxis del síndrome de liberación de citoquinas

Columvi® debe administrarse a pacientes bien hidratados. La premedicación para reducir el riesgo de SLC (consulte la Sección 4.4 *Advertencias y precauciones*) se describe en la Tabla 3.

Tabla 3. Premedicación antes de la perfusión de Columvi

Ciclo de tratamiento (Día)	Pacientes que requieren premedicación	Premedicación	Administración
Ciclo 1 (Día 8, Día 15); Ciclo 2 (Día 1); Ciclo 3 (Día 1)	Todos los pacientes	20 mg de dexametasona intravenosa ¹	Finalizado al menos 1 hora antes de la perfusión de Columvi
		Analgésico/antipirético oral ²	Al menos 30 minutos antes de la perfusión de Columvi
		Antihistamínico ³	
Perfusiones posteriores (todas)	Todos los pacientes	Analgésico/antipirético oral ²	Al menos 30 minutos antes de la perfusión de Columvi
		Antihistamínico ³	
	Pacientes que experimentaron SLC con la dosis previa	20 mg de dexametasona intravenosa ^{1,4}	Finalizado al menos 1 hora antes de la perfusión de Columvi

¹ Si el paciente tiene intolerancia a la dexametasona o si no se dispone de dexametasona, se debe administrar 100 mg de prednisona/prednisolona u 80 mg de metilprednisolona.

² Por ejemplo, 1.000 mg de paracetamol.

³ Por ejemplo, 50 mg de difenhidramina.

⁴ Se administrará además de la premedicación necesaria a todos los pacientes.

Programa de aumento escalonado de la dosis de Columvi®

El programa de aumento escalonado de la dosis de Columvi® está diseñado para disminuir el riesgo de SLC. Columvi® debe administrarse de acuerdo con este (2,5 mg/10 mg) hasta llegar a la dosis recomendada de 30 mg de acuerdo con el prospecto local de Columvi®.

3.4 Clasificación de SLC

La gravedad del SLC se clasifica de acuerdo con la clasificación por consenso del síndrome de liberación de citoquinas de la Sociedad Estadounidense de Trasplante y Terapia Celular (ASTCT, por sus siglas en inglés) (Lee et al. 2019)¹ que se describe en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4: Clasificación por consenso del SLC de la ASTCT¹

Parámetro de SLC	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Fiebre ^a	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$
Con				
Hipotensión arterial	Ninguna	No requiere vasopresores	Requiere un vasopresor con o sin vasopresina	Requiere múltiples vasopresores (excepto la vasopresina)
Y/o ^b				
Hipoxia	Ninguna	Requiere cánula nasal de flujo bajo o suministro de oxígeno directo	Requiere cánula nasal de flujo alto, mascarilla facial, mascarilla con reservorio o mascarilla Venturi	Requiere presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica)

• BiPAP (por sus siglas en inglés) = presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias; CPAP (por sus siglas en inglés) = presión positiva continua en las vías respiratorias; SLC = síndrome de liberación de citoquinas

a) La fiebre se define como una temperatura $\geq 38^{\circ}$ no atribuible a ninguna otra causa. En los pacientes que presentan SLC y luego reciben tratamiento antipirético o anticitoquinas, como tocilizumab o esteroides, la fiebre ya no es necesaria para calificar la gravedad del SLC posterior. En este caso, la clasificación del SLC se debe a la hipotensión arterial y/o la hipoxia.

b) El grado del SLC está determinado por el evento más grave: hipotensión arterial o hipoxia no atribuible a ninguna otra causa. Por ejemplo, un paciente con temperatura de $39,5^{\circ}$, hipotensión arterial que requiere 1 vasopresor e hipoxia que requiere cánula nasal de bajo flujo se clasifica como con SLC de grado 3.

c) La cánula nasal de flujo bajo se define como oxígeno administrado a ≤ 6 l/minuto. El flujo bajo también incluye el suministro de oxígeno inhalado, que en ocasiones se utiliza en pediatría. La cánula nasal de flujo alto se define como oxígeno administrado a >6 l/minuto.

3.5 Manejo del SLC

Se debe monitorear atentamente a los pacientes para detectar el desarrollo de SLC cuando reciben tratamiento con Columvi®.

El reconocimiento temprano de los síntomas es importante para iniciar intervenciones que permitan el manejo del SLC. La atención sintomática y el tratamiento temprano son primordiales para mitigar el riesgo de SLC grave.

Las pautas de manejo del SLC se resumen en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5: Guía de clasificación y manejo del SLC de la ASTCT

Grado ¹	Manejo SLC	Para la siguiente perfusión programada de Columvi
<p>Grado 1 Fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$</p>	<p>Si el SLC aparece durante la perfusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la perfusión y tratar los síntomas • Reanudar la perfusión a una velocidad más lenta cuando los síntomas se resuelvan • Si los síntomas se repiten, interrumpir la perfusión actual <p>Si se produce SLC después de la perfusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratar los síntomas <p>Si el SLC dura más de 48 h después del tratamiento sintomático:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Considerar el uso de corticosteroides³ • Considerar el uso de tocilizumab⁴ <p>En la Tabla 5 se presenta el SLC con ICANS concomitante.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Asegurarse de que los síntomas se hayan resuelto durante al menos 72 horas antes de la siguiente perfusión • Considere una velocidad de perfusión más lenta²
<p>Grado 2 Fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$ y/o hipotensión sin necesidad de vasopresores y/o hipoxia con necesidad de oxigenoterapia de bajo flujo por cánula nasal o insuflación por vía oral</p>	<p>Si el SLC aparece durante la perfusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspender la perfusión actual y tratar los síntomas • Administrar corticosteroides³ • Considerar el uso de tocilizumab⁴ <p>Si se produce SLC después de la perfusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratar los síntomas • Administrar corticosteroides³ • Considerar el uso de tocilizumab⁴ <p>En la Tabla 5 se presenta el SLC con ICANS concomitante.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Asegurarse de que los síntomas se hayan resuelto durante al menos 72 horas antes de la siguiente perfusión • Considere una velocidad de perfusión más lenta² • Vigilar a los pacientes después de la perfusión⁵

Para el Grado 2: Uso de Tocilizumab

No sobrepasar las 3 dosis de tocilizumab en un periodo de 6 semanas.

Si no ha recibido previamente tocilizumab o si ha recibido 1 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas:

- Administrar la primera dosis de tocilizumab⁴
- Si no se observa mejoría en un plazo de 8 horas, administrar la segunda dosis de tocilizumab⁴
- Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar un tratamiento anticitoquinas alternativo o un tratamiento inmunodepresor alternativo

Si se utilizaron 2 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas:

- Administrar solo una dosis de tocilizumab⁴
- Si no se observa mejoría en un plazo de 8 horas, considerar un tratamiento anticitoquinas alternativo o un tratamiento inmunodepresor alternativo

Grado ¹	Manejo SLC	Para la siguiente perfusión programada de Columvi
<p>Grado 3 Fiebre ≥ 38 °C o hipotensión que requiere un vasopresor (con o sin vasopresina) o hipoxia que requiere oxígeno de alto flujo por cánula nasal, mascarilla, mascarilla sin reciclador o mascarilla Venturi</p>	<p>Si el SLC aparece durante la perfusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> Suspender la perfusión actual y tratar los síntomas Administrar corticosteroides³ Administrar tocilizumab⁴ <p>Si se produce SLC después de la perfusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratar los síntomas Administrar corticosteroides³ Administrar tocilizumab⁴ <p>En la Tabla 5 se presenta el SLC con ICANS concomitante.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Asegurarse de que los síntomas se hayan resuelto durante al menos 72 horas antes de la siguiente perfusión Considere una velocidad de perfusión más lenta² Vigilar a los pacientes después de la perfusión⁵ Si el SLC de Grado ≥ 3 se repite en la perfusión siguiente, detener la perfusión inmediatamente y suspender permanentemente el tratamiento con Columvi
<p>Grado 4 Fiebre ≥ 38 °C y/o hipotensión que requiere varios vasopresores (excepto vasopresina) o hipoxia que requiere oxígeno por presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica)</p>	<p>Si se produce SLC durante la perfusión o después de ella:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interrumpir permanentemente el tratamiento con Columvi y tratar los síntomas Administrar corticosteroides³ Administrar tocilizumab⁴ <p>En la Tabla 5 se presenta el SLC con ICANS concomitante.</p>	

Para los Grados 3 y 4: uso de Tocilizumab

No sobrepasar las 3 dosis de tocilizumab en un periodo de 6 semanas.

Si no ha recibido previamente tocilizumab o si ha recibido 1 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas:

- Administrar la primera dosis de tocilizumab⁴
- Si no se observa mejoría en un plazo de 8 horas, administrar la segunda dosis de tocilizumab⁴
- Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar un tratamiento anticitoquinas alternativo o un tratamiento inmunodepresor alternativo

Si se utilizaron 2 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas:

- Administrar solo una dosis de tocilizumab⁴
- Si no se observa mejoría en un plazo de 8 horas o la progresión rápida del SLC, considerar un tratamiento anticitoquinas alternativo o un tratamiento inmunodepresor alternativo

¹ Criterios de clasificación por consenso de la Sociedad Estadounidense para el Trasplante y la Terapia Celular (ASTCT) (Lee, 2019).

² La duración de la perfusión se puede prolongar hasta 8 horas, según proceda para ese ciclo (ver Tabla 2).

³ Corticosteroides (p. ej., 10 mg de dexametasona intravenosa, 100 mg de prednisona intravenosa, 1-2 mg/kg de metilprednisona intravenosa al día, o equivalente).

⁴ Tocilizumab 8 mg/kg por vía intravenosa (sin exceder los 800 mg), según se administró en el estudio NP30179.

⁵ Ver sección 4.8 para consultar la frecuencia y el tiempo transcurrido hasta la aparición de SLC de Grado ≥ 2 tras la administración de dosis de 10 mg y 30 mg de Columvi.

4. Orientación sobre cómo minimizar el riesgo de exacerbación tumoral

4.1 ¿Qué es la exacerbación tumoral?

La exacerbación tumoral está asociada con algunas terapias contra el cáncer (p. ej., agentes inmunomoduladores, terapias de interacción con células T, inhibidores de puntos de control), donde el mecanismo de acción que incluye la reorientación de la respuesta inmunitaria hacia la destrucción del tumor provoca la activación y el tráfico de células inmunitarias hacia los sitios tumorales.

La exacerbación tumoral se caracteriza generalmente por respuestas localizadas, que pueden manifestarse como dolor tumoral, agrandamiento volumétrico de los sitios tumorales, hinchazón o inflamación, generalmente en los primeros ciclos del tratamiento. La exacerbación tumoral es un fenómeno en el que los síntomas se presentan debido a los efectos de la afluencia de células inmunitarias en respuesta al tratamiento con Columvi®. La pseudoprogresión tumoral es principalmente un diagnóstico radiológico, a diferencia de las manifestaciones clínicas que caracterizan la exacerbación tumoral (Taleb 2019)².

Según el tamaño y la ubicación anatómica del tumor, los eventos asociados con la exacerbación tumoral pueden provocar efectos de masa en las estructuras circundantes que pueden comprometer la función de los órganos, p. ej., disnea como resultado de la compresión de las vías respiratorias, derrame pleural o pericárdico y sangrado o perforación si están afectados vasos sanguíneos importantes o áreas altamente vascularizadas.

4.2 Exacerbación tumoral y Columvi®

Se han informado eventos adversos de exacerbación tumoral con afectación de los ganglios linfáticos en la cabeza y el cuello que se presentan con dolor, y con afectación de los ganglios linfáticos en el tórax con síntomas de falta de aire debido al desarrollo de derrame pleural con Columvi® en monoterapia.

La mayoría de los eventos de exacerbación tumoral ocurrieron durante el Ciclo 1, y no se informaron eventos de exacerbación tumoral después del Ciclo 2. La mediana de la duración fue de 3,5 días (rango: 1 a 35 días).

4.2 Monitoreo de pacientes

Los pacientes con tumores en localizaciones anatómicas críticas tienen el mayor riesgo de presentar secuelas serias, ya que las reacciones de exacerbación tumoral pueden afectar las estructuras circundantes. Por lo tanto, la evaluación de la distribución del linfoma es importante antes del inicio del tratamiento para anticipar el posible espectro de manifestaciones clínicas de exacerbación tumoral después de la administración de Columvi®.

Los pacientes con tumores que afectan ubicaciones anatómicas críticas (p. ej., vasos mayores, árbol traqueobronquial y vías respiratorias superiores, corazón y pericardio) se deben monitorear de cerca para detectar exacerbaciones tumorales, y es posible que se deban considerar o planificar medidas preventivas o de intervención prospectivas antes de la administración de la dosis.

Es posible que se requiera el monitoreo proactivo de los signos vitales, los parámetros fisiológicos o la implementación de procedimientos profilácticos (p. ej., traqueostomía). Según la manifestación clínica de la exacerbación tumoral, podría ser necesario administrar un tratamiento médico y/o quirúrgico adicional (p. ej., antiinflamatorios/esteroides/agentes analgésicos, manejo de la vía aérea, descompresión, traqueostomía, colocación de stent, hospitalización prolongada).

5. Guía sobre cómo minimizar el riesgo de toxicidad neurológica, incluido el ICANS

5.1 ¿Qué es la toxicidad neurológica, incluido el ICANS?

La toxicidad neurológica es una complicación frecuente de la terapia de células CAR-T y de los anticuerpos biespecíficos (Lee et al. 2019; Crombie et al. 2024). La toxicidad neurológica asociada con las terapias con anticuerpos biespecíficos es menos frecuente y, en general, de menor grado que la informada con las terapias con células CAR-T (Crombie et al. 2024). Además, los eventos de toxicidad neurológica observados en ensayos clínicos con anticuerpos biespecíficos fueron a menudo diferentes desde el punto de vista clínico del síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS) y con mayor frecuencia consistieron en dolor de cabeza y mareos (Crombie et al. 2024).

El ICANS es un trastorno caracterizado por un proceso patológico que involucra al sistema nervioso central después de cualquier terapia inmunitaria que resulta en la activación o la activación de células T endógenas o infundidas y/u otras células efectoras inmunitarias (Lee et al. 2019). Si bien los síntomas pueden ser más diversos que los del síndrome de liberación de citoquinas (SLC), muchos pacientes con neurotoxicidad presentan una evolución estereotípica de un conjunto específico de síntomas. Las primeras manifestaciones del ICANS pueden presentarse como delirio, encefalopatía, afasia, letargo, dificultad para concentrarse, agitación, temblores, convulsiones y, en raras ocasiones, edema cerebral. Además, el dolor de cabeza es muy frecuente y puede no representar neurotoxicidad en sí misma. Previamente considerada en conjunto con el SLC, la neurotoxicidad ahora se trata como una entidad separada debido a las diferencias en su cronología y en la respuesta a la intervención (Lee et al. 2019).

Si bien no se dispone de evidencia de anticuerpos biespecíficos circulantes dirigidos a CD3 y CD20, células T activadas o aumento de citoquinas proinflamatorias en el líquido cefalorraquídeo (CSF, por sus siglas en inglés) de pacientes que experimentan neurotoxicidad mientras reciben anticuerpos biespecíficos o esta es limitada (Crombie et al. 2024), se han observado concentraciones de Columvi® de 0,1 a 0,4 % en el CSF en pacientes tratados con Columvi® (datos en archivo).

La toxicidad neurológica, como la toxicidad similar a la ICANS, incluye delirio, disgrafía, temblores, letargo y dificultad para concentrarse, eventos que fueron raros (1 %-8 %) en los estudios con anticuerpos biespecíficos (Crombie et al. 2024). La gravedad de ICANS se clasifica de acuerdo con la clasificación por consenso (Lee et al. 2019) descrita en la tabla de la Sección 5.2:

5.2 Evaluación de la clasificación de ICANS

Guía para el profesional de cuidados de la salud de glofitamab Versión 3.0 basado en la versión 3.0 global

Tabla 6: Clasificación por consenso de ICANS de la Sociedad Estadounidense de Trasplante y Terapia Celular para adultos

Dominio de neurotoxicidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Puntaje ICE ^a	7-9	3-6	0-2	0 (el paciente no reacciona y es incapaz de recibir una clasificación de ICE)
Disminución del nivel de conciencia ^b	Despierta espontáneamente.	Despierta espontáneamente ante voces.	Despierta solo al estímulo táctil.	El paciente está inconsciente o requiere estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para reaccionar. Estupor o coma.
Convulsiones	N/C	N/C	Cualquier convulsión clínica focal o generalizada que se resuelve rápidamente o crisis no convulsivos en el EEG que se resuelven con intervención.	Convulsiones prolongadas potencialmente mortales (>5 min) o crisis eléctricas o clínicas repetitivas sin retorno al nivel basal en medio
Hallazgos motores ^c	N/C	N/C	N/C	Debilidad motora focal profunda, como hemiparesia o paraparesia.
ICP elevada/edema cerebral	N/C	N/C	Edema focal/local en neuroimágenes ^d	Edema cerebral difuso en neuroimágenes; postura descerebrada o decorticada; o parálisis del nervio craneal VI; o papiledema; o tríada de Cushing

CTCAE v5.0 del NCI = criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 5.0; EEG = electroencefalografía; ICANS = síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias; ICE = encefalopatía asociada a células efectoras inmunitarias; ICP = presión intracraneal; N/C = no corresponde. Nota: El grado de ICANS está determinado por el evento más grave (puntaje de ICE, nivel de conciencia, espasmos, hallazgos motores, aumento de la ICP/edema cerebral) no atribuible a ninguna otra causa; por ejemplo, un paciente con un puntaje de ICE de 3 que tiene una convulsión generalizada se clasifica como ICANS de grado 3.

^a Un paciente con un puntaje de ICE de 0 puede clasificarse como ICANS de grado 3 si está despierto con afasia global, pero un paciente con un puntaje de ICE de 0 puede clasificarse como ICANS de grado 4 si no reacciona.

^b El nivel de conciencia disminuido no debe atribuirse a otra causa (p. ej., sin medicamentos sedantes).

^c Los temblores y el mioclono asociados con las terapias con células efectoras inmunitarias pueden clasificarse de acuerdo con los CTCAEv5.0, pero no influyen en la clasificación de ICANS.

^d La hemorragia intracraneal con o sin edema asociado no se considera una característica de neurotoxicidad y se excluye de la clasificación de ICANS. Se puede clasificar de acuerdo con los CTCAE v5.0 del NCI.

Guía para el profesional de cuidados de la salud de glofitamab Versión 3.0 basado en la versión 3.0 global

5.3 Toxicidad neurológica, incluido el ICANS y Columvi®

Se debe monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica, incluido el ICANS después de la administración de Columvi®. El reconocimiento temprano de los síntomas es importante para iniciar intervenciones que puedan manejar el SLC y la toxicidad neurológica, incluido el ICANS. La atención sintomática y el tratamiento temprano son primordiales para mitigar el riesgo de SLC grave. Las pautas de manejo de la toxicidad neurológica, incluida la ICANS, se resumen en la Tabla 5.

Tabla 7. Guía de clasificación y manejo de ICANS

Grado ¹	Presentación de los síntomas ²	Manejo de ICANS	
		SLC concomitante	Sin SLC concomitante
Grado 1	ICE ³ 7-9 o nivel de consciencia disminuido ⁴ : se despierta espontáneamente	<ul style="list-style-type: none"> Manejar el SLC según la Tabla 4. Vigilar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, según el criterio del médico. 	<ul style="list-style-type: none"> Vigilar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, según el criterio del médico.
		<p>Suspender la administración de Columvi hasta que se resuelva el ICANS.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.</p>	
Grado 2	ICE ³ 3-6 nivel de consciencia disminuido ⁴ : se despierta con la voz	<ul style="list-style-type: none"> Administrar tocilizumab para el tratamiento del SLC según Tabla 4. Si no se observa mejoría tras iniciar el tratamiento con tocilizumab, administrar dexametasona⁵ 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas si no se está ya tomando otros corticosteroides. Continuar con el uso de dexametasona hasta que se resuelva a Grado 1 o menor, luego disminuir gradualmente. 	<ul style="list-style-type: none"> Administrar dexametasona⁵ 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar con el uso de dexametasona hasta que se resuelva a Grado 1 o menor, luego disminuir gradualmente.

Grado ¹	Presentación de los síntomas ²	Manejo de ICANS	
		SLC concomitante	Sin SLC concomitante
Grado 3	<p>ICE³ 0-2 o nivel de conciencia disminuido⁴: se despierta solo con estímulos táctiles; o convulsiones⁴, ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cualquier crisis clínica, focal o generalizada que se resuelva rápidamente, o • crisis no convulsivas en el electroencefalograma (EEG) que se resuelven con intervención; <p>o aumento de la presión intracraneal: edema focal/local en las neuroimágenes⁴</p>	<p>Suspender la administración de Columvi hasta que se resuelva el ICANS.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Se debe considerar la consulta de neurología y otros especialistas para una evaluación más detallada, según sea necesario</p>	
		<ul style="list-style-type: none"> • Administrar tocilizumab para el tratamiento del SLC según Tabla 4. • Además, administrar dexametasona⁵ 10 mg por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y repetir la dosis cada 6 horas, si no está tomando ya otros corticosteroides. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o inferior y, a continuación, luego disminuir gradualmente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar dexametasona⁵ 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas. • Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o inferior, luego disminuir gradualmente.
		<p>Suspender la administración de Columvi hasta que se resuelva el ICANS.</p> <p>En el caso de los acontecimientos de ICANS de Grado 3 que no mejoren en un plazo de 7 días, considere la posibilidad de suspender definitivamente Columvi.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Se debe considerar la consulta de neurología y otros especialistas para una evaluación más detallada, según sea necesario</p>	

Grado ¹	Presentación de los síntomas ²	Manejo de ICANS	
Grado 4	<p>ICE³ 0</p> <p>o nivel de consciencia disminuido⁴, ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> el paciente no puede despertarse o requiere estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertarse, o estupor o coma; <p>o convulsiones⁴, ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> convulsiones prolongadas potencialmente mortales (> 5 minutos), o convulsiones clínicas o eléctricas repetidas sin retorno a la situación inicial en el intervalo; <p>o alteraciones motoras⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> debilidad motora focal profunda, como hemiparesia o paraparesia; <p>o aumento de la presión intracraneal/edema cerebral⁴, con signos/síntomas, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> edema cerebral difuso en las neuroimágenes, o postura de descerebración o decorticación, o parálisis del VI par craneal, o papiledema, o tríada de Cushing 	SLC concomitante	Sin SLC concomitante
		<ul style="list-style-type: none"> Administrar tocilizumab para el tratamiento del SLC según Tabla 4. Como se ha indicado anteriormente, o considerar la administración de metilprednisolona 1 000 mg al día por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab, y continuar con metilprednisolona 1 000 mg al día por vía intravenosa durante 2 o más días. 	<ul style="list-style-type: none"> Administrar dexametasona⁵ 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar con la administración de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o inferior, luego disminuir gradualmente. Alternativamente, considerar la administración intravenosa de metilprednisolona 1 000 mg al día durante 3 días; si los síntomas mejoran, se manejará como se ha indicado anteriormente
		<p>Suspender definitivamente el tratamiento con Columvi.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Se debe considerar la consulta de neurología y otros especialistas para una evaluación más detallada, según sea necesario. En caso de hipertensión intracraneal o edema cerebral, consultar las guías del centro para su tratamiento.</p>	

¹ Criterios de clasificación por consenso de la ASTCT para la ICANS (Lee 2019).

² El tratamiento se determina por el evento más grave, no atribuible a ninguna otra causa.

³ Si el paciente es capaz de despertarse y realizar una evaluación de **la Encefalopatía Asociada a Células Inmunoefectoras (ICE)**, evaluar:

Orientación (orientado en el año, mes, ciudad, hospital = 4 puntos);

Nominación (nombre 3 objetos, p. ej., señale reloj, bolígrafo, botón = 3 puntos);

Seguir instrucciones (p. ej., "muéstreme 2 dedos" o "cierre los ojos y saque la lengua" = 1 punto);

Escritura (capacidad de escribir una frase estándar = 1 punto);

Atención (contar hacia atrás desde 100 de 10 en 10 = 1 punto).

Si el paciente no puede despertarse y no puede realizar la evaluación mediante ICE (ICANS de Grado 4) = 0 puntos.

⁴ Atribuible a ninguna otra causa.

⁵ Todas las referencias a la administración de dexametasona son dexametasona o equivalente.

6. Informe de eventos adversos

Es importante informar las reacciones adversas después de la autorización del producto medicinal. Permite el monitoreo continuo del equilibrio de riesgo-beneficio del producto medicinal. Se pide a los profesionales de atención médica que informen cualquier sospecha de evento adverso al mail uruguay.farmacovigilancia@roche.com o al teléfono 26261310.

7. Referencias

1. Lee DW, Santomasso 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;25:625-38.
2. Taleb BA. Tumour flare reaction in cancer treatments: a comprehensive literature review. *Anticancer Drugs* 2019;30(9):953-958.
3. Crombie JL, Graff T, Falchi L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. *Blood*. 2024 Apr 18;143(16):1565-1575.
4. Prospecto de Columvi(glofitamab), aprobado por ARCSA el 26 de enero de 2026.

Este material es de carácter educativo y ha sido creado por Roche Ecuador S.A.

Queda prohibida la reproducción total o parcial del mismo.

Para mayor información contáctese con Información Médica de Roche Ecuador S.A. al correo ecuador.informacionmedica@roche.com.

Roche Ecuador S.A., Av. Simón Bolívar y Vía a Nayón-Centro Corporativo Ekopark-Torre 5, piso 2.

Para reportar eventos adversos, contáctese con la Unidad de Seguridad del Paciente de Roche Ecuador S.A. al correo quito.farmacovigilancia@roche.com o a los teléfonos +593 2 399 7176.

Información local del producto-inserto Columvi (glofitamab), Versión 6.0, aprobado por ARCSA en Febrero del 2026. Ecuador Re. Sanitario No. 295-MBE-0126 & 296-MBE-0126.

Roche Ecuador S.A
M-EC-00004098
Unidad de Seguridad del Paciente
Febrero, 2026