

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-438/V1/27032026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lisocabtagén maraleucel (Breyanzi®) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractario, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico

Fecha de publicación: 27 de marzo de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión

Índice

Introducción	1
Lisocabtagén maraleucel (Breyanzi ®) (15)	3
Farmacología (15)	3
Eficacia	4
Seguridad	6
Discusión	7
Conclusión	12
Grupo de expertos	13
Anexo	14
Referencias	25

Introducción

El linfoma folicular (LF) es el segundo subtipo más frecuente de linfoma no Hodgkin de estirpe B y se caracteriza por un curso clínico generalmente indolente en comparación con otros linfomas, con una elevada tasa de respuestas iniciales al tratamiento, pero con un patrón evolutivo marcado por recaídas sucesivas (1).

El diagnóstico de los linfomas es más frecuente entre los varones y en pacientes con una edad avanzada (65 años de media). Se calcula que la incidencia global es de 5/100.000 (2), y en España de 12,3 casos por cada 100.000 varones/año y 10,8 en el caso de las mujeres (3). El LF constituye el 20% de todos los LNH (4).

El LF se considera una enfermedad incurable, apareciendo con frecuencia recidivas. La supervivencia global de los pacientes con LF es de alrededor de 8-10 años, habiendo mejorado en los últimos años debido a los avances farmacoterapéuticos con inmunquimioterapia, logrando una supervivencia global del 80% a 10 años (5). En un 20% de los pacientes con LF, se produce transformación histológica a linfoma de alto grado lo que representa un factor de mal pronóstico a corto plazo (1) así como la progresión antes de 24 meses tras el inicio de la inmunquimioterapia (POD24, por las siglas en inglés de progression of disease within 24 months) condiciona peores resultados en supervivencia (6). La supervivencia relativamente prolongada y la edad avanzada tanto al diagnóstico como en la recidiva son factores



que condicionan el tratamiento. La elección del esquema de tratamiento se basa en el estadio de la enfermedad (según la clasificación de Ann Arbor) y la carga tumoral, determinada según los criterios GELF (Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires), definida como la presencia de síntomas, masa tumoral "bulky" (de más de 7 cm), lesiones nodales de más de 3 cm en 3 áreas nodales o más, esplenomegalia sintomática, síntomas de compresión de órganos y ascitis o derrame pleural (7) teniendo en cuenta las condiciones previas del paciente y el objetivo del tratamiento.

Se ha establecido el Índice Pronóstico Internacional para el linfoma folicular (FLIPI2) mediante 5 factores pronósticos adversos (edad, ganglio > 6 cm, hemoglobina, beta2-microglobulina y médula ósea afectada) caracterizando a los pacientes en 3 grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto (8).

Dado el curso indolente de este tipo de linfomas, se puede plantear la observación sin tratamiento farmacológico o "watch-and-wait", ya que existen estudios realizados que demuestran que el tratamiento inmediato no se acompaña de una mejora en la supervivencia (9). En estadios localizados (I/II, 10-15 % del total de pacientes), se puede considerar la radioterapia sobre los ganglios afectados (10). En pacientes con factores de riesgo y/o carga tumoral elevada, aunque presenten un estadio I/II en el momento del diagnóstico, se debe comenzar con quimioterapia sistémica aplicando las recomendaciones indicadas para linfomas foliculares en estadio III/IV (5).

En pacientes asintomáticos con LF estadio III/IV se debe valorar iniciar tratamiento con rituximab en monoterapia según el pronóstico vital y las condiciones del paciente (11,12,13). En los casos de alta carga tumoral o pacientes sintomáticos el tratamiento de primera línea de inducción es comúnmente un régimen de inmunquimioterapia (IQT) o la combinación de lenalidomida/rituximab (R²) y se puede considerar tratamiento de mantenimiento con rituximab (cada 2 meses hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años). No se dispone de evidencia sobre qué régimen de quimioterapia es el óptimo (CHOP, COP, bendamustina, etc.) ya que la toxicidad y la eficacia son variables, pero ninguno ha demostrado ventaja frente a otro en cuanto a la supervivencia global de los pacientes.

Si no hay respuesta al tratamiento inicial o la enfermedad recidiva puede plantearse un esquema R² si previamente no se ha empleado o un régimen inmunquimioterápico distinto, que podrá elegirse en función de la respuesta previa, el tipo de recaída (precoz vs tardía), la edad, comorbilidades del paciente y de la posibilidad de realización de un trasplante autólogo (aTPH) (del propio paciente) o alogénico (aloTPH) (de donante compatible) de intensidad reducida. El trasplante es una opción que considerar, especialmente en pacientes con recidiva temprana (antes de los 2 años tras un régimen que incluye rituximab [POD24]) y en pacientes refractarios (con recidiva durante o en los 6 meses siguientes al tratamiento) (14).

Para la segunda o posterior recaída de LF no hay un consenso sobre cuál es la mejor opción de tratamiento y su elección se debe basar en los tratamientos previos, duración de la remisión, perfil de seguridad, características de la enfermedad, perfil del paciente y sus preferencias, así como de la disponibilidad de los fármacos y de centros acreditados para la administración de terapias CAR-T. Se encuentran autorizadas en tercera línea y posteriores las siguientes opciones terapéuticas: IQT, idelalisib, R², mosunetuzumab, epcoritamab, odronextamab, zanubrutinib en combinación con obinutuzumab y terapias CAR-T: tisagenlecleucel (en adelante, tisa-cel), axicabtagene ciloleucel (en lo sucesivo, axi-cel; indicado después de tres o más líneas de tratamiento sistémico) y lisocabtagén maraleucel (liso-cel) objeto de este informe.

A pesar de los avances terapéuticos logrados en las últimas décadas, el LF continúa considerándose una enfermedad incurable lo que condiciona la necesidad de estrategias terapéuticas secuenciales y personalizadas a lo largo del tiempo. Encontrar terapias que mejore la supervivencia de los pacientes con peor pronóstico se considera como uno de los retos actuales del tratamiento del LF.

Lisocabtagén maraleucel (Breyanzi®) (15)

Breyanzi® (lisocabtagén maraleucel [liso-cel]) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) en recaída o refractario, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Breyanzi® también dispone de otras indicaciones, que no son objeto de evaluación en este IPT.

Liso-cel es un producto basado en células autólogas modificadas genéticamente dirigido a CD19 compuesto por linfocitos T CD8+ y CD4+ purificados, en una composición definida, que han sido transducidos ex vivo por separado utilizando un vector lentiviral incompetente para la replicación que expresa un receptor quimérico para el antígeno (CAR, por sus siglas en inglés) anti-CD19 que consta de un dominio de unión de un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) derivado de un anticuerpo monoclonal (mAb; FMC63) específico de CD19 murino y una porción del endodominio coestimulador 4-1BB y de los dominios de señalización de la cadena CD3 zeta (ζ) y un receptor del factor de crecimiento epidérmico truncado no funcional (EGFRt).

El tratamiento consiste en una dosis única por vía intravenosa, y la dosis objetivo es de 100×10^6 linfocitos T-CAR positivos viables (que consiste en una proporción objetivo de 1:1 de componentes celulares CD4+ y CD8+) dentro de un rango de $44-120 \times 10^6$ linfocitos T-CAR positivos viables.

- Pretratamiento (quimioterapia reductora del número de linfocitos – quimioterapia de linfodeplección): la quimioterapia de linfodeplección con ciclofosfamida $300 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ y fludarabina $30 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ se debe administrar por vía intravenosa durante 3 días. Se debe administrar liso-cel de 2 a 7 días después del fin de la quimioterapia de linfodeplección. Si hay un retraso de más de 2 semanas entre la finalización de la quimioterapia de linfodeplección y la perfusión de liso-cel, el paciente debe ser tratado de nuevo con quimioterapia de linfodeplección antes de recibir la perfusión.
- Premedicación: se recomienda administrar premedicación con paracetamol y difenhidramina u otro antihistamínico H_1 de 30 a 60 minutos antes de la perfusión de liso-cel para reducir la posibilidad de una reacción a la perfusión. Se debe evitar el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos, ya que pueden interferir en la actividad de liso-cel.

Se debe vigilar a los pacientes de 2 a 3 veces durante la primera semana tras la perfusión para detectar signos y síntomas de un posible SLC, acontecimientos neurológicos y otras toxicidades. Se debe considerar la hospitalización ante los primeros signos o síntomas de síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y/o acontecimientos neurológicos. Después de la primera semana, la frecuencia de monitorización se deja a criterio médico, y debe continuar durante al menos 2 semanas tras la perfusión. Se ha de informar a los pacientes que deben permanecer en las proximidades de un centro de tratamiento cualificado al menos durante las siguientes 2 semanas desde la perfusión.

Farmacología (15)

Liso-cel es una inmunoterapia celular autóloga modificada genéticamente dirigida a CD19 que se administra como una composición definida para reducir la variabilidad en la dosis de linfocitos T CD8+ y CD4+. El CAR está compuesto por un fragmento variable de cadena única (scFv) derivado de un anticuerpo monoclonal murino FMC63, una región bisagra IgG4, un dominio transmembrana CD28, un dominio coestimulador 4-1BB (CD137) y un dominio de activación CD3 zeta. La señalización de CD3 zeta es fundamental para iniciar la activación de los linfocitos T y la actividad antitumoral, mientras que la señalización de 4-1BB (CD137) potencia la expansión y la persistencia de liso-cel.

La unión de CAR a CD19 expresado en la superficie celular de las células B tumorales y normales induce la activación y proliferación de los linfocitos T-CAR, la liberación de citocinas proinflamatorias y la eliminación citotóxica de las células diana.

Eficacia

Los datos de eficacia de liso-cel en el tratamiento de pacientes con LF en recaída o refractario (R/R) proceden del estudio TRANSCEND FL (FOL-001), un estudio de fase 2 abierto, multicohorte, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de liso-cel en pacientes con linfoma de células B indolente en recaída o refractario.

El objetivo del estudio fue determinar la actividad antitumoral de liso-cel en pacientes con LF R/R. Dentro de los objetivos secundarios se incluye evaluar variables de eficacia y seguridad.

El estudio comprende 3 cohortes de pacientes con LF y una cohorte con pacientes diagnosticados de linfoma de la zona marginal que no se incluyeron en el análisis de eficacia. Las cohortes son las siguientes:

- Cohorte 1 LF: pacientes que recibieron al menos 3 líneas previas de terapia sistémica (4L+ R/R). Al menos una de estas líneas debe ser una combinación que incluya un anticuerpo anti-CD20 y un agente alquilante. Se permitía el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) previo como parte de una línea de terapia previa junto con el régimen de rescate.
- Cohorte 2 LF: pacientes que recibieron 2 líneas previas de terapia sistémica (3L R/R). Al menos una de estas líneas debe ser una combinación que incluya un anticuerpo anti-CD20 y un agente alquilante. Se permitía el TPH previo como parte de una línea de terapia previa junto con el régimen de rescate.
- Cohorte 3 LF: pacientes que recibieron 1 línea previa de terapia sistémica combinada (2L R/R), que incluía un anticuerpo anti-CD20 y un agente alquilante. Se incluyeron pacientes que progresaron en los 2 primeros años tras la terapia sistémica inicial (POD 24) en esta cohorte por protocolo. Los pacientes de 2L que no cumplían esta definición debían cumplir uno de los criterios modificados de GELF.

Los principales criterios de inclusión son:

- LF confirmado histológicamente (grado 1, 2 o 3a), según la evaluación local, dentro de los 6 meses posteriores al cribado.
- Enfermedad en recaída o refractaria según la evaluación del investigador definida como:
 - La enfermedad en recaída se define como una recaída del linfoma tras una respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) a la terapia previa.
 - El linfoma refractario se define como un linfoma cuya mejor respuesta al tratamiento previo haya sido una enfermedad estable (EE) o enfermedad en progresión (EP).
- Enfermedad medible definida como enfermedad positiva para PET con al menos una lesión positiva en PET y al menos una lesión nodal o extranodal medible según la Clasificación de Lugano modificada.
- ECOG de 0 o 1, y funciones orgánicas adecuadas.

Los principales criterios de exclusión incluían evidencia o antecedentes combinado de LBDCG y LF, LF transformado, afectación únicamente del SNC (se permitía afectación secundaria del SNC), o terapia previa con células CAR-T u otras células genéticamente modificadas entre otras. El estudio excluyó a los pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, alanina aminotransferasa >5 veces el límite superior de la normalidad o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ≤40 %.

Se requería una confirmación retrospectiva y centralizada del diagnóstico de LF según el protocolo del estudio.

Los pacientes se sometieron a una leucoaféresis sin estimulantes del crecimiento hematopoyético con el objetivo de extraer células para la producción del fármaco. En caso de fallo en la producción de liso-cel, se podía realizar una segunda aféresis si se mantenían los criterios de inclusión. Se permitió un tratamiento puente hasta la administración de liso-cel a criterio del investigador.

Aquellos pacientes clínicamente estables y con toxicidades recuperadas de tratamientos previos recibieron una terapia linfodeplectiva basada en la combinación de fludarabina a dosis de 30mg/m²/día y ciclofosfamida 300mg/m²/día ambos durante 3 días previamente a la administración de liso-cel (2-7 días previos). Liso-cel se administró como una dosis única de células CAR+ T (100 × 10⁶ incluyendo CAR-T CD8+ y CD4+) asociada a paracetamol y difenhidramina como premedicación y con monitorización estrecha para comprobar signos vitales (temperatura, frecuencia respiratoria y cardíaca, tensión arterial y saturación de oxígeno).

La variable principal fue la tasa de respuesta global (TRG) definida como el porcentaje de sujetos cuya mejor respuesta global fue RC o RP hasta 60 meses después de la infusión de liso-cel, según lo determinado por un comité de revisión independiente (CRI). Como variables secundarias se incluyeron: tasa de respuesta completa (TRC), duración de la respuesta (DR), DR en pacientes con RC, supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y calidad de vida. La TRG, TRC, DR y SLP fueron evaluados por PET-TC utilizando los criterios de la clasificación de Lugano.

Se planificaron análisis de subgrupos basados en edad, sexo, etnia, tratamiento oncológico previo y uso de factores estimulantes para la variable principal y secundarias.

El diseño estadístico establecía una muestra estimada de un total de 90 pacientes entre las cohortes 1 y 2 (50 y 40 pacientes respectivamente) para, con una potencia del 90%, identificar una diferencia en TRG del 77% frente al 60% o una TRC del 48% frente a un 30% para liso-cel frente a los datos de respuesta en estudios de otras opciones terapéuticas en el mismo escenario como idelalisib, copanlisib o duvelisib empleados como comparador. Para el análisis, se realizó un test jerarquizado para controlar el error tipo 1 priorizando el análisis de TRG y posteriormente el de TRC.

Se incluyeron en el estudio entre julio 2020 y febrero 2022 un total de 114 pacientes que se realizaron la leucoaféresis de los cuales 107 pacientes se administraron el fármaco. De los 7 pacientes que no recibieron el fármaco, 4 de ellos no lo hicieron por no disponer del fármaco por incidencias con su producción, 1 por no cumplir criterios de inclusión/exclusión, 1 por evento adverso tras la linfodeplección y otro por otros motivos. La población de análisis de eficacia la conforman los 107 pacientes que recibieron el tratamiento mientras que la población por intención de tratar incluyó a todos los pacientes que se realizaron la leucoaféresis. De los 107 incluidos en la población de análisis finalmente fueron excluidos 4 pacientes del análisis debido a la falta de evaluación previa a la infusión del CAR-T o ante una respuesta completa tras la terapia puente quedando esta población finalmente en 103 pacientes.

Los pacientes de la población de análisis fueron en su mayoría varones (61,7%) de raza blanca (56,1%) y presentaban una edad mediana de 62 años con hasta un 9,3% de pacientes con edad superior a los 75 años. Respecto a las características de la enfermedad, el 57% presentaba un FLIPI de alto riesgo (3-5) y un 52,3% estadio IV de Ann Arbor en el momento del cribado del estudio. El 64,5% eran dobles refractarios y el 54,2% habían progresado dentro de los 24 primeros meses tras el inicio de la quimioinmunoterapia con un antiCD20 y un agente alquilante (POD24). El 35,5% de los pacientes fue refractario a su última línea de tratamiento. La mediana de líneas de tratamiento previas fue de 3 con un 43,9% que recibieron 2 líneas de tratamiento previas. El 30,8% de los pacientes se habían sometido a un TPH.

La mediana de tiempo desde la leucoaféresis hasta la administración del fármaco fue de 50 días en el ensayo clínico. Se permitió el tratamiento con terapia puente a criterio del investigador basada en terapias aprobadas en LF R/R hasta la disponibilidad del liso-cel. El 41,1% de los pacientes recibieron terapia puente principalmente basada en tratamiento sistémico siendo la radioterapia una opción minoritaria. Entre los agentes empleados destaca el uso de rituximab y fármacos de quimioterapia clásicos como ciclofosfamida, gemcitabina, vincristina, oxaliplatino o doxorubicina. Recibieron radioterapia un total de 4 pacientes como tratamiento puente. Dos pacientes presentaron RC tras la terapia puente y uno de ellos no se administró el CAR-T. Las características funcionales de los pacientes empeoraron entre el momento del cribado y el momento de la administración del fármaco, partiendo de un ECOG=0 en el 60,7% de los pacientes en el screening a un 48,6% en el momento de la infusión, aumentando el porcentaje de pacientes con ECOG=1 del 39,3% al 46,7%.

La TRG obtenida fue del 97,1% (IC95%: 91,7-99,4) en la población de análisis de eficacia con una mediana hasta la respuesta de 0,95 meses (0,6-3,3 meses) mientras que la TRC fue del 94,2 % (IC95%: 87,8-97,8). Cuando se tuvo en cuenta la biopsia de médula ósea para valorar la RC, la TRC descendió al 72,3% (IC95%: 62,5-80,7). Estos datos son consistentes en los subgrupos analizados. Las tasas de respuesta completa fueron similares en pacientes POD24 como en aquellos que no habían recaído de forma precoz tras la quimioinmunoterapia (94% en ambos grupos).

Tras una mediana de seguimiento de 23,13 meses, la mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado en la población de eficacia ni en los pacientes cuya mejor respuesta fue la RC. Tampoco se había alcanzado la mediana de SLP en la población de eficacia, pero sí en el grupo de pacientes que se realizaron la leucoaféresis con una mediana de 33,45 (30,55 -NA) meses siendo estos datos también consistentes en el análisis de subgrupos.

Los datos de supervivencia global tras una mediana de seguimiento de 29,47 meses (IC95%: 26,51 – 29,93) indicaron que habían fallecido 12 pacientes, sin haberse alcanzado la mediana de supervivencia en este análisis. Las tasas de supervivencia reportadas fueron del 92,2% (85,0-96,0), 88,2% (80,1-93,1) y 88,2% (80,1-93,1) a los 12, 24 y 36 meses respectivamente. Los datos de SG fueron igualmente consistentes en los subgrupos analizados.

Se han aportado datos de calidad de vida en el grupo de pacientes en tercera línea y sucesivas basados en la escala EORTC QLQ-C30 indicando:

- La fatiga empeoró entre el día 1 y el día 15, antes de mejorar clínicamente de forma significativa entre el día 15 y el día 60, y se mantuvo constante a partir de entonces.
- La calidad de vida mejoró clínicamente de forma significativa entre el día 1 y el día 60, y se mantuvo constante a partir de entonces.
- La función física mejoró clínicamente de forma significativa entre el día 29 y el día 60, y se mantuvo constante a partir de entonces.
- El funcionamiento cognitivo y el dolor mejoraron clínicamente de forma significativa entre el día 1 y el día 29 y se mantuvieron constantes a partir de entonces.

Seguridad

Los datos de seguridad para liso-cel en pacientes con LF R/R proceden del estudio TRANSCEND FL que incluyó un total de 130 pacientes que recibieron liso-cel entre las diferentes cohortes, incluyendo la cohorte de pacientes a partir de la tercera línea de tratamiento (107 pacientes) objeto del presente informe.

Los eventos adversos más frecuentes son de carácter hematológico (neutropenia, anemia, trombocitopenia...) en un 78,5% de los pacientes, seguidos de alteraciones del sistema inmune (SLC) en el 56,5% de los pacientes y trastornos gastrointestinales (estreñimiento, diarrea, náusea...) con un 45,8%. Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado fueron neutropenia (68 %), SLC (58 %), anemia (40 %), cefalea (29 %), trombocitopenia (29 %) y estreñimiento (21 %). Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron SLC (9 %), afasia (4 %), neutropenia febril (3 %), pirexia (2 %) y temblor (2 %). Las reacciones adversas de grado 3 o superior más frecuentes incluyeron neutropenia (61 %), leucopenia (12 %), linfopenia (12 %), trombocitopenia (12 %) y anemia (10 %).

Respecto a los eventos adversos graves (grado 3 o superior) relacionados con la administración de liso-cel tuvieron lugar en el 63,6% de los pacientes, siendo los más frecuentes: neutropenia (47,7%) y linfopenia en el 11,5%. No hubo muertes relacionadas con la administración del tratamiento. No se identificaron diferencias en la aparición de eventos adversos graves entre los diferentes subgrupos de tratamiento.

Como eventos de especial seguimiento, cabe mencionar el SLC que tuvo lugar en el 57,7% de los pacientes, la toxicidad neurológica en el 16,2% de los pacientes, segundas neoplasias en el 6,9% (ninguno relacionado con patología de linfocitos T), infecciones grado 3 en el 5,4% e hipogammaglobulinemia en el 5,4%.

En el caso del SLC, su aparición es consistente en las diferentes líneas de tratamiento siendo los síntomas más frecuentes la pirexia y la hipotensión. La gravedad del SLC es de grado 1 o 2 en el 56,9% de los pacientes y tan solo hubo un caso con grado 3. No hubo eventos grado 4 ni muertes relacionadas con el SLC. La mediana de aparición es a los 6 días tras la infusión (rango 1-17 días) y su resolución es completa en todos los casos con una mediana de 3 días hasta la desaparición de síntomas (rango 1-10 días). La administración de tocilizumab se consideró necesaria en un 13,8% de los pacientes a criterio del investigador.

La toxicidad neurológica también apareció en un porcentaje similar independientemente de la línea de tratamiento y con un porcentaje entre el 15% y 17% según la línea de tratamiento en su mayor parte grados 1 y 2 y tan solo un 3,1% de los casos fue de grado 3. Los síntomas más frecuentes fueron temblor (7,7%) y afasia (6,9%) con una mediana para la instauración de síntomas de 8 días (rango 4-16 días) y con resolución completa de la sintomatología en todos los pacientes en una mediana de 4 días (rango 1-17 días). No se requirió la administración de tocilizumab en ningún caso por este motivo y un 6,9% de los pacientes recibieron corticoides para tratar los síntomas neurológicos.

Dos fallecimientos se consideraron relacionados con liso-cel por el investigador: uno ocurrió en un paciente con un acontecimiento adverso emergente del tratamiento de grado 5 consistente en un síndrome de activación macrófaga/Linfohistiocitosis hemofagocítica y fue el único fallecimiento en la cohorte de LF en segunda línea) y otro ocurrió en un paciente con un acontecimiento adverso de leucoencefalopatía multifocal progresiva tras el período de 90 días de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento.

En un análisis agregado de seguridad incluyendo pacientes con LF a partir de tercera línea y pacientes con linfoma difuso de célula grande B en segunda línea y sucesivas, no se han observado diferencias relevantes en cuanto a la frecuencia o gravedad siendo el perfil de seguridad consistente entre ambas poblaciones.

Discusión

La enfermedad en recaída o refractaria del LF es altamente heterogénea, tanto en su comportamiento biológico como en la respuesta a tratamientos posteriores. Factores como la recaída precoz (POD24), la refractariedad a rituximab y la acumulación de líneas previas de tratamiento se asocian a un peor pronóstico y a una supervivencia significativamente reducida.

No existe un consenso respecto a cuál es la mejor opción de tratamiento en la tercera línea de tratamiento para el LF R/R. Los inhibidores de PI3K como idelalisib han sido relegados de las guías clínicas debido a su toxicidad y a la falta de impacto relevante en SG. Las principales guías de práctica clínica (ESMO 2026, NCCN version 1.2026, GELTAMO 2025) posicionan a los anticuerpos biespecíficos como mosunetuzumab, odronextamab o epcoritamab, así como terapias CAR-T dirigidas contra CD-19 (liso-cel, tisa-cel) o la combinación zanubrutinib/obinutuzumab como las opciones de tratamiento en este escenario.

En el estudio TRASCEND FL, se incluyen pacientes con LF grados 1-3a excluyendo LF grado 3b en este ensayo considerados de peor pronóstico y con un manejo diferencial como linfoma más agresivo. Esta población de LF grado 3b está siendo estudiada en el estudio PASS (JCAR017-BCM-005), por tanto, la población incluida en el estudio TRASCEND se considera con un pronóstico más favorable en el tratamiento del LF al excluir el estadio 3b.

Se incluyeron pacientes con buen estado general con ECOG 0-1 con unas características basales similares a la población que habitualmente podría beneficiarse de un tratamiento en este contexto terapéutico con un 60,7% de los pacientes menores de 65 años y un 9,3% con edad igual o superior a 75 años. Los factores que condicionan un peor pronóstico en esta población como FLIPI de alto riesgo o estadio Ann Arbor IV están presentes en el 57% y 52,3% de los pacientes

tratados respectivamente. Además, un 54,2% de los pacientes progresaron en los 24 primeros meses tras el inicio del tratamiento en primera línea y el 35,5% fueron refractarios a la última línea de tratamiento. El 44,9% de los pacientes habían recibido 2 líneas de tratamiento y hasta un 13,1% de los pacientes había recibido 5 o más líneas. El 30,8% de los pacientes había recibido un trasplante autólogo. Estas cifras indican que en la población estudiada se incluyeron pacientes con un mal pronóstico y que globalmente pueden asimilarse a los pacientes que encontramos en la práctica habitual.

No se aportan estudios de dosis/respuesta en el tratamiento del LF por lo que no es posible conocer cuál podría ser la dosificación óptima que maximizara el beneficio, respaldada por datos de seguridad. La dosis empleada se ha extrapolado de otro estudio cuya población la conforman pacientes con neoplasias de célula B como LBDCGB, linfoma del manto o LF 3b. Debido al mecanismo de acción de este tipo de tratamiento no se espera que esto pueda suponer una limitación de la eficacia o seguridad.

El primer paciente se incluye en el estudio en julio de 2020. En esta fecha se disponía de opciones de tratamiento aprobadas en pacientes que han progresado a dos líneas de tratamiento como los inhibidores de PI3K (idelalisib, copanlisib, duvelisib) o lenalidomida en combinación con rituximab por lo que la falta de un brazo control limita la comparación entre las diferentes opciones de tratamiento aprobadas en ese contexto si bien, el ensayo TRASCEND FL se trata un estudio fase 2 cuyo objetivo primario es evaluar la TRG. El diseño estadístico toma como referencia los datos obtenidos por los inhibidores de PI3K en este escenario. La determinación de la TRG como objetivo primario del estudio tuvo lugar cuando se habían incluido 116 pacientes en el estudio tras una modificación del protocolo a petición del CHMP ya que inicialmente se diseñó con la TRC como objetivo primario. No se espera que este cambio hubiese generado un sesgo en el análisis y se trata de una variable empleada previamente en otros estudios en el mismo contexto como los inhibidores de PI3K. La SLP y la SG son consideradas como variables secundarias en el diseño del estudio y sin potencia estadística para establecer conclusiones robustas. Se incluyó en el diseño del estudio, el análisis de subgrupos para las variables primarias y secundarias, si bien estos subgrupos no tienen potencia estadística para establecer conclusiones y no permiten identificar el potencial beneficio de acuerdo al riesgo de estos pacientes entre otras características de interés.

El seguimiento, la evaluación por criterios de imagen y la valoración de la respuesta se consideran apropiados si bien la biopsia de médula ósea no fue realizada de forma rutinaria para el cribado.

La población evaluada para la eficacia del tratamiento difiere de la población por intención de tratar ya que se incluye únicamente a los pacientes que llegan a realizarse la leucoaféresis. Este hecho puede sobreestimar el beneficio del tratamiento al no evaluar a la totalidad de pacientes que han sido incluidos en el ensayo, aunque la pérdida de pacientes es baja y no se espera un impacto relevante en este aspecto.

La mediana de tiempo desde la leucoaféresis hasta la administración de liso-cel es de aproximadamente 50 días. Un 38% de los pacientes recibió tratamiento puente hasta la disponibilidad de liso-cel en comparación con el 45% en tisa-cel y un 4% en el caso de axi-cel. Estos pacientes han recibido tratamiento con capacidad de generar respuesta y, por tanto, puede suponer un sesgo en la interpretación de los resultados. Sin embargo, no se considera que la tasa de respuestas tanto completas como parciales obtenidas en estas poblaciones difieran de forma relevante.

El dato de TRG del 97,1% (IC95%: 91,7-99,4) es clínicamente relevante, así como la TRC del 94,2 % (IC95%: 87,8-97,8) siendo del 72,3% (IC95%: 62,5-80,7) si se considera el criterio de respuesta en médula ósea. El beneficio tanto en TRG como TRC es consistente en los subgrupos preespecificados, aunque carecen de poder estadístico para extraer conclusiones firmes. La magnitud del beneficio es importante ya que el análisis estadístico preespecificado esperaba una tasa de respuesta del 77% para considerarse estadísticamente significativo teniendo en cuenta los resultados previos de los inhibidores de PI3K. Este beneficio se observa también en el caso de la TRC, en los que la tasa esperada era del 48%. Estos datos son relevantes en una población considerada de mal pronóstico y se reproduce tanto en la población de eficacia como la cohorte de pacientes que ha realizado la leucoaféresis.

La mediana de duración de la respuesta no ha sido alcanzada, indicando una respuesta mantenida con el seguimiento actual tanto en pacientes con RC como RP. Tampoco se ha alcanzado la mediana de SLP (figura 1A), con una tasa de SLP a 24 meses del 77,1% (IC95%: 61,6-85,6) de mujeres sin progresar siendo del 69,6% (IC95%: 56,6-79,4) en el caso de varones. Misma situación para la SG, no habiéndose alcanzado la mediana y con tasas de SG a los 12,24 y 36 meses del 92,2% (IC95%: 85,0-96,0), 88,2% (IC95%: 80,1- 93,1) y 88,2% (IC95%: 80,1- 93,1). Estos datos apoyan el beneficio en supervivencia, así como la repuesta sostenida obtenida con la administración de liso-cel en este escenario, sin empeorar la calidad de vida de los pacientes atendiendo a los 3 cuestionarios empleados EORTC QLQ-C30, FACT-LymS y EQ-5D Utility Index VAS. Los cambios producidos en los cuestionarios de calidad de vida desde el inicio del tratamiento hasta el día 730 mostraron mejoras estadísticamente significativas en los siguientes dominios: estado de salud global, dolor y en la escala FACT-LymS (16).

La seguridad de liso-cel en este contexto clínico no difiere de los datos en el tratamiento de LBDCG de los que disponíamos previamente. Como eventos de especial interés hay que destacar que no ha habido SLC de grado 4 y únicamente un paciente experimentó este evento grado 3. La toxicidad neurológica incluyendo ICANs (por las siglas en inglés de Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras) tampoco presentó eventos grado 4 y fue de grado 3 en un 3,1% de los pacientes. Los eventos agudos fueron resueltos, sin embargo, se requiere un mayor seguimiento para poder conocer eventos a largo plazo como potencialmente segundas neoplasias.

Desde un punto de vista regulatorio, la naturaleza del ensayo, de un único brazo, tiene limitaciones intrínsecas, la mayoría relacionadas con la ausencia de comparación directa con otros tratamientos aprobados. Se aportaron para el proceso de autorización de comercialización estudios para contextualizar el potencial beneficio de liso-cel, entre ellos destacan:

- Estudio CA082013.

Se trata de un estudio retrospectivo que incluye pacientes tanto en vida real como cohortes de ensayos clínicos (ensayos AUGMENT y ensayo MAGNIFY) diagnosticados de LF R/R que han recibido al menos una línea previa de tratamiento que incluye un fármaco antiCD20 y un agente alquilante. El objetivo del estudio es comparar la efectividad de liso-cel frente a las posibles alternativas en el escenario de tercera línea de tratamiento y sucesivas. La variable principal del estudio es la TRG mientras que de forma secundaria se evaluó la TRC, SLP, SG, DR y TTNT S (siglas en inglés de tiempo hasta el siguiente tratamiento).

Se creó una cohorte de pacientes emparejada con puntuación de propensión de los respectivos grupos de análisis y se empleó esta cohorte como cohorte externa (ECA) para la comparación con liso-cel. Las poblaciones evaluadas fueron la cohorte de análisis de eficacia tratada con liso-cel y la cohorte de pacientes que se habían realizado la leucoaféresis del estudio FOL-001 y como cohortes externas pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad de FOL-001 (ECA QCC) y una cohorte de pacientes de vida real (QCC RW).

Los regímenes de tratamiento 3L+ más comunes en la ECA QCC fueron lenalidomida + rituximab (N = 195, 57,7%), rituximab (N = 52, 15,4%), bendamustina + rituximab (N = 27, 8,0%) e idelalisib (N = 10, 3,0%), que se alinean con las terapias recomendadas para pacientes en recaída o progresión. Los regímenes de tratamiento 3L+ más comunes en la QCC RW fueron bendamustina + rituximab (N = 27, 25,2%), lenalidomida + rituximab (N = 14, 13,1%) e idelalisib (N = 10, 9,3%).

Se observó que el tratamiento con liso-cel es superior en cuanto a TRG, TRC, SLP y TTNT cuando se compara con la cohorte de vida real y la cohorte que comparte los criterios de elegibilidad del estudio FOL-001. Respecto a la SG se observa que liso-cel mejora la supervivencia frente a los fármacos empleados en la cohorte de vida real pero no frente a la cohorte que comparte los criterios de elegibilidad del estudio FOL-001.

- Comparación indirecta de tratamientos para liso-cel en el tratamiento de linfoma folicular recaído/refractario de 3L o 4L+ (Estudio CA08209243).

El estudio CA08209243 fue un estudio no intervencionista de comparación indirecta ajustada con emparejamiento para estimar la eficacia comparativa y seguridad de liso-cel frente a mosunetuzumab (ensayo GO29781), axi-cel (ensayo ZUMA-5), y tisa-cel (ensayo ELARA) en pacientes con 3L+ R/R FL. Se evaluaron resultados de eficacia (TRG, TRC, SLP y DR) y eventos adversos (SLC, eventos neurológicos, infecciones, citopenias prolongadas, uso de corticosteroides para el manejo de SLC y uso de tocilizumab para el manejo de SLC).

Las comparaciones de características basales indicaron algunas diferencias en las definiciones o categorizaciones de características de los pacientes, como volumen tumoral elevado, número de tratamientos previos y estado R/R que tuvieron que redefinirse. También el uso de terapia puente que fue variable entre las diferentes alternativas o la falta de aféresis o linfodeplección que no se aplican en el caso de mosunetuzumab. Se realizó emparejamiento para seleccionar pacientes con los mismos criterios de elegibilidad que el estudio TRANSCEND FL y ajustes para ponderar a los pacientes entre los diferentes estudios.

Liso-cel demostró de forma estadísticamente significativa superioridad frente a mosunetuzumab en las 4 variables estudiadas (TRG, TRC, SLP y DR) si bien, se desconoce el número de pacientes empleados para las comparativas y la dispersión en los intervalos de confianza en las variables TRG, TRC sugiere que la magnitud real del beneficio clínico es incierta y requiere de validación en estudios con mayor poder estadístico. En la comparación frente a axi-cel no hubo diferencias en TRG, SL o DR pero sí una diferencia estadísticamente significativa en TRC a favor de liso-cel. Estas estadísticas se repiten en el caso de la comparación con tisa-cel siendo la TRC la única variable con diferencia estadísticamente significativa a favor de liso-cel.

Posteriormente se ha publicado otra comparación indirecta (17) sobre la eficacia y seguridad de liso-cel frente a mosunetuzumab en este contexto clínico. Se realizó una comparación indirecta ajustada por apareamiento utilizando datos individuales del estudio TRANSCEND FL y datos publicados del estudio GO29781. Tras el ajuste por características basales, liso-cel mostró mayor tasa de TRG y TRC, así como mejor DR y SLP en comparación con mosunetuzumab, si bien la dispersión en los IC en las variables TRG, TRC requiere de validación en estudios con mayor poder estadístico. En cuanto a seguridad, ambos tratamientos presentaron perfiles globalmente comparables; liso-cel se asoció a menor incidencia de SLC $\geq$ grado 3 y de infecciones graves, aunque a mayor frecuencia de CRS y eventos neurológicos de cualquier grado.

La aprobación de mosunetuzumab(18) se basa en un estudio fase 1/2 (NCT02500407), pivotal, multicéntrico y de un solo brazo que incluyó a 90 pacientes con LF en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento previo. La TRG evaluada por el investigador fue del 77,8% (IC 95%: 67,8–85,9) , con un 60,0% de pacientes que alcanzaron una TRC (IC 95%: 49,1–70,2). Tras una mediana de seguimiento de 37,4 meses, la mediana de la duración de la respuesta fue de 35,9 meses (IC 95%: 20,7–NE). La mediana de SLP fue de 24,0 meses (IC 95%: 12,0–NE) y la mediana de supervivencia global no se había alcanzado (NR) en el corte de datos (IC 95%: NE–NE). En relación a la seguridad, los EAs más frecuentes de cualquier grado incluyeron neutropenia (28,9%), pirexia (28,9%) y el síndrome de liberación de citocinas, el cual se reportó en el 44,4% de los pacientes. La mayoría de los eventos de SLC fueron de grado bajo (grado 1-2: 42,2%) y ocurrieron principalmente durante el primer ciclo de tratamiento.

Otra opción terapéutica aprobada de forma condicional en este contexto clínico es epcoritamab basado en el estudio GCT3013-01(19), un ensayo fase 1/2, multicéntrico, de escalada/expansión de dosis, multicohorte, de un solo brazo en pacientes diagnosticados de linfoma de células B maduras en recaída, progresión y/o refractario entre los que se incluyeron pacientes diagnosticados de LF R/R tras dos líneas de tratamiento. La población incluida presentaba un mayor porcentaje de pacientes expuestos a 3 o más líneas en comparación con el estudio de liso-cel (63% vs 56,1%), así como un mayor porcentaje de pacientes refractarios a la última línea de tratamiento (69% vs 56,1%). La TRG obtenida es del 82% (IC del 95%: 74,3, 88,3) con un 62,5% de pacientes en RC. La mediana de DOR no se había alcanzado tras una mediana de seguimiento de 17,4 meses. La mediana de SLP fue de 15,4 meses (IC95%: 10,9–NR) sin alcanzarse la mediana

de SG en el corte de datos. En relación a la seguridad, los EA más frecuentes fueron SLC (66,7%), reacción en el lugar de inyección (36,4%), COVID-19 (31,0%), fatiga (30,2%), diarrea (26,4%), pirexia (24,8%), neutropenia (20,2%).

En el estudio 1625 (20) se evaluó la eficacia de odronextamab en 128 pacientes con linfoma folicular estadio 1-3a en recidiva o que habían experimentado refractariedad después de al menos 2 líneas previas de tratamiento sistémico, incluyendo un anticuerpo anti-CD20 y un agente alquilante. Se excluyeron pacientes con afectación del sistema nervioso central o con alotrasplante previo. La mediana de edad fue de 61 años con un 48% de pacientes con ECOG 1. La mediana de tratamientos previos fue de 3 con un 72% de pacientes refractarios a la última línea de tratamiento y un 42% dobles refractarios. Se obtuvo una TRG del 80% (IC del 95%: 73, 87) siendo en el 73% (IC del 95%: 65, 81) de los pacientes la respuesta completa. La mediana de duración de la respuesta fue de 23 meses (IC del 95%: 18, NE). Los eventos adversos graves de cualquier grado más comunes fueron SLC (56 %), neutropenia (39 %) y pirexia (38 %), y los eventos adversos graves de grado 3 o 4 más comunes fueron neutropenia (32 %), anemia y disminución del recuento de neutrófilos (ambos 12 %).

Un nuevo metaanálisis (21), comparando terapias CAR-T incluyendo liso-cel, axi-cel y tisa-cel frente a anticuerpos biespecíficos (mosunetuzumab, epcoritamab, odronextamab y glofitamab) sugiere una tendencia hacia mejores tasas de respuesta y SLP de estas terapias frente a los anticuerpos biespecíficos, y destacan que las terapias CAR-T se asociaron a una mayor incidencia de eventos adversos graves, particularmente neurotoxicidad. Los autores manifiestan que se trata de una comparación indirecta entre ensayos no aleatorizados y que existe una necesidad de estudios que permitan obtener datos sólidos ante las limitaciones de la comparación de los diferentes ensayos clínicos.

La combinación del inhibidor de la tirosina kinasa de Bruton, zanubrutinib (Z), con el anticuerpo monoclonal anti-CD20, obinutuzumab (O), ha sido aprobada en pacientes LF sobre la base de los hallazgos del ensayo ROSEWOOD (22). Existe un estudio MAIC (23) (comparaciones indirectas ajustadas por emparejamiento) que comparó los resultados de eficacia de los pacientes tratados con epcoritamab en el estudio GCT3013-01 con los tratados con Z/O en el estudio ROSEWOOD. Antes del ajuste por emparejamiento, más pacientes en el grupo de epcoritamab tenían más de 65 años, eran refractarios a la última línea de tratamiento previa, tenía POD24 y tenía una puntuación FLIPI ≥ 3 . Después del ajuste (población comparable N: 37), epcoritamab mostró una TRO significativamente mayor vs Z/O 94,6% vs 69,0%, (OR 7,9 [IC95% 3,5-18,1], $p < 0,001$). De la misma manera, la tasa de DR fue significativamente superior para epcoritamab vs Z/O (71,4% vs 39,3%, OR 3,9 [95% CI 1,8-8,2], $P < 0,001$). También proporcionó una disminución del riesgo de mortalidad significativa frente a Z/O, con un HR 0,35 (95% CI 0,16- 0,78, $P = 0,01$). Sin embargo, al tratarse de una comparación indirecta estos resultados hay que interpretarlos con cautela.

Respecto de las terapias CAR-T, las TRG fueron del 97%, 94% y 86% para liso-cel, axi-cel y tisa-cel respectivamente mientras que la TRC fue del 94%, 79% y 68% respectivamente. Las tasas de RC fueron numéricamente inferiores en pacientes con POD24 frente aquellos con recaídas tardías a la inmunoterapia inicial en el estudio con axi-cel (72% frente a 83%) y tisa-cel (59% frente a 88%) mientras que no hubo diferencias numéricas en el caso de liso-cel (94%). La probabilidad de SLP a los 12 meses fue del 83% para liso-cel mientras que para axi-cel y tisa-cel fueron del 78% y 67%. Axi-cel cuenta con un seguimiento a largo plazo de 64,6 meses no habiéndose alcanzado todavía la mediana de SG (25). Se reportaron infecciones de grado ≥ 3 en el 5% de los pacientes tratados con liso-cel mientras que en los análisis primarios de axi-cel y tisagenlecleucel se notificaron infecciones de grado ≥ 3 en el 15% y 9% respectivamente. Las comparaciones indirectas no han identificado diferencias relevantes entre las opciones excepto para la TRG desconociendo el potencial impacto de esta diferencia en variables como SLP o SG.

Los datos de eficacia de los fármacos aprobados en esta indicación pertenecen en su mayoría a ensayos clínicos fase 2 cuyo objetivo primario es la TRG, proporcionando información limitada sobre el beneficio en variables más robustas como SLP o SG frente a otros comparadores.

Las comparaciones indirectas presentan limitaciones inherentes a la propia metodología como a la heterogeneidad de la propia enfermedad y características de los pacientes. Si bien ante los datos presentados parece que las tasas de

respuestas son superiores de liso-cel frente a los tratamientos basados en lenalidomida, rituximab, inhibidores de PI3K mosunetuzumab, epcoritamab y odronextamab y similares entre las terapias CAR-T.

La disponibilidad y accesibilidad de terapias CAR-T puede suponer una limitación en caso de necesidad de un inicio de tratamiento rápido debido al proceso de fabricación o precisar de una terapia puente, así como el requerimiento de un centro acreditado para la administración de dichas terapias mientras que la administración de otras alternativas puede considerarse más accesible y sin necesidad actualmente de acreditación para su administración.

Conclusión

Liso-cel ha sido aprobado en el tratamiento del LF R/R tras 2 líneas de tratamiento gracias a los resultados obtenidos en el estudio TRASCEND FL, un estudio fase II sin comparador en el que demostró altas tasas de respuesta global y completa [97,1% (IC95%: 91,7-99,4) y 94,2 % (IC95%: 87,8-97,8) respectivamente]. Tras una mediana de seguimiento de 24 meses no se han alcanzado los datos de SLP ni SG, siendo ambos objetivos secundarios del estudio.

Respecto a los EA, no se han descrito nuevos eventos de seguridad relacionados con la administración de liso-cel de los previamente identificados para otras indicaciones y son consistentes con los observados en otras terapias CAR-T. Los EA graves son, en su mayoría, hematológicos y reversibles mientras que los eventos adversos de especial interés como los neurológicos (SLC o ICANs) son principalmente de grado 1 y 2 y el uso de tratamiento de rescate como corticoides o tocilizumab fue relativamente bajo.

Se carece de estudios que comparen directamente liso-cel con otras opciones terapéuticas en el mismo contexto clínico. Las comparaciones indirectas publicadas presentan limitaciones inherentes a su metodología, pero sugieren que liso-cel presenta una eficacia similar a otras terapias CAR-T como tisa-cel o axi-cel (éste último a partir de 3 líneas de tratamiento) y una tasa de respuestas superior frente a mosunetuzumab, epcoritamab, odronextamab, idelalisib, R² y combinaciones de inmunoterapia. No se disponen de comparaciones indirectas frente a la combinación de zanubrutinib/obinutuzumab. Si bien, estas comparaciones indirectas no pueden definir un posicionamiento robusto entre las diferentes terapias y deben ser la base para la confirmación de hipótesis.

Por tanto, la falta de estudios comparativos y las limitaciones de los estudios indirectos posicionan a liso-cel como una opción más en el tratamiento del LF R/R tras dos líneas de tratamiento. La decisión sobre el tratamiento en este contexto debe basarse en los tratamientos previos, duración de la remisión, perfil de seguridad, características de la enfermedad, perfil del paciente y sus preferencias, así como de la disponibilidad de los fármacos.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Javier Letéllez. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia (SEHH), Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Lisocabtagén Maraleucel (liso- cel)	Epcoritamab	Lenalidomida- rituximab	Zanubrutinib- Obinutuzumab	Mosunetuzumab	Odronextamab	Idelalisib	Tisagenlecleucel (tisa-cel)	Axicabtagene Ciloleucel (axi-cel)
Presentación	Dispersión celular para perfusión	Vial de 0,8 ml contiene 4 mg de epcoritamab o 48 mg de epcoritamab	Viales de 100 o 500mg Cápsulas duras de 20 mg. Varias dosis	Cápsulas duras de 80 mg de zanubrutinib. Perfusión 100 o 200 mg obinutuzumab	Viales de 1 mg y 30 mg de solución para perfusión intravenosa. Viales de 5mg y 45mg para administración subcutánea.	Viales de 2mg, 80mg y 320mg. Solución para perfusión	Comprimidos recubiertos con película de 150mg Varias dosis	Dispersión celular para infusión	Dispersión celular para perfusión
Posología	Uso autólogo. El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contiene una dispersión para perfusión de linfocitos T CAR+ viables. La dosis objetivo es de 100×10^6 linfocitos T CAR+ viables (que consiste en una proporción objetivo de 1:1 de componentes	Epcoritamab se administra por vía subcutánea, en ciclos de 28 días. El tratamiento se inicia en el ciclo 1 con una pauta posológica escalonada en 3 fases (0,16mg en el día 1, 0,8 mg en el día 8 y 3 mg en el día 15 alcanzándose la primera dosis completa de 48 mg en el día 22.	Lenalidomida: 20mg días 1 a 21 del ciclo Rituximab se debe administrar 375mg/m ² cada semana durante C1 (días 1,8,15 y 22). Posteriormente, C2 a C5 día 1 cada ciclo	La dosis diaria total recomendada de zanubrutinib es de 320 mg. La dosis diaria se puede tomar una vez al día (cuatro cápsulas de 80 mg) o dividir en dos dosis de 160 mg dos veces al día (dos cápsulas de 80 mg). El tratamiento deberá continuar hasta la	Mosunetuzumab se debe administrar durante 8 ciclos, a menos que el paciente desarrolle toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Para los pacientes que alcanzan una respuesta completa tras recibir 8 ciclos, no se requiere	En los ciclos 1-4, el ciclo de tratamiento es de 21 días. Cada dosis solo debe administrarse si se tolera la dosis anterior. En el ciclo 1 la dosis es de 0,2mg para el día 1 y 0,5mg para el día 2. En los días 8 y 9 la dosis se escala a 2mg y para los días 15 y 16 la dosis	La dosis recomendada es de 150 mg de idelalisib dos veces al día. Se debe continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de efectos tóxicos inaceptables.	Uso autólogo, infusión única de células CAR-T positivas viables. Para el LF R/R, la dosis se encuentra en el intervalo de $0,6-6 \times 10^8$ linfocitos CAR-T positivos viables (no basado en el peso). Los pacientes pueden necesitar medicación para la linfodepleción,	Uso autólogo. Infusión única. El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contiene una dispersión para perfusión de células T CAR positivas viables en una bolsa para perfusión. La dosis objetivo es de 2×10^8 células T CAR positivas viables por kg de

celulares CD4+ y CD8+) dentro de un rango de 44-120 × 10 ⁶ linfocitos T CAR+ viables.	El inicio se realiza con inyecciones semanales del ciclo 1 al 3, seguidas de una inyección cada 2 semanas entre el ciclo 4 y el 9. A partir del ciclo 10, el medicamento se administra cada 4 semanas. El tratamiento se administra hasta progresión o toxicidad inaceptable.		progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Zanubrutinib debe administrarse por vía oral antes de la perfusión de obinutuzumab. La dosis recomendada es obinutuzumab 1.000 mg por vía intravenosa los días 1, 8 y 15 del ciclo 1 y el día 1 de cada ciclo de 28 días desde el ciclo 2 hasta el ciclo 6. A discreción del médico, obinutuzumab puede administrarse como 100 mg el día 1 y 900 mg el día 2 del ciclo 1 en lugar de 1000 mg el día 1 del ciclo 1. Puede prescribirse mantenimiento con obinutuzumab (una perfusión cada dos meses	continuar con el tratamiento. Para los pacientes que alcanzan una respuesta parcial o tienen enfermedad estable en respuesta al tratamiento después de 8 ciclos, se deben administrar 9 ciclos adicionales de tratamiento (17 ciclos en total), a menos que el paciente desarrolle toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Las dosis recomendadas para cada ciclo de 21 días de son en el primer ciclo, de 1 mg el día 1, 2 mg el día 8, 60 mg el día 15, de 60 mg en el ciclo 2 y en ciclos posteriores de 30 mg para la vía intravenosa. En el caso de la vía	correspondiente es de 10mg. En los ciclos 2-4 odronextamab se administra a dosis de 80mg los días 1, 8 y 15 de cada ciclo. Posteriormente se inicia mantenimiento cada 2 semanas pudiéndose ampliar a 4 semanas si ha presentado RC durante 9 meses. El tratamiento se administra hasta progresión o toxicidad inaceptable.		medicación puente, y medicación previa antes de la infusión.	peso corporal (dentro de un intervalo de 1 × 10 ⁶ a 2 × 10 ⁶ células/kg), con un máximo de 2 × 10 ⁸ células T CAR positivas viables para pacientes que pesen 100 kg o más.
--	---	--	---	--	---	--	--	---

				durante un máximo de dos años). Consulte la ficha técnica de obinutuzumab para obtener más información sobre la administración, incluida la premedicación antes de cada perfusión	subcutánea la dosis en el primer ciclo es de 5 mg el día 1, 45 mg el día 8 y 15 y de 45 mg en el primer día del ciclo 2 y posteriores.				
Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída o refractario, linfoma B primario mediastínico de células grandes (LBPM) y linfoma folicular de grado 3B (LF3B), después de dos o más líneas de tratamientos sistémicos. Tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) en recaída o refractario,	Epcoritamab como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico	Lenalidomida en combinación con rituximab (anticuerpo anti-CD20) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que han recibido tratamiento previo para el linfoma folicular (Grado 1-3a)	Zanubrutinib en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) refractario o recaída que han recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos	Mosunetuzumab está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LF R/R que han recibido al menos dos terapias sistémicas previas.	Odronextamab está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.	Idelalisib está aprobado en monoterapia para el tratamiento de los pacientes adultos con linfoma folicular refractario a dos líneas de tratamiento anteriores.	Tisa-cel está indicado para el tratamiento del LF R/R después de dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos.	Axi-cel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) R/R después de tres o más líneas de tratamiento sistémico

	después de dos o más líneas de tratamiento sistémico								
Efectos adversos	Muy frecuentes: infecciones, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, SLC, insomnio, cefalea, encefalopatía, mareo, temblor, taquicardia, hipotensión, tos, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, vómitos, erupción, fatiga, pirexia, edema. Frecuentes: trastornos infecciosos bacterianos, víricos y fúngicos, neutropenia febril, hipofibrinogenemia, hipogammaglobulinemia, hipofosfatemia, delirio, ansiedad,	Muy frecuentes: SLC, hipogammaglobulinemia, disminución del apetito, cefalea, cansancio, neutropenia, anemia, trombocitopenia, linfocitopenia, reacciones en la zona de inyección, erupción, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, fiebre, edema, náuseas, y diarrea, infección vírica, neumonía, infección del tracto respiratorio superior Frecuentes: infección fúngica, sepsis, celulitis, brote tumoral, SLC, neutropenia	Muy frecuentes: Infecciones respiratorias, exacerbaciones tumorales, neutropenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hipopotasemia, hiporexia, cefalea, mareos, disnea, tos, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, estreñimiento, exantema prurito, espasmos musculares, dolor de espalda, artralgia, pirexia, fatiga, astenia, edema periférico, hipertransaminemia Frecuentes: Neumonías, gripe, bronquitis,	Muy frecuentes: infección de las vías respiratorias altas, trombocitopenia, neutropenia, anemia, neumonía, hemorragia/hematoma, contusión, tos, diarrea, estreñimiento, erupción cutánea, dolor de espalda, fatiga, recuento de neutrófilos disminuido, plaquetas disminuidas, hemoglobina disminuida Frecuentes: infección de las vías respiratorias bajas, bronquitis, astenia, ITUs, mareo, fibrilación y aleteo auriculares, hematuria,	Los EA muy frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior, SLC, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pirexia, escalofríos, hipocalcemia, hipofosfatemia, y cefalea, diarrea, náuseas, erupción, prurito, piel seca. Los EAs frecuentes fueron: infección del tracto urinario, neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, sepsis, brote tumoral, neutropenia febril, hipomagnesemia, mareo, ICANS, exfoliación de la piel,	Los EAs muy frecuentes fueron: infección por COVID-19, neumonía, infección por citomegalovirus, infección del tracto respiratorio superior, ITU, infección por virus del herpes, anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, SLC, hipopotasemia, disminución del apetito, hiperglucemia, hiponatremia, hipofosfatemia, insomnio, cefalea, disnea, diarrea, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, vómitos, erupción,	Los EA más frecuentes fueron infecciones, neutropenia, linfocitosis, neumonitis, diarrea/colitis, elevación de transaminasas, exantema, pirexia y aumento de los triglicéridos. Los EA frecuentes fueron neumonitis y lesión hepatocelular	Las EA muy frecuentes fueron Infecciones – patógenos inespecíficos, infecciones virales, infecciones bacterianas, Anemia, neutropenia febril, trombocitopenia, SLC, hipogammaglobulinemia, Disminución del apetito, hipopotasemia, hipofosfatemia, Cefalea, encefalopatía, Taquicardia, Hemorragia, hipotensión, hipertensión, Tos, disnea, hipoxia, Diarrea, náusea, vómitos, estreñimiento,	Muy frecuentes: Infecciones por patógenos específicos, bacterianas o víricas, anemia, neutropenia, neutropenia febril, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, síndrome de liberación de citoquinas (SLC), hipogammaglobulinemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hiperuricemia, hiporexia, trastornos del sueño, delirio, insomnio, cefaleas, encefalopatía, temblores, mareo, alteración visual, arritmia, taquicardia, hipertensión,

	afasia, neuropatía periférica, alteración visual, ataxia, alteración del gusto, síndrome cerebeloso, arritmia, hipertensión, trombosis, disnea, derrame pleural, hipoxia, hemorragia gastrointestinal, lesión renal aguda, escalofríos.	febril, y anemia, hipopotasemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, síndrome de lisis tumoral, ICANS, arritmias cardíacas, derrame pleural, vómitos, prurito, elevación de las transaminasas, niveles de sodio disminuidos y fosfatasa alcalina incrementada.	sinusitis, infección de las vías urinarias, carcinomas epidermoides de piel, hipofosfatemia, deshidratación, depresión, insomnio, Neuropatía sensorial periférica, disgeusia, hipotensión, disfonía, dolor orofaríngeo, dolor abdominal superior, estomatitis, boca seca, sequedad de la piel, eritema, sudoración nocturna, dolor en las extremidades, debilidad muscular, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor cervical, malestar general, escalofríos, pérdida de peso, hiperbilirrubinemia	petequias, púrpura, equimosis, epistaxis, prurito, hipertensión, mareo, artralgia y edema periférico.	transaminasas aumentadas. Los EA graves más frecuentes incluyeron SLC, pirexia, y neumonía.	dolor musculoesquelético, pirexia, fatiga, edema, transaminasas elevadas, reacción relacionada con la perfusión. Los EAs frecuentes fueron: infección del tracto respiratorio, infección fúngica, sinusitis, sepsis, bacteriemia, neutropenia febril, hipomagnesemia, hipoalbuminemia, neuropatía periférica, taquicardia, enfermedad pulmonar intersticial, bilirrubinemia		dolor abdominal, Erupción, Artralgia, dolor muscular, Daño renal agudo, Pirexia, fatiga, edema, dolor, Disminución de linfocitos, disminución de glóbulos blancos, disminución de hemoglobina, disminución de neutrófilos, disminución de plaquetas, aumento de las enzimas hepáticas. Las EA frecuentes fueron Infecciones fúngicas, Leucopenia, pancitopenia, coagulopatía, linfopenia, Reacciones relacionadas con la perfusión, enfermedad del injerto contra el receptor, linfocitosis hemofagocítica, Hipomagnesemia, hipoalbuminemia,	hipotensión, tos, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, transaminasas elevadas, erupción, disfunción motora, dolor musculoesquelético, fiebre, edema, fatiga escalofríos hemorragia, alteraciones GI. Frecuentes: Infecciones fúngicas, coagulopatía, hipersensibilidad, hipopotasemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, deshidratación, peso disminuido, ansiedad, trastorno afectivo, ataxia, crisis convulsivas, hemiparesia, parálisis facial, neuropatía periférica, mioclonos, alteración visual, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca,
--	--	---	--	--	---	---	--	---	--

								hiperglucemia, hiponatremia, hiperuricemia, hipercalcemia, síndrome lisis tumoral, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipernatremia, hiperferritinemia, hipocalcemia, Ansiedad, delirios, trastornos del sueño, Mareos, neuropatía periférica, temblor, alteración motora, convulsiones, ICANS, alteraciones del habla, neuralgia, Alteraciones de la vista, Insuficiencia cardiaca, fallo cardíaco, fibrilación auricular, Trombosis, síndrome de fuga capilar, Dolor orofaríngeo, edema pulmonar, congestión nasal, derrame pleural, taquipnea, Estomatitis,	trombosis, hemorragia, fallo respiratorio, hipoxia, derrame pleural, edema pulmonar, disnea, inflamación nasal, disfagia, boca seca, hiperbilirrubinemia , insuficiencia renal, dolor, reacciones relacionadas con la infusión, .
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

								distensión abdominal, sequedad de boca, ascitis, Hiperbilirubinemia, Pruritos, eritema, hiperhidrosis, sudores nocturnos, Mialgia, Síntomas gripales, astenia, síndrome de fallo multiorgánico, escalofríos, Aumento de bilirrubina sanguínea, disminución de peso, disminución del fibrinógeno sanguíneo, aumento del cociente internacional normalizado, aumento del dímero-d de fibrina, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada	
Conveniencia*	La disponibilidad y accesibilidad de terapias CAR-T puede suponer	Epcoritamab sólo debe administrarse bajo la supervisión de	Tratamiento durante 12 ciclos para lenalidomida y 2 años para	No se recomienda modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia	No se requiere ajuste de dosis en pacientes ≥65 años de edad. No	No se recomienda ajuste de dosis en pacientes ≥65 años de edad. No	Se administra vía oral y no se recomienda modificar la dosis	La disponibilidad y accesibilidad de terapias CAR-T puede suponer	La disponibilidad y accesibilidad de terapias CAR-T puede suponer

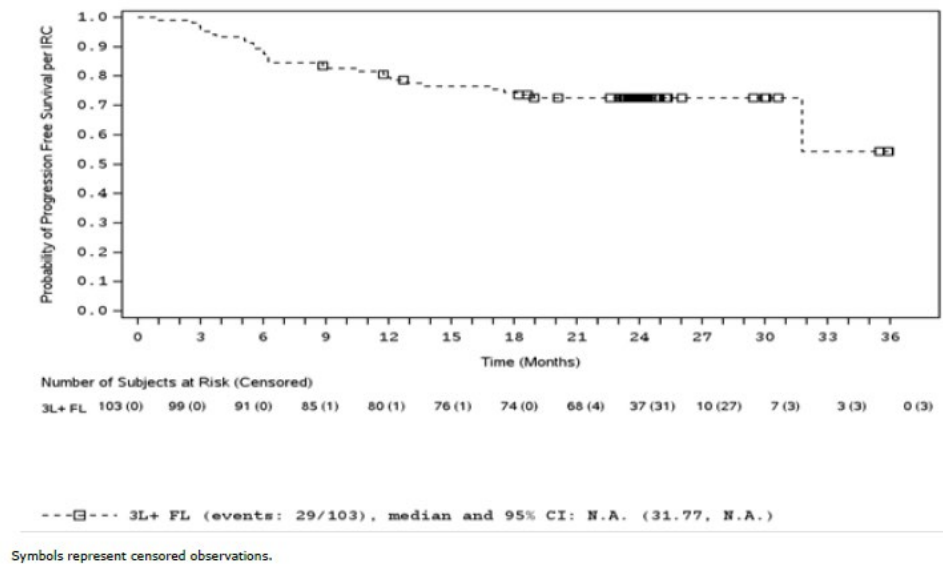
una limitación en caso de necesidad de un inicio de tratamiento rápido debido al proceso de manufactura o precisar de una terapia puente, así como el requerimiento de un centro acreditado Se deben considerar las contraindicaciones a la quimioterapia reductora de linfocitos. No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia renal y hepática. No se recomienda la administración de vacunas elaboradas con virus vivos en al menos las 6 semanas previas al inicio de la quimioterapia de linfodepleción, durante el	un profesional sanitario cualificado en el uso de tratamientos contra el cáncer. Se administra por vía subcutánea No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada ni en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Tampoco se requiere ajuste de dosis en pacientes ≥65 años. Epcoritamab no se recomienda en niños y adolescentes menores de 18 años, puesto que no hay información sobre su uso en este grupo de edad. No se recomienda utilizar epcoritamab	rituximab. Permite administrar mediación vía oral (lenalidomida) Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos congénitos graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida indujo malformaciones en monos similares a las descritas con talidomida. La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, mareo,	renal leve o moderada. Tampoco es necesario realizar ajustes específicos de la dosis para los pacientes de edad avanzada (≥65 años). La dosis recomendada de zanubrutinib en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh de clase C) es de 80 mg por vía oral dos veces al día. La seguridad de zanubrutinib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Puede provocar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con zanubrutinib y	se ha estudiado mosunetuzumab en pacientes con insuficiencia renal grave, ni en pacientes con insuficiencia hepática. Basado en la farmacocinética, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con IR leve a moderada y en pacientes con IH. No se ha establecido, por falta de datos, la seguridad y eficacia de mosunetuzumab en pacientes pediátricos ni adolescentes menores de 18 años. No se deben administrar vacunas vivas y/o atenuadas simultáneamente con mosunetuzumab. No se recomienda su uso durante el embarazo ni en mujeres en edad	se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, ni en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Requiere la administración en el centro sanitario y monitorización estrecha	en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Puede provocar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento. Se han producido infecciones graves y mortales con idelalisib, incluidas infecciones oportunistas como neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> y por citomegalovirus. Por lo tanto, se debe administrar profilaxis contra la NPJ a todos los pacientes durante todo el	una limitación en caso de necesidad de un inicio de tratamiento rápido debido al proceso de manufactura o precisar de una terapia puente, así como el requerimiento de un centro acreditado Se deben considerar las contraindicaciones a la quimioterapia reductora de linfocitos. No se ha establecido, por falta de datos, la seguridad y eficacia de tisa-cel en pacientes pediátricos ni en adolescentes menores de 18 años. No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas durante o después del tratamiento. Como medida de	una limitación en caso de necesidad de un inicio de tratamiento rápido debido al proceso de manufactura o precisar de una terapia puente, así como el requerimiento de un centro acreditado Necesidad de tratamiento previo con quimioterapia linfodepletiva, Premedicación con paracetamol y difenhidramina para reducir posibilidad de una reacción a la perfusión. No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Las mujeres que deseen quedarse embarazadas deben consultar a su médico para iniciar el tratamiento con axicel. Algunas
---	--	--	---	---	---	--	--	---

	tratamiento y hasta la recuperación inmunológica tras el tratamiento. Requiere la administración en el centro sanitario y monitorización estrecha. Los pacientes deben permanecer en las proximidades de un centro de tratamiento cualificado al menos durante las siguientes 2 semanas desde la perfusión	durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. La influencia de epcoritamab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Debido a la posibilidad de EA, se debe aconsejar a los pacientes que actúen con precaución al conducir, usar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa. Requiere la administración en el centro sanitario y monitorización estrecha	somnolencia, vértigo y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas. En pacientes con insuficiencia renal y hepática seguir las recomendaciones de reducción de dosis.	hasta 1 mes después del fin del tratamiento. La influencia de zanubrutinib sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se ha notificado fatiga, mareos y astenia, esto debe tenerse en cuenta a la hora al evaluar la capacidad del paciente para conducir y operar máquinas. Requiere la administración en el centro sanitario y monitorización estrecha	fértil que no estén tomando anticonceptivos. La influencia de mosunetuzumab sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes que sufran acontecimientos que perjudiquen la consciencia deben ser evaluados y advertidos de no conducir y evitar manejar máquinas pesadas o potencialmente peligrosas hasta que los acontecimientos se hayan resuelto. Requiere la administración en el centro sanitario y monitorización estrecha		tratamiento con idelalisib y durante un periodo de 2 a 6 meses tras la interrupción del tratamiento.	precaución, no se recomienda la vacunación con vacunas vivas durante al menos 6 semanas antes del inicio de la quimioterapia reductora del número de linfocitos, durante el tratamiento y hasta la recuperación inmunitaria después del tratamiento. No se recomienda su uso durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Requiere la administración en el centro sanitario y monitorización estrecha. El paciente debe permanecer en las proximidades (a no más de dos horas de viaje) de un centro médico	personas pueden sentirse cansadas, mareadas o experimentar temblores después de la administración de axicel. Por tanto, no conduzca ni utilice maquinaria pesada hasta por lo menos 8 semanas después de la perfusión o hasta que su médico confirme que se ha recuperado por completo. Requiere la administración en el centro sanitario y monitorización estrecha. El paciente debe permanecer en un lugar próximo al centro médico cualificado, al menos durante las 4 semanas posteriores a la perfusión
--	--	---	---	--	---	--	---	--	--

								cualificado al menos durante las siguientes 4 semanas desde la perfusión	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--



Figura A1. SLP por comité independiente. Población de análisis de eficacia.



Referencias

1. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH et al. Non-Hodkin's lymphomas. J Natl Compr Canc Netw. 2011; 9:484-560.
2. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, Ferreri AJM, Giné E, Kersten MJ, Ladetto M, Specht L, Thieblemont C, Walewski J, Zucca E, Jerkeman M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2025 Nov;36(11):1263-1284. doi: 10.1016/j.annonc.2025.07.014. Epub 2025 Aug 5. PMID: 40774601.
3. Datos de la Sociedad Española de Oncología Médica Octubre 2016. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/infotipos-cancer/linfomas-y-mieloma/linfoma-no-hodgkin?start=1#content>
4. A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood, 89 (11):3909-3918.
5. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. Am J Hematol. 2020 Mar;95(3):316-327. doi: 10.1002/ajh.25696. Epub 2019 Dec 22. PMID: 31814159.
6. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, Hoster E, Hochster HS, Hiddemann W, Marcus R, Kimby E, Herold M, Sebban C, Gyan E, Foon K, Nielsen T, Vitolo U, Salles GA, Shi Q, Flowers CR. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. Blood. 2022 Mar 17;139(11):1684-1693. doi: 10.1182/blood.2020010263. PMID: 34614146; PMCID: PMC9974165.
7. Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, et al.: Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Blood 2006; 108:2540-2544.
8. Federico M, Bellei M, Marcheselli L et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J Clin Oncol. 2009; 27: 4555- 4562.
9. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. J Clin Oncol 2012; 30: 3848-3853.
10. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK et al. Effectiveness of first- line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. J Clin Oncol 2012; 30: 3368-3375.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/>
12. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, Ferreri AJM, Giné E, Kersten MJ, Ladetto M, Specht L, Thieblemont C, Walewski J, Zucca E, Jerkeman M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2025 Nov;36(11):1263-1284. doi: 10.1016/j.annonc.2025.07.014. Epub 2025 Aug 5. PMID: 40774601.
13. Alonso, Sara; Andrade, Marcio; Jimenez-Ubieto, Ana; Mozas, Pablo; Peñalver FJ. Diagnóstico y Tratamiento del Linfoma Folicular GUÍA CLÍNICA para el GELTAMO-Comité de linfomas indolentes. 2022.
14. Montoto S, Corradini P, Dreyling M et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. Haematologica 2013; 98: 1014-1021
15. Breyanzi-H-C-004731-P46-023: EPAR - Assessment report. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/breyanzi>
16. Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, Martin Garcia-Sancho A, Reguera Ortega JL, Kuruvilla J, Jäger U, Cartron G, Izutsu K, Dreyling M, Kahl B, Ghesquieres H, Ardeshtna K, Goto H, Barbui AM, Abramson JS, Borchmann P, Fleury I, Mielke S, Skarbnik A, de Vos S, Kamdar M, Karmali R, Viardot A, Farazi T, Fasan O, Lymp J, Vedal M, Nishii R, Avilion A, Papuga J, Kumar J, Nastoupil LJ. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. Nat Med. 2024 Aug;30(8):2199-2207. doi: 10.1038/s41591-024-02986-9. Epub 2024 Jun 3. Erratum in: Nat Med. 2024 Aug;30(8):2374. doi: 10.1038/s41591-024-03175-4. PMID: 38830991; PMCID: PMC11333271.
17. Nastoupil LJ, Bonner A, Wang P, Almuallem L, Desai J, Farazi T, Kumar J, Dahiya S. Matching-adjusted indirect comparison of efficacy and safety of lisocabtagene maraleucel and mosunetuzumab for the treatment of third-line or later relapsed or refractory follicular.
18. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, Kuruvilla J, Canales M, Dietrich S, Fay K, Ku M, Nastoupil L, Cheah CY, Wei MC, Yin S, Li CC, Huang H, Kwan A, Penuel E, Bartlett NL. 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 Aug;23(8):1055-1065. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35803286.

19. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, Lugtenburg PJ, Gyan E, Sureda A, Christensen JH, Hess B, Tilly H, Cordoba R, Lewis DJ, Okada C, Hutchings M, Clausen MR, Sancho JM, Cochrane T, Leppä S, Chamuleau MED, Gernhardt D, Altıntaş I, Liu Y, Ahmadi T, Dinh MH, Hoehn D, Favaro E, Elliott B, Thieblemont C, Vose JM. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. *Lancet Haematol*. 2024 Aug;11(8):e593-e605. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00166-2. Epub 2024 Jun 15. PMID: 38889737.
20. Kim TM, Taszner M, Novelli S, Cho SG, Villasboas JC, Merli M, Jiménez-Ubieto A, Tessoulin B, Poon LM, Tucker D, Walewski J, Yi S, Song Y, Chong G, Bachy E, Guidez S, Alonso A, Jagadeesh D, Zhang W, Magnano L, Iskierka-Jażdżewska E, Tani M, Shen B, Uppala A, Zhu M, Shariff S, Brouwer-Visser J, Chaudhry A, Mohamed H, Ambati S, Luminari S; ELM-2 Investigators. Safety and efficacy of odronextamab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Ann Oncol*. 2024 Nov;35(11):1039-1047. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2239. Epub 2024 Aug 13. Erratum in: *Ann Oncol*. 2025 Mar;36(3):352. doi: 10.1016/j.annonc.2024.11.009. PMID: 39147364.
21. He Y, Qiu L, Chen D, Ren SH, Xiong YX, Li MJ, Dou BT, Li YL, Cen YL, Li YM, Yao H, Fan FY. CAR T-cells vs. bispecific antibodies as third- or later-line treatment for relapsed/refractory follicular lymphoma: a literature review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2025 Sep 29;16:1611984. doi: 10.3389/fimmu.2025.1611984. PMID: 41089680; PMCID: PMC12515661.
22. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, Bijou F, De Oliveira AC, Song Y, Zhang Q, Merli M, Bouabdallah K, Ganly P, Zhang H, Johnson R, Martín García-Sancho A, Provencio Pulla M, Trněný M, Yuen S, Tilly H, Kingsley E, Tumyan G, Assouline SE, Auer R, Ivanova E, Kim P, Huang S, Delarue R, Trotman J. ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2023 Nov 20;41(33):5107-5117. doi: 10.1200/JCO.23.00775. Epub 2023 Jul 28. PMID: 37506346.
23. Karen Cumings, Viktor Chirikov, Zhijie Ding, Felipe Marques Goncalves, Nicole Heaps, Savreet Bains Chawla, Anthony W Wang, Mohammad Atiya, Fernando Rivas Navarro, Elena Favaro, Daniela Hoehn, Alex Mutebi, Matching-Adjusted Indirect Treatment Comparison of Epcoritamab Versus Zanubrutinib Plus Obinutuzumab in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma, *Blood*, Volume 144, Supplement 1, 2024, Page 7802.