

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-470/V1/27072026

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de odronextamab (Ordspono®) como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractario (LF R/R) después de dos o más líneas de tratamiento sistémico

Fecha de publicación: 27 de julio 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  |
| Odronextamab (Ordspono®) (15) ..... | 3  |
| Farmacología (15) .....             | 4  |
| Eficacia (15,16,17) .....           | 4  |
| Seguridad .....                     | 8  |
| Discusión .....                     | 9  |
| Conclusión .....                    | 14 |
| Grupo de expertos .....             | 15 |
| Anexo .....                         | 16 |
| Referencias .....                   | 26 |

## 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. Con los avances terapéuticos, principalmente la introducción del rituximab, y la mejora de los cuidados de soporte de las últimas décadas, la supervivencia global (SG) de los pacientes ha mejorado notablemente y hoy en día la mediana de SG es cercana a los 20 años(5). Sin embargo, aproximadamente un 20% de los pacientes presentan características de alto riesgo ya sea porque presentan una recaída precoz durante los dos primeros años tras el tratamiento de primera línea (POD24, por las siglas en inglés de progression of disease within 24 months), porque muestran transformación histológica a un

linfoma agresivo, generalmente un linfoma difuso de células B grandes o porque presentan sucesivas recaídas con duración de las respuestas cada vez más cortas, todo lo que les condiciona una menor 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.

Existen varios índices pronósticos en el linfoma folicular que incluyen variables clínicas, analíticas y moleculares capaces de estimar supervivencia y estratificar a los pacientes en grupo de riesgo. El más utilizado es el FLIPI, que, mediante variables como la edad, el número de áreas ganglionares afectadas, los niveles de LDH, la hemoglobina y el estadio, permite clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto. Sin embargo, estos índices no permiten orientar en la selección del tratamiento. (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 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 +/- rituximab 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 con LF estadio III/IV asintomáticos con baja carga puede considerarse 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 inmuoquimioterapia (IQT) o la combinación de lenalidomida/rituximab ( $R^2$ ) 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 diferentes, 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  $R^2$  si previamente no se ha empleado o un régimen inmuoquimioterápico 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, este caso en pacientes muy seleccionados. 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,  $R^2$ , 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).

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.

## Odronextamab (Ordspono®) (15)

Odronextamab (Ordspono®) presenta una autorización de comercialización condicional como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractario (LF R/R) después de dos o más líneas de tratamiento sistémico siendo esta indicación el objeto del informe. Además, también se ha autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes en recaída o refractario (LBDCG R/R) después de dos o más líneas de tratamiento sistémico (esta indicación no es objeto de este informe). La aprobación condicional requiere la presentación de los resultados del estudio R1979-ONC-22102, un ensayo fase 3, abierto y aleatorizado, que compara odronextamab + lenalidomida frente a rituximab + lenalidomida en pacientes con linfoma folicular y linfoma de zona marginal recidivante/refractario.

Odronextamab se presenta como un concentrado para solución para perfusión en viales de 2 mg, 80 mg y 320 mg que contiene polisorbato 80 como excipiente. Debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer y que tenga acceso a apoyo médico adecuado para tratar las reacciones graves asociadas al síndrome de liberación de citocinas (SLC). Debe haber disponible al menos 1 dosis de tocilizumab para su uso en caso de SLC antes de la administración de odronextamab en el ciclo 1. Debe disponerse de acceso a una dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas posteriores al uso de la dosis anterior de tocilizumab.

La dosificación de odronextamab en el tratamiento del LF R/R se realiza en ciclos de 21 días durante los 4 primeros ciclos seguidos de una fase de mantenimiento. Se realiza un escalado de dosis de acuerdo al siguiente esquema:

**Tabla 1.** Esquema de dosificación de odronextamab. Régimen 0,7/4/20

| Ciclo                                 | Día de tratamiento                                          | Dosis de odronextamab | Administración                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ciclo 1</b>                        | Día 1                                                       | 0,2 mg                | Tiempo de administración de 4 horas.                                                                                                                                            |
|                                       | Día 2                                                       | 0,5 mg                |                                                                                                                                                                                 |
|                                       | Día 8                                                       | 2 mg                  |                                                                                                                                                                                 |
|                                       | Día 9                                                       | 2 mg                  |                                                                                                                                                                                 |
|                                       | Día 15                                                      | 10 mg                 |                                                                                                                                                                                 |
|                                       | Día 16                                                      | 10 mg                 |                                                                                                                                                                                 |
| <b>Ciclo 2-4</b>                      | Día 1                                                       | 80 mg                 | Administrar como perfusión de 4 horas el día 1 del ciclo 2. Si se tolera, en todas las dosis posteriores al día 8 del ciclo 2, el tiempo de perfusión puede reducirse a 1 hora. |
|                                       | Día 8                                                       | 80 mg                 |                                                                                                                                                                                 |
|                                       | Día 15                                                      | 80 mg                 |                                                                                                                                                                                 |
| <b>Mantenimiento (cada 2 semanas)</b> | Comenzar 1 semana después del final del ciclo 4             | 160 mg                | Administrar en una perfusión de 1 hora cada 2 semanas hasta la aparición de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable                                                 |
| <b>Mantenimiento (cada 4 semanas)</b> | Si un paciente presenta respuesta completa durante 9 meses, | 160 mg                | Administrar en una perfusión de 1 hora cada 4 semanas hasta la aparición de                                                                                                     |

|  |                                                       |  |                                                      |
|--|-------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------|
|  | administrar la dosis de mantenimiento cada 4 semanas. |  | progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. |
|--|-------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------|

Odronextamab debe administrarse vía intravenosa hasta la aparición de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En caso de retraso en la administración debido a SLC, reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) o síndrome de lisis tumoral (SLT) se requiere seguir las recomendaciones descritas en ficha técnica. Asimismo, se requiere la administración de premedicación basada en corticoides, antihistamínicos y antipiréticos de acuerdo a las recomendaciones de ficha técnica.

## Farmacología (15)

Odronextamab es un anticuerpo biespecífico recombinante basado en la inmunoglobulina G4 humana que se une a CD20, un antígeno de superficie de las células B presente en células B normales y malignas, y CD3, un antígeno de las células T asociado al complejo receptor de las células T. La interacción simultánea de los dos brazos de odronextamab da lugar a la formación de una sinapsis entre la célula T y la célula que expresa CD20, lo que provoca la activación de las células T y la generación de respuesta de las células T citotóxicas policlonales, con la consiguiente lisis redirigida de las células diana, incluyendo las células B malignas.

## Eficacia (15,16,17)

Los principales datos de eficacia y seguridad de odronextamab en el tratamiento del LF proceden del estudio 1625 (ELM-2, NCT03888105). Se trata de un estudio fase 2, abierto, multicéntrico de un solo brazo en el que se incluyeron pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin B en diferentes cohortes: LF, linfoma B difuso de célula grande, linfoma del manto, linfoma de la zona marginal y una cohorte con otros tipos de linfoma agresivo no incluidos en dichas cohortes. Los pacientes incluidos debían haber recaído o ser refractarios tras al menos dos terapias sistémicas previas.

Los datos de eficacia y seguridad se centrarán en la cohorte de LF objeto del presente informe.

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad  $\geq 18$  años
- Performance status (PS) 0-1
- La refractariedad se definió como falta de respuesta (enfermedad estable/enfermedad en progresión) o recaída en los 6 meses posteriores al último tratamiento. La recaída se definió como una enfermedad que recaía tras una respuesta que duraba  $>6$  meses desde la finalización de la última dosis de cualquier línea de terapia.
- Según el juicio del investigador, se requiere terapia sistémica para el linfoma en el momento de la inclusión en el estudio.
- Los pacientes deben haber recibido tratamiento previo con una terapia anti-CD20.
- Función adecuada de la médula ósea con recuento de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$ , hemoglobina  $\geq 9,0$  g/dL, recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $\geq 1,0 \times 10^9/L$ .
- Pacientes con LF grado 1-3a que recayeron después o fueron refractarios a al menos 2 líneas de terapia sistémica previas, incluyendo un anticuerpo antiCD20 y un agente alquilante; Los pacientes deben haber recibido tratamiento con lenalidomida y rituximab a menos que no se considere apropiado para recibir este tratamiento, según el investigador.
- Confirmación histopatológica centralizada del diagnóstico de grado 1-3a de FL.

Los criterios de exclusión fueron:

- Tratamiento previo con cualquier terapia CAR-T
- Trasplante previo de células madre alogénicas
- Tratamiento previo con terapia biespecífica anti-CD20 - anti-CD3
- Tratamiento sistémico continuo con corticosteroides con más de 10 mg al día de prednisona o equivalente en un plazo de 72 horas antes del inicio del tratamiento
- Linfoma primario del sistema nervioso central (SNC) o afectación conocida del SNC no primaria
- Fracción de eyección cardíaca <40%
- Infección que requiere hospitalización o tratamiento con antiinfecciosos intravenosos en las 2 semanas previas a la administración del medicamento del estudio
- Infección no controlada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B o hepatitis C; u otra infección no controlada, incluida la infección por citomegalovirus (CMV), con niveles detectables en un análisis PCR sanguíneo; los pacientes que muestren niveles detectables de CMV en el cribado deberán ser tratados con la terapia antiviral adecuada y demostrar al menos 2 niveles indetectables de CMV mediante PCR (con al menos 7 días de diferencia) antes de ser reconsiderados para su elegibilidad.

No era condición necesaria la expresión de CD20 para la inclusión en el estudio. Sin embargo, la expresión de CD20 fue evaluada de forma centralizada por inmunohistoquímica.

La posología de odronextamab es la descrita en la tabla 1 tras enmienda en el protocolo que inicialmente propuso una dosificación con el “régimen 1/20” adoptándose el régimen 0,7/4/20 para reducir el riesgo de SLC. La enmienda en el protocolo también aplicó a la premedicación. El tratamiento fue administrado hasta progresión.

**Tabla 2.** Esquema de dosificación de odronextamab. Régimen 1/20

| Ciclo                          | Día de tratamiento                                                                                                | Dosis de odronextamab |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Ciclo 1                        | Día 1 -2                                                                                                          | 0,5 mg                |
|                                | Día 8-9                                                                                                           | 10 mg                 |
|                                | Día 15                                                                                                            | 80mg                  |
| Ciclo 2-4                      | Día 1                                                                                                             | 80mg                  |
|                                | Día 8                                                                                                             | 80mg                  |
|                                | Día 15                                                                                                            | 80mg                  |
| Mantenimiento (cada 2 semanas) | Comenzar 1 semana después del final del ciclo 4                                                                   | 160mg                 |
| Mantenimiento (cada 4 semanas) | Si un paciente presenta respuesta completa durante 9 meses, administrar la dosis de mantenimiento cada 4 semanas. | 160mg                 |

La siguiente premedicación se aplicó desde el primer día del ciclo 1 hasta el primer día del ciclo 2 incluido.

- 12-24 horas antes del inicio previsto de la infusión

- Dexametasona 10 mg por vía oral (VO) o dosis equivalente de esteroides
- Premedicación cada día de la infusión
  - Dexametasona 20 mg IV de 1 a 3 horas antes del inicio de la infusión
  - Difenhidramina 25 mg IV o VO 30 a 60 minutos antes
  - Paracetamol 650 mg VO 30 a 60 minutos antes
- 4 horas desde el final de la infusión
  - Dexametasona 10 mg por vía oral o dosis equivalente de esteroides

La premedicación que se aplicó desde el ciclo 2, día 8 en adelante fue la siguiente:

- Dexametasona 10 mg IV de 1 a 3 horas antes del inicio de la infusión
- Difenhidramina 25 mg IV o VO 30 a 60 minutos antes
- Paracetamol 650 mg VO 30 a 60 minutos antes

Para las dosis posteriores no fue necesario premedicar si la infusión anterior se toleró sin experimentar una RRP y/o SLC de ningún grado.

Como medicación de soporte se recomendaba profilaxis para pneumocistis para todos los pacientes. De igual forma profilaxis específica para pacientes con hepatitis B o infecciones recientes por citomegalovirus o herpesvirus. En pacientes con infecciones recurrentes y niveles de IgG entre 400 y 600 mg/dL o pacientes con niveles de IgG inferiores a 400 mg/dL independientemente del historial de infección, se recomendaba la reposición con inmunoglobulina humana inespecífica.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la actividad de odronextamab en monoterapia medida como la tasa de respuesta global (TRG) de acuerdo a la clasificación de Lugano en las diferentes cohortes de tratamiento de LNH B, en concreto, para pacientes diagnosticados de LF grado 1-3a que han recaído y/o son refractarios a al menos dos líneas previas de terapia sistémica, incluyendo un anticuerpo anti-CD20 y un agente alquilante.

LA TRG evaluada por un comité revisor independiente (CRI) fue la variable principal del estudio.

Como variables secundarias se incluyeron:

- TRG según la Clasificación de Lugano por investigadores locales.
- Tasa de respuesta completa (RC) según la Clasificación de Lugano evaluada por CRI e investigadores locales.
- Supervivencia libre de progresión (SLP) según la Clasificación de Lugano y evaluada por CRI e investigadores locales.
- Supervivencia global (SG)
- Duración de la respuesta (DR) según la Clasificación de Lugano y evaluada por CRI e investigadores locales.

La evaluación de la respuesta mediante criterios de imagen se realizó por TC, PET-TC o RM y se realizó aspirado/biopsia de médula ósea en el cribado y para la confirmación de la respuesta en la semana 12 y si se sospechaba de progresión en el caso de confirmación de enfermedad en médula ósea en el cribado.

Se estableció una TRG de al menos el 49% para considerar el resultado clínicamente significativo para la cohorte de LF. Se calculó un tamaño muestral de 112 pacientes.

Se reclutaron un total de 140 pacientes de los cuales 128 recibieron al menos una dosis de odronextamab y fueron evaluables para el análisis de eficacia a las 12 semanas de la administración de la primera dosis de odronextamab. Un

total de 68 de estos pacientes recibieron el régimen de tratamiento 1/20 y 60 pacientes recibieron el régimen 07/4/20 tras la enmienda al protocolo con el fin de minimizar el SLC.

La edad mediana de la población era de 61,0 años (rango, 22-84 años) de raza blanca (61,7%) seguido de raza asiática con un 26,6% de los pacientes reclutados. La mayoría de los pacientes presentó enfermedad en estadio avanzado (Ann Arbor estadio III-IV, 85,2%) y FLIPI de alto riesgo en el 57,8% de los casos. Los pacientes habían recibido una mediana de tres líneas previas de terapia (rango, 2-13), con 92 (71,9%) refractarios a su última línea de terapia. Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes (74,2%) eran refractarios a un anticuerpo anti-CD20, el 42,2% eran doblemente refractarios a un anticuerpo anti-CD20 y un agente alquilante, y el 49,2% presentaba progresión de la enfermedad dentro de los 24 meses posteriores al tratamiento de primera línea (POD24). El 13,3% de los pacientes había recibido tratamiento previo con rituximab y lenalidomida mientras que el 14% de los pacientes recibió previamente un inhibidor de PI3K. Además, 39 pacientes (30,5%) se habían realizado un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

Los resultados para la variable principal se exponen en la tabla 3. Tras una mediana de seguimiento de 20,1 meses, se observa que la TRG evaluada por un CRI teniendo en cuenta ambos regímenes posológicos es del 80,5% (IC95%: 72,5% - 86,9%) con una tasa de RC del 73% (IC95%: 64,9% - 80,9%). Cuando es evaluada por el investigador la TRG corresponde al 82% y 73% para la RC.

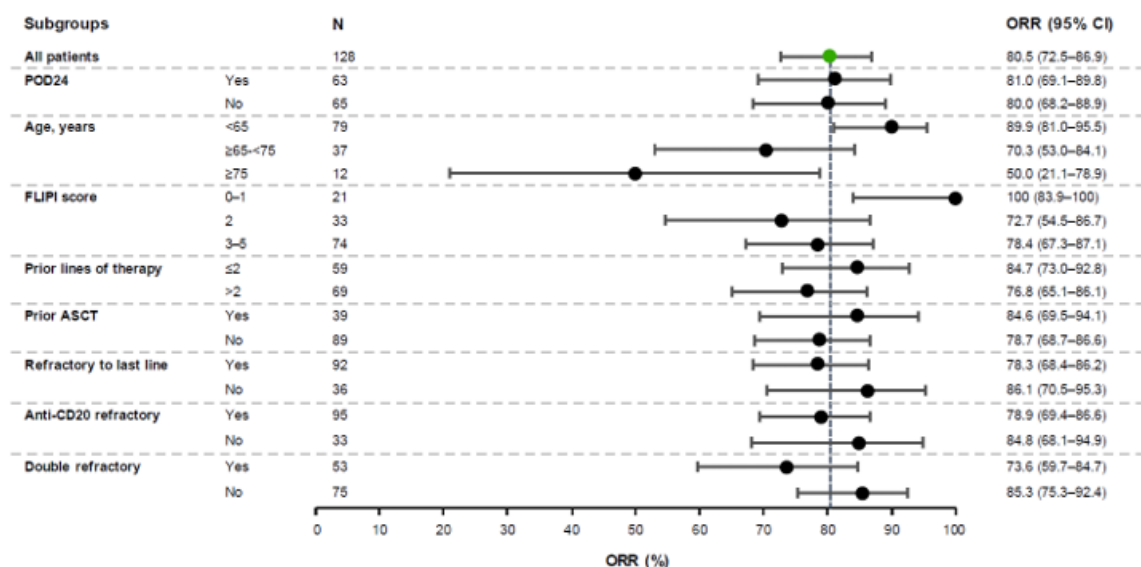
**Tabla 3.** Evaluación de la respuesta por CRI

| Respuesta                     | Régimen 1/20/80 mg (N=68) | Régimen 0,7/4/20/80 mg (N=60) | Total (N=128) |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------|
| Tasa Respuesta Global (TRG)   | 57 (83,8%)                | 46 (76,7%)                    | 103 (80,5%)   |
| Respuesta completa (RC)       | 52 (76,5%)                | 42 (70,0%)                    | 94 (73,4%)    |
| Respuesta parcial (RP)        | 5 (7,4%)                  | 4 (6,7%)                      | 9 (7,0%)      |
| Enfermedad estable (EE)       | 6 (8,8%)                  | 3 (5,0%)                      | 9 (7,0%)      |
| Enfermedad en progresión (EP) | 1 (1,5%)                  | 4 (6,7%)                      | 5 (3,9%)      |
| No evaluable (NE)             | 4 (5,9%)                  | 7 (11,7%)                     | 11 (8,6%)     |

Se obtuvo una mediana de tiempo hasta la primera respuesta de 2,7 meses (rango 1,8-7,9 meses). La mediana de la duración de la respuesta fue de 22,6 meses siendo la mediana de la duración de la respuesta completa de 25,1 meses.

De acuerdo al análisis de subgrupos de interés preespecificado se observa un beneficio consistente, incluso en grupos clásicamente considerados de peor pronóstico como POD24, refractarios a la última línea de tratamiento o politratados. Los resultados revisados por comité centralizado se muestran en la figura 1.

**Figura 1.** Análisis de subgrupos



La mediana de SLP fue de 20,7 meses, con tasas de SLP a 12, 18 y 24 meses del 66,2%, 57,5% y 46,1%, respectivamente. No se alcanzó la mediana de la SG, y las tasas de SG a 12 y 24 meses fueron del 86,2% y 70,1%, respectivamente. La mediana de la SLP y la SG fueron superiores en pacientes con RC frente a RP (SLP, 27,8 meses frente a 11,3 meses; SG, no alcanzado frente a 18,4 meses).

Entre los objetivos secundarios del estudio ELM-2 se contempla la evaluación de la calidad de vida. La recogida de datos para los resultados reportados por los pacientes tuvo lugar al inicio del tratamiento con odronextamab y en las semanas 2, 3, 4 y 10, siendo posteriormente cada 8 semanas en el primer año y después cada 12 semanas en el segundo año. Los resultados reportados por los pacientes se registraron hasta que los pacientes suspendieron el tratamiento con odronextamab.

Se emplearon los cuestionarios de calidad de vida EORTC QLQ-C30, FACT-Lym y EQ-5D-3L. Tras el inicio del tratamiento se observó una mejora en la dimensión emocional estadísticamente significativa en la escala EORTC QLQ-C30 que alcanzó la relevancia clínica en la semana 42 mientras que el resto de las variables no presentaron cambios relevantes. Respecto a la escala FACT-Lym no hubo variaciones clínicamente relevantes en las evaluaciones realizadas al igual que la evaluación con la escala EQ-5D-3L.

## Seguridad (15,16,17)

Los datos de seguridad de odronextamab en el tratamiento del LF proceden principalmente del estudio 1625 así como del estudio 1333, un ensayo abierto de escalado de dosis en pacientes diagnosticados de neoplasias de células B que incluían pacientes con LF.

La población de seguridad para LF la comprenden 153 pacientes incluidos en ambos estudios que recibieron al menos una dosis de odronextamab y cuya dosis objetivo fue de 80 mg en el escalado de dosis. Se incluyeron 74 pacientes del protocolo 1/20 y 79 del protocolo 0,7/4/20. La mediana de tiempo de exposición fue de 38,14 semanas siendo superior en el régimen de 1/20 (42,79 semanas vs 31,14 semanas).

Los eventos adversos (EA) de cualquier grado más frecuentes fueron el síndrome de liberación de citocinas (SLC) (56%), la neutropenia (39%) y la pirexia (38%). Se notificaron EA de grado ≥3 en el 85,6% de los pacientes, con una

incidencia similar entre ambos protocolos de tratamiento (85,1% vs 86,1%). Los EA de grado  $\geq 3$  más frecuentes fueron la neutropenia (32%), la anemia (12%) y la disminución del recuento de neutrófilos (12%).

Los EA relacionadas con el tratamiento que llevaron a la suspensión de este fueron reacción relacionada con la infusión (n= 2), neumonía, bronquitis viral, neumonía por pseudomonas, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), epilepsia del lóbulo frontal, disminución de peso, artralgia (n= 1 cada una) y reacción relacionada con la infusión y temblor en un paciente. Las EA de grado 5 relacionadas con el tratamiento se produjeron en cuatro pacientes debido a neumonía, LMP, neumonía por pseudomonas y neumonía por COVID-19 más micosis sistémica.

En la tabla 4 se exponen los EA de especial interés relacionados con el tratamiento. Para el manejo del SLC en el régimen del 1/20, el 13,5% de los pacientes recibió tocilizumab, el 17,6% recibió esteroides sistémicos, sueroterapia y oxígeno de bajo flujo el 13,5% respectivamente, 5,4% recibieron vasopresores, y el 1,4% recibió oxígeno de alto flujo.

En el régimen 0,7/4/20, 16 de cada 79 pacientes (20,3%) recibieron tocilizumab, 27/79 (34,2%) recibieron esteroides sistémicos, 1 de cada 79 (1,3%) recibió vasopresores, 7 de cada 79 (8,9%) recibieron sueroterapia y 4 de 79 (5,1%) recibieron oxígeno de bajo flujo. Ningún paciente recibió oxígeno de alto flujo en el régimen 0,7/4/20.

Respecto a la neurotoxicidad ningún paciente experimentó un evento de grado 4 o 5.

**Tabla 4.** Eventos adversos de especial interés con regímenes de 1/20 mg y 0,7/4/20 mg

| Evento adverso de especial interés, n (%) | Régimen 1/20 mg (n = 68) |                | Régimen 0,7/4/20 mg (n = 60) |                |
|-------------------------------------------|--------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
|                                           | Cualquier grado          | Grado $\geq 3$ | Cualquier grado              | Grado $\geq 3$ |
| Infecciones                               | 53 (77,9%)               | 32 (47,1%)     | 49 (81,7%)                   | 22 (36,7)      |
| SLC                                       | 38 (55,9%)               | 4 (5,9%)       | 34 (56,7%)                   | 1 (1,7%)       |
| EA neurológicos                           | 37 (54,4%)               | 5 (7,4%)       | 28 (46,7%)                   | 6 (10,0%)      |
| Reacciones relacionadas con la infusión   | 21 (30,9%)               | 4 (5,9%)       | 16 (26,7%)                   | 3 (5,0%)       |
| Síndrome de lisis tumoral                 | 1 (1,5%)                 | 1 (1,5%)       | 0                            | 0              |

Atendiendo a la seguridad en poblaciones especiales, no se encontraron señales de diferencias entre los diferentes grupos de edad estudiados (<65 años, 65-<75 años y >75 años).

## Discusión

El LF en recaída o refractario presenta una marcada heterogeneidad, tanto en su biología como en la respuesta a las terapias posteriores. Determinados factores, como la recaída temprana (POD24), la resistencia a rituximab y el número creciente de líneas de tratamiento previas, se relacionan con un pronóstico desfavorable y una reducción significativa de la supervivencia.

En la actualidad, no existe un consenso claro sobre la opción terapéutica óptima en tercera línea para el LF en recaída o refractario. Los inhibidores de PI3K, como idelalisib, han perdido relevancia en las guías clínicas debido a su perfil de toxicidad y a su limitado impacto en la supervivencia global. Según las principales guías de práctica clínica (ESMO 2026(12), NCCN versión 1.2026(11), GELTAMO 2025(13)), las estrategias disponibles en este contexto incluyen anticuerpos biespecíficos como mosunetuzumab, odronextamab o epcoritamab, así como terapias CAR-T dirigidas frente a CD19 (liso-cel, tisa-cel y axi-cel) y la combinación de zanubrutinib con obinutuzumab.

La indicación autorizada de odronextamab hace referencia a pacientes con LF R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico independientemente del estadio, sin embargo, los pacientes diagnosticados en estadios 3b no fueron incluidos en el estudio. Estos pacientes son tratados habitualmente con protocolos de linfomas más agresivos.

El estudio ELM-2 se trata de un ensayo de brazo único cuando en el momento del inicio del reclutamiento se disponían de alternativas de tratamiento aprobadas en este contexto como los inhibidores de PI3K o la combinación de rituximab/lenalidomida que podrían haberse empleado como comparador en pacientes susceptibles de recibir el tratamiento. En este sentido, se realizó una enmienda en el protocolo para establecer como criterio de inclusión el tratamiento previo con la combinación de rituximab/lenalidomida en aquellos países en los que se encontrara comercializado y en pacientes candidatos a recibir el tratamiento. Esta limitación impide conocer de forma más precisa el valor de odronextamab respecto a las posibles opciones de tratamiento en el contexto en el que se realizó el ensayo.

La población de pacientes incluida en el estudio es similar a la encontrada en la práctica habitual en nuestro entorno (18) excepto por el porcentaje de pacientes de raza asiática que supuso un 26,6% de los pacientes incluidos. Se desconoce el impacto que puede desempeñar la raza en el tratamiento con odronextamab.

Para la inclusión de los pacientes en el estudio, uno de los criterios considerados fue la necesidad de tratamiento según el criterio del médico responsable. Este aspecto podría introducir un sesgo de selección, al favorecer potencialmente la inclusión de pacientes susceptibles de recibir un tratamiento más intensivo con el fármaco en estudio. No obstante, este escenario es poco frecuente en el contexto de una segunda o sucesivas recaída.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la TRG que siendo considerado apropiado para un estudio fase 2 no permite evaluar de forma correcta el beneficio en SLP o SG al considerarse variables secundarias y sin potencia estadística. La evaluación de estas variables (SLP/SG) se considera relevante en un escenario de remisiones y recurrencias y en los que la TRG no se relaciona directamente con un beneficio en estas variables.

Se consideró una TRG de al menos el 49% como un dato clínicamente relevante y el diseño estadístico para una muestra de 112 pacientes debía obtener una TRG de al menos el 59% para superar el margen del 49% en el rango inferior del intervalo de confianza. Este dato de eficacia clínicamente relevante está en línea con los datos obtenidos por los inhibidores de PI3K como en el caso de duvelisib que obtuvo una tasa del 40% e idelalisib del 55,6%, por lo que el análisis estadístico propuesto era conservador en relación con el beneficio esperado y acorde con los obtenidos para los inhibidores de PI3K (19, 20) y de menor magnitud que otras opciones terapéuticas disponibles en la actualidad como epcoritamab cuyo objetivo era un 65% de respuestas o liso-cel con un 77% de TRG.

La TRG obtenida en el estudio fue del 80,5% por lo que supera el margen predefinido como clínicamente relevante y con un porcentaje de respuesta completas del 73,4% representando más del 90% de las respuestas, observándose casos de profundización de la respuesta desde RP o EE tras la primera evaluación. La TRG fue consistente entre los diferentes subgrupos de pacientes analizados incluyendo aquellos de peor pronóstico como POD24, refractarios o con más de líneas de tratamiento previas. La mediana de duración de la respuesta fue de 22,6 meses y de 25,1 meses en el caso de pacientes que alcanzaron respuesta completa por lo que los periodos de remisión superan los esperados a la evolución de la enfermedad en este escenario.

La mediana de SLP fue de 20,7 meses y no se alcanzó la mediana de SG, siendo las tasas reportadas a los 12 y 24 meses de 86,2% y 70,2%. Estos datos son positivos y mejoran los resultados históricos que se disponían para inhibidores de PI3K y la combinación rituximab/lenalidomida. De acuerdo al tipo de respuesta (RC vs RP) se observan diferencias si bien el número de pacientes con RP es bajo (n=9). La SLP es superior en aquellos individuos que alcanzan RC (27,8 meses vs 11,3 meses) observándose también beneficio en SG (NA vs 18,4 meses).

Tras la parada en el reclutamiento a petición de la FDA para la modificación de la posología debido a la incidencia de SLC, el seguimiento entre las dos pautas de tratamiento llevadas a cabo en el ensayo es desigual. Esta modificación

del protocolo se produjo cuando ya se habían reclutado 68 pacientes con el régimen 1/20. No es esperable que la diferencia en la escalada de dosis de ambos regímenes pueda suponer un sesgo en los resultados y parece adecuado el análisis conjunto de los datos ya que la dosis objetivo se consigue una semana después en el nuevo régimen propuesto.

La positividad de CD20 no fue requisito para la entrada en el estudio. De forma exploratoria se analizó la expresión de CD20 mediante inmunohistoquímica en 71 pacientes de forma centralizada y su correlación con la respuesta concluyéndose que no se trata de un factor relevante para la obtención de respuesta, aunque se requieren estudios que permitan concluir esta afirmación. Asimismo, se analizó el papel de la enfermedad mínima residual (EMR) en el día 15 del ciclo 4 como factor pronóstico en 64 pacientes observándose un beneficio en SLP en los pacientes que alcanzan EMR negativa (EMR-) (HR=0,26, IC95%: 0,10-0,66). Este dato puede plantear hipótesis sobre el papel de la EMR- como variable subrogada que necesita ser confirmada de forma prospectiva con estudios diseñados para tal fin.

La seguridad demostrada en el estudio se encuentra alineada con los datos procedentes de otros anticuerpos biespecíficos en esta indicación. Se produjeron reducciones de dosis en el 9% de los pacientes, interrupciones en el 57% así como discontinuaciones por eventos adversos en el 8% de los casos motivadas por el fármaco de estudio. No se observaron diferencias en los diferentes grupos de edad en cuanto al perfil o incidencia de EA. Como eventos de especial interés, se presentó SLC en el 56,3% de los pacientes en su mayoría grado 1-2 (grado 3 tuvo lugar en un paciente). El cambio en la dosificación del fármaco tras la enmienda realizada en el protocolo disminuyó la incidencia de SLC grado 2 y 3 principalmente. La mayoría de pacientes se manejaron con corticoides y tocilizumab y ninguno requirió ventilación mecánica. La neurotoxicidad era otro evento considerado de interés y tuvo lugar en el 44,4% de los pacientes, siendo de grado 3 en el 6,5% de los pacientes sin eventos grado 4 o 5.

El EA grave con mayor incidencia fueron las infecciones. La infección notificada como más frecuente fue COVID-19 entendiendo el contexto pandémico que tuvo lugar durante el desarrollo del estudio no permite extraer conclusiones sobre la incidencia de esta infección en pacientes tratados con odronextamab en la actualidad pudiéndose sobreestimar la incidencia de infecciones durante el tratamiento ante la falta de vacunación.

La calidad de vida de los pacientes diagnosticados de LF R/R se deteriora de forma progresiva con cada recaída debido principalmente al aumento de las adenopatías y a la aparición de síntomas B como sudoración, fiebre, fatiga o pérdida de peso especialmente en pacientes con transformación a linfomas más agresivos. (21).

Las escalas empleadas para el análisis de la calidad de vida no son específicas para la evaluación en el paciente con LF si bien se consideran apropiadas para la evaluación global de la calidad de vida teniendo en cuenta las diferentes dimensiones que exploran cada una de las escalas.

Los pacientes en la visita basal presentaron un buen estado de salud y calidad de vida, con una baja carga de síntomas relacionados con la enfermedad. Durante la evolución del tratamiento se observa que el tratamiento con odronextamab no supone un perjuicio para la calidad de vida de los pacientes.

Respecto a las alternativas aprobadas actualmente, no se disponen de comparaciones directas y los datos de eficacia y seguridad proceden de estudios fase 2 cuyos objetivos primarios se centran en las tasas de respuesta y no en variables que permitan conocer el impacto en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

Además de odronextamab, se encuentran autorizadas a partir de la tercera línea las siguientes opciones terapéuticas: inmunoquimioterapia, idelalisib, rituximab/lenalidomida, mosunetuzumab, epcoritamab, zanubrutinib en combinación con obinutuzumab y terapias CAR-T: tisagenlecleucel (tisa-cel), axicabtagene ciloleucel (axi-cel; indicado después de tres o más líneas de tratamiento sistémico) y lisocabtagén maraleucel (liso-cel).

En el contexto actual, la inmunoquimioterapia y la combinación de rituximab/lenalidomida no se consideran opciones terapéuticas preferentes en nuestro entorno para la mayoría de los pacientes, debido a la exposición previa a

rituximab y a las menores tasas de respuesta en comparación con otras alternativas disponibles. En el caso de idelalisib, su uso ha quedado prácticamente en desuso por el elevado riesgo de infecciones graves y la menor eficacia en comparación con las nuevas opciones de tratamiento.

La aprobación de mosunetuzumab (22) 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. La duración del tratamiento con mosunetuzumab se ajusta según la respuesta, de tal manera de que aquellos pacientes que alcanzan respuesta completa en el ciclo 8 suspenden el tratamiento y aquellos con respuesta parcial o enfermedad estable continúan el tratamiento hasta un máximo de 17 ciclos en total.

Otra opción terapéutica aprobada de forma condicional en este contexto clínico es epcoritamab, un anticuerpo biespecífico de administración subcutánea, basado en el estudio GCT3013-01(23), 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 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%).

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 (24). Se incluyeron 217 pacientes aleatorizados a razón 2:1 a recibir la combinación OZ vs O. El objetivo principal fue la TRG por CRI obteniéndose una cifra del 69% para la combinación frente al 46% para la monoterapia con obinutuzumab. La tasa de respuesta completa fue del 39 % (OZ) frente al 19 % (O); la tasa de DR a los 18 meses fue del 69 % (OZ) frente al 42 % (O). La mediana de la SLP fue de 28,0 meses (OZ) frente a 10,4 meses (O; razón de riesgo, 0,50 [95%IC %, 0,33 a 0,75]; p < 0,001). Los eventos adversos más comunes con OZ fueron trombocitopenia, neutropenia, diarrea y fatiga; las incidencias de fibrilación auricular y hemorragia mayor fueron del 3 % y del 1 %, respectivamente. El estudio fue positivo al demostrar la superioridad de OZ frente a O, sin embargo, el comparador empleado es discutible, ya que se trata de un anti-CD20 en monoterapia, lo que limita parcialmente la interpretación de la magnitud del beneficio observado en términos de práctica clínica actual.

Existe un estudio MAIC (25) (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  $\geq 3$ . Después del ajuste (población comparable N: 37), epcoritamab mostró una tasa de respuesta objetiva (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 (IC95% 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 (IC95% 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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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.

En un análisis indirecto ajustado (26) se comparó epcoritamab con inmunoterapia, mosunetuzumab y odronextamab en pacientes con LF en recaída/refractoriedad tras  $\geq 2$  líneas a nivel de eficacia así como la seguridad comparativa únicamente frente a odronextamab y mosunetuzumab. Epcoritamab presentó una TRG significativamente mayor (91,5% frente a 80,5%; OR: 2,607; IC del 95%: 1,126-6,041;  $p = 0,026$ ) y tasas de RC numéricamente inferiores (67,5% frente a 73,4%; OR: 0,752; IC del 95%: 0,371-1,525;  $p = 0,428$ ) en comparación con odronextamab tras el ajuste por emparejamiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión (SLP) (HR: 1,021; IC del 95%: 0,577-1,805;  $p = 0,944$ ) ni en la supervivencia global (SG) (HR: 1,086; IC del 95%: 0,520-2,270;  $p = 0,825$ ) entre epcoritamab y odronextamab.

Respecto a la seguridad, no se observaron eventos de SLC (grado  $\geq 3$ ) para epcoritamab frente a 3,9% con odronextamab y no se observaron eventos de ICANS para epcoritamab frente a 0,8% para odronextamab. La incidencia de neutropenia (grado  $\geq 3$ ) fue del 17,5% y del 32,0% para epcoritamab y odronextamab, respectivamente. Las infecciones (grado  $\geq 3$ ) ocurrieron en el 18,8% de los pacientes con epcoritamab y en el 42,2% con odronextamab. Respecto a mosunetuzumab, al tratarse de una terapia de duración finita, la tasa de infecciones Grado 3 o superior fue del 17%, siendo inferior a la de Odronextamab (47%) y a la de epcoritamab (35%). Respecto a las discontinuaciones por EA, ocurrieron en el 23% de los pacientes con odronextamab, siendo del 4% para mosunetuzumab y un 30% para epcoritamab.

Un nuevo metaanálisis (27), 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.

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 tanto 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. Estos datos deben validarse en estudios de comparación directa para poder extraer conclusiones sólidas, especialmente considerando el seguimiento de los estudios y el curso de la enfermedad.

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, 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. La demora en el acceso a este tipo de terapias puede suponer un deterioro en el estado funcional del paciente o precisar de una terapia puente para control de la enfermedad.

## Conclusión

Odronextamab ha sido aprobado de forma condicional en el tratamiento del LF R/R tras 2 o más líneas de tratamiento sistémico. El beneficio del tratamiento con odronextamab se infiere del estudio ELM-2, un ensayo fase 2, multicéntrico, de un solo brazo en el que obtuvo una importante tasa de respuesta global (80%) que se trataba del objetivo primario. La tasa de respuesta completa también fue elevada (73%) en una población previamente tratada, refractaria a otros tratamientos y con características de mal pronóstico. La SLP es de 20,7 meses en el estudio y la SG no se había alcanzado en el corte de datos siendo ambos objetivos secundarios. Estos datos de supervivencia mejoran los resultados respecto a los comparadores históricos disponibles como inmunoterapia, lenalidomida/rituximab o inhibidores de PI3K si bien existe incertidumbre en el posicionamiento en la actualidad debido a la aparición de nuevas opciones terapéuticas sin comparaciones directas y cuyo objetivo primario son las tasas de respuesta sin poder valorar de forma robusta datos a largo plazo como SLP o SG en un contexto en el que las remisiones y recaídas forman parte de la evolución de la enfermedad.

La seguridad de odronextamab se encuentra en línea con lo esperado por el mecanismo de acción de los bispecíficos. Dentro de los EA de especial interés, el desarrollo de SLC se vio mitigado por el cambio en el protocolo de dosificación siendo la incidencia de SLC de grado 3 del 1,3%, y de neurotoxicidad grado 3 del 6,5%. Los EA son mayoritariamente hematológicos y frecuentemente manejados en la práctica habitual.

Por tanto, la falta de estudios comparativos y las limitaciones de los estudios indirectos posicionan a odronextamab como una opción más en el tratamiento de pacientes adultos con LF R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico entre las que se incluyen mosunetuzumab, epcoritamab, zanubrutinib/obinutuzumab, idelalisib, lenalidomida/rituximab, liso-cel, axi-cel (indicado después de tres o más líneas de tratamiento sistémico) y tisa-cel (ver tabla 1 del anexo).

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              | Odronextamab                                                                                                                                                                                                                                                                | Lisocabtagén<br>Maraleucel<br>(liso-cel)                                                                                                                                                                                                                                | Epcoritamab                                                                                                                                                                                                                                                        | Lenalidomida-<br>rituximab                                                                                                                                                                 | Zanubrutinib-<br>Obinutuzumab                                                                                                                                                                                                                       | Mosunetuzumab                                                                                                                                                                                                                | Idelalisib                                                                                                                                                                              | Tisagenlecleucel<br>(tisa-cel)                                                                                                                                                                                                                          | Axicabtagene<br>Ciloleucel<br>(axi-cel)                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Presentación</b> | Viales de 2mg, 80mg y 320mg.<br><br>Solución para perfusión                                                                                                                                                                                                                 | Dispersión celular para perfusión                                                                                                                                                                                                                                       | Vial de 0,8 ml contiene 4 mg de epcoritamab o 48 mg de epcoritamab                                                                                                                                                                                                 | Viales de 100 o 500mg<br><br>Cápsulas duras de 20 mg. Varias dosis                                                                                                                         | Cápsulas duras de 80 mg de zanubrutinib./<br>Comprimidos 160 mg de zanubrutinib.<br>Perfusión 100 o 200 mg obinutuzumab                                                                                                                             | Viales de 1 mg y 30 mg de solución para perfusión intravenosa.<br><br>Viales de 5mg y 45mg para administración subcutánea.                                                                                                   | Comprimidos recubiertos con película de 150mg<br><br>Varias dosis                                                                                                                       | Dispersión celular para infusión                                                                                                                                                                                                                        | Dispersión celular para perfusión                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Posología</b>    | En los ciclos 1-4, el ciclo de tratamiento es de 21 días. Cada dosis solo debe administrarse si se tolera la dosis anterior.<br><br>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 | 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 $100 \times 10^6$ linfocitos T CAR+ viables (que consiste en una proporción objetivo de 1:1 de | 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 | Lenalidomida: 20mg días 1 a 21 del ciclo<br>Rituximab se debe administrar $375\text{mg}/\text{m}^2$ cada semana durante C1 (días 1,8,15 y 22).<br>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 | 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 | 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 | Uso autólogo. Infusión única.<br><br>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 $2 \times 10^6$ células T CAR positivas |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                   |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>16 la dosis 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.</p> | <p>componentes celulares CD4+ y CD8+) dentro de un rango de 44-120 × 10<sup>6</sup> linfocitos T CAR+ viables.</p> | <p>mg en el día 22. 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.</p> |  | <p>hasta la 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</p> | <p>se requiere 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</p> |  | <p>la linfodepleción, medicación puente, y medicación previa antes de la infusión.</p> | <p>viables por kg de peso corporal (dentro de un intervalo de 1 × 10<sup>6</sup> a 2 × 10<sup>6</sup> células/kg), con un máximo de 2 × 10<sup>8</sup> células T CAR positivas viables para pacientes que pesen 100 kg o más.</p> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                  |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                    | cada dos meses 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                   | caso de la vía 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.     |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                     |
| <b>Indicación aprobada en ficha técnica o no</b> | 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. | Tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) en recaída o refractario, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico | 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. | 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 |
| <b>Efectos adversos</b>                          | Los EAs muy frecuentes fueron: infección por COVID-19, neumonía, infección por citomegalovirus, infección del                                                                             | Muy frecuentes: infecciones, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, SLC, insomnio, cefalea,                         | Muy frecuentes: SLC, hipogammaglobulinemia, disminución del apetito, cefalea, cansancio, neutropenia,                                                                                   | Muy frecuentes: Infecciones respiratorias, exacerbaciones tumorales, neutropenia, linfopenia, anemia,                                                                                              | Muy frecuentes: infección de las vías respiratorias altas, trombocitopenia, neutropenia, anemia, neumonía,                                                                                                         | Los EA muy frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior, SLC, neutropenia, anemia, trombocitopenia                                        | Los EA más frecuentes fueron infecciones, neutropenia, linfocitosis, neumonitis, diarrea/colitis, elevación de                                                 | Las EA muy frecuentes fueron Infecciones – patógenos inespecíficos, infecciones virales, infecciones                             | Muy frecuentes: Infecciones por patógenos específicos, bacterianas o víricas, anemia, neutropenia, neutropenia febril,                              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>tracto respiratorio superior, ITU, infección por virus del herpes, anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, SLC, hipopotasemia, disminución del apetito, hiperglucemia, hiponatremia, hipofosfatemia, insomnio, cefalea, hipotensión, tos, disnea, diarrea, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, vómitos, erupción, dolor musculoesquelético, pirexia, fatiga, edema, transaminasas elevadas, reacción relacionada con la perfusión.</p> <p>Los EAs frecuentes fueron: infección del tracto respiratorio, infección fúngica,</p> | <p>encefalopatía, mareo, temblor, taquicardia, hipotensión, tos, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, vómitos, erupción, fatiga, pirexia, edema.</p> <p>Frecuentes: trastornos infecciosos bacterianos, víricos y fúngicos, neutropenia febril, hipofibrinogenemia,</p> <p>hipogammaglobulinemia, hipofosfatemia, delirio, ansiedad, afasia, neuropatía periférica, alteración visual, ataxia, alteración del gusto, síndrome cerebeloso, arritmia, hipertensión, trombosis, disnea, derrame pleural, hipoxia, hemorragia gastrointestinal,</p> | <p>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</p> <p>Frecuentes: infección fúngica, sepsis, celulitis, brote tumoral, SLC, neutropenia 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</p> | <p>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</p> <p>Frecuentes: Neumonías, gripe, bronquitis, sinusitis, infección de las vías urinarias, carcinomas epidermoide de piel, hipofosfatemia, deshidratación, depresión, insomnio,</p> <p>Neuropatía sensorial periférica, disgeusia,</p> | <p>hemorragia/hematoma, contusión, tos, diarrea, estreñimiento, erupción cutánea, dolor de espalda, fatiga, recuento de neutrófilos disminuido, plaquetas disminuidas, hemoglobina disminuida</p> <p>Frecuentes: infección de las vías respiratorias bajas, bronquitis, astenia, ITUs, mareo, fibrilación y aleteo auriculares, hematuria, petequias, púrpura, equimosis, epistaxis, prurito, hipertensión, mareo, artralgia y edema periférico.</p> | <p>pirexia, escalofríos, hipocalcemia hipofosfatemia, y cefalea, diarrea, náuseas, erupción, prurito, piel seca.</p> <p>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, transaminasas aumentadas.</p> <p>Los EA graves más frecuentes incluyeron SLC, pirexia, y neumonía.</p> | <p>transaminasas, exantema, pirexia y aumento de los triglicéridos.</p> <p>Los EA frecuentes fueron neumonitis y lesión hepatocelular</p> | <p>bacterianas, Anemia, neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, SLC, hipogammaglobulinemia, Disminución del apetito, hipopotasemia, hipofosfatemia, Cefalea, encefalopatía, Taquicardia, Hemorragia, hipotensión, Tos, hipertensión, disnea, hipoxia, Diarrea, náusea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, Erupción, Artralgia, dolor muscular, Daño renal agudo, Pirexia, fatiga, edema, dolor, Aumento de las enzimas hepáticas. Las EA frecuentes fueron Infecciones fúngicas, Leucopenia, pancitopenia,</p> | <p>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, hipotensión, tos, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, transaminasas elevadas, erupción, disfunción motora, dolor musculoesquelético, fiebre, edema, fatiga escalofríos hemorragia, alteraciones GI. Frecuentes:</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |                                                                                                                                                                           |                                  |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | sinusitis, sepsis, bacteriemia, neutropenia febril, hipomagnesemia, hipoalbuminemia, neuropatía periférica, taquicardia, enfermedad pulmonar intersticial, bilirrubinemia | lesión renal aguda, escalofríos. | fosfatasa alcalina incrementada. | 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 |  |  |  | coagulopatía, linfopenia, Reacciones relacionadas con la perfusión, enfermedad del injerto contra el receptor, linfocitosis hemofagocítica, Hipomagnesemia, hipoalbuminemia, 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 cardíaca, fallo | 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, trombosis, hemorragia, fallo respiratorio, hipoxia, derrame pleural, edema pulmonar, disnea, inflamación nasal, disfagia, boca seca, hiperbilirrubinemia, insuficiencia renal, dolor, reacciones relacionadas con |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                |
|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|  |  |  |  |  |  |  |  | cardíaco,<br>fibrilación<br>auricular,<br>Trombosis,<br>síndrome de fuga<br>capilar, Dolor<br>orofaríngeo,<br>edema pulmonar,<br>congestión nasal,<br>derrame pleural,<br>taquipnea,<br>Estomatitis,<br>distensión<br>abdominal,<br>sequedad de<br>boca, ascitis,<br>Hiperbilirubinemia<br>, Pruritos, eritema,<br>hiperhidrosis,<br>sudores<br>nocturnos,<br>Mialgia, Síntomas<br>gripales, astenia,<br>síndrome de fallo<br>multiorgánico,<br>escalofríos,<br>Aumento de<br>bilirrubina<br>sanguínea,<br>disminución de<br>peso, disminución<br>del fibrinógeno<br>sanguíneo,<br>aumento del<br>cociente<br>internacional<br>normalizado, | la infusión, . |
|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | aumento del dímero-d de fibrina, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Conveniencia</b> | <p>Odronextamab sólo debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado en el uso de tratamientos contra el cáncer</p> <p>Se administra de forma intravenosa.</p> <p>No se recomienda ajuste de dosis en pacientes ≥65 años de edad. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, ni en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.</p> <p>Odronextamab no</p> | <p>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.</p> <p>Lisocabtagén maraleucel no se recomienda en niños y</p> | <p>Epcoritamab sólo debe administrarse bajo la supervisión de 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.</p> <p>Epcoritamab no se recomienda en niños y</p> | <p>Tratamiento durante 12 ciclos para lenalidomida y 2 años para rituximab. Permite administrar mediación vía oral (lenalidomida)</p> <p>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.</p> <p>Lenalidomida indujo malformaciones en monos similares a las descritas con</p> | <p>No se recomienda modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia 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</p> | <p>No se requiere ajuste de dosis en pacientes ≥65 años de edad. No 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.</p> <p>No se ha establecido, por falta de datos, la seguridad y eficacia de mosunetuzumab en pacientes pediátricos ni adolescentes</p> | <p>Se administra vía oral y no se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.</p> <p>Puede provocar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento.</p> <p>Se han producido infecciones graves y mortales con idelalisib, incluidas</p> | <p>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 ha establecido, por falta de datos, la seguridad y eficacia de tisa-cel en pacientes</p> | <p>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 Necesidad de tratamiento previo con quimioterapia linfodepletiva, Premedicación con paracetamol y difenhidramina para reducir posibilidad de una reacción a la perfusión. No se realizaron</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 odronextamab durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. La influencia de odronextamab 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 | adolescentes menores de 18 años, puesto que no hay información sobre su uso en este grupo de edad. No se recomienda utilizar Lisocabtagén maraleucel durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. La influencia de liso-cel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Debido a los posibles acontecimientos neurológicos de liso-cel, incluyendo estado mental alterado o convulsiones, los pacientes que reciban liso-cel se deben abstener de conducir o utilizar máquinas | adolescentes menores de 18 años, puesto que no hay información sobre su uso en este grupo de edad. No se recomienda utilizar epcoritamab 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 | talidomida. La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, mareo, 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. | hepática grave. Puede provocar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con zanubrutinib y 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 | 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 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 | 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 tratamiento con idelalisib y durante un periodo de 2 a 6 meses tras la interrupción del tratamiento. | 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 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 | 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. No conduzca ni utilice maquinaria pesada hasta por lo menos 2 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 o centro médico debidamente entrenado, al |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                      |  |          |                                                                                                                              |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                               |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|  | <p>peligrosa.</p> <p>Requiere la administración en el centro sanitario y monitorización estrecha</p> | <p>pesadas o potencialmente peligrosas durante al menos 4 semanas tras la perfusión de liso-cel, o durante más tiempo según criterio médico.</p> <p>No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia renal y hepática.</p> <p>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 tratamiento y hasta la recuperación inmunológica tras el tratamiento.</p> <p>Requiere la administración en el centro sanitario y monitorización estrecha. Los</p> | <p>peligrosa.</p> <p>Requiere la administración en el centro sanitario y monitorización estrecha</p> |  | estrecha | <p>acontecimientos se hayan resuelto.</p> <p>Requiere la administración en el centro sanitario y monitorización estrecha</p> |  | <p>anticonceptivos.</p> <p>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 cualificado al menos durante las siguientes 4 semanas desde la perfusión</p> | <p>menos durante las 2 semanas posteriores a la perfusión</p> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|

|  |  |                                                                                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  | pacientes deben permanecer en las proximidades de un centro de tratamiento cualificado al menos durante las siguientes 2 semanas desde la perfusión. |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|

## Referencias

1. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH et al. Non-Hodgkin'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/info-tipos-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. Shadman Met al. Treatment of Follicular Lymphoma With CHOP and Anti-CD20 Therapy: 15-Year Follow-Up of the SWOG S0016 Trial. JAMA Oncol. 2026; 1;12(4):394-401. PMID: 41746629
6. Sarkozy, C. et al. Risk Factors and Outcomes for Patients With Follicular Lymphoma Who Had Histologic Transformation After Response to First-Line Immunochemotherapy in the PRIMA Trial. J Clin Oncol 34, 2575-2582 (2016). PMID: 27298402
7. Brice P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 1997 Mar;15(3):1110-7. PMID: 9060552.
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. Peñalver FJ, Magnano L, Alonso-Álvarez S, Jiménez-Ubieto A, López-Guillermo A, Sancho JM. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Patients with Follicular Lymphoma-Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) 2025. Cancers (Basel). 2026 Jan 27;18(3):395. PMID: 41681868
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. Ficha Técnica Ordspono®. Disponible en : [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241843002/FT\\_1241843002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241843002/FT_1241843002.html)
16. Ordspono® EPAR - Assessment report. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ordspono>
17. 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.
18. Provencio M, Sabín P, Gomez-Codina J, Torrente M, Calvo V, Llanos M, Gumá J, Quero C, Blasco A, Cruz MA, Aguiar D, García-Arroyo F, Lavernia J, Martinez N, Morales M, Saez-Cusi A, Rodríguez D, de la Cruz L, Sanchez JJ, Rueda A; GOTEL (Spanish Lymphoma Oncology Group). Impact of treatment in long-term survival patients with follicular lymphoma: A Spanish Lymphoma Oncology Group registry. PLoS One. 2017 May 11;12(5):e0177204. doi: 10.1371/journal.pone.0177204. PMID: 28493986; PMCID: PMC5426713.
19. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, Flinn IW, Flowers CR, Martin P, Viardot A, Blum KA, Goy AH, Davies AJ, Zinzani PL, Dreyling M, Johnson D, Miller LL, Holes L, Li D, Dansey RD, Godfrey WR, Salles GA. PI3Kδ inhibition by

- idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):1008-18. doi: 10.1056/NEJMoa1314583. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24450858; PMCID: PMC4039496.
20. Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM, Tetreault S, Assouline SE, Mayer J, Merli M, Lunin SD, Pettitt AR, Nagy Z, Tournilhac O, Abou-Nassar KE, Crump M, Jacobsen ED, de Vos S, Kelly VM, Shi W, Steelman L, Le N, Weaver DT, Lustgarten S, Wagner-Johnston ND, Zinzani PL. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 Apr 10;37(11):912-922. doi: 10.1200/JCO.18.00915. Epub 2019 Feb 11. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2019 Jun 1;37(16):1448. doi: 10.1200/JCO.19.00976. PMID: 30742566.
  21. Tessoulin B, Harnett J, Cho SG, Taszner M, Kim TM, Novelli S, Villasboas JC, Merli M, Jiménez-Ubieto A, Poon M, Tucker D, Walewski J, Yi S, Song Y, Chong G, Bachy E, Guidez S, Alonso A, Jagadeesh D, Zhang W, Magnano Mayer L, Iskierka-Jażdżewska E, Tani M, Cai J, Ivanescu C, Reaney M, Chaudhry A, Mohamed H, Ambati S, Chi L, Kamat S, Luminari S; ELM-2 Investigators. Health-Related Quality of Life With Odronektamab Monotherapy for Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma in the ELM-2 Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2025 Oct;25(10):e766-e777.e6. doi: 10.1016/j.clml.2025.05.017. Epub 2025 May 23. PMID: 40571446.
  22. 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.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. Danilov AV, Kambhampati Thiruvengadam S, Linton K, Cumings K, Chirikov V, Mutebi A, Bains Chawla S, Chhibber A, Rivas Navarro F, Marques Gonçalves F, Wang A, Ding Z, Alshreef A, Favaro E, Hoehn D, Sureda A. Indirect comparison of epcoritamab vs chemoimmunotherapy, mosunetuzumab, or odronektamab in follicular lymphoma. *Blood Adv*. 2025 Aug 12;9(15):3754-3765. doi: 10.1182/bloodadvances.2024015274. PMID: 40472301; PMCID: PMC12309599.
  27. 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.