

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-475/V1/31072026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de odronextamab (Ordspono®) como monoterapia para 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

Fecha de publicación: 31 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

1.- Introducción	1
2.- Datos sobre la autorización	3
3.- Discusión.....	3
4.- Conclusión	12
5.- Grupo de expertos.....	13
6.- Referencias.....	14

1.- Introducción

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es un subtipo agresivo de linfoma no Hodgkin (LNH) siendo su forma más frecuente en adultos y representando alrededor del 40% de los LNH en los países desarrollados (1,2).

La causa exacta del LBDCG es desconocida. Entre los factores de riesgo descritos se incluyen características genéticas, factores clínicos, alteraciones en la regulación inmunológica, así como exposiciones virales, ambientales u ocupacionales. Los LNH se han relacionado con diversas enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico, la anemia hemolítica y la artritis reumatoide. Distintos estudios han mostrado que las enfermedades autoinmunes se asocian con un aumento del riesgo de desarrollar LBDCG. También existe evidencia de la asociación entre determinados agentes infecciosos como el VIH/SIDA, el virus del herpes humano tipo 8 (HHV-8), el virus de la hepatitis C y el virus de Epstein-Barr (VEB) y el riesgo de desarrollar LBDCG (2,3).

Su incidencia aumenta generalmente con la edad, diagnosticándose con mayor frecuencia en personas de entre 65 y 74 años (2). La incidencia de LNH en España se sitúa en torno a 30 casos por 100.000 habitantes/año. Dentro de este grupo, el LBDCG supone aproximadamente el 25–35% de los casos en países desarrollados. De acuerdo con las estimaciones más recientes de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), en 2026 se diagnosticarán cerca de 19.700 neoplasias linfoides en España, siendo las neoplasias de células B maduras —entre las que se incluye el LBDCG— las más frecuentes dentro de este grupo. En base a estas proporciones, se estima que el número de nuevos casos anuales de LBDCG en España se sitúa aproximadamente entre 2.500 y 4.000. En términos de prevalencia, los datos

disponibles en registros europeos y nacionales sitúan la prevalencia del LBDCG en torno a 7-8 casos por cada 10.000 habitantes, en consonancia con su elevada incidencia y con la mejoría progresiva de la supervivencia observada en los últimos años (4).

Aproximadamente entre el 60-70% de los pacientes con LBDCG se puede curar, aunque este porcentaje depende en gran medida del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la puntuación IPI (índice internacional de pronóstico), de forma que pacientes con etapas menos avanzadas e IPI más bajo, tienen mejores tasas de supervivencia (5,6). El IPI se calcula en base a la edad, estadio según la clasificación de Ann Arbor, concentración de LDH sérica, estado funcional del paciente según la clasificación ECOG y presencia o no de enfermedad extraganglionar (7). Ciertas características de la enfermedad, como la refractariedad al tratamiento de primera línea, constituyen factores de peor pronóstico (1,5).

El tratamiento estándar en primera línea consiste en quimioinmunoterapia basada en rituximab en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP), con o sin radioterapia en función de la extensión de la enfermedad, así como la combinación de polatuzumab vedotina en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (pola-R-CHP). Estos esquemas permiten alcanzar tasas elevadas de respuesta y un potencial curativo en aproximadamente el 50% de los pacientes. No obstante, entre el 30-40% de los pacientes con LBDCG presentan enfermedad refractaria o recaída tras la primera línea de tratamiento (1,8,9).

En pacientes con enfermedad en recaída o refractaria (R/R), la actualización de las guías de la ESMO realizada en el año 2025 diferencia a los pacientes que progresan dentro de los 12 primeros meses de completar la primera línea de tratamiento, y los que progresan a partir de los 12 meses. En los pacientes con progresión dentro de los 12 primeros meses y que son candidatos a inmunoterapia basada en células CAR-T anti-CD19 (por sus siglas en inglés, Chimeric Antigen Receptor), se dispone de terapias como axicabtagén ciloleucel (axi-cel) y lisocabtagén maraleucel (liso-cel). En los pacientes no candidatos a terapias CAR-T se dispone de la combinación polatuzumab vedotina con bendamustina + rituximab (BR) y de glofitamab en combinación con gemcitabina y oxaplatino (Glofit-GemOx) (1,9).

En los pacientes que progresan a partir de los 12 meses de completar la primera línea de tratamiento el abordaje terapéutico se diferencia entre pacientes candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y los no candidatos. En los primeros, el tratamiento clásico consiste en la administración de quimioterapia de rescate, normalmente R-DHAP (rituximab-dexametasona-citarabina-cisplatino) R-ICE (rituximab-ifosfomida-carboplatino-etopósido) o R-GDP (rituximab-gemcitabina-dexametasona-cisplatino) seguida de consolidación mediante trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Sin embargo, una proporción significativa de pacientes no son elegibles para este procedimiento debido a la edad, comorbilidades o refractariedad, lo que condiciona un pronóstico desfavorable (1, 7, 8). En estos pacientes no candidatos a TAPH, las guías recomiendan el uso de regímenes de tratamiento ambulatorio seleccionados en función de diferentes factores como el tratamiento recibido previamente, la duración de la respuesta, la toxicidad esperable de cada régimen y el estado general, reserva funcional y comorbilidades del paciente y entre los que se encuentran R-GEMOX (rituximab - gemcitabina - oxaliplatino), R-bendamustina-polatuzumab, tafasitamab-lenalidomida o Glofit-GemOx (1,8,9).

En el escenario de tercera línea (3L) o posterior, para pacientes que no recibieron la terapia CAR-T en la primera recaída, esta debe ser el tratamiento de elección como tercera línea de tratamiento (1,8,9). Cuentan con indicación axi-cel, tisagenlecleucel (tisa-cel) y liso-cel. Los pacientes que no son candidatos a tratamiento con CAR-T pueden ser tratados con otros esquemas de tratamiento combinado (R-bendamustina-polatuzumab, tafasitamab-lenalidomida, etc.), anticuerpos monoclonales conjugados (polatuzumab vedotina o loncastuximab tesirina), combinaciones inmunomoduladoras (tafasitamab-lenalidomida, Glofit-GemOx) y anticuerpos biespecíficos dirigidos frente a CD20 y CD3 como glofitamab, epcoritamab y odronextamab (1,8,9).

A pesar de estos avances, los pacientes con LBDCG en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento continúan presentando un pronóstico adverso existiendo una necesidad médica no cubierta en el tratamiento del

LBDCG en fases avanzadas de la enfermedad, particularmente en el contexto de tercera línea y posteriores, lo que justifica el desarrollo y evaluación de nuevas opciones terapéuticas dirigidas a mejorar los resultados clínicos en esta población.

En este contexto, odronextamab (medicamento evaluado en este informe de posicionamiento terapéutico) ha sido aprobado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. En la tabla 1 se exponen las características diferenciales de las terapias más relevantes y comparadores de odronextamab en esta indicación.

2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, con fecha [22/08/2024] ha adoptado una Decisión para la autorización de Orspono® como monoterapia para 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 y como monoterapia está indicado 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, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Este IPT se centra en la indicación para LBDCG R/R. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento odronextamab, publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)(10,11).

Odronextamab recibió una autorización condicional. Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

3.- Discusión

Los datos de eficacia de odronextamab en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG R/R después de dos o más líneas de tratamiento sistémico se basan en el estudio 1625 (ELM-2)(11,12) y en el estudio de soporte 1333 (ELM-1)(11,13). El estudio ELM-2, es 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. Los pacientes incluidos debían haber recaído o ser refractarios a al menos 2 líneas de tratamiento previo. En la cohorte de LBDCG en una fase inicial se evaluaron dos regímenes de escalado de dosis en 68 pacientes asignados 1:1 a recibir una dosis de 160 mg semanalmente seguida de 320 mg cada dos semanas o una dosis de 320 mg semanalmente seguida de 320 mg cada dos semanas. Posteriormente, el estudio continuó como un ensayo abierto de un solo brazo utilizando el régimen seleccionado de 160 mg semanalmente seguido de 320 mg cada dos semanas.

Odronextamab se administró por vía intravenosa (IV), inicialmente de forma semanal durante 4 ciclos (de 21 días) y posteriormente en una fase de mantenimiento con dosificación cada dos semanas. Odronextamab se administró hasta la progresión de la enfermedad u otra razón de discontinuación del tratamiento definida en el protocolo. Inicialmente, odronextamab se administró con un régimen escalonado ("step-up") de 1/20 mg durante el ciclo 1 para mitigar el síndrome de liberación de citocinas (SLC), pero tras una enmienda al protocolo la administración se modificó a 0,7/4/20 mg para abordar los eventos adversos (EA) de SLC de grado 3. Además, se administró premedicación desde el primer día del ciclo 1 hasta el primer día del ciclo 2 incluido.

Entre el 24 de marzo de 2020 y el 18 de mayo de 2022, se incluyeron 127 pacientes con DLBCL. De los 127 pacientes totales, 67 recibieron el régimen 1/20 mg, y 60 pacientes recibieron el régimen 0,7/4/20 mg. La mediana de edad fue de 67 años (24- 88), siendo el 23,6% de los pacientes ≥ 75 años. El 60% eran varones y el 48% del total de la población incluida eran caucásicos. La mayoría de los pacientes presentó enfermedad en estadio avanzado (estadios III-IV de Ann Arbor; 81,1%) y el 55,9% tenía puntuaciones del Índice Pronóstico Internacional de alto-intermedio o alto. Las características

basales de los pacientes incluidos en el estudio reflejan una población con LBDCG en recaída o refractario tras múltiples terapias sistémicas (al menos 2), lo cual es coherente con la indicación solicitada. La mediana del número de tratamientos previos fue de 2 (rango: 2-8). El 78% mostró resistencia a un anticuerpo anti-CD20 en una línea de tratamiento anterior; el 65%, doble resistencia (a anticuerpos anti-CD20 y agentes alquilantes) en cualquier línea de tratamiento; y el 17% había recibido TAPH previo.

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por un comité de revisión independiente (CRI) central utilizando los criterios de Lugano de 2014. Como variables secundarias se incluyeron la duración de la respuesta (DR), tasa de respuesta completa (RC) según la Clasificación de Lugano evaluada por CRI e investigadores locales, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). En conjunto las variables estudiadas se consideran adecuadas para un ensayo fase 2 de un solo brazo y clínicamente relevantes. No obstante, aunque la TRO fue la variable principal del estudio y constituye un objetivo adecuado en el contexto de un estudio fase 2, la interpretación del beneficio en términos de SLP y SG debe realizarse con cautela, al tratarse de variables secundarias para las que el estudio no estaba diseñado ni potenciado estadísticamente.

A fecha del corte de datos actualizado (20 de octubre de 2023), la variable principal, TRO fue del 52 % (IC 95 %: 43–61), con una tasa de RC del 32 % (IC 95 %: 24–40) de los pacientes. El límite inferior del IC del 95 % para la TRO superó el 35 % de TRO preespecificado en el SAP (plan de análisis estadístico, por sus siglas en inglés), que fue elegido por el solicitante como la TRO mínima clínicamente significativa para la cohorte de LBDCG. Estos resultados se consideran clínicamente relevante en pacientes LBDCG en recaída o refractario tras 2 líneas previas de tratamiento.

A fecha del corte de 20 de octubre de 2023, la mediana de SLP fue de 4,4 meses (IC 95 %: 3,6–5,9) y la mediana de SG fue de 9,2 meses (IC 95 %: 6,5–12,7). La mediana de SLP en pacientes con RC (20,4 meses) fue mayor que en aquellos con respuesta parcial (RP) (5,8 meses; HR = 0,29 [IC 95 %: 0,2–0,5]), al igual que la SG (no alcanzada [NR] frente a 17,0 meses, respectivamente; HR = 0,48 [IC 95 %: 0,2–1,0]). La SLP y la SG fueron variables secundarias, sin potencia estadística y no permiten aislar el efecto del fármaco en un ensayo de un solo brazo.

A pesar del diseño de estudio de un solo brazo y del tamaño muestral limitado, la actividad de odronextamab e considera clínicamente relevante.

El estudio de soporte ELM-1 (1333) es un estudio fase 1, multicéntrico, de un solo brazo de escalada de dosis y de expansión de dosis, que incluye una cohorte de pacientes con LBDCG que han progresado tras tratamiento con CAR-T. En los 60 pacientes incluidos con LBDCG que progresaron tras el tratamiento con CAR-T, la mediana de edad era de 63 años. El 45% tenía 65 años de edad o más, el 65% eran varones y el 77% del total eran caucásicos. Además, el 23% tenía ECOG 0 y el 77% tenía ECOG 1. Los pacientes estaban fuertemente pretratados, con una mediana de 3 líneas previas de tratamiento, siendo el 71,7% resistente a terapia CAR-T en cualquier línea de tratamiento. La variable principal de eficacia fue la TRO y como variable secundaria se evaluó la DR por CRI central utilizando los criterios de Lugano de 2014, la SG y la SLP.

Según el corte de datos de 22 de enero de 2024 y de acuerdo con la evaluación realizada mediante CRI en la población analizada (n=60) se observó una TRO del 48,3 % (IC95 %: 35,2–61,6), incluyendo una tasa de RC del 31,7 % (IC95 %: 20,3–45,0). La mediana estimada de DR, calculada mediante el método de Kaplan-Meier, fue de 14,8 meses (IC95 %: 2,8–NE). Asimismo, la mediana de DRC no se alcanzó en el momento del análisis (IC95 %: 3,3–NE), lo que indica la persistencia de RC mantenidas en una proporción relevante de pacientes durante el periodo de seguimiento. La mediana de SLP fue de 4,8 meses (IC 95 %: 2,6–5,4) y la mediana de SG fue 131 de 10,2 meses (IC 95 %: 4,6–15,8). A pesar de los resultados obtenidos en este estudio hay que tener en cuenta que no se definió un contraste formal de hipótesis; y los análisis realizados tuvieron carácter descriptivo.

Para confirmar los resultados obtenidos en los estudios ELM-2 y ELM-1 está en marcha un ensayo clínico de fase III, aleatorizado y abierto, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de odronextamab en comparación con el

standard of Care (SoC) seguido de TAPH en participantes con LBDCG en recaída o refractario. Los participantes serán aleatorizados en proporción 1:1 para recibir odronextamab o SoC. En total, está previsto el reclutamiento de 216 pacientes. El objetivo primario del estudio es la supervivencia libre de eventos (SLE), comparando los resultados entre el brazo tratado con odronextamab y el brazo control, lo que aportará más evidencia a la obtenida hasta ahora(11).

Uno de los objetivos secundarios del estudio ELM-2 fue la evaluación de la calidad de vida. Se registraron mejoras en la escala de estado global de salud/calidad de vida del cuestionario EORTC QLQ-C30 y en la escala visual analógica del EQ-5D-3L para la valoración global del estado de salud. Se observaron mejoras en la subescala de linfoma del cuestionario FACT-Lym LymS, así como en las escalas FACT-General y Trial Outcome Index.. Hay que tener en cuenta que las escalas empleadas para el análisis de la calidad de vida no son específicas para la evaluación en el paciente con LBDCG, 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. Sin embargo, los datos de calidad de vida se recogen en el marco de un ensayo clínico abierto, de un solo brazo y con un tamaño muestral limitado (11,14).

El perfil de seguridad para pacientes con LBDCG R/R se evaluó a partir de los estudios ELM-2(12) y ELM-1(13), alcanzando un total de 219 pacientes que recibieron al menos una dosis de odronextamab cuya dosis objetivo fue de 160 mg en el escalado de dosis. Se incluyeron 101 pacientes del protocolo 1/20 y 118 del protocolo 0,7/4/20. La mediana de tiempo de exposición fue de 13,43 meses siendo superior en el régimen de 1/20 (14,71 meses vs 13,29 meses). Se registraron EAs grado ≥ 3 en el 83,1% de los casos.

Los EAs de cualquier grado más comunes fueron SLC (55,3%), pirexia (41,1%) y anemia (39,3%), siendo los EA de grado ≥ 3 más comunes anemia (22,4%), neutropenia (16,9%) y recuento de neutrófilos disminuido (13,2%). Se produjeron reducciones de dosis en el 3,7% de los pacientes, interrupciones en el 50,2% así como discontinuaciones por eventos adversos en el 9,6% de los casos motivadas por el fármaco de estudio (11).

Como eventos de especial interés, se presentó SLC en el 55,3% de los pacientes. 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 los 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 39,3% de los pacientes, siendo de grado 3 o 4 en el 7,3% de los pacientes.

El riesgo de infecciones graves o potencialmente mortales constituye una preocupación principal asociada a esta clase de medicamentos en el tratamiento de neoplasias hematológicas. La infección notificada como más frecuente fue COVID-19. Sin embargo, teniendo en cuenta el contexto pandémico que tuvo lugar durante el desarrollo del estudio no se pueden 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.

En general, el perfil de seguridad para odronextamab se considera manejable y consistente con lo esperado para esta clase terapéutica. No obstante, los datos disponibles proceden de ensayos de un solo brazo, por lo que no pueden considerarse completos, persistiendo incertidumbre en relación con la estimación precisa de los riesgos asociados al tratamiento, y siendo necesario confirmar el perfil de seguridad en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

Los pacientes con LBDCG R/R después de dos o más líneas de tratamiento sistémico tienen un pronóstico desfavorable, con una mediana de SG de 6 meses, existiendo una evidente necesidad médica no cubierta en estos pacientes(15). En este escenario de 3L o posterior existen diferentes opciones de tratamiento entre las que se encuentran anticuerpos biespecíficos dirigidos frente a CD20 y CD3 como odronextamab, medicamento objeto de este IPT, glofitamab, y epcoritamab; terapias CAR-T como axi-cel, tisa-cel y liso-cel; esquemas de tratamiento combinado (R-bendamustina-polatuzumab, tafasitamab-lenalidomida, Glofit-GemOx) o anticuerpos monoclonales conjugados (loncastuximab tesirina)(1,8,9).

Odronextamab, epcoritamab y glofitamab son, anticuerpos biespecíficos con especificidad anti-CD20 y anti-CD3 con la misma indicación aprobada para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. Epcoritamab se administra por vía subcutánea, mientras que odronextamab y glofitamab se administran de forma endovenosa (10,16,17).

Epcoritamab fue evaluado en el ensayo EPCORE-NHL-1, un estudio fase I/II de expansión de dosis de un brazo de tratamiento (16,18). En el ensayo clínico se incluyeron pacientes con subtipos agresivos como LBAG, primario mediastínico, además del LBDCG, así como pacientes doble o triple hit. También se permitió la participación de pacientes con TAPH previo o que hubieran sido tratados con CAR-T. En la primera fecha de corte de datos (31 enero de 2022), la variable principal a estudio fue la TRO con un resultado de 63,1% (IC 95% 55,0 – 70,6), observándose además una tasa de RC del 38,9% (IC 95% 31,2 – 70,6), una DR inicial de 12,0 meses (IC 95% 6,6 meses - NE) y una SLP media de 4,4 meses (IC 95% 3,0 – 7,9). Existen datos actualizados con 3 años de seguimiento (19), y fecha de corte de datos 3 de mayo de 2024 (mediana de seguimiento de 37,1 meses [rango: 0,3–45,5]), donde la variable principal, TRO fue del 59 % y la tasa de RC del 41 % y una mediana de duración de la respuesta de 20,8 meses (IC del 95%: 13,0–32,0). La mediana de la SLP fue de 4,2 meses (IC del 95 %: 2,8–5,5) en el conjunto de los pacientes y de 37,3 meses (IC del 95 %: 26,0–NA) en aquellos que alcanzaron una RC. La mediana de la SG fue de 18,5 meses (IC del 95 %: 11,7–27,7) en todos los pacientes, de 19,4 meses en pacientes con LBDCG y no se alcanzó en los pacientes con respuesta completa. Los EAs más frecuentes fueron el SLC (51 %), la fatiga (25 %) y la pirexia (25 %), sin identificarse nuevas señales de seguridad. Las infecciones de grado 1, 2 y 3 ocurrieron en el 23 %, 34 % y 24 % de los pacientes, respectivamente.

Por otra parte, glofitamab en monoterapia fue evaluado en el ensayo NP30179, un estudio fase I/II, multicéntrico, abierto, con múltiples cohortes que incluyó pacientes con LBDCG en recaída o refractarios. La variable principal fue la tasa de RC, que, tras un seguimiento de 12,6 meses de media, resultó ser del 39% (IC 95% 32 – 48), una TRO del 52% (IC 95% 43 – 60) y una SLP media de 4,9 meses (IC 95% 3,4 – 8,1). La mediana de DR fue de 18,4 meses (IC 95% 13,7–NE). La mediana de duración de la respuesta completa y la mediana de SG no pudieron ser calculadas por inmadurez de los datos. El EA más frecuente fue el SLC (62%) pero solo un 4% fue grado 3 o superior. Los otros EAs grado 3 o superiores más frecuentes fueron la neutropenia (27%), trombocitopenia (8%) y anemia (6%). Los eventos adversos neurológicos grado 2 o superior ocurrieron en el 15% de los pacientes(17,20).

Loncastuximab tesirina está aprobado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG y LBAG, en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. Loncastuximab tesirina es un anticuerpo conjugado cuya diana es CD19 y cuya eficacia se evaluó en un estudio abierto con un solo grupo ADCT-402-201 (LOTIS-2) donde la variable principal de eficacia fue TRO, con un resultado de 48% (25% TRC) y una mediana de DR de 13,4 meses, resultados que han experimentado muy poca variación con un seguimiento más largo (21). En cuanto la seguridad, los EAs más frecuentes fueron el aumento la y-glutamyl-transferasa (35,8 %), neutropenia (34,9 %), fatiga (30,2 %), anemia (28,8 %), trombocitopenia (28,4 %), náuseas (26,5 %), edema periférico (23,3 %) y exantema (20,0 %)(22).

Por otro lado, existe una serie de fármacos aprobados en una indicación similar; en concreto tafasitamab en combinación con lenalidomida, polatuzumab en combinación con bendamustina y rituximab y Glofit-GemOx están aprobados para para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG R/R no elegibles para un trasplante autólogo de células madre.

Tafasitamab es un anticuerpo monoclonal con Fc potenciada selectivo para el antígeno de CD19 expresado en la superficie de los linfocitos pre-B y B maduros. En combinación con lenalidomida fue evaluado en el ensayo multicéntrico abierto de un solo grupo L-MIND, observándose una TRO de 56,8% (TRC 39,5%) y una mediana de DR de 43,9 meses. En cuanto a la seguridad, los EAs más frecuentes fueron: infecciones (73 %), neutropenia (51 %), astenia (40 %), anemia (36 %), diarrea (36 %) y trombocitopenia (31 %), tos (26 %), edema periférico (24 %), pirexia (24 %) y disminución del apetito (22 %) (23).

Polatuzumab vedotina es un anticuerpo conjugado dirigido contra CD79b que en combinación con bendamustina y rituximab fue evaluado en el ensayo fase 2 GO29365, aleatorizado frente a la combinación de bendamustina y rituximab (brazo control). La variable principal fue la TRC, que en el brazo experimental fue 40% frente a 17,5% en el brazo control, mientras que la mediana de DR fue 10,3 meses frente a 4,1 meses en el brazo control. En cuanto a la seguridad, los EAs más frecuentes con polatuzumab+BR fueron alteraciones hematológicas como anemia, neutropenia y trombocitopenia, y alteraciones gastrointestinales como diarrea y náuseas (24).

El ensayo aleatorizado fase III, STARGLO (25,26) comparó la combinación Glofit-GemOx frente a rituximab, gemcitabina y oxaliplatino. Los resultados con 3 años de seguimiento demuestran un beneficio significativo en la variable principal de SG, (HR 0,60; IC95%: 0,4, 0,8) con una mediana SG de 25,5 meses para Glofit-Gemox vs 12,5 meses R-Gemox) a favor del brazo experimental. También se observaron diferencias significativas en variables secundarias como SLP (HR 0,41; IC95: 0,3, 0,6) con una mediana SLP 14,4 meses para Glofit-Gemox vs 3,3 meses para R-Gemox). En cuanto a la seguridad para la combinación Glofit-GemOx, los EAs más frecuentes fueron trombocitopenia, SLC, neutropenia, anemia, náuseas, neuropatía periférica, diarrea, aspartato aminotransferasa elevada, alanina aminotransferasa elevada, erupción, linfopenia, pirexia y vómitos. Además, las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en ≥ 2 % de los pacientes fueron SLC (20,3 %), pirexia (6,4 %), neumonía (5,8 %), COVID-19 (5,8 %), trombocitopenia (4,7 %), infección del tracto respiratorio (3,5 %), sepsis (2,3 %), neutropenia febril (2,3 %) y diarrea (2,3 %) (17).

Liso-cel, tisa-cel y axi-cel son terapias CAR-T dirigidas frente a CD19 y administradas mediante una única infusión y están indicadas para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG R/R, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

La aprobación de liso-cel se basó en los estudios de un solo brazo 17001 y BCM-001, en los que los resultados de la variable principal, la TRO fueron del 76,0% y 63,0%, respectivamente, con tasas de RC del 53,7% y 37,0%. Los EAs más frecuentes de cualquier grado fueron neutropenia (68 %), anemia (45 %), SLC (38 %), fatiga (37 %) y trombocitopenia (36 %), siendo el EA grave más frecuente el SLC (18 %). Entre los pacientes que experimentaron SLC el 2,3% fueron de grado ≥ 3 . No hubo acontecimientos de grado 5 atribuidos al SLC (27,28).

En el caso de tisa-cel, su autorización se sustentó en los resultados del ensayo JULIET. Este estudio, de carácter no comparativo, mostró una TRO del 54% y una TRC del 41%. Además, la mediana de DR no se había alcanzado ni en el análisis principal ni en la actualización más reciente, realizada tras una mediana de seguimiento de 74 meses. En cuanto a seguridad, los EAs no hematológicas más frecuentes fueron el SLC (57 %), infecciones (58 %), pirexia (35 %), diarrea (31 %), náuseas (29 %), fatiga (27 %) e hipotensión (25 %). De éstos, los EAs de grados 3 y 4 más frecuentes fueron infecciones (34 %) y SLC (23 %) (29,30).

Por su parte, axi-cel obtuvo la aprobación en la misma indicación a partir de los resultados del ensayo ZUMA-1, también no comparativo. En este estudio se alcanzó una TRO del 83% y una tasa de RC del 58%, mientras que la mediana de DR fue de 11,1 meses en el análisis actualizado más reciente. En cuanto a seguridad en el ensayo ZUMA-1, los EAs más importantes y notificadas con mayor frecuencia fueron SLC (93 %), encefalopatía (60 %) e infecciones (40 %) En concreto el 8% de los eventos de SLC fueron de grado ≥ 3 (31,32).

A pesar de los resultados obtenidos, las terapias CART-T se asocian a EAs relevantes, destacando el SLC y la neurotoxicidad. Además, los requisitos logísticos y asistenciales asociados a su administración hacen que su uso no siempre sea posible o accesible en todos los entornos clínicos.

No existen comparaciones directas ni indirectas entre odronextamab y el resto de los medicamentos disponibles para el tratamiento del LBDCG R/R después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. Las guías de tratamiento actual, como la guía ESMO recomiendan la utilización de terapias CAR-T (III, A) como la opción terapéutica preferente en el contexto de una tercera línea de tratamiento (si no se ha usado previamente en segunda línea) por sus buenos resultados en eficacia que parecen mantenerse a largo plazo(1,8,9). Sin embargo, los productos CAR-T requieren un

periodo de espera que puede ser muy largo para algunos pacientes en esta situación, o puede ocurrir que la producción celular no sea posible o no salga bien, y en estos casos la ventaja de los productos “off-the-shelf” como odronextamab (III, A), glofitamab (III, A), epcoritamab (III, A), loncastuximab (III, B), tafasitamab en combinación con lenalidomida (III, B) o polatuzumab en combinación con bendamustina y rituximab (II, B) o glofit-GEMOX (I, A) es relevante. Además, en pacientes ya refractarios a alguna terapia CAR-T en líneas anteriores sigue existiendo una necesidad de tratamiento en la que los anticuerpos biespecíficos en monoterapia como odronextamab han demostrado eficacia en ensayos fase I(13).

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes (anticuerpos biespecíficos dirigidos frente a CD20 y CD3)

Nombre	Odronextamab	Glofitamab y Glofit- GemOx	Epcoritamab
Presentación	Concentrado para solución para perfusión	Concentrado para solución y posterior infusión	Solución para inyección
Posología	En el ciclo 1 la dosis es de 0,2mg para el día 1 y 0,5mg para el día 2. En los días 8 y 9 la dosis se escala a 2mg y para los días 15 y 16 la dosis correspondiente es de 10mg. En los ciclos 2-4 odronextamab se administra a dosis de 160mg los días 1, 8 y 15 de cada ciclo (21 días). Posteriormente se inicia mantenimiento cada 2 semanas con dosis de odronextamab de 320mg pudiéndose ampliar a 4 semanas si ha presentado RC durante 9 meses. El tratamiento se administra hasta progresión o toxicidad inaceptable.	Escalado (2,5 y 10 mg) hasta llegar a la dosis de 30 mg cada 21 días hasta un máximo de 12 ciclos (monoterapia) Escalado (2,5 y 10 mg) en los días 8 y 15 del primer ciclo de GemOx, posteriormente 30 mg en el día de los siguientes ciclos de GemOx. Tratamiento durante un máximo de 12 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Siete días antes del inicio de glofitamab, todos los pacientes deben recibir una dosis intravenosa única de obinutuzumab 1000 mg.	Escalado (0,16 y 0,8 mg) hasta llegar a la dosis de 48 mg semanal durante 3 ciclos de 28 días, bisemanal durante 6 ciclos de 28 días y posteriormente mensual hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Indicación aprobada en FT	En monoterapia está indicado para 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.	Pacientes adultos con LBDCG recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico y pacientes adultos con LBDCG recaído/refractario no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (en combinación con gemcitabina y oxaliplatino)	Pacientes adultos con LBDCG recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico
Conveniencia	Uso hospitalario, administración ambulatoria endovenosa	Uso hospitalario, administración ambulatoria endovenosa	Uso hospitalario, administración ambulatoria subcutánea

Tabla 1 (continuación). Comparadores clínicamente relevantes (terapias CAR-T, esquemas de tratamiento combinado y anticuerpos monoclonales conjugados)

Nombre	Odronextamab	Lisocabtagén maraleucel	Axicabtagén ciloleucel	Tisagenlecleucel	Loncastuximab tesirina	Tafasitamab + lenalidomida	Polatuzumab + bendamustina + rituximab
Presentación	Concentrado para solución para perfusión	Dispersión para perfusión	Dispersión para perfusión	Dispersión para perfusión	Polvo concentrado para solución para infusión	Concentrado para solución para perfusión	Concentrado para solución para perfusión
Posología y vía de administración	En el ciclo 1 la dosis es de 0,2mg para el día 1 y 0,5mg para el día 2. En los días 8 y 9 la dosis se escala a 2mg y para los días 15 y 16 la dosis correspondiente es de 10mg. En los ciclos 2-4 odronextamab se administra a dosis de 160mg los días 1, 8 y 15 de cada ciclo (21 días). Posteriormente se inicia mantenimiento cada 2 semanas con dosis de odronextamab de 320mg pudiéndose ampliar a 4 semanas si ha presentado RC durante 9 meses. El tratamiento se administra hasta progresión o toxicidad inaceptable.	100 x10 ⁶ células viables CAR+ (rango entre 44 y 120 x10 ⁶)	2 x10 ⁶ células viables CAR+/kg (rango entre 1 y 2 x10 ⁶ células/kg; máximo 2 x10 ⁸ células en cifra absoluta)	0,6-6 x10 ⁸ células viables CAR+	0,15 mg/kg cada 21 días por dos ciclos, seguido de 0,075 mg/kg cada 21 días hasta el empeoramiento de la enfermedad o una toxicidad inaceptable	12 mg/kg los días 1, 4, 8, 15 y 22 del ciclo 1; misma dosis los días 1, 8, 15 y 22 de los ciclos 2 y 3; misma dosis los días 1 y 15 de los ciclos posteriores. En combinación con lenalidomida durante un máximo de 12 ciclos. Tafasitamab en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable	1,8 mg/kg cada 21 días, en combinación con bendamustina y rituximab durante 6 ciclos
Indicación aprobada en FT	En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes en recaída o refractario (LBDCG R/R)	Pacientes adultos con LBDCG, LBPM o LF3b recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico	Pacientes adultos con LBDCG o LBPM recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico	Pacientes adultos con LBDCG recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico	Pacientes adultos con LBDCG o LBAG recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico	Pacientes adultos con LBDCG recaído/refractario no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (en	Pacientes adultos con LBDCG recaído/refractario no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (en

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS



4.- Conclusión

Odronextamab ha sido aprobado con una autorización condicional por parte de la CE en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG R/R después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. Los resultados de eficacia se obtuvieron del estudio ELM-2 y del estudio de soporte ELM-1. El estudio ELM-2 es un ensayo fase 2, multicéntrico, de un solo brazo donde se obtuvo una TRO del 52 % (IC 95 %: 43–61), con una tasa RC del 32 % (IC 95 %: 24–40) de los pacientes, considerándose clínicamente relevante. El estudio de soporte ELM-1 se trata de un estudio fase 1, multicéntrico, de un solo brazo de escalada de dosis y de expansión de dosis, que incluyó una cohorte de pacientes con LBDCG que habían progresado tras tratamiento con terapias CAR-T. Se observó una TRO del 48,3 % (IC95 %: 35,2–61,6), incluyendo una tasa RC del 31,7 % (IC95 %: 20,3–45,0), aunque estos resultados son considerados como descriptivos.

La seguridad de odronextamab se encuentra en línea con lo esperado por el mecanismo de acción de los anticuerpos biespecíficos. Como EA de especial interés, se presentó SLC en el 55,3% de los pacientes. 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 los 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 39,3% de los pacientes, siendo de grado 3 o 4 en el 7,3% de los pacientes. En general, el perfil de seguridad para odronextamab se considera manejable y consistente con lo esperado para esta clase terapéutica.

Ante la falta de estudios comparativos directos e indirectos, odronextamab se considera como una opción más en el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico entre las que se incluyen los otros dos anticuerpos biespecíficos dirigidos frente a CD20 y CD3 glofitamab, y epcoritamab; terapias CAR-T como axi-cel, tisa-cel y liso-cel; esquemas de tratamiento combinado (R-bendamustina-polatuzumab, tafasitamab-lenalidomida, Glofit-GemOx) y el anticuerpo monoclonal conjugado loncastuximab tesirina. 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.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Asociación Española contra el Cáncer (AECC), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) y el grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. Guía de GELTAMO para el Tratamiento del Linfoma de Células Grandes B Difuso (LCGBD), 2022. Disponible en: <https://www.geltamo.com/descargas/documentos-publicos/114-nueva-guia-para-el-tratamiento-del-lcgbd-20/file>.
2. Berhan A, Almaw A, Damtie S, Solomon Y. Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): epidemiology, pathophysiology, risk stratification, advancement in diagnostic approaches and prospects: narrative review. *Discov Oncol*. 15 de febrero de 2025;16(1):184. doi:10.1007/s12672-025-01958-w
3. Wang SS. Epidemiology and etiology of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol*. 1 de noviembre de 2023;Diffuse Large B-Cell Lymphoma60(5):255-66. doi:10.1053/j.seminhematol.2023.11.004
4. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Las cifras del cáncer sanguíneo en España, 2026. Publicaciones | Redecan [cee98fc8-57a1-4dff-83fd-dcc6de99b45b.pdf](https://www.redecn.es/publicaciones/cee98fc8-57a1-4dff-83fd-dcc6de99b45b.pdf).
5. Tratamiento del linfoma no Hodgkin. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9082.00.pdf>.
6. He MY, Kridel R. Treatment resistance in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. agosto de 2021;35(8):2151-65. doi:10.1038/s41375-021-01285-3
7. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329:987-94.
8. Thieblemont C, Gomes Da Silva M, Leppä S, Lenz G, Cottreau AS, Fox C, et al. Large B-cell lymphoma (LBCL): EHA Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *HemaSphere*. 2025;9(9):e70207. doi:10.1002/hem3.70207
9. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, Leval L de, Dreyling M, Eichenauer DA, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 1 de noviembre de 2025;36(11):1263-84. doi:10.1016/j.annonc.2025.07.014 PubMed PMID: 40774601.
10. Ficha Técnica Ordspono®. Disponible en : https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241843002/FT_1241843002.html.
11. Ordspono ® EPAR - Assessment report. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ordspono>.
12. Kim WS, Kim TM, Cho SG, Jarque I, Iskierka-Jażdżewska E, Poon LM, et al. Odronextamab monotherapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: primary efficacy and safety analysis in phase 2 ELM-2 trial. *Nat Cancer*. marzo de 2025;6(3):528-39. doi:10.1038/s43018-025-00921-6 PubMed PMID: 40097657; PubMed Central PMCID: PMC12003196.
13. Topp MS, Matasar M, Allan JN, Ansell SM, Barnes JA, Arnason JE, et al. Odronextamab monotherapy in R/R DLBCL after progression with CAR T-cell therapy: primary analysis of the ELM-1 study. *Blood*. 3 de abril de 2025;145(14):1498-509. doi:10.1182/blood.2024027044 PubMed PMID: 39786390; PubMed Central PMCID: PMC12002204.
14. Iskierka-Jażdżewska E, Kim WS, Cho SG, Kim TM, Jarque I, Robak T, et al. Patient-reported outcomes in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with odronextamab monotherapy. *Leuk Lymphoma*. diciembre de 2025;66(12):2214-25. doi:10.1080/10428194.2025.2535694 PubMed PMID: 40834261.
15. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 19 de octubre de 2017;130(16):1800-8. doi:10.1182/blood-2017-03-769620 PubMed PMID: 28774879; PubMed Central PMCID: PMC5649550.
16. Tepkinly, Ficha técnica (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tepkiny-epar-product-information_en.pdf).
17. Columvi. Ficha técnica (https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231742001/FT_1231742001.html).
18. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia*. diciembre de 2024;38(12):2653-62. doi:10.1038/s41375-024-02410-8
19. Karimi YH, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, Farooq U, Feldman T, et al. Efficacy and safety of epcoritamab in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: 3-year update from the EPCORE NHL-1 trial. *Ann Hematol*. 4 de febrero de 2026;105(3):79. doi:10.1007/s00277-026-06798-4
20. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 14 de diciembre de 2022;387(24):2220-31. doi:10.1056/NEJMoa2206913

21. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase II LOTIS-2 study. *Haematologica*. 1 de abril de 2024;109(4):1184-93. doi:10.3324/haematol.2023.283459
22. Zynlonta, Ficha técnica (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zynlonta-epar-product-information_en.pdf).
23. Minjuvi, Ficha técnica (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_en.pdf).
24. Polivy, Ficha técnica (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_en.pdf).
25. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, Huang HQ, Fox CP, Zhang H, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *The Lancet*. 16 de noviembre de 2024;404(10466):1940-54. doi:10.1016/S0140-6736(24)01774-4 PubMed PMID: 39550172.
26. Abramson JS, Townsend W, Fox CP, Ku M, Hertzberg M, Huang HQ, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin for relapsed/refractory DLBCL: 3-year follow-up of STARGLO. *Blood Adv*. 10 de junio de 2026;bloodadvances.2026019764. doi:10.1182/bloodadvances.2026019764
27. Breyanzi. Ficha técnica (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_en.pdf).
28. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet*. 19 de septiembre de 2020;396(10254):839-52. doi:10.1016/S0140-6736(20)31366-0 PubMed PMID: 32888407.
29. Maziarz RT, Bishop MR, Tam CS, Borchmann P, Worel N, McGuirk JP, et al. Five-Year Analysis of the JULIET Trial of Tisagenlecleucel in Patients With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 10 de enero de 2026;44(2):86-91. doi:10.1200/JCO-25-00507
30. Kymriah, Ficha técnica (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf).
31. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 11 de mayo de 2023;141(19):2307-15. doi:10.1182/blood.2022018893
32. Yescarta. Ficha técnica (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf).