

Informe de Posición de la SEHH

Odronextamab en el linfoma B difuso de células grandes y el linfoma folicular

1. Introducción

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el subtipo histológico más frecuente de linfoma y constituye alrededor de un tercio de todos los casos en los adultos (1,2). Se trata de una entidad morfológica, genética y biológicamente heterogénea, con diversas subcategorías reconocidas en las clasificaciones actuales de los linfomas (3,4). Su tasa de incidencia estandarizada por edad es de 7,2 casos por 100.000 habitantes/año, incidencia que aumenta con la edad (1). El LBDCG es un linfoma agresivo que puede ser potencialmente curable con la inmunoterapia (IQT) de primera línea, habitualmente basada en el régimen R-CHOP o pola-R-CHP. Sin embargo, aproximadamente el 30–40% de los pacientes recaen o presentan enfermedad refractaria tras el tratamiento inicial, lo que se asocia a un pronóstico desfavorable (5).

El linfoma folicular (LF) es el segundo subtipo más frecuente de neoplasia linfocítica en Europa occidental. La incidencia anual de esta enfermedad ha aumentado desde 2–3 casos por 100.000 habitantes/año en la década de 1950 hasta aproximadamente 5 casos por 100.000 habitantes/año en la última década, sin que se haya identificado una causa etiológica clara (6). El LF se caracteriza por un curso clínico indolente; sin embargo, se considera una enfermedad incurable con los regímenes convencionales. El tratamiento de primera línea basado en IQT se asocia con una supervivencia libre de progresión (SLP) prolongada, aunque los pacientes que presentan progresión de la enfermedad en los primeros 24 meses (POD24; aproximadamente, el 20% de los pacientes) tienen una supervivencia global (SG), significativamente, más corta (7). La mayoría de los pacientes con LF experimentan recaídas sucesivas y, por lo general, alcanzan duraciones de respuesta progresivamente más cortas con cada línea terapéutica posterior (8,9).

No obstante, la disponibilidad de nuevas opciones terapéuticas capaces de superar la resistencia a la quimioterapia podría estar modificando la historia natural y mejorando el pronóstico de los pacientes con LDCBG y LF en recaída o refractario (10,11). Entre ellas destacan las terapias celulares con linfocitos T modificados con receptor quimérico de antígeno (CAR-T) y los anticuerpos biespecíficos dirigidos frente a CD20 y CD3, que permiten redirigir los linfocitos T del paciente contra las células tumorales. Entre estos últimos se encuentra odronextamab, que en agosto de 2024 recibió su primera aprobación en la Unión Europea como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LDCBG y LF en recaída o refractarios tras al menos dos líneas previas de tratamiento sistémico (12). El objetivo de este documento es revisar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de odronextamab en el tratamiento del LDCBG y LF en recaída o refractarios (R/R), así como analizar su posible posicionamiento terapéutico dentro del actual algoritmo de tratamiento de estas enfermedades.

2. Tratamiento del LDCBG y del LF en recaída o refractario

El algoritmo de tratamiento de los pacientes con LDCBG R/R recientemente propuesto por la *European Hematology Association* (EHA) se recoge en la figura 1 (5). El tratamiento depende del momento de la recaída y de la elegibilidad para trasplante o terapia CAR-T. En pacientes con recaída precoz (durante el primer año) o enfermedad refractaria tras la primera línea, las terapias CAR-T dirigidas contra CD19 se han convertido en el estándar de tratamiento en segunda línea para pacientes candidatos. Sin embargo, un número significativo de pacientes no son candidatos a estas terapias o recaen tras ellas, lo que ha impulsado el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En este contexto, los anticuerpos biespecíficos CD20×CD3 han emergido como la alternativa terapéutica más prometedora en pacientes con LDCBG R/R tras múltiples líneas de tratamiento, incluyendo aquellos previamente tratados con terapia CAR-T (5).

Respecto al tratamiento del LF R/R, el algoritmo propuesto por el grupo español de linfomas GELTAMO se muestra en la figura 2 (13). Hasta hace poco, el panorama terapéutico del estaba constituido predominantemente por regímenes tradicionales de IQT. El régimen inmunomodulador rituximab–lenalidomida (R2) mostró resultados prometedores en el LF R/R (14) y resultados comparables a la IQT en primera línea

(15,16), lo que abrió la puerta al desarrollo de regímenes adicionales libres de quimioterapia y basados en inmunoterapia (17). Más recientemente, varias terapias han recibido aprobación por parte de la EMA para el tratamiento del LF en tercera línea o posteriores ($\geq 3L$), incluyendo los anticuerpos biespecíficos como mosunetuzumab, epcoritamab y odronextamab; terapias CAR-T (axicabtagene ciloleucel [axi-cel], tisagenlecleucel [tisa-cel] y lisocabtagene maraleucel [liso-cel]), y zanubrutinib en combinación con obinutuzumab (13,17). Entre estas opciones, las estrategias de redirección de linfocitos T, incluyendo los anticuerpos biespecíficos y las terapias CAR-T, se consideran actualmente preferentes en el escenario de tercera línea o posteriores debido a su elevada eficacia y han revolucionado el panorama terapéutico del LF R/R (10,11,17).

3. Odronextamab en el tratamiento del LDCBG y LF

3.1. Farmacología

Odronextamab es un anticuerpo biespecífico CD20 \times CD3 basado en una inmunoglobulina IgG4 humana, desarrollado por Regeneron Pharmaceuticals para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin de células B (LNH-B). Este anticuerpo fue generado mediante la tecnología Veloclmmune[®] y la plataforma Veloci-Bi[™] desarrolladas por Regeneron (12). Odronextamab se une simultáneamente al antígeno CD20 en la superficie de las células B y al antígeno CD3 en los linfocitos T, formando una sinapsis inmunológica. Esta interacción facilita la activación local de los linfocitos T y la infiltración de linfocitos T citotóxicos entre las células B malignas, lo que finalmente conduce a la muerte de las células tumorales (18). El tratamiento con anticuerpos biespecíficos que activan linfocitos T también se asocia con una liberación transitoria de citocinas durante las primeras semanas de tratamiento (19).

El régimen posológico recomendado de odronextamab consiste en una escalada gradual de dosis (*step-up*) durante el ciclo 1 (0,2 mg el día 1; 0,5 mg el día 2; 2 mg los días 8 y 9; y 10 mg los días 15 y 16), seguida de 80 mg (LF) o 160 mg (LDCBG) los días 1, 8 y 15 durante los ciclos 2 a 4. Posteriormente, se continúa con tratamiento de mantenimiento con 160 mg (LF) o 320 mg (LDCBG) cada 2 semanas (o cada 4 semanas en pacientes con respuesta completa [RC] mantenida durante 9 meses). El tratamiento

de mantenimiento se mantiene hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable (12).

En pacientes con células B detectables al inicio del tratamiento, la administración de las dosis recomendadas de odronextamab redujo las células B circulantes hasta niveles indetectables (<1 célula/ μ L) en la semana 4 (es decir, el día 1 del ciclo 2, tras la primera dosis de 80 mg o 160 mg), y este efecto se mantuvo durante todo el tratamiento y el seguimiento. Odronextamab también incrementa los niveles circulantes de citocinas (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α e IFN- γ), con concentraciones máximas observadas dentro de las 24 horas posteriores a cada perfusión intravenosa durante el ciclo 1; estos niveles generalmente retornan a valores basales antes de la siguiente infusión. Más allá del ciclo 1, solo se observa una liberación limitada de citocinas tras las dosis posteriores (18,20).

3.2 Eficacia clínica

3.2.1. Estudio fase 1: ELM-1

El tratamiento con odronextamab demostró por primera vez una actividad antitumoral significativa en el ensayo ELM-1 (NCT02290951), un estudio fase I, multicéntrico, de un solo brazo, con escalada y expansión de dosis, realizado en diez centros de Estados Unidos y Alemania (21). El estudio ELM-1 incluyó pacientes \geq 18 años con neoplasias de células B CD20 positivas R/R que habían recibido previamente tratamiento con anticuerpos dirigidos frente a CD20. Los pacientes recibieron odronextamab por vía intravenosa siguiendo un esquema de escalada de dosis durante el ciclo 1, seguido de administración semanal a dosis objetivo comprendidas entre 0,1 mg y 320 mg durante los ciclos 2–4 (cada ciclo con una duración de 21 días). Tras el ciclo 4, se administró tratamiento de mantenimiento cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. El objetivo primario del ensayo fue evaluar la seguridad y determinar la dosis recomendada para fase 2 (21).

Entre febrero de 2015 y septiembre de 2021 se incluyeron 145 pacientes fuertemente pretratados (mediana de tres líneas previas), de los cuales 94 fueron incluidos en la cohorte de escalada de dosis y 51 en la cohorte de expansión de dosis. La mediana de edad fue de 67 años (rango intercuartílico [RIC] 57–73), y 119 pacientes (82%) eran refractarios a su última línea de tratamiento. Durante la fase de escalada de

dosis, odronextamab se administró hasta una dosis máxima de 320 mg una vez por semana, sin observarse toxicidades limitantes de dosis. La dosis recomendada para la fase de expansión fue de 80 mg en pacientes con LF y de 160 mg en pacientes con LDCBG(21).

En el momento del corte de datos (25 de septiembre de 2021; mediana de seguimiento de 4,2 meses, la tasa de respuesta global (TRG; objetivo secundario clave) fue del 51% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 42–59; 72 de 142 pacientes). Entre los pacientes con LF que recibieron odronextamab a dosis ≥ 5 mg (rango de dosis considerado activo en linfomas indolentes; n=32), la TRG fue del 91% (IC 95%: 75–98; 29 de 32), y la tasa de RC fue del 72% (IC 95%: 53–86; 23 de 32). La mediana de tiempo hasta la primera RC fue de 2,6 meses, y la RC de mayor duración permanecía en curso a los 53,0 meses. Entre los pacientes con LDCBG sin tratamiento previo con terapia CAR-T que recibieron dosis terapéuticas de odronextamab ≥ 80 mg (es decir, el rango de dosis activo para linfomas agresivos; n=15), la TRG fue del 53%, y todas las respuestas correspondieron a RC. La mediana de tiempo hasta la primera RC fue de 2,3 meses y la mediana de duración de la respuesta no se alcanzó, con la RC más prolongada aún en curso a los 32,4 meses (21).

En conjunto, este ensayo fase I demostró que la monoterapia con odronextamab presenta una actividad antitumoral altamente prometedora, incluyendo respuestas duraderas en pacientes con LDCBG y LF fuertemente pretratados, lo que respalda su evaluación adicional en estudios clínicos de fase II y fase III.

3.2.2. Estudio fase II: ELM-2

ELM-2 es un ensayo fase II, multicéntrico, abierto y de un solo brazo (NCT03888105) que evaluó odronextamab en pacientes con LDCBG y LF R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico, incluyendo un anticuerpo anti-CD20 y un agente alquilante (20,22). Los resultados de este ensayo respaldaron la aprobación de odronextamab por la EMA.

Los pacientes recibieron odronextamab por vía intravenosa en ciclos de 21 días durante los ciclos 1–4, con un esquema de escalada de dosis durante el ciclo 1. Durante los ciclos 2–4, los pacientes recibieron odronextamab 80 mg (LF) o 160 mg (LDCBG) los días 1, 8 y 15. Tras el ciclo 4, los pacientes continuaron con tratamiento de

mantenimiento con odronextamab 160 mg (LF) o 320 mg (LDCBG) cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. En pacientes con RC mantenida durante al menos 9 meses, la frecuencia de administración se redujo a 160 mg o 320 mg cada 4 semanas (Q4W). El esquema de escalada de dosis fue optimizado durante el estudio para reducir aún más el riesgo de síndrome de liberación de citocinas (SLC) grave y consistió en un régimen de 0,7/4/20 mg administrado como 0,2 mg y 0,5 mg los días 1 y 2, 2 mg los días 8 y 9, y 10 mg los días 15 y 16. Los pacientes fueron ingresados para monitorización hospitalaria durante 24 horas tras cada perfusión hasta el día 1 del ciclo 2 inclusive (20,22).

Linfoma difuso de células B grandes

Entre marzo de 2020 y mayo de 2022 se incluyeron 127 pacientes con LDCBG R/R fuertemente pretratados (mediana de dos líneas previas de tratamiento). Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1. La mediana de edad fue de 67 años (rango 24–88). En conjunto, el 87% de los pacientes eran refractarios a su última línea de tratamiento, el 55% presentaban enfermedad primariamente refractaria y el 56% tenían un índice pronóstico internacional (IPI) de riesgo intermedio-alto o alto. Los pacientes que habían recibido previamente terapia CAR-T fueron excluidos de este ensayo clínico (22).

En el corte de datos primario (18 de agosto de 2023; mediana de seguimiento para eficacia de 29,9 meses), el objetivo primario de TRG evaluada por revisión central independiente fue del 52% (66/127; IC 95%: 23,5–40,3%), y la tasa de RC fue del 31,5%. La mediana de tiempo hasta la primera respuesta fue de 2,6 meses (rango 0,8–6,4 meses). La mediana de duración de la respuesta (DOR) fue de 10,2 meses y la mediana de duración de la RC fue de 17,9 meses. La probabilidad de mantener la respuesta y la RC a los 2 años fueron del 37% y 47%, respectivamente. Entre los 21 pacientes que mantuvieron una RC durante 9 meses y fueron candidatos a pasar a una pauta de administración cada 4 semanas, 18 realizaron esta transición, y la mediana de DOR desde el momento de la transición fue de 18,5 meses. Odronextamab demostró actividad antitumoral en diversos subgrupos clínicamente relevantes, incluyendo pacientes de 75 años o más (TRG = 50,0%), aquellos con más de dos líneas previas de

tratamiento (TRG = 46,7%) y pacientes doblemente refractarios a un agente alquilante y a un anticuerpo anti-CD20 (TRG = 40,2%) (Figura 3) (22).

La mediana de SLP fue de 4,4 meses y la mediana de SG fue de 9,2 meses. La mediana de SLP en pacientes con RC (20,4 meses) fue superior a la observada en aquellos con respuesta parcial (RP) (5,8 meses; hazard ratio [HR] = 0,29 [IC 95%: 0,2–0,5]), al igual que la SG (no alcanzada frente a 17,0 meses, respectivamente; HR = 0,48 [IC 95%: 0,2–1,0]) (Figura 4) (22).

Linfoma folicular

Entre diciembre de 2019 y julio de 2022 se incluyeron 128 pacientes con LF R/R fuertemente pretratados (mediana de tres líneas previas de tratamiento). Las características de los pacientes se muestran en la tabla 2. La mediana de edad fue de 61 años (rango 22–84). En conjunto, el 72% de los pacientes eran refractarios a su última línea de tratamiento, el 41% eran doblemente refractarios a un anticuerpo anti-CD20 y a un agente alquilante, y el 49% presentaban progresión de la enfermedad en los primeros 24 meses tras el tratamiento de primera línea (POD24) (20).

En el corte de datos primario (20 de octubre de 2023; mediana de seguimiento para eficacia de 20,1 meses), el objetivo primario de TRG evaluada por revisión central independiente fue del 80% (103/128; IC 95%: 72,5–86,9%), y la tasa de RC fue del 73%. La mediana de tiempo hasta la primera respuesta fue de 2,7 meses (rango 1,8–7,9 meses). La mediana de DOR fue de 22,6 meses y la mediana de duración de la respuesta completa fue de 25,1 meses. La probabilidad de mantener la RC a los 12 meses fue del 75%. Odronextamab demostró eficacia en todos los subgrupos preespecificados, incluyendo pacientes con POD24 (ORR 81%; tasa de RC 73%), con trasplante autólogo previo (ORR 85%; tasa de RC 77%) y aquellos que habían recibido cuatro o más (ORR 73%; tasa de RC 66%) o cinco o más (ORR 64%; tasa de RC 59%) líneas previas de tratamiento (20).

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 20,7 meses, con tasas de SLP a 12 y 24 meses del 66% y 46%, respectivamente. La mediana de supervivencia global (SG) no se alcanzó, con tasas de SG a 12 y 24 meses del 86,2% y 70,1%, respectivamente. La mediana de SLP y SG fue superior en los pacientes que

alcanzaron una RC en comparación con aquellos con respuesta parcial (RP) (SLP 27,8 frente a 11,3 meses; SG no alcanzada frente a 18,4 meses) (Figura 5) (20).

En el corte de datos más reciente (15 de agosto de 2025), presentado en el congreso ASH 2025, entre los 128 pacientes evaluables para eficacia y seguridad, 48 cambiaron a una pauta de administración cada 4 semanas, y el tratamiento continuaba en 9 pacientes (7,0%). Con una mediana de seguimiento de 39,2 meses, la TRG evaluada por revisión central independiente fue del 80,5% (IC 95%: 72,5–86,9%), y la tasa de RC fue del 74,2% (IC 95%: 65,7–81,5%); el 92,2% de los respondedores alcanzaron una RC. Las respuestas fueron duraderas, con una mediana de DOR de 26,0 meses y una mediana de duración de la RC de 35,2 meses. La mediana de SLP fue de 24,1 meses, con tasas estimadas de SLP a 24 y 36 meses del 50,0% y 40,8%, respectivamente. La mediana de SG no se alcanzó, con tasas estimadas de SG a 24 y 36 meses del 70,1% y 64,3%, respectivamente (23).

3.2.3. Cohorte de expansión del ensayo fase I ELM-1 en pacientes con LDCCBG en progresión tras terapia CAR-T

La cohorte de expansión preespecificada post-CAR-T del estudio ELM-1 evaluó la eficacia y la seguridad de odronextamab en pacientes con LDCCBG con progresión de la enfermedad tras terapia CAR-T, aunque no era necesario que la terapia CAR-T fuera la línea de tratamiento más reciente antes de la inclusión en el estudio. Los pacientes recibieron odronextamab por vía intravenosa en ciclos de 21 días, con premedicación y un esquema de escalada de dosis durante el ciclo 1 (optimizado durante el estudio de 1/20 mg [n=20] a 0,7/4/20 mg [n=40]), como se ha descrito previamente en el apartado 3.2.2) con el objetivo de mitigar el riesgo de SLC (24).

Entre mayo de 2020 y abril de 2023 se incluyeron 60 pacientes con LDCCBG fuertemente pretratados (mediana de tres líneas previas de tratamiento y todos ellos pre-tratados con terapia CAR-T). Las características de los pacientes se muestran en la tabla 3. La mediana de edad fue de 63 años (rango 27–82). El tiempo hasta la recaída tras la terapia CAR-T fue ≤ 90 días en el 48% de los pacientes y ≤ 180 días en el 67%. La mediana de tiempo desde la terapia CAR-T previa hasta el inicio del tratamiento con odronextamab fue de 6,5 meses (rango: 1,2–46,2). En conjunto, el 77% de los pacientes eran refractarios a su última línea de tratamiento, el 58% presentaban enfermedad

primariamente refractaria y el 58% tenían un índice pronóstico internacional (IPI) de riesgo intermedio-alto o alto (24).

En el corte de datos publicado (22 de enero de 2024; mediana de seguimiento para eficacia de 16,2 meses), la mejor TRG evaluada por revisión central independiente (objetivo primario) fue del 48,3% (29/60; IC 95%: 35,2–61,6), y la tasa de RC fue del 31,7% (19/60; IC 95%: 20,3–45,0). Las respuestas fueron similares en los pacientes que recibieron los regímenes de 1/20 mg y de 0,7/4/20 mg. Se observaron respuestas en pacientes refractarios a la terapia CAR-T previa (TRG 34,9% [15/43]; RC 18,6% [8/43]). Las respuestas en pacientes que recayeron dentro de los 90 días posteriores a la terapia CAR-T fueron: TRG 20,7% (6/29) y RC 10,3% (3/29). Los pacientes que recayeron dentro de los 90 días tras CAR-T presentaron una TRG inferior en comparación con aquellos que recayeron después de más de 90 días (TRG 63,6%–84,6%). De forma similar, los pacientes con enfermedad estable o progresión tras la terapia CAR-T previa presentaron una TRG inferior (20,0%–27,3%) en comparación con aquellos que habían alcanzado respuesta completa o parcial con la terapia CAR-T previa (ORR 50,0%–76,2%) (24).

La mediana de DOR fue de 14,8 meses y la mediana de duración de la RC no se alcanzó. La mediana de SLP fue de 4,8 meses, con una tasa de SLP a los 12 meses del 26,5%. La mediana de SG fue de 10,2 meses, con una tasa de SG a los 12 meses del 45,5%. Al igual que lo observado en el ensayo ELM-2, las medianas de SLP y SG fueron mayores en los pacientes que alcanzaron RC en comparación con los que alcanzaron RP (Figura 6). Las tasas de SLP y de SG a 12 meses en pacientes con RC fueron del 77,1% y del 93,8%, respectivamente (24).

3.3. Seguridad y perfil de toxicidad

Linfoma difuso de células B grandes

Los resultados en los 127 pacientes evaluables para seguridad en el estudio ELM-2 mostraron que el 99,2% presentó acontecimientos adversos (AA) emergentes del tratamiento, incluyendo un 87,4% considerados relacionados con el tratamiento (Tabla 4). Los AA más frecuentes fueron el SLC (55,1%), la pirexia (43,3%), la anemia (38,6%) y la neutropenia (30,7%), mientras que los AA de grado ≥ 3 más frecuentes fueron la neutropenia (26,0%), la anemia (22,8%), la trombocitopenia (15,0%) y la

infección por COVID-19 (10,2%). Los AA motivaron la discontinuación del tratamiento en 17 pacientes (13,4%). Durante el estudio, 20 pacientes (15,7%) presentaron toxicidades de grado 5 (fatales); sin embargo, únicamente en cinco pacientes (3,9%) estos eventos se consideraron relacionados con odronextamab, todos ellos debidos a infecciones, incluyendo COVID-19, neumonía, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, sepsis por *Pseudomonas* y neumonía por CMV asociada a reactivación viral (22).

El SLC se notificó en el 53,3% de los pacientes (n = 32) que recibieron el esquema de 0,7/4/20 mg, produciéndose predominantemente durante el ciclo 1. La mayoría de los eventos fueron de bajo grado (grado 1, 40%; grado 2, 11,7%), con un único caso de grado 3. No se observaron eventos de grado 4 o 5. El SLC se manejó con tocilizumab en el 25,0% de los pacientes y con corticoides sistémicos en el 21,7%, sin que ningún paciente requiriera ventilación mecánica ni ingreso en unidades de cuidados intensivos. La mediana de tiempo hasta el inicio del SLC fue de 18,0 horas (rango -3,4 a 221,0), y los episodios se resolvieron en una mediana de 7,7 horas (rango 0,1-143,9). Las reacciones relacionadas con la perfusión se observaron en el 8,3% de los pacientes, todas ellas de grado 1-2. Los acontecimientos neurológicos se notificaron en el 42,5% de los pacientes (grado ≥ 3 en el 3,9%), siendo los más frecuentes el insomnio (15,7%), el mareo (9,4%) y la cefalea (6,3%). No se notificaron casos de síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes (ICANS)(22).

Las infecciones fueron frecuentes, observándose en el 64,6% de los pacientes (grado ≥ 3 , 38,6%), y constituyeron una de las principales causas de complicaciones clínicas relevantes. La infección más frecuente fue la COVID-19, que se notificó en el 18,1% de los pacientes (grado ≥ 3 , 12,6%). Se observó neutropenia febril en el 2,4% de los pacientes. Las infecciones motivaron la discontinuación del tratamiento en el 4,7% de los casos. Las infecciones de grado 5 se produjeron en 15 pacientes, incluyendo cinco casos de COVID-19. Otras infecciones fatales incluyeron neumonía y sepsis (n = 3 cada una), neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, infección por CMV, sepsis por *Pseudomonas* y un caso de reactivación de CMV asociada a neumonía (22).

En la cohorte de expansión preespecificada de pacientes tratados tras terapia CAR-T del estudio ELM-1, el perfil de seguridad de odronextamab fue globalmente consistente con el observado en otros estudios, sin identificarse nuevas señales de toxicidad. La incidencia y gravedad de los acontecimientos adversos, incluyendo el SLC, fueron comparables a las descritas en la población general tratada con odronextamab,

con predominio de eventos de bajo grado (48,3%, todos de grado 1–2) y ausencia de casos de ICANS. Las infecciones constituyeron la principal toxicidad clínicamente relevante en esta cohorte, observándose en el 50,0% de los pacientes (grado ≥ 3 , 20,0%), y motivaron la discontinuación del tratamiento en el 5,0% de los casos. Se notificaron infecciones fatales en un número reducido de pacientes, incluyendo un caso de neumonía por COVID-19 relacionado con el tratamiento (24).

En un análisis preespecificado de resultados reportados por los pacientes del estudio ELM-2 (n = 141), los pacientes presentaban al inicio un cierto deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud, acorde con la elevada carga de enfermedad y el grado de refractariedad. Durante el tratamiento con odronextamab, se observaron mejoras estadísticamente significativas en múltiples dominios de calidad de vida, incluyendo estado global de salud, función emocional y síntomas relacionados con la enfermedad, que se mantuvieron a lo largo del seguimiento (hasta aproximadamente 42 semanas). En general, la mayoría de los pacientes presentaron una mejoría clínicamente relevante o mantenimiento de los resultados reportados, con una proporción menor de pacientes con deterioro (25).

Linfoma folicular

Los resultados en los 128 pacientes evaluables para seguridad en el estudio ELM-2 mostraron que el 92,2% presentó AA relacionados con el tratamiento, incluyendo un 64,1% con AA de grado ≥ 3 (Tabla 6). Los AA más frecuentes fueron el SLC (56%), la neutropenia (39%) y la pirexia (38%), mientras que los AA de grado 3 o 4 más frecuentes fueron la neutropenia (32%), la anemia (12%) y la disminución del recuento de neutrófilos (12%). Los AA motivaron la discontinuación del tratamiento en 20 pacientes (16%). Durante el estudio, 18 pacientes (14,8%) presentaron toxicidades de grado 5 (fatales); sin embargo, únicamente en cuatro pacientes (3,1%) estos eventos se atribuyeron a odronextamab, todos ellos debidos a infecciones, incluyendo neumonía, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), neumonía por *Pseudomonas* y neumonía por COVID-19 asociada a micosis sistémica (n = 1 cada uno) (20).

El SLC se notificó en el 57% de los pacientes (n = 34) que recibieron el esquema de 0,7/4/20 mg; casi todos los eventos fueron de grado 1 (n = 27) o grado 2 (n = 6), con un único evento de grado 3. El SLC se produjo predominantemente durante la fase de

escalada de dosis, y solo ocho pacientes (6%) presentaron SLC tras la segunda dosis completa. La mediana de tiempo hasta el inicio del SLC fue de 19,7 horas (rango 0,7–159,0 horas). Todos los episodios se resolvieron en una mediana de 7,7 horas (rango 0,6–184,0 horas). El SLC se manejó principalmente con corticoides sistémicos o tocilizumab (administrados en el 33% y el 17% de los pacientes, respectivamente) (20). En cambio, únicamente se notificó un caso de ICANS de grado 2 (con el esquema de escalada 0,7/4/20 mg); este evento no se asoció a SLC y se resolvió sin secuelas (20).

Las infecciones fueron muy frecuentes, observándose en el 80% de los pacientes (grado 3: 28%; grado 4: 3%), lo que motivó interrupciones o retrasos en la dosis en el 57% de los pacientes y la suspensión definitiva del tratamiento en el 9%. Las infecciones se produjeron a lo largo de todo el tratamiento, con una estabilización de la tasa de incidencia tras aproximadamente 15 meses. Entre los pacientes con hipogammaglobulinemia grave (<400 mg/dL), se observó una tendencia hacia una menor incidencia de infecciones oportunistas en aquellos que recibieron suplementación con inmunoglobulinas intravenosas [1/10 (10%)] en comparación con aquellos que no la recibieron [8/44 (18%)]. La infección más frecuente fue la COVID-19 (37% de los pacientes; grado 5, 6%), lo que podría estar relacionado, al menos en parte, con el inicio del reclutamiento del estudio ELM-2 en fases tempranas de la pandemia. Las infecciones de grado 5 no relacionadas con COVID-19 incluyeron neumonía (n = 3), sepsis, micosis sistémica, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), neumonía por *Pseudomonas* y sepsis por *Escherichia coli* (n = 1 cada una) (20).

En un análisis preespecificado de resultados reportados por los pacientes del estudio ELM-2 (n = 140), los pacientes presentaban al inicio una calidad de vida relacionada con la salud, un estado funcional y una carga sintomática global relativamente favorables, que se mantuvieron o mejoraron durante un periodo de hasta 50 semanas (26).

4. Discusión

Los estudios ELM-1 y ELM-2 muestran que odronextamab induce respuestas profundas y duraderas tanto en el LDCBG como en el LF, incluso en pacientes intensamente pretratados. En el LDCBG, la TRG es del 52%, con una tasa de RC del 31% y una mediana de SLP de aproximadamente 4–5 meses, aunque casi la mitad de

los pacientes que alcanzaron RC la mantenían a los 2 años de seguimiento (22). En el LF, la TRG se sitúa en torno al 80%, con tasas de RC cercanas al 70–75% y una mediana de SLP superior a los 20 meses (20,23).

La consecución de RC metabólica emerge como un factor clave de beneficio clínico, asociándose de forma consistente a una mayor DOR y a mejores resultados en supervivencia. En el estudio ELM-2, la SLP y la SG fueron superiores en los pacientes que alcanzaron RC frente a aquellos con RP, en línea con lo descrito con otras terapias dirigidas a linfocitos T (27–29). En el LF, la mayoría de los pacientes, incluidos aquellos con características de alto riesgo, alcanzaron tasas elevadas de RC, como los pacientes con POD24 (73%), con trasplante autólogo previo (77%), refractarios a anticuerpos anti-CD20 (69%) o con múltiples líneas previas de tratamiento (66% con ≥ 4 líneas y 59% con ≥ 5 líneas) (20), lo que refuerza la relevancia clínica de la profundidad de la respuesta. En el LDCBG, odronextamab también demostró actividad en subgrupos de mal pronóstico, incluyendo pacientes con enfermedad primariamente refractaria, múltiples líneas previas de tratamiento o alto IPI (22).

De especial relevancia es la cohorte de expansión preespecificada de pacientes con LDCBG tratados tras terapia CAR-T del estudio ELM-1, que constituye, hasta la fecha, una de las principales evidencias prospectivas del uso de un anticuerpo biespecífico en este contexto. En esta población, caracterizada por un pronóstico especialmente desfavorable y una elevada necesidad terapéutica no cubierta, odronextamab demostró una actividad clínicamente significativa, con tasas de respuesta global y completa del 48% y 32%, respectivamente, y respuestas duraderas incluso en pacientes con enfermedad refractaria o recaídas precoces tras CAR-T (24).

El esquema de administración de odronextamab se basa en una fase inicial de escalada de dosis seguida de tratamiento indefinido cada 2 semanas, con posibilidad de espaciamento a cada 4 semanas en pacientes con RC mantenida, lo cual no parece comprometer la eficacia ni la durabilidad de la respuesta (20,22,23). En el estudio ELM-2, se requirió monitorización hospitalaria hasta la administración de la primera dosis completa; sin embargo, a la vista del perfil de seguridad observado, los estudios en fase III están evaluando su administración en régimen ambulatorio, lo que podría facilitar su implementación en la práctica clínica.

Desde el punto de vista de la seguridad, odronextamab presenta un perfil de toxicidad globalmente manejable. El SLC se observa fundamentalmente durante la fase inicial de tratamiento, con una incidencia global en torno al 48–57% entre las distintas cohortes, siendo en su mayoría de bajo grado y con una incidencia muy baja de eventos graves (20,22,24). La neurotoxicidad clínicamente relevante es infrecuente y los casos de ICANS son excepcionales y reversibles (20,22,24).

Las infecciones constituyen la principal toxicidad clínicamente significativa. La incidencia global de infecciones oscila entre el 50% y el 80% según la cohorte, con infecciones de grado ≥ 3 en aproximadamente el 20–40% de los pacientes. Las infecciones motivaron interrupciones o discontinuación del tratamiento en una proporción relevante de casos. La mayoría de los eventos fatales estuvieron relacionados con infecciones, con una proporción de muertes atribuibles al tratamiento en torno al 3–4%, siendo la infección por COVID-19 la causa más frecuente (20,22,24). Estos hallazgos deben interpretarse en el contexto del periodo de desarrollo clínico, que coincidió con las fases iniciales de la pandemia, por lo que será importante disponer de datos en práctica clínica en el periodo pospandémico para caracterizar mejor este riesgo.

En conjunto, odronextamab presenta una eficacia elevada en pacientes con LDCBG y LF intensamente pre-tratados, con un perfil de seguridad manejable, por lo que puede suponer una opción terapéutica muy valiosa para estos pacientes.

Los anticuerpos biespecíficos han supuesto uno de los avances más relevantes en este contexto, con múltiples aprobaciones regulatorias recientes. En la actualidad, odronextamab (LDCBG y LF), glofitamab (LDCBG), epcoritamab (LDCBG y LF) y mosunetuzumab (LF) están aprobados por la EMA para el tratamiento de pacientes con LDCBG y/o LF R/R tras al menos dos líneas de tratamiento. Los ensayos pivotaes que sustentan su aprobación incluyeron poblaciones ampliamente comparables, caracterizadas por pacientes intensamente pretratados y, en su mayoría, refractarios a la última línea de tratamiento (tablas 7 y 8).

En términos generales, los resultados de eficacia son favorables y globalmente comparables entre los distintos agentes, con altas tasas de respuesta global y de RC, así como DOR y SLP similares. Asimismo, los perfiles de seguridad muestran patrones

comunes, con una incidencia de SLC en aproximadamente la mitad de los pacientes, predominantemente de bajo grado, de carácter transitorio y concentrado en los primeros ciclos de tratamiento. La neurotoxicidad es infrecuente y, en la mayoría de los casos, reversible (tablas 7 y 8).

No obstante, existen diferencias relevantes entre los distintos anticuerpos biespecíficos que pueden condicionar su posicionamiento en la práctica clínica (tablas 7 y 8). Entre ellas destacan la duración del tratamiento, la vía de administración, la frecuencia de visitas y las estrategias de prevención del SLC. En este sentido, glofitamab y mosunetuzumab se administran en esquemas de duración fija, lo que puede resultar atractivo desde el punto de vista del paciente y del sistema sanitario, y potencialmente reducir el riesgo acumulado de infecciones en comparación con estrategias de tratamiento continuo.

Por otro lado, epcoritamab se administra por vía subcutánea, mientras que odronextamab se administra actualmente por vía intravenosa, aunque se encuentran en desarrollo formulaciones subcutáneas. La administración subcutánea podría asociarse a una menor utilización de recursos hospitalarios y una mayor comodidad para el paciente, sin que se hayan observado diferencias relevantes en términos de seguridad.

Asimismo, los esquemas de administración difieren en cuanto a la intensidad inicial del tratamiento. Odrónextamab y epcoritamab requieren una mayor frecuencia de administración durante los primeros ciclos en comparación con glofitamab y mosunetuzumab, lo que se traduce en un mayor número de visitas hospitalarias. Finalmente, las estrategias de profilaxis del SLC también difieren entre estudios, con una mayor exposición acumulada a corticoides en los esquemas de odronextamab y epcoritamab, aspecto que podría tener implicaciones clínicas, especialmente en pacientes con riesgo infeccioso elevado.

En conjunto, estas diferencias deben ser consideradas en la selección individualizada del tratamiento, teniendo en cuenta tanto las características del paciente como los recursos disponibles y la experiencia de cada centro.

Actualmente, todas las aprobaciones de anticuerpos biespecíficos en monoterapia se han basado en ensayos clínicos fase II en líneas avanzadas de tratamiento. No obstante, estos fármacos están siendo evaluados de forma activa en ensayos fase III, tanto en combinación como en monoterapia, en líneas más precoces,

incluyendo el tratamiento de primera línea. En este sentido, el ensayo fase III STARGLO ha demostrado que la combinación de glofitamab con GemOx mejora la SG frente a R-GemOx en pacientes con LDCBG R/R (30), lo que ha motivado su reciente aprobación por la EMA en segunda línea o posteriores. De forma similar, el ensayo fase III EPCORE FL-1 ha mostrado resultados positivos con la combinación de epcoritamab y R² en LF R/R (31), esperándose su aprobación por la EMA en este contexto. Estos avances podrían modificar de forma sustancial los algoritmos terapéuticos actuales a corto plazo.

5. Conclusiones y posicionamiento de la SEHH

Odronextamab ha demostrado una elevada eficacia, con altas tasas de RC y respuestas duraderas, incluyendo en pacientes con enfermedad de alto riesgo y en aquellos previamente tratados con terapia CAR-T. El perfil de seguridad es globalmente manejable, con un SLC predominantemente de bajo grado y baja incidencia de neurotoxicidad. No obstante, las infecciones constituyen la principal toxicidad clínicamente relevante y requieren una monitorización adecuada.

En ausencia de comparaciones directas, la eficacia y toxicidad de odronextamab parece globalmente comparable a la de otros anticuerpos biespecíficos, si bien presenta diferencias relevantes en cuanto a vía de administración, duración del tratamiento y carga asistencial, que deben considerarse en la práctica clínica. La selección del tratamiento debe individualizarse en función de las características del paciente, la enfermedad, las comorbilidades, las preferencias del paciente y la disponibilidad de recursos.

Así pues, en base a la evidencia disponible, la SEHH considera que odronextamab representa una opción de tratamiento eficaz y clínicamente relevante en pacientes con LDCBG y LF tras al menos dos líneas de tratamiento.

Referencias

1. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Arnason JE. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020–2025. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(1):54–63. doi:10.1080/10428194.2021.1975188
2. Wang SS. Epidemiology and etiology of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol*. 2023;60(5):255–66. doi:https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2023.11.004
3. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1229–53. doi:10.1182/blood.2022015851
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720–48. doi:10.1038/s41375-022-01620-2 PubMed PMID: 35732829.
5. 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 Sep 1;9(9):e70207. doi:https://doi.org/10.1002/hem3.70207
6. Mounier M, Bossard N, Remontet L, Belot A, Minicozzi P, De Angelis R, et al. Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCARE-5). *Lancet Haematol*. 2015 Nov 1;2(11):e481–91. doi:10.1016/S2352-3026(15)00155-6
7. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015/07/01. 2015;33(23):2516–22. doi:10.1200/jco.2014.59.7534 PubMed PMID: 26124482.
8. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2019 Mar 1;184(5):753–9. doi:https://doi.org/10.1111/bjh.15708
9. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*. 2020;10(7):74. doi:10.1038/s41408-020-00340-z
10. Committee EG, Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up²⁶⁰⁶; *Annals of Oncology*. 2025 Nov 1;36(11):1263–84. doi:10.1016/j.annonc.2025.07.014
11. Casulo C, Sehn LH. Treatment of relapsed and refractory follicular lymphoma: which treatment for which patient for which line of therapy? *Blood*. 2025 Oct 9;146(15):1782–91. doi:10.1182/blood.2024026018
12. Blair HA. Odronextamab: First Approval. *Drugs*. 2024;84(12):1651–8. doi:10.1007/s40265-024-02112-6
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;18(3). doi:10.3390/cancers18030395

14. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Mar 21;37(14):1188–99. doi:10.1200/JCO.19.00010
15. Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P, Schiano de Colella JM, Tilly H, Palomba ML, et al. Six-Year Results From RELEVANCE: Lenalidomide Plus Rituximab (R2) Versus Rituximab-Chemotherapy Followed by Rituximab Maintenance in Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Aug 10;40(28):3239–45. doi:10.1200/JCO.22.00843
16. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018 Sep;379(10):934–47. doi:10.1056/NEJMoa1805104 PubMed PMID: 30184451.
17. Iacoboni G, Morschhauser F. Building the future management of follicular lymphoma with T-cell–redirecting strategies. *Blood*. 2025 Jan 9;145(2):170–5. doi:10.1182/blood.2024025699
18. European Medicines Agency. Ordspono : EPAR - Product information. Summary of product characteristics. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240822163419/anx_163419_en.pdf. 2024.
19. Zhu M, Olson K, Kirshner JR, Khaksar Toroghi M, Yan H, Haber L, et al. Translational findings for odronextamab: From preclinical research to a first-in-human study in patients with CD20+ B-cell malignancies. *Clin Transl Sci*. 2022 Apr 1;15(4):954–66. doi:https://doi.org/10.1111/cts.13212
20. Kim TM, Taszner M, Novelli S, Cho SG, Villasboas JC, Merli M, et al. Safety and efficacy of odronextamab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Annals of Oncology*. 2024 Nov 1;35(11):1039–47. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.2239
21. Bannerji R, Arnason JE, Advani RH, Brown JR, Allan JN, Ansell SM, et al. Odronextamab, a human CD20xCD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. *Lancet Haematol*. 2022 May 1;9(5):e327–39. doi:10.1016/S2352-3026(22)00072-2
22. 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*. 2025;6(3):528–39. doi:10.1038/s43018-025-00921-6
23. Villasboas Bisneto J, Jagadeesh D, Stevens D, Taszner M, Cai J, Uppala A, et al. Efficacy and safety of long-term odronextamab treatment in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: 3-year follow-up from the Phase 2 ELM-2 study. *Blood*. 2025;146:3588. doi:https://doi.org/10.1182/blood-2025-3588
24. 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*. 2025 Apr 3;145(14):1498–509. doi:10.1182/blood.2024027044
25. 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*. 2025 Oct 15;66(12):2214–25. doi:10.1080/10428194.2025.2535694
26. Tessoulin B, Harnett J, Cho SG, Taszner M, Kim TM, Novelli S, et al. Health-Related Quality of Life With Odronextamab Monotherapy for Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma in the ELM-2 Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2025 Oct 1;25(10):e766-e777.e6. doi:10.1016/j.clml.2025.05.017

27. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022 Aug 1;23(8):1055–65. doi:10.1016/S1470-2045(22)00335-7
28. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med.* 2022 Feb;28(2):325–32. doi:10.1038/s41591-021-01622-0 PubMed PMID: 34921238.
29. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Jan 1;23(1):91–103. doi:10.1016/S1470-2045(21)00591-X
30. 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.* 2024 Nov 16;404(10466):1940–54. doi:10.1016/S0140-6736(24)01774-4
31. Falchi L, Nijland M, Huang H, Linton KM, Seymour JF, Tao R, et al. Epcoritamab, lenalidomide, and rituximab versus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE FL-1): a global, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet.* 2026 Jan 10;407(10524):161–73. doi:10.1016/S0140-6736(25)02360-8
32. 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. *New England Journal of Medicine.* 2022 Dec 14;387(24):2220–31. doi:10.1056/NEJMoa2206913
33. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Cartron G, Corradini P, et al. Fixed-Duration Glofitamab Monotherapy Continues to Demonstrate Durable Responses in Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: 3-Year Follow-up from a Pivotal Phase II Study. *Blood.* 2024 Nov 5;144(Supplement 1):865. doi:10.1182/blood-2024-194333
34. Karimi Y, Cheah C, Vose J, Clausen MR, Cunningham D, Farooq U, et al. Sustained remissions beyond 4 years with epcoritamab monotherapy: Long term follow-up results from the pivotal EPCORE NHL-1 trial in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Blood.* 2025 Nov 3;146(Supplement 1):5513. doi:10.1182/blood-2025-5513
35. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Apr;41(12):2238–47. doi:10.1200/JCO.22.01725 PubMed PMID: 36548927.
36. 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.* 2024;38(12):2653–62. doi:10.1038/s41375-024-02410-8
37. Sehn LH, Bartlett NL, Matasar MJ, Schuster SJ, Assouline SE, Giri P, et al. Long-term 3-year follow-up of mosunetuzumab in relapsed or refractory follicular lymphoma after ≥2 prior therapies. *Blood.* 2025 Feb 13;145(7):708–19. doi:10.1182/blood.2024025454
38. Budde E, Sehn L, Matasar M, Schuster S, Assouline S, Kuruvilla J, et al. Fixed treatment duration mosunetuzumab continues to demonstrate clinically meaningful outcomes in patients with relapsed/refractory (R/R) follicular lymphoma (FL) after ≥2 prior therapies: 5-year follow-up of a pivotal Phase II study. *Blood.* 2025 Nov 3;146(Supplement 1):5352. doi:10.1182/blood-2025-5352

39. Assouline S, Bartlett N, Sehn L, Giri P, Kuruvilla J, Schuster S, et al. Fixed-duration subcutaneous mosunetuzumab continues to demonstrate high rates of durable responses in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma after ≥ 2 prior therapies: 3-year follow-up from a pivotal Phase II study. *Blood*. 2025 Nov 3;146(Supplement 1):5353. doi:10.1182/blood-2025-5353
40. Linton K, Vose J, Jurczak W, Lugtenburg P, Gyan E, Chavez J, et al. 240 | EPCORITAMAB MONOTHERAPY DEMONSTRATES DEEP AND DURABLE RESPONSES AT 3-YEAR FOLLOW-UP IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA. *Hematol Oncol*. 2025 Jan;43. doi:10.1002/hon.70094_240
41. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, Lugtenburg PJ, Gyan E, Sureda A, et al. 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 1;11(8):e593–605. doi:10.1016/S2352-3026(24)00166-2

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el ensayo fase 2 ELM-2, cohorte de LDCBG (22)

Characteristic	Total (N=127)
Median age, years (range)	67 (24-88)
Age ≥75 years, n (%)	30 (23.6)
Male, n (%)	76 (59.8)
Race, n (%)	
White	61 (48.0)
Asian	53 (41.7)
Not reported	13 (10.2)
Geographic region, n (%)	
Asia-Pacific	64 (50.4)
Europe	52 (40.9)
North America	11 (8.7)
ECOG performance status, n (%)	
0	41 (32.3)
1	86 (67.7)
Ann Arbor stage, n (%)	
I-II	24 (18.9)
III-IV	103 (81.1)
International Prognostic Index, n (%)	
Low (0-1)	19 (15.0)
Low-intermediate (2)	36 (28.3)
High-intermediate (3)	41 (32.3)
High (4-5)	30 (23.6)
Missing	1 (0.8)
Cell of origin, n (%)	
GCB	43 (33.9)
ABC or non-GCB	56 (44.1)
Unclassified or missing	28 (22.0)
DLBCL subtype, n (%)	
DLBCL, de novo	96 (75.6)
DLBCL, transformed (Richter's)	7 (5.5)
DLBCL, transformed (non-Richter's)	24 (18.9)
DLBCL cytogenetic status, n (%)	
Double hit	5 (3.9)
Triple hit	6 (4.7)
Bulky disease, n (%)	28 (22.0)
Median prior lines of therapy (range), n	2 (2-8)
Prior lines of antilymphoma treatment, n (%)	
2	67 (52.8)
3	34 (26.8)
≥4	26 (20.5)
Prior ASCT, n (%)	22 (17.3)
R/R status, n (%)	
Primary refractory	70 (55.1)
Refractory to any prior line of therapy	115 (90.6)
Refractory to last line of therapy	110 (86.6)
Refractory to anti-CD20 antibody in any line	99 (78.0)
Refractory to an alkylator in any line	88 (69.3)
Double refractory to alkylator and anti-CD20 antibody in any line	82 (64.6)

Tabla 2. Características de los pacientes incluidos en el ensayo fase 2 ELM-2, cohorte de LF (20)

Characteristic	N = 128
Median age (range), years	61.0 (22-84)
Aged ≥ 75 years, <i>n</i> (%)	12 (9)
Male sex, <i>n</i> (%)	68 (53)
Race, <i>n</i> (%)	
White	79 (62)
Asian	34 (27)
Other	1 (1)
Unknown/not reported	14 (11)
Geographic region, <i>n</i> (%)	
Asia-Pacific	41 (32)
Europe	70 (55)
North America	17 (13)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status, <i>n</i> (%)	
0	65 (51)
1	62 (48)
2 ^a	1 (1)
Ann Arbor stage III-IV, <i>n</i> (%)	109 (85)
FLIPI risk score, <i>n</i> (%)	
Low (0-1)	21 (16)
Intermediate (2)	33 (26)
High (3-5)	74 (58)
Bulky disease, investigator assessment, <i>n</i> (%)	18 (14)
Median prior lines of therapy (range), <i>n</i> (%)	3 (2-13)
≥ 3 prior lines	69 (53.9)
≥ 4 prior lines	44 (34.4)
≥ 5 prior lines	22 (17.2)
Prior PI3K inhibitor, <i>n</i> (%)	18 (14)
Prior rituximab-lenalidomide, <i>n</i> (%)	17 (13)
Prior ASCT, <i>n</i> (%)	39 (30)
Refractory to last line of therapy, <i>n</i> (%)	92 (72)
Refractory to anti-CD20 antibody, <i>n</i> (%)	95 (74)
Double refractory to alkylator/anti-CD20 antibody, <i>n</i> (%)	53 (41)
POD24, <i>n</i> (%)	63 (49)

ASCT, autologous stem-cell transplant; FLIPI, Follicular Lymphoma International Prognostic Index; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; POD24, progression of disease within 24 months of first-line treatment.

^aPatient included who did not meet eligibility criteria of Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0-1.

Tabla 3. Características de los pacientes incluidos en el ensayo fase 1 ELM-1, cohorte de expansión para pacientes con LDCBG pre-tratados con terapia CAR-T (24)

	All patients, N = 60
Age, median (range), y	63 (27-82)
≥65 y, n (%)	27 (45.0)
≥75 y, n (%)	6 (10.0)
Male, n (%)	39 (65.0)
Race, n (%)	
White	46 (76.7)
Black or African American	2 (3.3)
Asian	5 (8.3)
American Indian or Alaska Native	1 (1.7)
Other	1 (1.7)
Unknown/not reported	5 (8.3)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic/Latino	6 (10.0)
Not Hispanic/Latino	52 (86.7)
Not reported	2 (3.3)
Geographic region, n (%)	
North America	44 (73.3)
Europe	12 (20.0)
Rest of world	4 (6.7)
ECOG PS, n (%)	
0	14 (23.3)
1	46 (76.7)
Ann Arbor stage III/IV, n (%)	44 (73.3)
IPI 3-5, n (%)	35 (58.3)
Bulky disease (investigator assessment), n (%)	24 (40.0)
Prior lines of therapy, median (range), n	3 (2-9)
≥3 prior lines, n (%)	51 (85.0)
≥4 prior lines, n (%)	27 (45.0)
≥5 prior lines, n (%)	19 (31.7)
Cell of origin, n (%)	
GCB	25 (41.7)
Non-GCB	21 (35.0)
Unknown	14 (23.3)
Site-reported cytogenetic status, n (%)	
HGBL with <i>MYC</i> and <i>BCL2/BCL6</i> rearrangements	16 (26.7)
NOS	21 (35.0)
Missing	23 (38.3)
Tumor burden, n (%)	
SPD low	28 (46.7)
SPD high	29 (48.3)
Missing	3 (5.0)

Tabla 3 (continuación). Características de los pacientes incluidos en el ensayo fase 1 ELM-1, cohorte de expansión para pacientes con LDCBG pre-tratados con terapia CAR-T (24)

	All patients, N = 60
HT score, n (%)	
0-1 (HT ^{low})	16 (26.7)
≥2 (HT ^{high})	28 (46.7)
Missing	16 (26.7)
Prior CAR-T therapy, n (%)	
Axi-cel	36 (60.0)
Tisa-cel	10 (16.7)
Liso-cel	6 (10.0)
Investigational CD19-directed CAR-Ts	8 (13.3)
CAR-Ts as most recent line of therapy	43 (71.7)
Best response to CAR-Ts, n (%)	
CR	21 (35.0)
PR	12 (20.0)
SD	5 (8.3)
PD	22 (36.7)
Time since prior CAR-T therapy, median, mo	6.5
Time to CAR-T relapse, n (%)	
≤30 d	4 (6.7)
≤90 d	29 (48.3)
≤180 d	40 (66.7)
R/R subgroup, n (%)	
Primary refractory to first-line therapy	35 (58.3)
Refractory to most recent line of therapy	46 (76.7)
Refractory to CAR-T therapy in any line	43 (71.7)

Refractory was defined as disease progression during prior therapy or relapsed within 6 months from completion of any line of therapy. Relapse was defined as disease that recurred after a response lasting >6 months from completion of any line of therapy.

CD, cluster of differentiation; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GCB, germinal center B cell; HGBL, high-grade B-cell lymphoma; HT^{low}, low HT score; IPI, International Prognostic Index; mo, months; NOS, not otherwise specified; SPD, sum of product diameter.

Tabla 4. Eventos adversos del ensayo fase 2 ELM-2, cohorte de LDCBG (22)

n (%)	Patients (N=127)	
	All grades	Grade ≥3
Patients with any TEAE	126 (99.2)	107 (84.3)
Patients with any treatment-related TEAE	111 (87.4)	68 (53.5)
TEAEs occurring in ≥15% of patients (composite, preferred term)		
CRS ^a	70 (55.1)	6 (4.7)
Pyrexia	55 (43.3)	5 (3.9)
Anemia	49 (38.6)	29 (22.8)
Neutropenia	39 (30.7)	33 (26.0)
Diarrhea	28 (22.0)	2 (1.6)
Cough	26 (20.5)	0 (0)
Thrombocytopenia	24 (18.9)	19 (15.0)
Hypokalemia	24 (18.9)	11 (8.7)
Infusion-related reaction ^b	23 (18.1)	0 (0)
Fatigue	21 (16.5)	3 (2.4)
COVID-19	21 (16.5)	13 (10.2)
Nausea	19 (15.0)	0 (0)
Infections (system organ class)	82 (64.6)	49 (38.6)
Neurologic AEs ^c	54 (42.5)	5 (3.9)
Serious TEAE	82 (64.6)	
Treatment-related serious TEAE	62 (48.8)	
TEAE leading to treatment discontinuation	17 (13.4)	
Treatment-related TEAE leading to treatment discontinuation	12 (9.4)	
TEAE leading to dose interruption/delay	92 (72.4)	
Treatment-related TEAE leading to dose interruption/delay	67 (52.8)	
TEAE leading to death	20 (15.7)	
Treatment-related TEAE leading to death	5 (3.9)	

^aCRS data are reported for both C1 step-up dosing regimens combined. ^bTwo cases of infusion-related reaction were related to IV immunoglobulin infusions rather than to treatment. ^cEvents included psychiatric disorders and nervous system disorders.

Tabla 5. Eventos adversos del ensayo fase 1 ELM-1, cohorte de expansión de los LDCBG pre-tratados con terapia CAR-T (24)

n (%)	All patients, N = 60
Patients with any TEAE	60 (100.0)
Patients with any treatment-related TEAE	54 (90.0)
TEAEs occurring in ≥15% of all patients	
CRS	29 (48.3)
Fatigue	21 (35.0)
Pyrexia	19 (31.7)
Anemia	18 (30.0)
Hypotension	15 (25.0)
Cough	15 (25.0)
Thrombocytopenia	14 (23.3)
Diarrhea	13 (21.7)
Nausea	12 (20.0)
Hypophosphatemia	11 (18.3)
Neutropenia	11 (18.3)
Chills	10 (16.7)
Insomnia	10 (16.7)
Neutrophil count decreased	10 (16.7)
Decreased appetite	10 (16.7)
Peripheral edema	9 (15.0)
Hypomagnesemia	9 (15.0)
Abdominal pain	9 (15.0)
Dyspnea	9 (15.0)
Grade ≥3 TEAE	46 (76.7)
Treatment-related grade ≥3 TEAE	31 (51.7)
Serious TEAE	33 (55.0)
Treatment-related serious TEAE	24 (40.0)
TEAE leading to treatment discontinuation	8 (13.3)
Treatment-related TEAE leading to treatment discontinuation	5 (8.3)
TEAE leading to dose interruption/delay	35 (58.3)
Treatment-related TEAE leading to dose interruption/delay	28 (46.7)
TEAE leading to death	2 (3.3)
Treatment-related TEAE leading to death	1 (1.7)

Treatment-related TEAEs led to hospitalization in 5 patients (device-related infection, pneumonia, encephalopathy, epilepsy, and acute pancreatitis; n = 1 each).

Tabla 6. Eventos adversos del ensayo fase 2 ELM-2, cohorte de LF (20)

Event, preferred term ^a , n (%)	N = 128	
	Any event	Treatment-related
Any TEAE	128 (100)	118 (92.2)
TEAEs occurring in >15% of patients		
CRS	72 (56.3)	72 (56.3)
Neutropenia	50 (39.1)	39 (30.5)
Pyrexia	48 (37.5)	31 (24.2)
Anemia	43 (33.6)	26 (20.3)
COVID-19	41 (32.0)	5 (3.9)
Infusion-related reaction	39 (30.5)	37 (28.9)
Diarrhea	36 (28.1)	12 (9.4)
Arthralgia	28 (21.9)	13 (10.2)
Hypokalemia	28 (21.9)	9 (7.0)
Nausea	25 (19.5)	13 (10.2)
Headache	24 (18.8)	13 (10.2)
Fatigue	24 (18.8)	17 (13.3)
Rash	23 (18.0)	15 (11.7)
Constipation	23 (18.0)	4 (3.1)
Alanine aminotransferase increased	23 (18.0)	18 (14.1)
Cough	20 (15.6)	4 (3.1)
Any grade 3 or higher TEAE	110 (85.9)	82 (64.1)
Serious TEAEs	87 (68.0)	57 (44.5)
TEAE leading to treatment discontinuation	20 (15.6)	10 (7.8)
TEAE leading to death	18 (14.1)	4 (3.1)

ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS, cytokine release syndrome; NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE, treatment-emergent adverse event.

^aPreferred term according to the NCI CTCAE (version 5.0), except for CRS, which was graded per ASTCT criteria.¹⁵

Tabla 7. Resumen de los ensayos pivotaes de fase II de anticuerpos biespecíficos en el linfoma difuso de células B grandes en tercera línea o posteriores

	ELM-2 Odronextamab (22)	ELM-1 ¹ Odronextamab (24)	NP30179 Glofitamab (32,33)	EPCORE-NHL-1 Epcoritamab (34-36)
Características	N = 127	N = 60	N = 154	N = 157
Mediana edad, a. (rango)	67 (24-88)	63 (27-82)	66 (21-90)	64 (20-83)
IPI ≥3, %	60%	58%	-	52%
Líneas previas, mediana (rango)	2 (2-8)	3 (2-9)	3 (2-7)	3 (2-11)
Terapia CAR-T previa, %	0	100%	33%	39%
Refractario a la última línea, %	87%	77%	84%	83%
Tratamiento				
Vía	IV	IV	IV	SC
Esquema de tratamiento	Ciclos 21 días: C1: D1/2/8/9/15/16 C2-4: D1/8/15 C5+: D1/14	Ciclos 21 días: C1: D1/2/8/9/15/16 C2-4: D1/8/15 C5+: D1/14	Ciclos 21 días: C1: D1/8/15 ² C2-12: D1	Ciclos 28 días: C1-3: D1/8/15/22 C4-9: D1/15 C10+: D1
Duración	Indefinida	Indefinida	Fija	Indefinida
Seguimiento, mediana, m.	29,9	16,2	37,7	46,6
Eficacia				
TGR (RC), serie global, %	52% (31,5%)	48% (32%)	52% (40%)	63% (40%)
TGR (RC), post CAR-T, %	-	48% (32%)	- (35%)	54% (34%)
DOR (DOCR), mediana, m.	10.2 (17,9)	14.8 (NA)	- (29,8)	20.8 (37,7)
SLP, mediana, m.	4,4	4,8	4,9	4,4
SG, mediana, m.	9,2	10,2	11,5 ³	18,5
Seguridad				
SLC, (G≥3), %	53% (0%) ⁵	48% (0%) ⁴	63% (4%)	51% (3%)
Profilaxis esteroidea; Equivalencia prednisona	14 dosis 1400 mg	14 dosis 1400 mg	4 dosis 533,3 mg	16 dosis 1600 mg
ICANS, (G≥3), %	0	0	8% (3%)	6% (1%)
Infecciones, (G≥3), %	65% (39%)	50% (20%)	38% (15%)	- (25,5%)
Discontinuación por EAs	13%	8%	9%	15%

¹Cohorte de pacientes con LDCBG en progresión tras terapia CAR-T.

²Obinutuzumab en el día +1.

³Valorada por el investigador.

⁴Con el régimen de *step-up* 0.7/4/20 (N=122 en ELM-2, N=40 en ELM-1).

Abreviaturas: a., años; C, ciclo; D, día; DOCR, duración de la RC; DOR, duración de la respuesta; G, grado; IV, intravenoso; m., meses; NA, no alcanzado; RC, remisión completa; SC, subcutáneo; SG, supervivencia global; SLC, síndrome de liberación de citoquinas; SLP, supervivencia libre de progresión; TGR, tasa global de respuestas.

Table 8. Resumen de los ensayos pivotaes de fase II de anticuerpos biespecificos en el linfoma folicular en tercera línea o posteriores

	Odronextamab (23)	Mosunetuzumab IV (27,39,40)	Mosunetuzumab SC (41)	Epcoritamab Pooled EXP ¹ (37)	Epcoritamab C1 OPT ² (37,38)
Características	N = 128	N = 90	N = 94	N = 149	N = 86
Median edad, a (rango)	61 (22–84)	60 (29-90)	65 (35–84)	65 (39-84)	64 (33-90)
FLIPI ≥3, %	58%	44%	55%	60%	51%
Líneas previas, mediana (rango)	3 (2-13)	3 (2-10)	3 (2-8)	3 (2-10)	2 (2-9)
POD24, %	49%	52%	43%	53%	49%
Refractario a la última línea, %	72%	69%	66% ³	69%	57%
Tratamiento					
Vía	IV	IV	SC	SC	SC
Esquema	Ciclos 21 días: C1: D1/2/8/9/15/16 C2-4: D1/8/15 C5+: D1/14	Ciclos 21 días: C1: D1/8/15 C2-8: D1 C9-17 (if PR): D1	Ciclos 21 días: C1: D1/8/15 C2-8: D1 C9-17 (if PR): D1	Ciclos 28 días C1-3: D1/8/15/22 C4-9: D1/15 C10+: D1	Ciclos 28 días: C1-3: D1/8/15/22 C4-9: D1/15 C10+: D1
Duración	Indefinido	Fijo	Fijo	Indefinido	Indefinido
Seguimiento, mediana, m.	39,2	60,2	35,5	35,0	15,5
Eficacia					
TRG (RC), %	80% (74%)	78% (60%)	74% (63%)	85% (67%)	92% (73%)
DOR (DOCR), mediana, m.	26,0 (35.2)	46,4 (NR)	25,1 (33.6)	31,6 (NR)	-
SLP, mediana m.	24,1	24	18,5	15,4 ⁴	-
TTNT, mediana, m.	-	64,1	39,7	45,4	-
SG, mediana, m.	NA	NA	NA	NA	-
Seguridad					
SLC, (G≥3), %	57% (2%) ⁵	44% (2%)	30% (2%)	65% (2%) ⁶	49% (0)
Profilaxis esteroidea; Equivalencia prednisona	14 dosis 1400 mg	4 dosis 533.3 mg	4 dosis 533.3 mg	16 dosis 1600 mg	16 dosis 1600 mg
ICANS, (G≥3), %	2% (0) ⁵	5% (0)	0	6% (0) ⁶	0
Infecciones, (G≥3), %	81% (47%)	50% (17%)	55% (19%)	- (35%)	- (21%)
Discontinuación por EAs	23%	4%	7%	30%	12%

¹Cohortes de expansión de los ensayos EPCORE NHL-1 (US/EU, N=128) y NHL-3 (Japón, N=21)

²Cohorte de optimización del ciclo 1: en la cohorte pivotal, escalada 0,16 mg (día 1) → 0,80 mg (día 8) → 48 mg, con prednisona 100 mg; en la cohorte de optimización se añadió dosis intermedia de 3 mg (día 15), hidratación y dexametasona 15 mg para reducir el riesgo de SLC.

³El 66% de pacientes eran refractarios a terapias anti-CD20 previas.

⁴34.2 meses tras ajustar censurando las muertes por COVID-19.

⁵Con el régimen de step-up 0.7/4/20 (N=60).

⁶Datos de la cohorte EPCORE NHL-1 (US/EU, N=128).

Abreviaturas: a., años; C, ciclo; D, día; DOCR, duración de la respuesta completa; DOR, duración de la respuesta; EAs, eventos adversos; G, grado; IV, intravenoso; m., meses; NA, no alcanzada; POD24, progresión en los primeros 24 meses del inicio de la inmunoterapia de 1ª línea; RC, respuesta completa; SC, subcutáneo; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; TRG, tasa de respuesta global; TTNT, tiempo hasta el siguiente tratamiento.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la EHA para los pacientes con linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario (5)

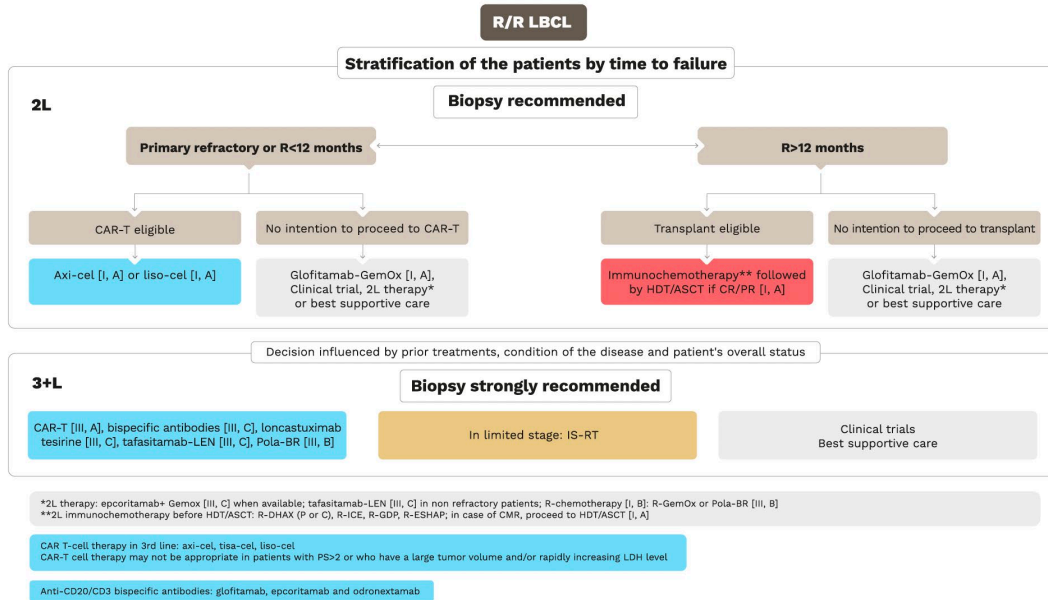


FIGURE 2 Algorithm. Treatment for large B-cell lymphoma (LBLCL) in 2L and 3+L. ASCT, autologous stem cell transplant; CMR, complete metabolic response; CR, complete response; HDT, high - dose therapy; IS-RT, involved site radiotherapy; LDH, lactate dehydrogenase; Pola-BR, polatuzumab vedotin, bendamustin, rituximab; PR, partial response; PS, performance status; R-DHAX (P or C), rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (cisplatin or carboplatin); R-ESHAP, rituximab, etoposide, cisplatin, and methylprednisolone; R-GDP, rituximab, gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin; R-GemOx, rituximab, gemcitabine-oxaliplatin; R-ICE, rituximab, ifosfamide, carboplatin, and etoposide.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de GELTAMO para los pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario (13)

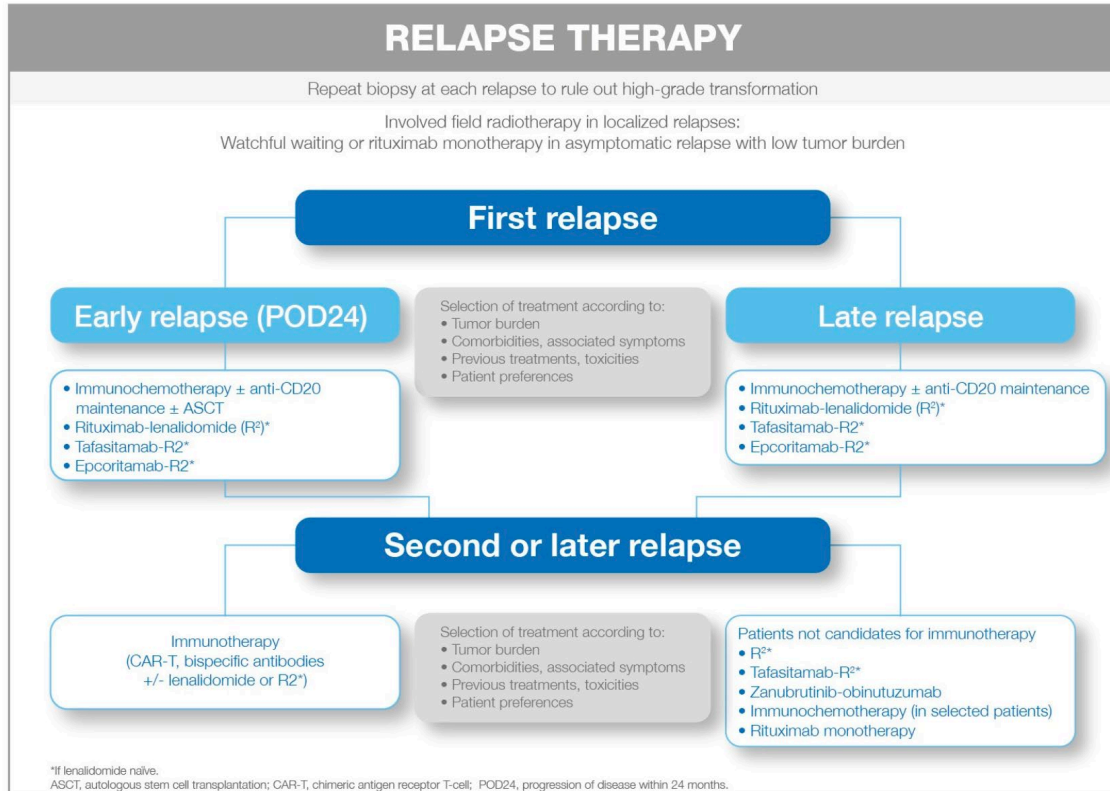


Figure 2. Therapeutic approach for relapsed FL.

Figura 3. Análisis por subgrupos de la tasa de respuesta global (ORR) evaluada por revisión central independiente (ICR) en la cohorte de LDCBG del ensayo ELM-2. Los datos de ORR se presentan como valores medios \pm intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La línea discontinua vertical indica la ORR en el conjunto total de pacientes (N = 127) (22)

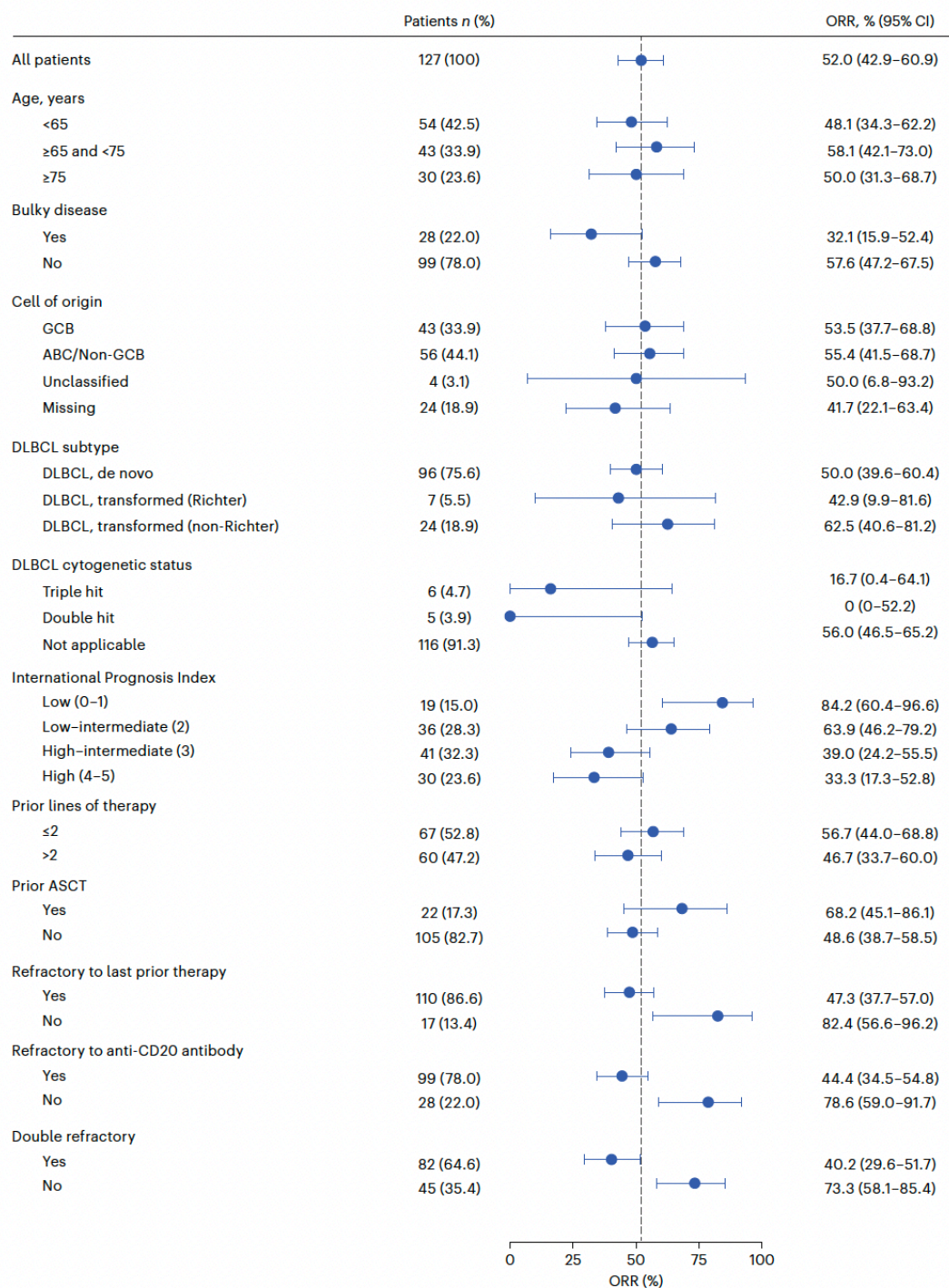
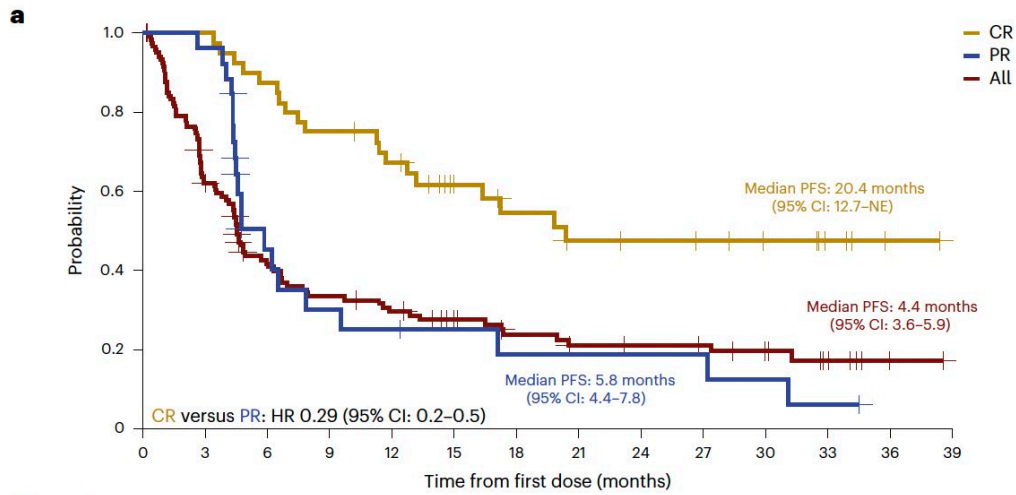
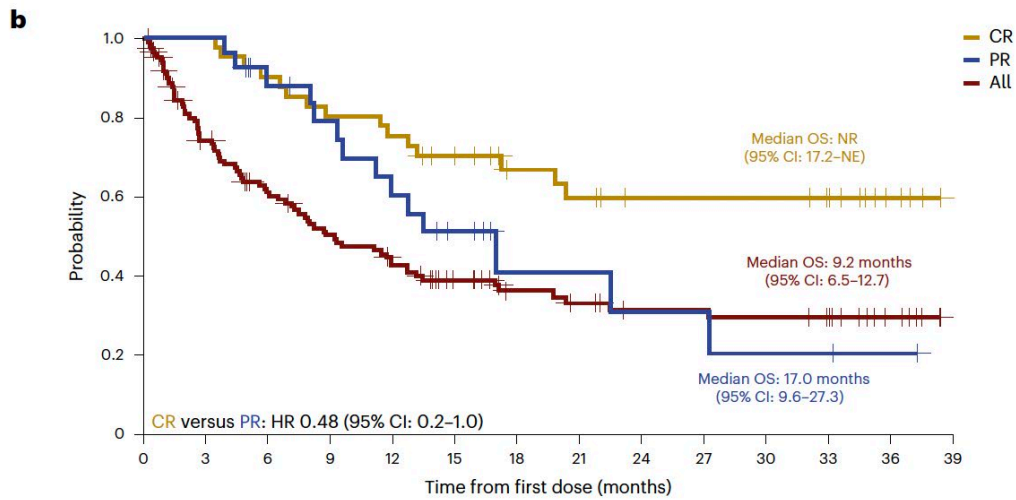


Figura 4. Supervivencia libre de progresión (a) y supervivencia global (b) en la cohorte de LDCBG del ensayo ELM-2, en el total de la serie y en función de la mejor respuesta alcanzada(22).



No. at risk:

CR	40	40	35	30	26	18	15	12	11	10	8	4	1	0
PR	26	25	9	6	5	4	3	3	3	3	2	1	0	0
All	127	72	44	36	31	22	18	15	14	13	10	5	1	0



No. at risk:

CR	40	40	36	32	30	25	19	17	14	14	14	12	5	0
PR	26	26	20	17	13	9	4	4	3	3	2	2	1	0
All	127	87	68	55	46	35	24	21	17	17	16	14	6	0

Figura 5. Supervivencia libre de progresión (A) y supervivencia global (B) en la cohorte de LF del ensayo ELM-2, en el total de la serie y en función de la mejor respuesta alcanzada(20)

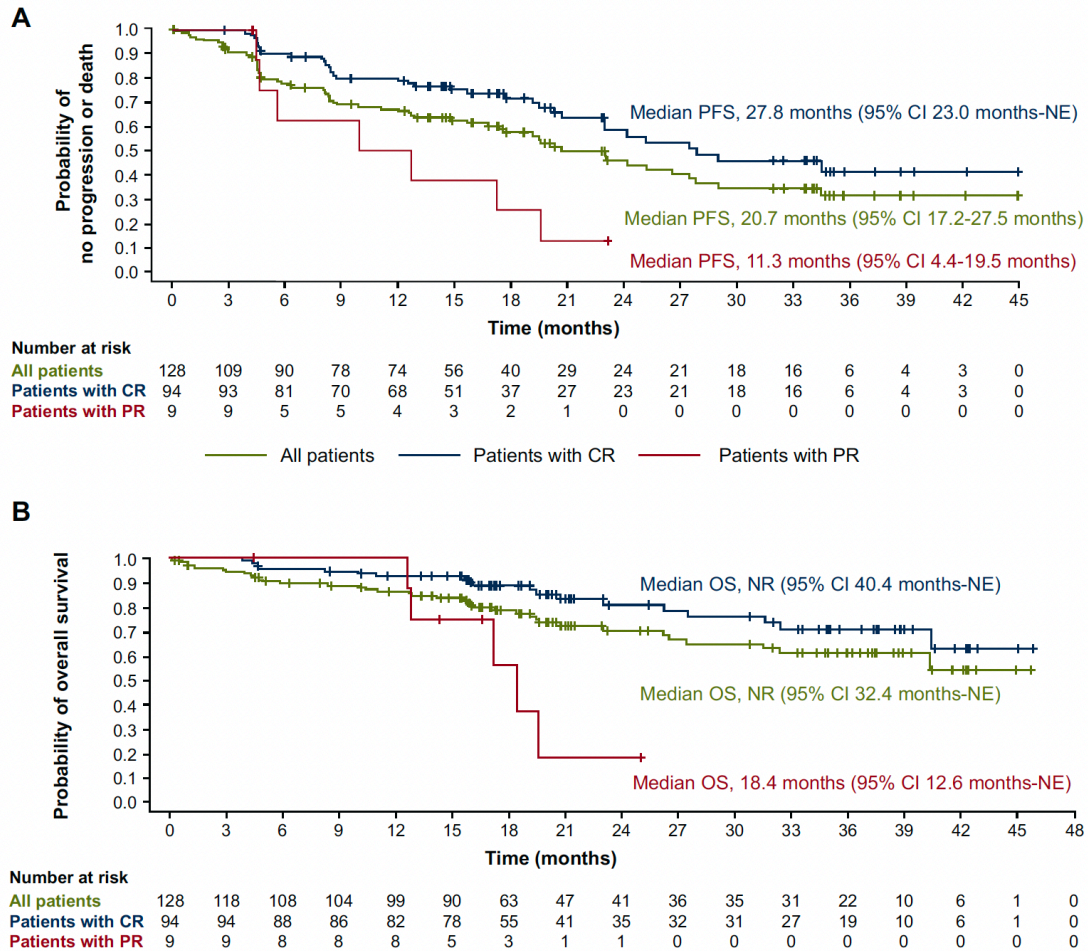
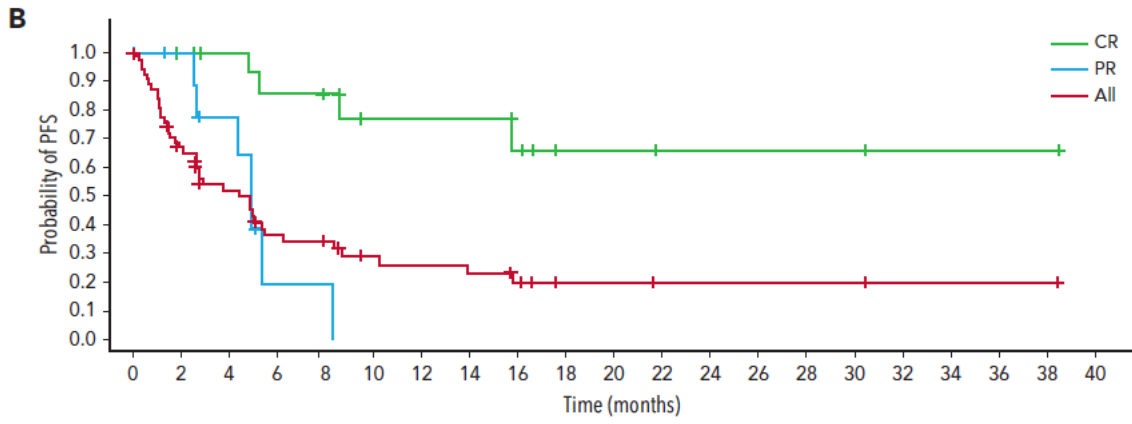
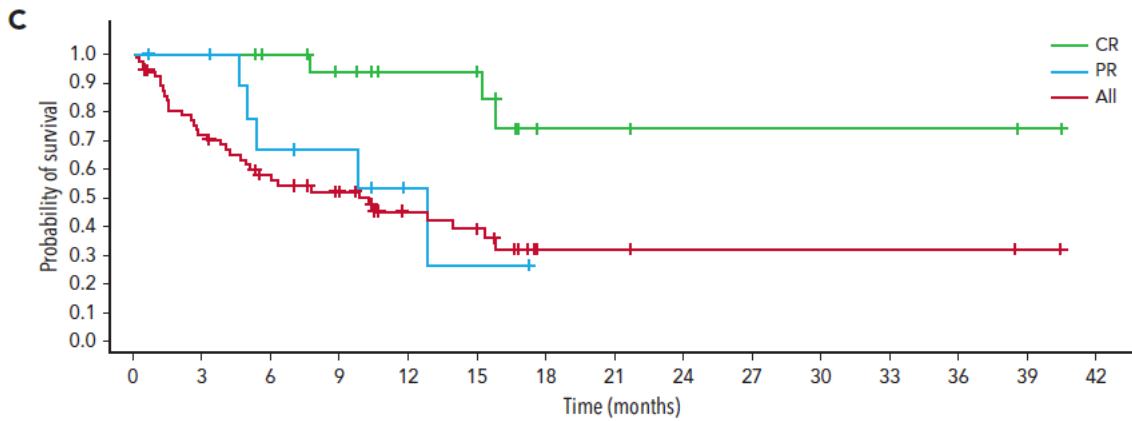


Figura 6. Supervivencia libre de progresión (B) y supervivencia global (C) en la cohorte de LDCBG pretratados con terapia CAR-T del ensayo ELM-1, en el total de la serie y en función de la mejor respuesta alcanzada(24)



No. at risk

CR	19	18	14	12	11	8	8	8	6	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	0
PR	10	9	6	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
All	60	38	24	16	14	10	9	8	6	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	0



No. at risk

CR	19	19	17	14	11	10	3	3	2	2	2	2	2	2	1	0
PR	10	10	6	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
All	60	42	30	24	15	12	3	3	2	2	2	2	2	2	1	0