



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DOTTORATO DI RICERCA IN
ONCOLOGIA, EMATOLOGIA E PATOLOGIA

Ciclo 37

Settore Concorsuale: 06/D3 - MALATTIE DEL SANGUE, ONCOLOGIA E REUMATOLOGIA

Settore Scientifico Disciplinare: MED/15 - MALATTIE DEL SANGUE

STUDIO DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE E DELL'OUTCOME DI PAZIENTI
AFFETTI DA LINFOMA NON-HODGKIN DIFFUSO A GRANDI CELLULE B
RICADUTI/REFRATTARI TRATTATI CON POLATUZUMAB VEDOTIN
ASSOCIATO A RITUXIMAB (+/- BENDAMUSTINA) AD USO
COMPASSIONEVOL

Presentata da: Matteo Carella

Coordinatore Dottorato

Manuela Ferracin

Supervisore

Pier Luigi Zinzani

Abstract del progetto di ricerca

La prognosi per i pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B recidivati o refrattari (DLBCL R/R) dopo terapia di prima linea che non possono essere candidati a terapia con CAR-T o a trapianto autologo di cellule staminali è infausta. Nonostante i regimi chemioterapici attuali e l'introduzione di nuove classi di farmaci nell'algoritmo terapeutico abbiano significativamente migliorato i risultati in questo gruppo di pazienti, la malattia continua a presentare elevati tassi di recidiva, con la maggior parte dei pazienti che muoiono per progressione della malattia.

Polatuzumab vedotin è un anticorpo monoclonale diretto contro CD79b, coniugato con l'agente antimitotico monometil auristatina. Uno studio di fase 1 ha dimostrato ottimi dati di efficacia e un profilo di sicurezza accettabile nell'impiego di polatuzumab vedotin, sia come monoterapia che in combinazione con la chemioterapia a base di bendamustina e rituximab (Pola-BR) in pazienti con DLBCL R/R pluritrattati. Di conseguenza il regime di terapia Pola-BR è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti e successivamente dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) nel trattamento di pazienti affetti da DLBCL R/R non idonei a terapia trapiantologica.

Dopo l'approvazione di polatuzumab vedotin da parte di FDA ed EMA, tra giugno 2019 e febbraio 2020, è stato concesso in Italia un accesso anticipato a questo trattamento tramite uso compassionevole. Studi clinici sono fondamentali per valutare l'impiego di pola-BR nella pratica clinica quotidiana, poiché possono evidenziare dati circa effetti collaterali aggiuntivi o variazioni dei dati di efficacia rispetto ai dati ottenuti da studi clinici controllati. L'obiettivo di questo progetto di ricerca è stato quello di analizzare i dati provenienti da uno studio osservazionale multicentrico, al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza di pola-BR nella pratica clinica quotidiana, al di fuori di studi controllati.

INDICE

Introduzione.....	3
1. Linfoma diffuso a grandi cellule B.....	5
1.1 Epidemiologia ed eziopatogenesi.....	5
1.2 Classificazione istopatologica.....	6
1.3. Presentazione clinica.....	8
1.4. Stadiazione e fattori prognostici.....	8
2 Trattamento.....	11
2.1. Terapia di prima linea.....	11
2.3 Terapia nel paziente ricaduto/refrattario.....	12
2.3.1 Trapianto autologo di cellule staminali.....	13
2.3.2 Terapia cellulare CAR-T.....	14
2.3.3 Nuove strategie terapeutiche.....	15
2.4 Polatuzumab Vedotin.....	19
2.5 Lo studio registrativo di fase II GO29365.....	20
2.6 Polatuzumab associato a Rituximab e Bendamustina: real life.....	21
3. Polatuzumab vedotin associato a rituximab (± bendamustina): uno studio multicentrico osservazionale italiano.	25
3.1 Obiettivi dello studio.....	25
3.2. Materiali e Metodi.....	25
3.3 Risultati.....	28
3.3.1 Caratteristiche dei pazienti.....	28
3.3.2 Efficacia e sopravvivenza.....	29
3.3.3 Sicurezza.....	32
3.3.4 Spesa totale e diversificata in base all'utilizzo o meno della bendamustina.....	33
3.4 Discussione.....	35
3.5 Conclusioni e prospettive future.....	38
Bibliografia.....	39

Introduzione

I linfomi diffusi a grandi cellule B (DLBCL) rappresentano la neoplasia linfoide più comune negli adulti e circa il 31% di tutti i linfomi non-Hodgkin (LNH) nei paesi occidentali.¹ Nonostante negli ultimi decenni notevoli avanzamenti nel trattamento e gestione, abbiano permesso la guarigione della maggior parte dei pazienti dopo la terapia di prima linea, circa il 30-40% di questi non risponde adeguatamente risultando refrattario o presentando recidive dopo un'iniziale risposta al trattamento²⁻⁴. Questa fascia di pazienti rappresenta un gruppo ad altissimo rischio, spesso difficile da trattare con le strategie convenzionali.^{5,6} La strategia terapeutica standard per i pazienti affetti da DLBCL ricaduto/refrattario (R/R) prevede l'uso di chemioterapia ad alto dosaggio, seguita da un trapianto autologo di cellule staminali (ASCT), qualora la chemioterapia permetta l'ottenimento di una risposta adeguata nei pazienti idonei. Tuttavia, a causa della complessità del trattamento, questo approccio è praticabile solo per circa la metà dei pazienti e di questi solo un quarto raggiunge la guarigione, principalmente a causa di meccanismi di resistenza della malattia alla chemioterapia.⁷⁻¹⁰ La terapia con cellule T a recettore antigenico chimerico (CAR-T), che utilizza cellule T autologhe geneticamente modificate per colpire il CD19, una proteina espressa su quasi tutte le cellule della linea B,¹¹ è stata inizialmente approvata come trattamento di terza linea per il DLBCL R/R mostrando di indurre remissioni durature anche nei pazienti ritenuti refrattari alla chemioterapia.¹²⁻¹⁴ Sulla base dei dati di confronto tra CAR-T e ASCT è stato evidenziato un vantaggio nei pazienti ad alto rischio e pertanto la terapia genica è stata successivamente approvata anche nel trattamento di seconda linea per i pazienti ritenuti idonei affetti da DLBCL refrattari alla terapia di prima linea.¹⁵⁻¹⁷

Tuttavia, vi è un discreto numero di pazienti non idoneo a procedura trapiantologica o a terapia con CAR-T e pertanto candidato a terapia di

seconda linea o successive con regimi di trattamento che prevedano l'utilizzo di nuove categorie di farmaci come l'anticorpo monoclonale anti-CD79 polatuzumab (pola) vedotin utilizzato come agente singolo o in associazione alla chemio-immunoterapia.^{18,19}

Dopo l'approvazione del regime di trattamento che prevede l'utilizzo di Polatuzumab Vedotin associato a bendamustina e rituximab (pola-BR) da parte della *Food and Drug Administration* (FDA) e della *European Medicines Agency* (EMA) è stato offerto in Italia un accesso anticipato a questo trattamento per i pazienti eleggibili affetti da DLBCL R/R, attraverso un Named Patient Program (NPP, "uso nominale").

Lo scopo di questo progetto di ricerca è stato quello di analizzare i dati derivanti da uno studio osservazionale multicentrico al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza di pola-BR nella pratica clinica quotidiana al di fuori di studi clinici controllati. Tra i pazienti valutati nello studio la decisione di aggiungere o meno la bendamustina allo schema di trattamento era a discrezione del medico e pertanto sono stati valutati i dati di efficacia e sicurezza nei due gruppi di pazienti trattati con polatuzumab vedotin in associazione a rituximab (pola-R) o trattati con pola-BR. Partendo da tali presupposti, a proseguimento e integrazione dello studio osservazionale abbiamo concepito analisi aggiuntive per valutare l'appropriatezza dell'utilizzo del regime di chemio-immunoterapia nella normale pratica clinica in termini di spesa totale e diversificata in base all'utilizzo o meno della bendamustina.

1. Linfoma diffuso a grandi cellule B

1.1 Epidemiologia ed eziopatogenesi

Il DLBCL rappresenta circa il 31% di tutti i casi di tutti i LNH con un'incidenza stimata di circa 150.000 nuovi casi all'anno in tutto il mondo.^{1,10}

L'incidenza del DLBCL aumenta con l'età ed è maggiore tra la sesta e la settima decade.¹⁰ Sono più colpiti gli uomini delle donne e negli Stati Uniti l'incidenza è più alta tra i bianchi non ispanici (9,2/100.000).²⁰ Sebbene nelle ultime decadi l'incidenza dei DLBCL si sia stabilizzata, vi sono prove a sostegno di un suo possibile incremento nei prossimi anni sia nei paesi in via di sviluppo come ad esempio i paesi asiatici, sia nei paesi sviluppati a causa di variazioni demografiche della popolazione e di un aumento della popolazione anziana.²⁰

Le cause eziopatogenetiche non sono ancora del tutto comprese, tuttavia è possibile riconoscere alcuni fattori di rischio che potrebbero favorire lo sviluppo di DLBCL.²⁰ Gravi condizioni di immunodeficienza sia innate che acquisite come HIV/AIDS, sindromi da immunodeficienza ereditaria e trapianto di organi, possono favorire l'insorgenza del DLBCL²⁰. Disregolazioni immunitarie croniche alla base di patologie autoimmuni (ad esempio: sindrome di Sjögren, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide) o sottese da infezioni virali (ad esempio, HIV, KSHV/HHV8, HCV, HBV, EBV) e obesità sono fattori di rischio accertati nell'insorgenza di DLBCL.²⁰

1.2 Classificazione istopatologica

Le nuove conoscenze riguardo l'eterogeneità biologica dei DLBCL mediante l'utilizzo di indagini molecolari sempre più sofisticate ha portato a una continua evoluzione delle classificazioni delle diverse entità istopatologiche.^{21 22}

I tumori con morfologia DLBCL appartengono a una famiglia più ampia di linfomi a grandi cellule B che è stata progressivamente suddivisa in differenti entità istopatologiche dalle due più recenti classificazioni della *World Health Organization* (WHO) e della *International Consensus Classification* (ICC).^{1,21,23}

L'ICC riconosce all'interno del DLBCL entità istopatologiche differenti in base al sito primario di coinvolgimento (DLBCL primario del sistema nervoso centrale, DLBCL primario del testicolo e DLBCL *leg type*), presentazione clinica (DLBCL associato a infiammazione cronica), presenza di virus nelle cellule maligne (DLBCL positivo al virus di Epstein Barr, non altrimenti specificato [NOS]) e sulla base del riconoscimento di riarrangiamenti cromosomici ricorrenti (linfoma a cellule B di alto grado con riarrangiamenti MYC e BCL2). Recenti studi sulla profilazione genica di queste entità extranodali evidenzia una certa omogeneità in ognuna di queste categorie.^{21,24-27} I DLBCL che non rientrano tra queste entità istopatologiche sono inseriti nel gruppo DLBCL NOS che rappresentano la variante di DLBCL più frequente.^{10,21}

Studi sui profili di espressione genica hanno evidenziato come i DLBCL NOS rappresentano un gruppo eterogeneo suddivisibile in sottogruppi sulla base della sottostruttura molecolare. In particolare, l'utilizzo dei profili di espressione genica (GEP) permette la suddivisione dei DLBCL in base alla cellula di origine (COO).^{10,21}

Sulla base della COO il DLBCL può essere suddiviso in DLBCL a cellule B del centro germinativo (GCB) caratterizzato da un profilo genico tipico dei linfociti del centro germinativo e DLBCL non-GCB di cui il sottotipo più comune è quello a cellule B attivate (ABC) caratterizzato dall'attivazione costitutiva del recettore delle cellule B (BCR) e dall'attivazione della via del fattore di trascrizione nucleare κ B (NF- κ B). Il 10-15% dei casi di DLBCL NOS non è classificabile.^{10,21}

Sebbene l'utilizzo della GEP risulti di difficile applicazione nella pratica clinica a causa dei costi eccessivi, l'utilizzo di algoritmi basati sull'immunoistochimica (ICH) permette di ottenere un'approssimazione del profilo di espressione genica identificando i casi di DLBCL GCB e non-GCB.^{10,21}

L'utilizzo dell'ibridazione in situ a fluorescenza (FISH) consente di rilevare aberrazioni genetiche ricorrenti con importante significato prognostico quali quelle dell'oncogene MYC (riarrangiato in circa il 12% dei casi). Il riarrangiamento di MYC associato a riarrangiamento del gene del Linfoma a cellule B (BCL)2 e/o BCL6 identificano una categoria di DLBCL noti come linfoma a cellule B di alto grado double hit (DH) o triple hit (TH) a prognosi sfavorevole che potrebbero beneficiare di regimi di trattamento a maggior intensità.^{10,21,28}

Ulteriori divisioni basate sull'analisi immunofenotipica, come la positività per CD5 la doppia espressione proteica di MYC e BCL2 (in assenza di doppio riarrangiamento di MYC e BCL2) o ulteriori varianti morfologiche, non vengono riconosciute come entità a sé stanti, ma vengono utilizzate nella pratica clinica poiché in alcuni casi vi possono essere implicazioni prognostiche, come ad esempio peggiori percentuali di risposta con la terapia standard di prima linea.²¹

1.3. Presentazione clinica

Il DLBCL NOS si manifesta spesso con un rapido e progressivo ingrossamento delle linfadenopatie, che possono essere superficiali e quindi facilmente notate dal paziente, oppure situate all'interno dell'addome o del torace, diventando evidenti solo quando compaiono i sintomi. Oltre ai linfonodi, possono essere colpiti anche altri tessuti e organi; infatti, fino al 40% dei casi si presenta con una localizzazione extranodale e, in circa il 20% dei casi, i pazienti affetti da DLBCL possono presentare un interessamento midollare che può essere concordante (midollo osseo con interessamento da DLBCL) o discordante (midollo osseo con interessamento da LNH indolente). Circa un terzo dei pazienti riferisce sintomi sistemici, noti come sintomi B, che includono febbre (spesso serotina o notturna), sudorazione notturna o perdita di peso superiore al 10% del peso corporeo nei sei mesi precedenti all'esordio²⁹. Possono manifestarsi anche sintomi locali, in base alla posizione specifica della malattia.^{29,30}

1.4. Stadiazione e fattori prognostici

La stadiazione di queste patologie richiede l'impiego di test di laboratorio e tecniche di imaging. Le anomalie riscontrate nell'emocromo completo del paziente possono indicare un coinvolgimento del midollo osseo; i livelli di lattato deidrogenasi (LDH) e di acido urico sono indicatori del carico tumorale. È essenziale valutare la funzionalità epatica e renale, oltre a eseguire un'analisi sierologica completa per i virus dell'epatite B e C (HBV, HCV), il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), *Treponema pallidum* e un test QuantiFERON, prima di intraprendere un trattamento sistemico. La tomografia computerizzata (CT) e la tomografia a emissione di positroni (PET) con 18-fluorodesossiglucosio (FDG) sono attualmente considerate procedure standard per la stadiazione e permettono di identificare quasi tutte

le aree di diffusione della malattia. Una biopsia del midollo osseo dovrebbe essere eseguita, per escludere un coinvolgimento midollare.

Ulteriori esami per il DLBCL possono comprendere la puntura lombare, utilizzata per analizzare la citologia del liquido cerebrospinale e rilevare un eventuale coinvolgimento subclinico delle meningi, e la risonanza magnetica cerebrale per i pazienti con alto rischio di presenza (o sospetta progressione) della malattia verso il sistema nervoso centrale (SNC).

Il DLBCL NOS deve essere classificato seguendo i criteri standard di Ann Arbor e la classificazione di Lugano, che tengono conto del numero e della localizzazione delle sedi anatomiche coinvolte, della presenza di localizzazioni extranodali e dei sintomi B.^{10,30}

Nonostante sia ben riconosciuta l'importanza delle caratteristiche genetiche e molecolari nel determinare l'esito clinico dei pazienti, queste informazioni biologiche non sono ancora incluse negli indici prognostici comunemente utilizzati³¹⁻³³. Attualmente, esistono tre principali sistemi di classificazione prognostica: l'Indice Prognostico Internazionale (IPI), che suddivide i pazienti in quattro categorie di rischio³¹; l'IPI rivisto, sviluppato nell'era dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab (R), che distingue tre gruppi di rischio³²; e il National Comprehensive Cancer Network IPI (NCCN-IPI), il più recente, che classifica i pazienti in quattro categorie di rischio.³³ Tutti e tre le classificazioni si basano sulla valutazione di parametri clinici e di laboratorio facilmente ottenibili tramite comuni esami diagnostici (come età, LDH, coinvolgimento extranodale, stadio di Ann Arbor e le condizioni cliniche generali). Le differenze principali tra questi indici riguardano i metodi di calcolo utilizzati. Un recente confronto tra i tre sistemi ha evidenziato la superiorità dell'NCCN-IPI nel riconoscere i pazienti ad alto rischio, sebbene nessuno di essi sia riuscito a identificare un gruppo di pazienti a rischio molto basso con una sopravvivenza globale (OS) a lungo termine inferiore al 50%.³⁴ L'integrazione delle caratteristiche molecolari e

genetiche in un modello prognostico che combini aspetti clinici e biologici potrebbe aiutare a superare queste limitazioni.³⁴ Inoltre, è stato elaborato un modello specifico per valutare il rischio di recidiva o progressione del sistema nervoso centrale (SNC).³⁵

2 Trattamento dei pazienti affetti da DLBCL NOS

2.1. Terapia di prima linea

Nei pazienti giovani e in assenza di comorbidità di rilievo il trattamento di prima scelta per il DLBCL NOS si basa sull'utilizzo di un regime chemioterapico che include farmaci come ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone (noto come regime CHOP), combinato con rituximab (R-CHOP) somministrato ogni 3 settimane per un massimo di 6 cicli di trattamento più 2 ulteriori somministrazioni di Rituximab.³⁶⁻³⁸

I pazienti giovani con problemi cardiaci in anamnesi e i pazienti con età superiore ai 65 anni, in considerazione della tossicità relata all'utilizzo di antracicline, possono beneficiare della formazione liposomiale della doxorubicina che comporta un rischio ridotto di complicanze cardiache sia a breve che a lungo termine.³⁹ I pazienti con una ridotta taglia di malattia all'esordio caratterizzata dall'assenza di massa bulky (intesa con la presenza di una massa adenopatica di diametro superiore a 7.5 cm) e uno stadio limitato (Ann Arbor I-II) rappresentano circa il 30% dei casi di DLBCL all'esordio e presentano una prognosi favorevole rispetto ai pazienti con malattia in stadio avanzato. Sulla base dei dati presenti in letteratura questi pazienti possono beneficiare di un numero ridotto di cicli di immunochimioterapia sulla base della risposta ottenuta al termine dei 3 cicli di trattamento R-CHOP. Questi pazienti possono pertanto ricevere un numero di cicli R-CHOP solitamente pari a 3 con associato successivo trattamento radioterapico sul campo coinvolto (IF), o pari a 4 cicli di trattamento con associati due ulteriori somministrazioni di rituximab.⁴⁰⁻⁴²

Negli ultimi anni numerosi studi hanno avuto come obiettivo di migliorare le percentuali di risposta e la sopravvivenza libera da malattia nei pazienti affetti da DLBCL NOS all'esordio.

Una migliore comprensione delle vie di trasduzione del segnale che sostengono i processi di proliferazione e sopravvivenza delle cellule tumorali come le vie di trasduzione del segnale di BCR e NF- κ B ha supportato l'utilizzo di nuove categorie di farmaci nel trattamento del sottotipo ABC-like del DLBCL. L'integrazione del regime di trattamento standard R-CHOP con inibitori del proteasoma come Bortezomib, inibitori della Bruton tirosin chinasi come Ibrutinib e immunomodulanti come Lenalidomide non ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza rispetto ai pazienti trattati con R-CHOP.^{43 44-46}

Lo studio POLARIX che ha proposto l'utilizzo in prima linea dell'anticorpo drug conjugated (ADC) anti-CD79b Polatuzumab Vedotin ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nei pazienti affetti da DLBCL naïve in associazione a R-CHP con omissione della vincristina per evitare una tossicità neurologica cumulativa tra i due farmaci. Lo studio, sebbene non abbia evidenziato una differenza dal punto di vista della sopravvivenza globale nei pazienti arruolati nei due bracci di trattamento, ha evidenziato un aumento significativo della PFS a 2 anni nel gruppo trattato con pola-R-CHP rispetto ai pazienti trattati con R-CHOP. La sottoanalisi delle varie categorie di pazienti trattati con pola-R-CHP ha evidenziato in particolar modo un maggior beneficio nei pazienti di età superiore ai 60 anni, nei pazienti con elevato punteggio IPI e nel sottotipo DLBCL non-GCB.⁴⁷

2.3 Terapia nel paziente ricaduto/refrattario

Circa il 30-40% dei pazienti affetti da DLBCL non riesce ad ottenere la guarigione mediante la terapia di prima linea andando incontro a una prognosi sfavorevole e una sopravvivenza globale mediana ridotta.^{6,10,48} Di questi, il 10-15% presenta una malattia refrattaria (definita come una mancata risposta o una ricaduta entro 6 mesi dal trattamento iniziale), mentre

il 20-25% ricade entro i primi 2 anni.⁶ Sulla base della risposta della malattia al trattamento chemio-immunoterapico di prima linea è stato proposto un algoritmo terapeutico per la scelta della terapia nel paziente affetto da DLBCL R/R. (Figura 1)¹⁰ Sulla base dei risultati ottenuti degli studi di fase 3 presenti in letteratura, i pazienti con malattia refrattaria o recidivante entro un anno dalla conclusione del trattamento iniziale sono candidabili a terapia con cellule CAR T di seconda linea (axi-cel o liso-cel), se idonei.¹⁵⁻¹⁷ I pazienti con recidiva dopo più di un anno dalla terapia iniziale possono essere presi in considerazione per chemioterapia ad alte dosi con successivo ASCT, se idonei. I pazienti che non sono idonei o risultano refrattari alla terapia CAR-T o alla terapia con ASCT possono beneficiare di differenti alternative terapeutiche che sono state approvate negli ultimi anni. La selezione della terapia deve essere personalizzata sulla base della malattia, delle caratteristiche del paziente, degli obiettivi del trattamento, delle preferenze del paziente e dei fattori logistici ad essa relativi.¹⁰

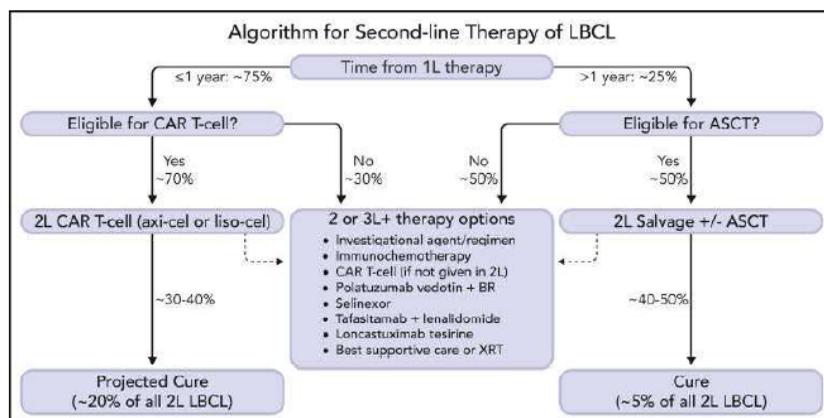


Figura 1 Algoritmo terapeutico nel paziente affetto da DLBCL R/R¹⁰

2.3.1 Trapianto autologo di cellule staminali

Per oltre venticinque anni, l'approccio terapeutico standard per i pazienti con DLBCL R/R è stato quello di utilizzare regimi di chemioterapia ad alte dosi (HDC) seguiti da un trapianto autologo di cellule staminali (ASCT), sulla

base del rationale che la resistenza al trattamento possa essere superata con dosi più elevate di farmaci citotossici.^{7,8}

Solo il 50% dei pazienti affetti da DLBCL R/R può essere considerato idoneo per il trapianto sulla base dell'età e dell'assenza di comorbilità significative e può essere pertanto curato con chemioterapia ad alte dosse e successivo consolidamento con ASCT.¹⁰ I regimi di salvataggio più comunemente utilizzati a base di platino, come R-DHAP (rituximab, desametasone, citarabina e cisplatino), R-ICE (ifosfamida, carboplatino ed etoposide) e R-GDP (gemcitabina, cisplatino e desametasone), hanno dimostrato un'efficacia simile, con tassi di risposta che variano tra il 44% e il 63%.⁵ Lo studio CORAL, che ha confrontato R-DHAP e R-ICE, ha identificato una popolazione a rischio sfavorevole, costituita da pazienti che avevano già ricevuto rituximab e che presentavano malattia recidivante o refrattaria entro 12 mesi dalla diagnosi, con una PFS a 3 anni del 23%.⁵ Procedere pertanto con ASCT in pazienti la cui malattia risulta essere refrattaria al trattamento chemioterapico risulta essere inefficace e rende necessario l'utilizzo di differenti strategie terapeutiche in questa tipologia di pazienti.⁷

2.3.2 Terapia cellulare CAR-T

La terapia con cellule CAR-T è un trattamento cellulare geneticamente modificato che ha rivoluzionato la terapia dei pazienti affetti da DLBCL R/R. I primi prodotti approvati, axicabtagene ciloleucel (axi-cel), tisagenlecleucel (tisa-cel) e lisocabtagene maraleucel (liso-cel), utilizzano cellule T autologhe modificate per esprimere un recettore antigenico chimerico (CAR) mirato al marcatore CD19, presente sulle cellule B.¹²⁻¹⁴ Gli studi clinici di fase 2, ZUMA-1, Juliet e Transform, che hanno dimostrato l'efficacia di queste terapie nei pazienti pluritrattati affetti da DLBCL, hanno evidenziato

remissioni durature in circa un terzo dei pazienti trattati, inclusi coloro che non avevano ottenuto una remissione in seguito a trattamento con ASCT.¹²⁻

14

Dati i risultati promettenti negli studi cardine di fase 2 e i confronti favorevoli con gli esiti dello standard di cura negli studi CORAL e LY.12 come parametro di riferimento, questi ultimi hanno permesso lo sviluppo di studi di fase 3 randomizzati per valutare la superiorità della terapia con cellule CAR T rispetto ad ASCT nei pazienti con DLBCL R/R ad alto rischio.^{6,12-14,49,50} Sono stati avviati tre studi randomizzati di fase 3 per valutare questa ipotesi: ZUMA-7, Belinda e Transform.¹⁵⁻¹⁷

I risultati di questi tre studi sono stati discordanti sebbene una superiorità in termini di sopravvivenza libera da malattia sia stata raggiunta negli studi ZUMA-7 e Transform rispetto allo studio Belinda che non ha dimostrato alcuna differenza nei risultati tra le strategie.^{10,15-17} Per quanto riguarda i risultati in merito all'OS, i dati sono ancora immaturi sebbene vi sia evidenza di una superiorità dei tassi di OS nei pazienti trattati con CAR-T negli studi ZUMA-7 e Transform.^{10,15-17} Questi risultati giustificano un cambio di paradigma verso la terapia con cellule CAR T di seconda linea (axi-cel o liso-cel) nei pazienti idonei con DLBCL che sono refrattari o recidivano entro 1 anno dal completamento della terapia di prima linea. I risultati negativi osservati nello studio Belinda riflettono probabilmente la limitazione della terapia con cellule CAR T quando somministrata in modo ritardato o nel contesto di una malattia scarsamente controllata.¹⁰

2.3.3 Nuove strategie terapeutiche

Gli studi incoraggianti circa l'efficacia e la tollerabilità di agenti immunomodulanti come Lenalidomide, utilizzata sia singolarmente⁵¹ sia in associazione⁵², e dell'anticorpo monoclonale anti-CD19 Tafasitamab⁵³,

hanno supportato il razionale per lo studio L-MIND dove l'associazione tra Lenalidomide e Tafasitamab ha permesso il raggiungimento di tassi di ORR del 60% e una percentuale di pazienti in RC pari al 43%, accompagnato da un profilo di sicurezza favorevole. La PFS mediana è stata di 12,1 mesi, mentre la sopravvivenza globale (OS) mediana non è stata raggiunta a un follow-up mediano di 19,6 mesi. L'analisi aggiornata pubblicata nel 2024 ha riportato dopo un follow-up mediano di 45,6 mesi la PFS mediana è stata di 11,6 mesi e l'OS mediana è stata di 33,5 mesi (95% CI: 18,3-NR) dopo un follow-up mediano di 65,6 mesi.^{54,55}

L'assenza di un numero significativo di pazienti affetti da DLBCL R/R ad alto rischio nello studio L-MIND pone dei dubbi sulla sua efficacia nei pazienti con malattia primaria refrattaria o appartenenti appunto a sottogruppi ad alto rischio, come quelli con doppia espressione di MYC e BCL2 (DHL) o tripla espressione (THL). La terapia con Tafasitamab e lenalidomide è pertanto raccomandata come terapia di seconda linea nei pazienti affetti da DLBCL NOS, non eleggibili al trapianto, che hanno recidivato dopo più di 12 mesi dalla terapia di prima linea.^{19,54-56}

Polatuzumab Vedotin (pola), un anticorpo anti-CD79b, coniugato con monometil auristatina E. Lo studio iniziale di Fase I prevedeva la somministrazione di pola in pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin (NHL) o leucemia linfatica cronica (LLC) recidivati o refrattari. Tra i pazienti arruolati sono stati osservati percentuali di ORR pari al 56% con percentuali di CR pari al 16%. Nei pazienti trattati alla dose massima tollerata di 2,4 mg/kg, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è stata di 5,0 mesi, mentre la durata mediana della risposta è stata di 5,2 mesi.⁴⁹

In considerazione dei risultati ottenuti dallo studio di fase I riguardo la tollerabilità e l'efficacia del polatuzumab, lo studio di fase II ROMULUS ha posto a confronto in 81 pazienti affetti da DLBCL R/R la combinazione di

rituximab e polatuzumab vedotin con rituximab e pinatuzumab vedotin, un ADC composto da un anticorpo monoclonale anti-CD22 coniugato con MMAE. Nel braccio polatuzumab vedotin è stato registrato un ORR del 54% e percentuali di CR pari al 21%. La durata mediana della risposta è stata più lunga nel gruppo trattato con polatuzumab vedotin (13,4 mesi) rispetto a quella con pinatuzumab vedotin (6,2 mesi). La sopravvivenza globale (OS) mediana per il braccio polatuzumab vedotin è stata di 20,1 mesi.¹⁸ Nello studio di fase II GO29365 il Polatuzumab in associazione al regime chemioterapico standard con Bendamustina e Rituximab (BR) ha evidenziato la propria superiorità in termini di ORR, PFS ed OS nei pazienti affetti da DLBCL R/R non candidabili a trapianto.¹⁹

Loncastuximab tesirine è un coniugato anticorpo-farmaco (ADC) recentemente introdotto nella pratica clinica per il trattamento del linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL). Questo farmaco si lega al marcatore di superficie CD19, rilasciando in modo mirato una molecola citotossica di pirrolobenzodiazepina all'interno delle cellule tumorali. L'agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha approvato Loncastuximab Tesirine per il trattamento DLBCL, R/R sulla base dei risultati positivi dello studio di Fase II LOTIS-2.⁵⁷ Questo trial internazionale a braccio singolo ha valutato l'efficacia del farmaco in monoterapia su 145 pazienti adulti con DLBCL che avevano fallito almeno due precedenti linee di terapia sistemica.⁵⁷ Lo studio includeva pazienti ad alto rischio refrattari alla terapia più recente o che avevano già ricevuto trattamenti con autotrapianto o terapie con cellule CAR-T.⁵⁷ I risultati dello studio evidenziano come il tasso di ORR sia stato pari al 48,3% con circa il 24,8% di CR con una durata della risposta a 12 mesi pari all'82,9%. Il tempo mediano per ottenere una CR è stato di soli 41 giorni, dimostrando una rapida efficacia del trattamento. Gli eventi avversi più comuni osservati nello studio LOTIS-2 includevano neutropenia (40%), anemia (26%), trombocitopenia (33%) e aumento dell'enzima epatico gamma

glutamil-transferasi (GGT) nel 40% dei pazienti.⁵⁷

Il selinexor, un inibitore selettivo di XPO1 (Esportina 1), ha ricevuto l'approvazione FDA per i pazienti con DLBCL recidivato o refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia, sulla base di uno studio di fase 2 che ha mostrato una modesta attività come agente singolo.^{10,58} L'azione del farmaco si esplica andando ad inibire l'attività di una delle otto proteine di trasporto nucleo-citoplasma, la cui attività risulta essere iperespressa nei linfociti B dei pazienti affetti da DLBCL ed è associata ad una prognosi sfavorevole.^{58,59} Tale proteina media l'inattivazione funzionale di molteplici proteine oncosoppressori (ad esempio, p53, p73, IκBκ, FOXO) e facilita l'aumento della traduzione di oncoproteine rilevanti per la biologia del DLBCL.^{58,60,61} L'azione del farmaco ristabilisce gli effetti di soppressione del tumore e di regolazione della crescita di molteplici proteine oncosoppressori forzandone la ritenzione nucleare e potenzialmente inverte la resistenza alla chemioterapia.⁵⁸

Un'altra importante categoria di farmaci sviluppati per il trattamento dei pazienti affetti da DLBCL ricaduti/refrattari è quella degli anticorpi bispecifici (BsAbs) che hanno lo scopo di legarsi al CD20 presente sulle cellule linfomatose e al CD3 sui linfociti T normali, portando così alla morte dei linfociti neoplastici tramite citotossicità mediata dalle cellule.⁶²

AIFA ha approvato nei pazienti affetti da DLBCL R/R ad almeno due linee di terapia l'utilizzo di Epcoritamab, un anticorpo bispecifico IgG1 che deriva da un anticorpo murino umanizzato anti-CD3 e da un anticorpo monoclonale anti-CD20 umano. I dati dello studio registrativo di fase I/II EPCORE NHL nei pazienti affetti da DLBCL R/R hanno mostrato un tasso di risposta complessiva del 62% e un tasso di risposta completa del 39%. Con un follow-up di 2 anni e mezzo, il beneficio in termini di OS è stato confermato, con una mediana di 19,4 mesi. Tra i pazienti che hanno ottenuto una risposta completa, dopo 30 mesi, il 54% di quelli trattati con epcoritamab ha

mantenuto lo stato di remissione della malattia.⁶³

Nei pazienti affetti da DLBCL R/R ad almeno due linee di terapia Glofitamab è stato recentemente approvato da AIFA sulla base dello studio registrativo di fase I/II NP30179. Glofitamab è l'unico anticorpo monoclonale bispecifico disponibile ad oggi con una configurazione 2:1 che gli permette di avere una regione che lega il CD3 e due regioni che legano il CD20, creando una sinapsi immunologica tra linfocita T e la cellula B tumorale. Questo studio, con un follow-up mediano aggiornato di 32.1 mesi, ha dimostrato come glofitamab, somministrato per un massimo di 12 cicli (circa otto mesi).⁶⁴

2.4 Polatuzumab Vedotin

I coniugati anticorpo-farmaco (ADC) sono composti biofarmaceutici innovativi che uniscono la specificità di targeting di un anticorpo monoclonale all'efficacia letale di un agente citotossico. Gli antigeni bersaglio dell'ADC sono in genere altamente espressi sulla superficie delle cellule tumorali rispetto alle cellule normali. Il bersaglio del tumore, l'agente citotossico e il modo in cui l'agente si lega all'anticorpo sono determinanti chiave dell'attività clinica e della tollerabilità.⁶⁵

Polatuzumab vedotin è un anticorpo specifico per CD79b legato a monometil auristatina E (MMAE), un inibitore dei microtubuli. CD79b è una parte della via di segnalazione del recettore delle cellule B, presente sia nelle cellule B normali sia nella maggior parte delle neoplasie maligne delle cellule B mature, incluso oltre il 95% dei casi di DLBCL.^{66,67}

L'anticorpo monoclonale si lega al CD79b, viene internalizzato e quindi scisso da proteasi lisosomiali per consentire la somministrazione intracellulare di MMAE. Il MMAE si lega alla tubulina e ne inibisce la polimerizzazione, determinando l'arresto della mitosi e l'apoptosi cellulare.⁶⁷(Figura 2)

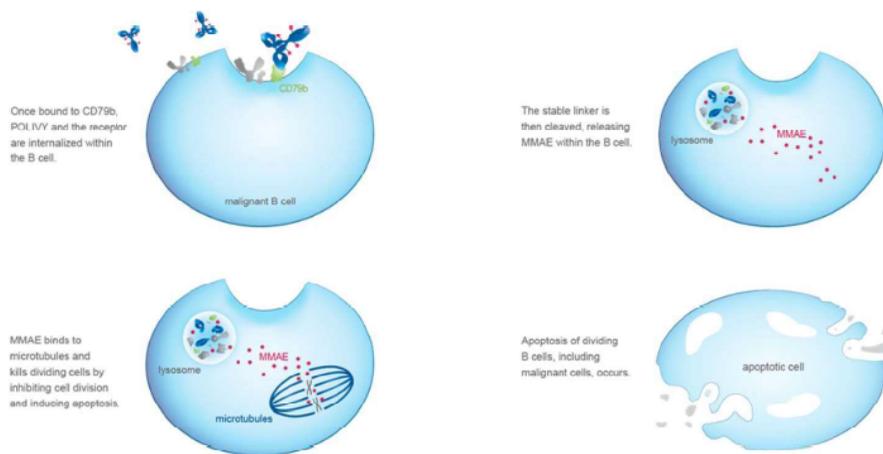


Figura 2 Meccanismo di azione del Polatuzumab Vedotin⁶⁸

2.5 Lo studio registrativo di fase II GO29365

Sulla base dell'efficacia e della sicurezza dimostrata in letteratura negli studi che ha utilizzato Polatuzumab Vedotin come agente singolo e in combinazione con rituximab nei pazienti affetti da DLBCL R/R, al fine di migliorare le percentuali di risposta completa sono state proposte associazioni con regimi di chemioterapia come Bendamustina e Rituximab (BR).

Nei pazienti affetti da DLBCL R/R l'utilizzo dello schema di chemioterapia BR ha evidenziato il raggiungimento di percentuali di ORR tra il 62% e il 45% con una PFS mediana di 3.6-6.7 mesi.^{69,70}

Lo studio di fase Ib/II GO29365 si proponeva pertanto la valutazione di polatuzumab vedotin combinato con bendamustina e obinutuzumab (pola-BG) e pola-BR rispetto a BR da solo nei pazienti affetti da DLBCL R/R non idoneo al trapianto, inclusi pazienti che refrattari a trattamento con ASCT.

In questo confronto randomizzato, il trattamento con pola-BR ha determinato delle percentuali di ORR pari al 45% rispetto al 17% nei pazienti trattati con BR. La PFS mediana è risultata essere pari a 9,5 mesi nel braccio Pola-BR

rispetto a BR. L'OS è risultata significativamente più lunga nei pazienti che hanno ricevuto pola-BR rispetto a BR da solo (mediana, 12,4 mesi *contro* 4,7 mesi). Il beneficio è stato osservato indipendentemente da età, performance status, IPI, presenza di malattia bulky o COO.

Per quanto riguarda i dati circa la sicurezza di questo regime di terapia lo studio ha evidenziato una ridotta tossicità nei pazienti arruolati oggetto di studio. La polineuropatia è una tossicità riportata in letteratura associata ai coniugati farmaco-anticorpo basati su MMAE e sebbene molti pazienti fossero stati precedentemente esposti ad agenti a base di vincristina o platino, la maggior parte della polineuropatia osservata era di basso grado e reversibile, richiedendo una riduzione della dose in un numero esiguo di pazienti. È stata osservata una maggiore incidenza di citopenie di grado 3-4 con pola-BR rispetto a BR, ma ciò non ha comportato un rischio maggiore di infezione o necessità di trasfusione.¹⁹

Sulla base di questi risultati l'associazione Pola-BR è stata da FDA nel giugno 2019 e successivamente anche da EMA.

2.6 Polatuzumab associato a Rituximab e Bendamustina: studi di *real life*

Dopo l'approvazione FDA del regime Pola-BR, in attesa dell'approvazione dei singoli enti regolatori nazionali in Europa e nel mondo, i pazienti affetti da DLBCL R/R potevano accedere anticipatamente al trattamento mediante richiesta ad uso compassionevole (o uso nominale).

Per valutare e confermare l'efficacia di pola-BR nella pratica clinica quotidiana, in letteratura sono presenti differenti studi retrospettivi di pazienti trattati nella *real world*⁷¹⁻⁷⁵.

Uno studio retrospettivo multicentrico tedesco ha analizzato retrospettivamente 105 pazienti affetti da DLBCL R/R, trattati in 26 centri nell'ambito del programma nazionale di uso compassionevole. Cinquantaquattro pazienti hanno ricevuto pola come trattamento di salvataggio, mentre 51 pazienti sono stati trattati con pola con l'intento di proseguire verso la terapia con cellule CAR-T (n=41) o consolidare mediante trapianto allogenico di cellule emopoietiche (n=10). I pazienti nelle 2 coorti analizzate avevano ricevuto una mediana di 3 linee di trattamento precedenti. Nella coorte di salvataggio, il miglior tasso di risposta complessiva è stato del 48,1%. La sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi e IOS hanno mostrato rispettivamente valori del 27,7% e del 49,6%. Nella coorte di pazienti che hanno utilizzato questo trattamento come terapia ponte a terapia cellulare, il 51,2% dei pazienti è riuscito a proseguire con successo verso la terapia con cellule CAR T prevista. Polatuzumab vedotin-rituximab, somministrato senza un regime chemioterapico di supporto, ha mostrato tassi di risposta globale incoraggianti fino al 40%, evidenziando la sua idoneità come alternativa per i pazienti non eleggibili alla chemioterapia e come opzione di bridging prima della leucoaferesi per quelli destinati alla terapia con cellule CAR T. Inoltre, 7 pazienti su 12, con un precedente fallimento nella terapia con cellule CAR T, hanno risposto a un regime contenente pola.⁷⁶

Uno studio israeliano ha valutato retrospettivamente i dati di efficacia e sicurezza in 47 pazienti affetti da DLBCL R/R. L'ORR dell'intera coorte è stato del 61%, con una percentuale di CR del 40%. Valutando i pazienti trattati con Pola-R rispetto ai pazienti con pola-B + R, i tassi di ORR sono stati rispettivamente del 60% e 62,5% mentre i tassi di CR sono stati rispettivamente del 47% e del 37,5. La PFS e la OS mediana per l'intera coorte sono state di 5,6 mesi e 8,3 mesi, rispettivamente, con un follow-up mediano di 6,8. Cinque dei 29 pazienti che hanno ottenuto una risposta sono

stati successivamente sottoposti a trapianto allogenico (4 pazienti in CR e 1 paziente in PR), mentre altri 2 pazienti hanno ricevuto terapia con cellule CAR-T dopo aver raggiunto una risposta parziale (PR).⁷⁴

Uno studio retrospettivo greco ha pubblicato i dati di efficacia e sicurezza analizzando 49 pazienti affetti da DLBCL R/R trattati con Pola-BR. Ventuno pazienti hanno mostrato una risposta a Pola-BR, incluse 10 CR, con una percentuale di ORR pari al 35%. Il numero mediano di linee di trattamento precedenti per i 21 pazienti che hanno risposto era 2. La PFS mediana è stata di 4,0 mesi e l'OS mediana di 8,5 mesi, mentre la durata della risposta (DoR) mediana è stata di 8,7 mesi.⁷³

Uno studio retrospettivo ha analizzato 21 pazienti con DLBCL recidivante/refrattario per valutare l'efficacia e la sicurezza del regime Pola-BR nella vita reale in 7 centri ematologici della Repubblica Ceca. In questo studio l'OS è stato di 8,7 mesi, mentre la PFS è stata di 3,8 mesi. La percentuale di ORR è risultata del 33%. Circa il 19% dei pazienti è stato sottoposto a terapia con Pola-BR come terapia ponte a CAR-T.⁷²

Nel 2022 sono stati pubblicati i dati circa l'efficacia di Pola-BR in 133 pazienti trattati in 28 centri ematologici del Regno Unito all'interno del programma di uso compassionevole in attesa dell'approvazione da parte dell'ente regolatorio tra giugno 2019 e agosto 2020. In questo studio circa il 30% dei pazienti ha utilizzato lo schema di trattamento Pola-BR come bridge a CAR-T, mentre il 9,8% è stata utilizzata come terapia di reinduzione e successivo consolidamento con procedura trapiantologica mentre il 58,6% dei pazienti è stata trattata con solo Pola-BR come terapia di salvataggio in assenza di successiva terapia di consolidamento. Le percentuali di ORR complessive sono state del 57,0% con una percentuale di CR pari al 31,6%. La durata media del follow-up è stata di 7,7 mesi, la PFS mediana è stata di 4,8 mesi e la OS mediana è stata di 8,2 mesi⁷¹.

Nei pazienti trattati con Pola-BR come terapia di salvataggio senza successivo consolidamento le percentuali ORR è stata del 65,8% con percentuali di CR pari al 39,7%. La durata mediana del follow-up è stata di 8,2 mesi, la PFS mediana di 5,4 mesi e la OS mediana era di 10,2 mesi. Per i pazienti che hanno raggiunto la CR, la PFS mediana era di 14,0 mesi e la OS mediana non è stata raggiunta.⁷¹

3. Polatuzumab vedotin associato a rituximab (\pm bendamustina): uno studio multicentrico osservazionale italiano.

3.1 Obiettivi dello studio

I pazienti affetti da DLBCL R/R in Italia tra giugno 2019 e febbraio 2020 hanno potuto beneficiare della terapia con Pola-(B)R, dopo l'approvazione dello schema terapeutico da parte del FDA, mediante un accesso anticipato a tramite un Named Patient Program (NPP). Scopo di questo progetto di ricerca è stato quello di valutare retrospettivamente i dati circa l'utilizzo dello schema Pola-BR al di fuori di studi clinici controllati nei diversi centri di ematologia italiani al fine di offrire ulteriori dati sulle indicazioni cliniche al trattamento, l'efficacia e la tossicità di questo regime nei pazienti affetti da DLBCL R/R e soprattutto riguardo ai potenziali usi aggiuntivi di questo trattamento, come l'utilizzo come terapia ponte in pazienti candidati a terapia CAR-T o come terapia di salvataggio dopo CAR-T o HD-ASCT.

La decisione di includere o meno la bendamustina al di fuori degli studi clinici è stata lasciata a discrezione del medico; pertanto, abbiamo voluto valutare contestualmente i dati circa l'efficacia, la tossicità e l'appropriatezza dell'utilizzo del regime in normale pratica clinica in termini di spesa totale e diversificata al fine di fornire ulteriori informazioni utili sulla possibilità di utilizzo di uno schema di terapia privo di agenti chemioterapici.

3.2. Materiali e Metodi

Sono stati ritenuti idonei alla valutazione i pazienti affetti da DLBCL R/R che avessero ricevuto almeno una dose di Pola-R (\pm B) nell'ambito del programma NPP tra giugno 2019 e febbraio 2020.

Lo studio è stato approvato dal nostro comitato etico istituzionale (Comitato Etico AVEC di Bologna, ID di approvazione 185/2021/Oss/AOUBO). Tutti i partecipanti hanno fornito il consenso informato scritto (ove applicabile), in conformità con la Dichiarazione di Helsinki, per la raccolta retrospettiva dei dati. In considerazione del disegno retrospettivo dello studio, abbiamo ricevuto l'autorizzazione ad analizzare i dati anche per i pazienti deceduti o persi al follow-up al momento della raccolta.

L'endpoint primario dello studio è stato quello di valutare l'ORR, definito come la somma dei tassi di risposta parziale (RP) e RC al termine del trattamento. Gli endpoint secondari includevano il miglior ORR (ovvero la migliore risposta ottenuta in qualsiasi momento dopo l'inizio del trattamento con Pola-R ± B), l'OS, la PFS e la sopravvivenza libera da malattia (DFS). Abbiamo inoltre valutato tipo, incidenza e gravità di eventuali eventi avversi (AE) verificatisi dall'inizio del trattamento fino a 30 giorni dopo l'ultima infusione, e la loro possibile correlazione con lo schema di terapia. Gli endpoint esplorativi includevano le differenze nei risultati e nella sicurezza tra i due gruppi di trattamento, Pola-R e Pola-BR e le implicazioni di farmacoeconomia relate all'utilizzo dei due schemi di terapia. L'OS è stata calcolata dalla data di prima infusione fino al decesso per qualsiasi causa o all'ultimo follow-up disponibile. La DFS è stata stimata dalla data della prima CR documentata fino all'ultimo follow-up o alla data di recidiva della malattia o decesso a causa del linfoma o tossicità acuta del trattamento. La PFS è stata definita come il tempo trascorso dalla prima infusione fino alla prima osservazione di progressione della malattia o morte per qualsiasi causa. La risposta è stata valutata tramite tomografia a emissione di positroni (PET), secondo i criteri di Lugano 2014, considerando un punteggio Deauville da 1 a 3 come PET-CR. La sicurezza e la tollerabilità sono state valutate attraverso l'analisi di eventi avversi (AE), utilizzando i criteri di terminologia comune del National Cancer Institute (CTCAE) versione 5.0. Per minimizzare il bias di

selezione, è stato fornito un dizionario dati a tutti i centri partecipanti.

I dati demografici e le caratteristiche dei pazienti sono stati riassunti tramite statistiche descrittive. Il confronto tra i gruppi è stato effettuato utilizzando l'analisi della tabella di contingenza con il test del chi quadrato o il test esatto di Fisher, a seconda dei casi, mentre i dati continui sono stati analizzati tramite il test t di Student, dopo aver verificato la normalità dei dati (in base alla statistica di Shapiro-Wilk) o il test della somma dei ranghi di Wilcoxon in caso contrario. Il confronto della sopravvivenza tra i sottogruppi è stato eseguito utilizzando le stime della curva di sopravvivenza del prodotto-limite di Kaplan-Meier e il test dei ranghi logaritmici. Tutti i test sono stati considerati statisticamente significativi con valori di P inferiori a 0,05 (due code). Le analisi statistiche sono state effettuate con Stata 17 (StataCorp LP, TX).

Per quanto riguarda la valutazione dell'appropriatezza dell'utilizzo di bendamustina nella terapia di associazione nella normale pratica clinica in termini di spesa totale e diversificata sono stati calcolati i costi effettivamente sostenuti per i farmaci antilinfoma, sia per i farmaci utilizzati per le tossicità terapia-relate, sia di costo di occupazione e gestione delle postazioni ospedaliere.

3.3 Risultati

3.3.1 Caratteristiche dei pazienti

Sono stati arruolati cinquantacinque pazienti con prima diagnosi di DLBCL tra il 2009 e il 2019. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a R-CHOP (rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone) o a un regime simile a CHOP come prima linea. Trentadue pazienti risultavano refrattari al trattamento di prima linea e 45 pazienti (81,8%) risultavano essere refrattari alla precedente linea di terapia prima di Pola-R ± B. Il numero mediano di trattamenti ricevuti prima di Pola-R ± B è stato pari a 3 (con un intervallo di 1-6). Alla valutazione delle caratteristiche dei pazienti al basale, ovvero appena prima della terapia con Pola-R ± B, la maggior parte presentava uno stadio di malattia III/IV (80,0%) con un performance status (PS) valutato mediante classificazione ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) pari a 0-1 (78,2%). Trentasei pazienti hanno ricevuto PolaBR, mentre 19 sono stati sottoposti a PolaR. I due gruppi non differivano per le caratteristiche al basale, fatta eccezione per il coinvolgimento del midollo osseo (Tabella 1).

	Totali (n = 55)	PolaBR(n = 36)	PolaR(n = 19)	p
Età alla diagnosi, anni, mediana (range)	63.6 (29.2-84.2)	61.5 (29.2-84.2)	67.6 (30.4-81.8)	ns
Istologia alla diagnosi, n (%)				
GCB	22 (40.0)	15 (41.7)	7 (36.7)	
ABC	6 (10.9)	5 (13.9)	1 (5.3)	ns
Non-GCB	17 (30.9)	11 (30.6)	4 (21.5)	
DLBCL-nos	10 (18.2)	8 (22.2)	2 (10.5)	
Sottotipi DLBCL, n (%)				
Double-hit	3 (5.5)	2 (5.6)	1 (5.3)	ns
Triple hit	1 (1.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	
Stadiazione Ann Arbor, n (%)				
II	11 (20.0)	6 (16.7)	5 (26.3)	ns
III	14 (25.5)	11 (30.6)	6 (31.6)	
IV	30 (54.5)	19 (52.8)	8 (42.1)	
Coinvolgimento midollare, n (%)	10 (18.2)	9 (25.0)	1 (5.2)	0.021
Sintomi B, n (%)	11 (20.0)	7 (19.4)	4 (21.1)	ns
Risposta al trattamento di prima linea, n (%)				
Ricaduti	23 (41.8)	16 (44.4)	7 (36.8)	ns
Refrattari	32 (58.2)	20 (55.6)	12 (63.2)	
Risposta all'ultima linea di terapia, n (%)				
Ricaduti	10 (18.2)	6 (16.7)	4 (21.1)	ns
Refrattari	45 (81.8)	30 (83.3)	15 (78.9)	
Terapie precedenti, mediana (range)	3 (1-6)	3 (1-6)	3 (2-5)	ns
Età al trattamento con Pola, anni, mediana (range)	67.0 (29.9-85.1)	63.8 (29.9-85.1)	72.3 (32.1-83.4)	ns

Tabella 1 Caratteristiche dei pazienti e confronto tra i 2 gruppi di trattamento

3.3.2 Efficacia e sopravvivenza

Dopo una mediana di 4 cicli di trattamento (intervallo: 1–6), l'ORR finale è stato del 32,7%, con un tasso di CR del 18,2% e con un tasso di migliore ORR ottenuta in corso di trattamento pari al 49,1% (Tabella 2). In particolare, le percentuali di risposta completa per Pola-BR è stato del 27,8% (raggiunto dopo una mediana di 4 cicli), mentre per Pola-R è stato del 26,3% (dopo una mediana di 6 cicli).

Ventuno pazienti trattati con Pola-BR hanno interrotto precocemente il trattamento. Diciotto pazienti hanno discontinuato il trattamento a causa di una progressione di malattia (PD), 2 pazienti sono stati indirizzati al trapianto e 1 paziente ha rifiutato di continuare a causa di scarsa tolleranza al farmaco. Nel gruppo Pola-R, si sono registrate 9 interruzioni precoci di cui 7 per PD e 2 a causa di AE.

	pazienti (n = 55)	PolaBR (n = 36)	PolaR (n = 19)	p
ORR, n (%)	18 (32.7)	11 (30.6)	7 (36.9)	ns
RC n (%)	10 (18.2)	7 (19.4)	3 (15.8)	
RP, n (%)	8 (14.5)	4 (11.2)	4 (21.1)	
Tasso di risposta migliore n(%)	27 (49.1)	17 (47.2)	10 (52.6)	ns
RC, n (%)	15 (27.3)	10 (27.8)	5 (26.3)	
RP, n (%)	12 (21.8)	7 (19.4)	5 (26.3)	

Tabella 2: percentuali di risposta e confronto tra i 2 gruppi di trattamento

Nell'analisi complessiva dei 55 pazienti valutati, la PFS mediana è stata raggiunta a 4,9 mesi. (Figura 2)

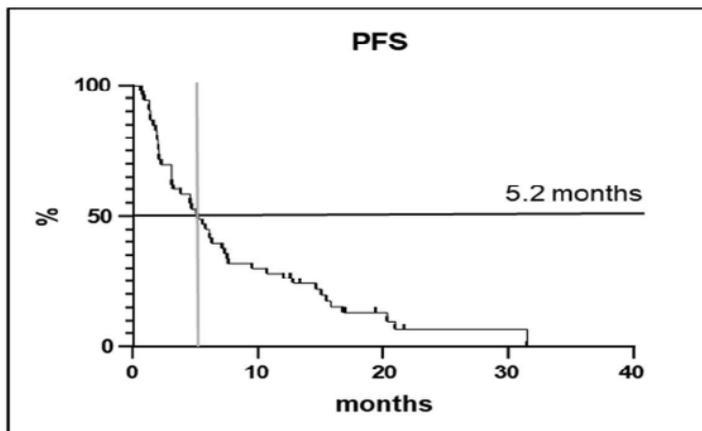


Figura 3: Sopravvivenza libera da progressione di malattia per l'intera popolazione di studio

Per quanto riguarda il confronto tra i due gruppi di trattamento, la PFS mediana per PolaBR è stata raggiunta a 5,5 mesi con una stima del 29,4% di pazienti liberi da ricadute a 12 mesi, mentre per PolaR è stata raggiunta a 5,1 mesi con una stima del 21,1% di pazienti liberi da ricadute a 1 anno (hazard ratio [HR] 0,8826, $P = 0,7452$) (Figura 3).

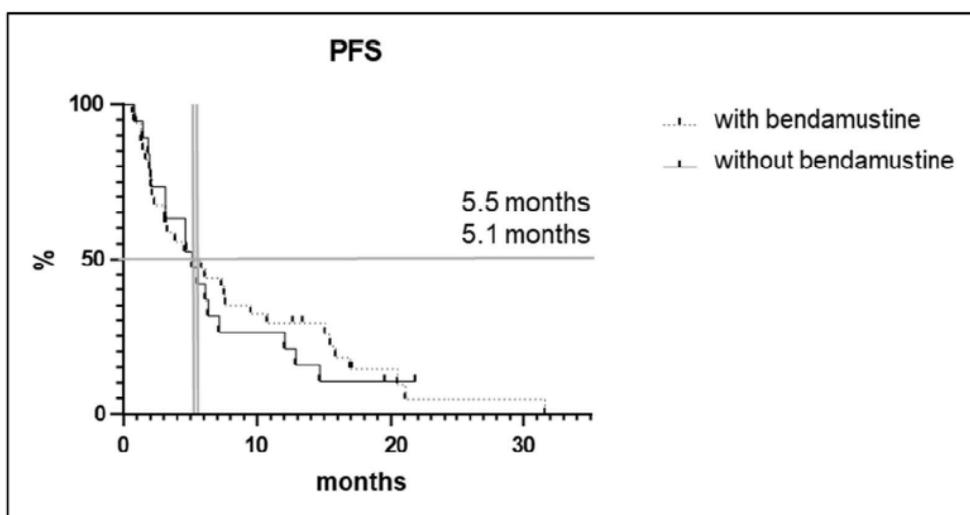


Figura 4 Sopravvivenza libera da progressione di malattia nei due gruppi di trattamento

Nei 55 pazienti valutati la DFS mediana è stata raggiunta a 12,0 mesi. Nelle analisi dei gruppi, nei pazienti trattati con PolaBR la DFS mediana è stata

raggiunta a 12,7 mesi, mentre a 9,6 mesi per PolaR, (HR = 0,9142, $P = 0,7940$). (Figura 4)

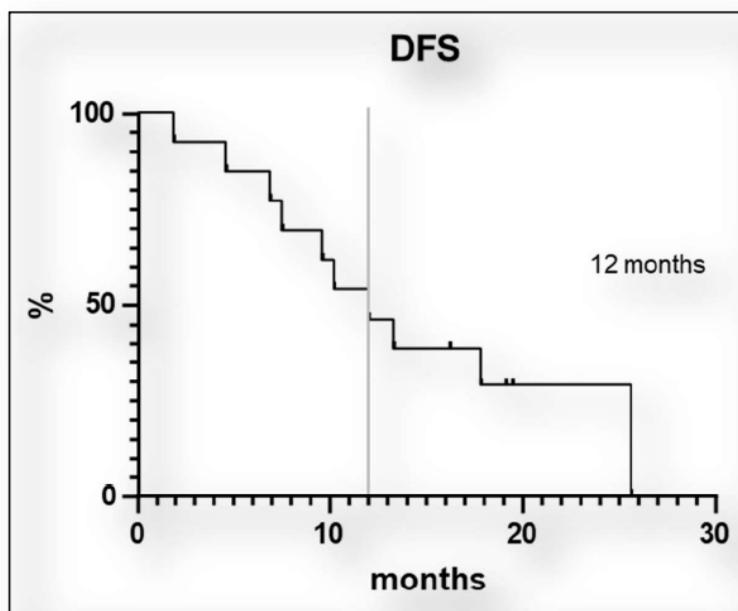


Figura 5 sopravvivenza libera da malattia nell'intera popolazione di studio

La OS mediana per quanto riguarda l'intera popolazione oggetti di studio è stata raggiunta a 9,0 mesi con il 48,7% dei pazienti vivi a 1 anno. Trentatré pazienti hanno ricevuto ulteriori trattamenti dopo Pola-RB o Pola-R. In tre pazienti il polatuzumab è stato utilizzato come terapia ponte a procedura trapiantologica di cui 2 pazienti sono stati sottoposti ad ASCT e 1 paziente è stato sottoposto a trapianto allogenico. Un solo paziente tra i 55 pazienti oggetto di studio ha utilizzato il polatuzumab come schema di terapia ponte a CAR-T.

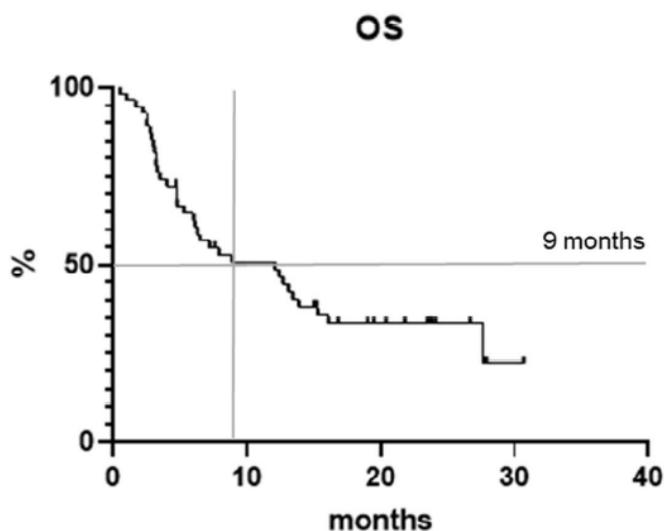


Figura 6 Sopravvivenza globale della popolazione oggetto di studio

3.3.3 Sicurezza

Nel complesso, sono stati registrati 88 AE durante il trattamento in 31 pazienti, di cui 22 di grado ≥ 3 . Sono stati registrati 20 casi di tossicità ematologica, di cui 16 di grado ≥ 3 . Nello specifico, si sono verificati 1 caso di leucopenia, 11 di neutropenia, 3 di trombocitopenia e 1 di anemia. Gli altri 4 eventi includevano 2 trombocitopenie e 2 anemie di grado 2. Solo una neutropenia febbrile di grado tre è stata registrata nel gruppo Pola-BR, e questa è stata ritenuta relata al trattamento. Sono stati segnalati cinque AE severi, tra cui 1 polmonite (non relata al trattamento), 1 sindrome di Stevens-Johnson (giudicata relata al trattamento), 2 ricoveri ospedalieri per tossicità ematologica legata al trattamento e 1 decesso causato da emorragia gastrointestinale (non relato al trattamento). Per quanto riguarda la tossicità specifica relata a trattamento con Polatuzumab Vedotin sono stati osservati 8 casi di neuropatia, tutti di grado 1-2. Per quanto riguarda gli eventi infettivi sono stati registrati tutti nel gruppo Pola-BR.

Andando a valutare i due gruppi di pazienti, tra i pazienti trattati con Pola-

BR sono stati registrati 18 AE ematologici (di cui 13 di grado ≥ 3) e 20 AE extraematologici (di cui 5 di grado ≥ 3). Nel gruppo Pola-R, 11 pazienti hanno riportato almeno 1 AE, comprendente 2 AE ematologici nello stesso paziente (grado 4, leucopenia e neutropenia, entrambe risolte dopo supporto con fattore stimolante le colonie di granulociti) e 25 AE extraematologici (di cui 2 di grado ≥ 3). I due gruppi hanno mostrato una differenza statisticamente significativa nell'occorrenza di AE: gli eventi ematologici e quelli di grado ≥ 3 sono stati osservati più frequentemente nel gruppo Pola-BR, mentre la neuropatia si è verificata più comunemente nel gruppo Pola-R (Tabella 3).

Numero di episodi	Totale	PolaBR	PolaR	p*		
Ogni grado	66	39	27	ns		
≥ 3	22	18	4	0.034		
Eventi avversi gravi	5	3	2	ns		
Eventi avversi	Totale	Ogni grado	Grado 3-4	Ogni grado	Grado 3-4	
Tossicità ematologica	21	19	13	2	2	<0.01
Anemia	3	3	1	0	0	
Neutropenia	11	10	9	1	1	
Piastrinopenia	5	5	3	0	0	
Leucopenia	1	0	0	1	1	
Neutropenia febbrile	1	1	1	0	0	
Tossicità extra-ematologica	45	20	5	25		ns
Disordini gastro-intestinali	15	10	3	5		
Diarrea	9	6	3	3	0	
Nausea	4	3	0	1	0	
Stipsi	2	1	0	1	0	
Tossicità generica	13	5	0	8	0	
Fatigue	3	1	0	2	0	
Febbre	10	4	0	6	0	
Neuropatia	8	3	0	5	0	<0.01
Infezioni	4	2	2	2	0	
Altro	5	0	0	5	2	

Tabella 3 AE nella popolazione dello studio e confronto tra i 2 gruppi di trattamento

3.3.4 Spesa totale e diversificata in base all'utilizzo o meno della bendamustina.

Sono stati quindi calcolati i costi effettivamente sostenuti per i farmaci antilinfoma, sia per i farmaci utilizzati per le tossicità terapia-relate, sia di costo di occupazione e gestione delle postazioni ospedaliere. Tredici centri suddivisi sul territorio nazionale hanno aderito a questa ulteriore analisi per

un totale di 31 pazienti analizzabili. Di questi 31 pazienti, 7 hanno ricevuto il regime Pola-R e 24 il regime Pola-BR.

A fronte di un'efficacia paragonabile tra i due gruppi di trattamento, le spese relate all'utilizzo dei farmaci nei due diversi regimi di trattamento, le spese di ospedalizzazione in regime di Day Hospital (DH) o Day Service (DSV) e le spese affrontate per la gestione delle tossicità al trattamento sono state superiori nei pazienti trattati con Pola-BR rispetto ai pazienti trattati con Pola-R. (Tabella 4)

	Pola-R	Pola-BR	p
Spese farmaci antilinfoma procapite, euro	21.885,8	28.298,5	<0,05
Spese DH/DSV procapite, euro	3.339,4	6.508,1	<0,05
Spese tossicità relate procapite, farmaci, euro	68,6 (N=12)	353,4 (N=34)	<0,05
Spese tossicità relate procapite, ospedalizzazioni	4150,7 (N=1)	7505,0 (N=2)	<0,05
ORR, %	28,6	25,0	ns

Tabella 4 Spesa totale e diversificata in base all'utilizzo o meno della bendamustina.

3.4 Discussione

Il nostro studio dimostra l'efficacia e la sicurezza del regime Pola-BR per il DLBCL R/R anche nella pratica clinica al di fuori di studi sperimentali controllati. I nostri dati hanno evidenziato in una coorte di pazienti affetti da DLBCL R/R pesantemente pretrattati e refrattari alle precedenti linee di terapia delle percentuali di ORR del 32,7%, con percentuali di miglior risposta ottenuta in corso di trattamento pari al 49,1% (tasso di CR pari al 27,3%). Confrontando i dati in letteratura con altri studi retrospettivi analoghi, sebbene possano evidenziarsi delle differenze significative tra le diverse popolazioni analizzate, possiamo ritenere i nostri dati di ORR e CR efficacia coerenti con gli altri studi pubblicati.⁷¹⁻⁷⁴ Le percentuali di risposta più elevati riportati da Segman et al. potrebbero derivare da una minore percentuale di pazienti refrattari, mentre nello studio inglese sono stati segnalati solo le migliori percentuali di risposta.^{71,74}

Confrontando le caratteristiche dei nostri pazienti con quelle dello studio di fase II registrativo⁷⁷, abbiamo notato che i pazienti nel nostro studio avevano una mediana di terapie precedenti superiore (3 terapie precedenti contro 2), con percentuali più elevate di punteggi ECOG PS pari o superiori a 2 (21,8% contro 15,0%) e una maggiore incidenza di refrattarietà all'ultima terapia (81,8% contro 75,0%). Valutando i dati aggiornati del follow-up dei pazienti arruolati nello studio registrativo queste differenze possono spiegare l'OS e la PFS migliori ottenuti nello studio clinico rispetto a quelli presentati in questo studio.⁷⁸ Benché questi risultati fossero quasi prevedibili, poiché i pazienti nella pratica clinica non sono selezionati con gli stessi criteri rigorosi, i nostri dati sottolineano l'importanza delle percentuali di risposta del nostro studio.

In letteratura sono pochi i dati di confronto nei pazienti trattati con

l'associazione con bendamustina e quelli che sono stati sottoposti ad un regime di trattamento privo di agenti chemioterapici.⁷² Confrontando i diversi studi analoghi solo lo studio israeliano ha riportato differenze nell'incidenza di AE tra i pazienti trattati con pola-BR e i pazienti trattati con con pola-R, simili ai nostri risultati, senza analizzare le differenze negli endpoint di efficacia. In particolare, non abbiamo notato differenze nelle percentuali di risposta e sopravvivenze tra i due gruppi, ma abbiamo osservato delle differenze significative per quanto riguarda l'incidenza di AE, in particolare per quanto riguarda le tossicità ematologiche e le AE di grado 3 o superiore che risultano essere prevalenti nel gruppo Pola-BR. Da questi dati si può evincere che il regime pola-R risulta essere vantaggioso in questo setting di pazienti in quanto a fronte di una minore tossicità ematologica garantisce un'efficacia paragonabile permettendo ai clinici di poter utilizzare la Bendamustina in linee di trattamento successive in caso di ricaduta. Una minore tossicità, inoltre, si riflette sia sulla spesa del Servizio Sanitario Nazionale sia sulla salute dei pazienti: meno interventi, meno farmaci concomitanti, meno uso di personale per la risoluzione degli eventi avversi farmaco-relati. Inoltre, la pari efficacia dei due regimi crea la possibilità di acquisire spazio e tempo per le postazioni infusionali rimuovendo un farmaco dall'associazione e, quindi, dando la possibilità di accogliere più pazienti nelle strutture ospedaliere. Tuttavia, tali risultati necessitano di validazione attraverso uno studio randomizzato controllato.

La maggiore incidenza di neuropatia nel gruppo Pola-R probabilmente è relata al numero più elevato di cicli ricevuti (mediana di 6 contro 4). Nonostante ciò, una percentuale molto bassa di pazienti ha interrotto il trattamento a causa di un AE (3,6%) in entrambi i gruppi, confermando così un profilo di sicurezza accettabile per il regime.

La DFS mediana di 12 mesi rappresenta un buon risultato in un contesto così complesso, sebbene si riferisca solo a dieci pazienti: in particolare, 4 soggetti

sono in CR continua all'ultimo follow-up disponibile.

In considerazione della minor tossicità e dei dati di efficacia qui presentati in un contesto di DLBCL R/R la terapia con Pola-R potrebbe rivelarsi un'opzione terapeutica efficace come ponte alla terapia con CAR-T o a consolidamento trapiantologico.^{76,79,80} Tale terapia potrebbe essere utilizzata inoltre come trattamento di salvataggio dopo il fallimento delle cellule CAR-T. In questo studio solo tre pazienti hanno ricevuto successivamente consolidamento trapiantologico mentre non abbiamo potuto valutare questo aspetto poiché l'NPP era attivo nell'anno in cui la terapia con CAR-T è stata approvata in Italia, con la maggior parte dei centri ematologici non ancora accreditati all'utilizzo della terapia cellulare.

La principale limitazione del nostro studio, oltre alla sua natura retrospettiva, è la mancanza di una valutazione centralizzata della risposta, sebbene tutti i centri coinvolti abbiano utilizzato la PET/CT. Il numero di pazienti valutati risulta essere piccolo per uno studio retrospettivo, ma confrontabile con quella dello studio registrativo di fase II.

Il DLBCL è il sottotipo più comune di linfoma non-Hodgkin, circa il 31%. Tra i pazienti sottoposti a trattamenti di seconda o terza linea per DLBCL R/R, una percentuale significativa non è idonea al trapianto o a terapia CAR-T a causa di fattori come l'età avanzata o le comorbilità del paziente. Questi dati evidenziano come Pola-BR o Pola-R possano essere opzioni di trattamento sicure ed efficaci in questa tipologia di pazienti.

Per i pazienti con DLBCL R/R non eleggibili per il trapianto o per la terapia con CAR-T mancano confronti diretti tra le attuali opzioni terapeutiche di seconda e terza linea. Sono stati condotti confronti indiretti per tafasitamab più lenalidomide utilizzando i dati dello studio L-MIND e studi comparativi che hanno valutato terapie di combinazione basate su rituximab, incluso PolaBR, che hanno dimostrato una durata di risposta più lunga e una OS

mediana superiore, senza però riscontrare differenze significative nei tassi di risposta o nella PFS.⁸¹ Riconoscendo che i tassi di risposta e la PFS non sono dissimili rispetto ad altre opzioni terapeutiche, è cruciale che PolaBR trovi un posto nell'algoritmo di trattamento per il DLBCL. La sfida consiste nel comprendere la sequenza ottimale delle opzioni disponibili, e se una stessa sequenza di farmaci possa essere adatta per tutti i pazienti con DLBCL o se ogni paziente debba ricevere una sequenza personalizzata.

3.5 Conclusioni e prospettive future

Il trattamento a base di polatuzumab è ben tollerato ed efficace. I dati provenienti da questo studio in un contesto di vita reale al di fuori degli studi clinici controllati hanno dimostrato come tale terapia sia efficace e ben tollerata anche in pazienti refrattari, pesantemente pretrattati e con caratteristiche ad alto rischio, come un punteggio IPI e un performance status elevato.

L'utilizzo del polatuzumab può essere considerato un valido approccio terapeutico non solo per i pazienti affetti da DLBCL R/R non candidabili a trapianto o a terapia con CAR-T, ma i tassi di risposta elevati, ottenuti anche senza l'associazione con bendamustina, suggeriscono come tale trattamento possa fungere da ponte verso il trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT) o la terapia con cellule CAR-T.

Uno degli obiettivi principali della ricerca presente e futura è quella di stabilire la sequenza ottimale degli approcci terapeutici per i pazienti DLBCL R/R non idonei al trapianto o a cellule CAR-T al fine di migliorare l'*outcome* in questo particolare *setting* di pazienti.

Bibliografia

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022/07/01 2022;36(7):1720-1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2
2. Sarkozy C, Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2018;31(3):209-216.
3. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(22):5027-5033.
4. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(1):22-32.
5. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *Journal of Clinical Oncology*. 2010/09/20 2010;28(27):4184-4190. doi:10.1200/JCO.2010.28.1618
6. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-1808. doi:10.1182/blood-2017-03-769620
7. Philip T, Armitage JO, Spitzer G, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(24):1493-1498.
8. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow

transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(23):1540-1545.

9. He MY, Kridel R. Treatment resistance in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2021;35(8):2151-2165.

10. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. Mar 4 2021;384(9):842-858. doi:10.1056/NEJMra2027612

11. Uckun FM, Jaszcz W, Ambrus JL, et al. Detailed studies on expression and function of CD19 surface determinant by using B43 monoclonal antibody and the clinical potential of anti-CD19 immunotoxins. 1988;

12. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(26):2531-2544.

13. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):45-56.

14. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet*. 2020;396(10254):839-852.

15. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(7):640-654.

16. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(7):629-639.

17. Kamdar M, Solomon SR, Arnason JE, et al. Lisocabtagene maraleucel (liso-cel), a CD19-directed chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, versus standard of care (SOC) with salvage chemotherapy (CT) followed by autologous

stem cell transplantation (ASCT) as second-line (2L) treatment in patients (Pts) with relapsed or refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL): results from the randomized phase 3 transform study. *Blood*. 2021;138:91.

18. Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *The Lancet Haematology*. 2019;6(5):e254-e265. doi:10.1016/S2352-3026(19)30026-2

19. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2020/01/10 2019;38(2):155-165. doi:10.1200/JCO.19.00172

20. Wang SS. Epidemiology and Etiology of Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). Elsevier; 2023:

21. Hilton LK, Scott DW, Morin RD. Biological heterogeneity in diffuse large B-cell lymphoma. *Seminars in Hematology*. 2023/11/01/ 2023;60(5):267-276. doi:https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2023.11.006

22. de Leval L, Alizadeh AA, Bergsagel PL, et al. Genomic profiling for clinical decision making in lymphoid neoplasms. *Blood*. 2022/11/24/ 2022;140(21):2193-2227. doi:https://doi.org/10.1182/blood.2022015854

23. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the clinical advisory committee. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022;140(11):1229-1253.

24. Radke J, Ishaque N, Koll R, et al. The genomic and transcriptional landscape of primary central nervous system lymphoma. *Nature Communications*. 2022;13(1):2558.

25. Shimada K, Kiyoi H. Current progress and future perspectives of research on intravascular large B-cell lymphoma. *Cancer Science*. 2021;112(10):3953-3961.

26. Wright GW, Phelan JD, Coulibaly ZA, et al. A probabilistic classification tool

for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. *Cancer cell*. 2020;37(4):551-568. e14.

27. Lacy SE, Barrans SL, Beer PA, et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020;135(20):1759-1771.

28. Scott DW, King RL, Staiger AM, et al. High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018;131(18):2060-2064.

29. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018;50(1):74-87. doi:10.1016/j.pathol.2017.09.006

30. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013;08/01/ 2013;87(2):146-171. doi:https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.12.009

31. Prognostic IN-HsL. Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factor Project. *N Eng J Med*. 1993;329:987-994.

32. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857-1861.

33. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(6):837-842.

34. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood*,

The Journal of the American Society of Hematology. 2020;135(23):2041-2048.

35. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS international prognostic index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(26):3150-3156.

36. Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(4):235-242.

37. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart J-M, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The lancet oncology*. 2009;10(2):135-146.

38. Verstovsek S, Subbiah V, Masarova L, et al. Treatment of the myeloid/lymphoid neoplasm with FGFR1 rearrangement with FGFR1 inhibitor. *Annals of Oncology*. 2018;29(8):1880-1882.

39. Rigacci L, Annibali O, Kovalchuk S, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin combination regimen (R-COMP) for the treatment of lymphoma patients with advanced age or cardiac comorbidity. *Hematological oncology*. 2020;38(4):478-486.

40. Persky DO, Li H, Stephens DM, et al. Positron Emission Tomography–Directed Therapy for Patients With Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *Journal of Clinical Oncology*. 2020/09/10 2020;38(26):3003-3011. doi:10.1200/JCO.20.00999

41. Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2019;394(10216):2271-2281.

42. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(14):2258-2263.

43. Leonard JP, Kolibaba KS, Reeves JA, et al. Randomized phase II study of R-CHOP with or without bortezomib in previously untreated patients with non-germinal center B-cell–like diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(31):3538-3546.
44. Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15):1285-1295.
45. Nowakowski GS, Hong F, Scott DW, et al. Addition of lenalidomide to R-CHOP improves outcomes in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma in a randomized phase II US intergroup study ECOG-ACRIN E1412. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(12):1329-1338.
46. Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, et al. ROBUST: a phase III study of lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(12):1317-1328.
47. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(4):351-363.
48. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(10):1066-1073.
49. Palanca-Wessels MCA, Czuczman M, Salles G, et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody–drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(6):704-715. doi:10.1016/S1470-2045(15)70128-2
50. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized Comparison of

Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *Journal of Clinical Oncology*. 2014/11/01 2014;32(31):3490-3496. doi:10.1200/JCO.2013.53.9593

51. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*. 2011;22(7):1622-1627.

52. Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia*. 2013;27(9):1902-1909.

53. Jurczak W, Zinzani PL, Gaidano G, et al. Phase IIa study of the CD19 antibody MOR208 in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*. 2018;29(5):1266-1272.

54. Salles G, Duell J, Barca EG, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21(7):978-988.

55. Duell J, Maddocks KJ, González Barca E, et al. Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*, 2021, vol 106, num 9, p 2417-2426. 2021;

56. Nedved A, Maddocks K, Nowakowski GS. Clinical Treatment Guidelines for Tafasitamab plus Lenalidomide in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The Oncologist*. 2023;28(3):199-207. doi:10.1093/oncolo/oyac256

57. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(6):790-800.

58. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, et al. Selinexor in patients with

relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Haematology*. 2020;7(7):e511-e522. doi:10.1016/S2352-3026(20)30120-4

59. Luo B, Huang L, Gu Y, et al. Expression of exportin-1 in diffuse large B-cell lymphoma: immunohistochemistry and TCGA analyses. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2018;11(12):5547.

60. Culjkovic-Kraljacic B, Fernando TM, Marullo R, et al. Combinatorial targeting of nuclear export and translation of RNA inhibits aggressive B-cell lymphomas. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2016;127(7):858-868.

61. Kuruvilla J, Savona M, Baz R, et al. Selective inhibition of nuclear export with selinexor in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;129(24):3175-3183.

62. van de Donk NWCJ, Zweegman S. T-cell-engaging bispecific antibodies in cancer. *The Lancet*. 2023/07/08/ 2023;402(10396):142-158. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00521-4

63. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia*. 2024/09/25 2024;doi:10.1038/s41375-024-02410-8

64. Dickinson Michael J, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022/12/14 2022;387(24):2220-2231. doi:10.1056/NEJMoa2206913

65. Sievers EL, Senter PD. Antibody-drug conjugates in cancer therapy. *Annual review of medicine*. 2013;64(1):15-29.

66. Dornan D, Bennett F, Chen Y, et al. Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody–drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2009/09/24/ 2009;114(13):2721-2729. doi:https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-205500

67. Malecek M-K, Watkins MP, Bartlett NL. Polatuzumab vedotin for the treatment of adults with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2021/07/03 2021;21(7):831-839. doi:10.1080/14712598.2020.1777979
68. POLIVY® (polatuzumab vedotin-piiq) Mechanism of Action. (s.d.). polivy. <https://www.polivy-hcp.com/relapsed-refractory/br/about/moa.html>.
69. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et al. Multicenter Phase II Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013/06/10 2013;31(17):2103-2109. doi:10.1200/JCO.2012.46.5203
70. Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, Rosen PJ, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Annals of Hematology*. 2014/03/01 2014;93(3):403-409. doi:10.1007/s00277-013-1879-x
71. Northend M, Wilson W, Osborne W, et al. Results of a United Kingdom real-world study of polatuzumab vedotin, bendamustine, and rituximab for relapsed/refractory DLBCL. *Blood Advances*. 2022;6(9):2920-2926. doi:10.1182/bloodadvances.2021005953
72. Vodicka P, Benesova K, Janikova A, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in the real world. *European Journal of Haematology*. 2022/08/01 2022;109(2):162-165. doi:https://doi.org/10.1111/ejh.13784
73. Dimou M, Papageorgiou SG, Stavroyianni N, et al. Real-life experience with the combination of polatuzumab vedotin, rituximab, and bendamustine in aggressive B-cell lymphomas. *Hematological Oncology*. 2021/08/01 2021;39(3):336-348. doi:https://doi.org/10.1002/hon.2842
74. Segman Y, Ribakovsky E, Avigdor A, et al. Outcome of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients treated with polatuzumab vedotin-based therapy: real-life experience. *Leukemia & Lymphoma*. 2021/01/02 2021;62(1):118-

124. doi:10.1080/10428194.2020.1824069

75. Liebers N, Duell J, Fitzgerald D, et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas. *Blood advances*. 2021;5(13):2707-2716.

76. Liebers N, Duell J, Fitzgerald D, et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas. *Blood Advances*. 2021;5(13):2707-2716. doi:10.1182/bloodadvances.2020004155

77. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(2):155-165.

78. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood advances*. 2022;6(2):533-543.

79. Gouni S, Rosenthal AC, Crombie JL, et al. A multicenter retrospective study of polatuzumab vedotin in patients with large B-cell lymphoma after CAR T-cell therapy. *Blood Advances*. 2022;6(9):2757-2762.

80. Takakuwa T, Okayama Y, Nakamae H, et al. Polatuzumab vedotin combined with rituximab-bendamustine immediately before stem cell mobilization in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Annals of Hematology*. 2022;101(7):1609-1610.

81. Cordoba R, Prawitz T, Westley T, et al. Tafasitamab plus lenalidomide versus 3 rituximab-based treatments for non-transplant eligible relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a matching-adjusted indirect comparison. *Advances in Therapy*. 2022;39(6):2668-2687.