

DOI: 10.33741/0435-1991.42.23

ЗАСТОСУВАННЯ СУЧАСНИХ АНТИНЕОПЛАСТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ДИФУЗНОЇ В-ВЕЛИКОКЛІТИННОЇ ЛІМФОМИ

Сівкович С. О.¹, Сергута С. Ю.¹, Тимошенко У. В.¹,
Мироненко Г. А.¹, Калюта А. О.²

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ, Україна,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», Київ, Україна

Резюме

Дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВБКЛ) є найбільш поширеним підтипом неходжкінської лімфоми. Додавання ритуксимабу забезпечило суттєве покращення результатів лікування пацієнтів, але до 40% хворих матимуть захворювання, яке рефрактерне до цього лікування або рецидив після початкової відповіді. Близько 50% пацієнтам з рецидивом або рефрактерністю (Р/Р) ДВБКЛ не підходить стандартне лікування і прогнози для них несприятливі. На сьогоднішній день розробляються нові підходи до лікування пацієнтів з ДВБКЛ та Р/Р ДВБКЛ для отримання стійкої ремісії. Надано огляд клінічного застосування кон'югат антитіло-лікарського засобу полатумумаб ведотин у комбінації з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином і преднізоном (pola-R-CHP) терапії першої лінії та полатумумаб ведотин у комбінації бендамустин плюс ритуксимаб (pola+BR) терапії другої лінії. Серед пацієнтів з ДВБКЛ лікування першої лінії комбінацією pola-R-CHP показало покращення виживання без прогресування порівняно зі схемою R-CHOP через 2 роки. Загальні варіанти другої лінії лікування хворих, несприятливих до терапії першої лінії, включають ритуксимаб+гемицитабін та оксалиплатин, а також бендамустин+ритуксимаб. Вони були оцінені у пацієнтів з невідповідною для трансплантації Р/Р ДВБКЛ. Однак певного стандарту лікування немає. У даний час схвалено декілька методів лікування як препаратами другої лінії, так і за її межами, включаючи полатумумаб ведотин у поєднанні з бендамустином і ритуксимабом. У рандомізованій когорті, після медіани спостереження 22,3 місяця, pola + BR значно покращили виживання пацієнтів з Р/Р ДВБКЛ порівняно тільки з бендамустином і ритуксимабом. Аналіз біомаркерів показав, що така комбінація була корисною всім пацієнтам, незалежно від варіанту лімфоми. Медіана виживання без прогресування захворювання та загальне виживання складала 6,6 та 12,5 місяців відповідно. Жодних нових сигналів безпеки при використанні pola+BR виявлено не було. pola+BR є ефективним способом лікування для пацієнтів з Р/Р ДВБКЛ з добре охарактеризованим та керованим профілем безпеки.

Ключові слова: огляд; дифузна В-великоклітинна лімфома; полатузумаб ведотин; ритуксимаб; циклофосамід; доксорубіцин; преднізон; бендамустин.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

APPLICATION OF MODERN ANTINEOPLASTIC DRUGS FOR THE TREATMENT OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

Sivkovych S. O.¹, Serhutina S. Yu.¹, Tymoshenko U. V.¹,
Myronenko H. A.¹, Kalyuta A. O.²

SI «Institute of Hematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine»,
Kyiv, Ukraine

Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of non-Hodgkin lymphoma.¹ The addition of rituximab has yielded substantial improvement in patient outcomes, but up to 40% of patients will have disease that is refractory to this treatment or will have a relapse after an initial response. Approximately 50% of patients with relapsed or refractory (R/R) DLBCL are ineligible for standard treatment with and prognoses for these patients are poor. Today, new approaches to the treatment of patients with DLBCL and R/R DLBCL are being developed to obtain stable remission. An overview of the clinical use of the antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone in first-line therapy and polatuzumab vedotin in combination with bendamustine plus rituximab in second-line therapy is provided. Among patients with DLBCL, first-line treatment with the pola-R-CHP combination showed a progression-free survival benefit over the R-CHOP regimen at 2 years. Common second-line options for patients refractory to first-line therapy include rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin, as well as bendamustine plus rituximab. They were evaluated in patients in patients with transplantation-ineligible R/R DLBCL. However, there is no defined standard of care. Several treatments have now been approved in the second-line setting and beyond, including the antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab. In the randomized cohort, after a median follow-up of 22.3 months polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab significantly improved the survival of patients with R/R DLBCL compared with bendamustine and rituximab alone. Biomarker analysis showed that this combination was beneficial in all patients, regardless of lymphoma status. Median assessed progression-free survival and overall survival were 6.6 months and 12.5 months, respectively. No new safety signals with

pola+BR were identified. pola+BR is an effective treatment option for patients with R/R DLBCL, with a well-characterized and manageable safety profile.

Keywords: review; diffuse large B-cell lymphoma; polatuzumab vedotin; rituximab; bendamustine.

Competing interests: the authors declare no conflict of interests in relation to this article.

Financing resources: research had no industry funding.

Дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВБКЛ) – найпоширеніша форма лімфоми, її частка серед всіх неходжкінських лімфом складає 30–35% [1]. Протягом останніх років відбувся значний прогрес у лікуванні ДВБКЛ, проте загальна відповідь на терапію у таких хворих на сьогоднішній день залишається незадовільною в усьому світі: від 30 до 40% пацієнтів або несприйнятливі до терапії першої лінії, або рецидивують після початкової відповіді [2]. Приблизно 50% пацієнтів з рецидивом або рефрактерністю (Р/Р) ДВБКЛ не підходять для стандартного лікування другої лінії з інтенсивною терапією порятунку та аутологічною трансплантацією стовбурових клітин і прогнози для цих пацієнтів несприятливі [3]. Виходячи з цього, розробка нових підходів до лікування пацієнтів з ДВБКЛ залишається актуальною. Даний огляд зосереджений на призначенні імунної терапії із застосуванням полатузумаб ведотину при лікуванні ДВБКЛ та Р/Р ДВБКЛ.

Відомо, що введення ритуксимабу, моноклонального антитіла до CD20, до схеми СНОР (циклофосамід, доксорубіцин, вінкрестин та преднізолон) забезпечує суттєве покращення результатів лікування пацієнтів [4, 5]. Хоча більшість пацієнтів (залежно від прогностичних факторів) можна вилікувати за допомогою ритуксимабу у поєднанні з СНОР (R-СНОР), до 40% пацієнтів мають захворювання, яке рефрактерне до цього лікування або рецидив після початкової відповіді [6, 7]. Щоб покращити результати лікування за допомогою R-СНОР у рандомізованих дослідженнях були здійснені численні спроби, включаючи інтенсифікацію хіміотерапії [8, 9, 10] або ритуксимабу (за рахунок збільшення дози або кількості циклів або за рахунок скорочення інтервалу між циклами) [11], додавання підтримуючої терапії [12, 13], застосування моноклонального антитіла проти CD20 другого покоління [14], або включення нових агентів [15, 16]. Ці випробування не показали суттєвого поліпшення результатів, таким чином R-СНОР залишається стандартним методом лікування ДВБКЛ першої лінії [6, 17].

У нещодавньому рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів з Р/Р ДВБКЛ встановлено, що додавання полатузумаб ведотину до бендамустину та

ритуксимабу сприяло до значному збільшенню загальної виживаності порівняно з лікуванням тільки бендамустином та ритуксимабом [18].

Полатузумаб ведотин являє собою кон'югат антитіло-лікарський засіб, націлений на CD79b для доставки інгібітора полімеризації мікротрубочок, монометилаурістатину Е [19]. CD79b – субодиниця гетеродимерного трансмембранного компонента В-клітинного антигенного рецептора, що бере участь у клітинній передачі сигналів і експресується при більшості типів В-клітинних лімфом, включаючи ДВБКЛ [20].

У дослідженні фази Іb-2, в якому полатузумаб ведотин у комбінації з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином і преднізоном (polo-R-CHP) вивчали як терапію першої лінії при ДВБКЛ, у 89 % пацієнтів спостерігалася загальна відповідь і 77% дали повну відповідь. Вінкрістин був виключений зі схеми через ризик перекриття неврологічних токсичних ефектів з полатузумабом ведотином у пацієнтів із раніше не лікованою ДВБКЛ [21].

Під час третьої фази дослідження POLARIX порівнювалась ефективність та безпека polo-R-CHP (полатузумаб ведотин плюс ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин та преднізолон) у порівнянні з R-CHOP у пацієнтів з раніше не лікованою ДВБКЛ. У клінічному випробуванні взяли участь 879 пацієнтів: 440 були розподілені в групу polo-R-CHP і 439 – в групу R-CHOP. Середній вік пацієнтів в цілому склав 65 років (діапазон, від 19 до 80).

На момент припинення збору даних після медіани спостереження 28,2 місяця (діапазон від 0,1 до 43,4) ризик прогресування, рецидиву або смерті був значно нижчим у групі polo-R-CHP ніж у групі R-CHOP (стратифікований коефіцієнт ризику, 0,73; 95% довірчий інтервал (ДІ), 0,57–0,95; $P=0,02$). Аналіз етапів показав, що відсоток пацієнтів, які вижили без прогресування протягом 2 років, був на 6,5 процентних пункти вище у групі polo-R-CHP, ніж у групі R-CHOP (76,7% [95% ДІ, 72,7–80,8] проти 70,2% [95% ДІ, від 65,8 до 74,6]).

Більшість пацієнтів отримали всі шість доз діючих речовин полатузумабу ведотину або вінкрістину (91,7% та 88,5% у групах polo-R-CHP та R-CHOP відповідно); 88,0% та 85,9% пацієнтів у групах polo-R-CHP та R-CHOP відповідно отримали всі вісім циклів лікування. Середня відносна інтенсивність дози (пропорції введених доз щодо запланованих доз) ритуксимабу, доксорубіцину та циклофосфаміду перевищувала 99% в обох групах лікування.

Зниження дози досліджуваного препарату у зв'язку з побічним ефектом відбулося у 9,2% пацієнтів, які отримували polo-R-CHP, та у 13,0% пацієнтів, які отримували R-CHOP.

Відсоток пацієнтів, які отримали всі заплановані дози полатузумабу ведотину, був дещо вищим, ніж відсоток пацієнтів, які отримали всі заплановані дози вінкрістину (91,7% у групі pola-R-CHP та 88,5% у групі R-CHOP), і менша кількість пацієнтів у групі pola-R-CHP, ніж у групі R-CHOP, мала небажані явища, які призвели до зниження дози.

Лікування за схемою pola-R-CHP показало значну перевагу виживання без прогресування у порівнянні зі звичним режимом R-CHOP у пацієнтів з ДВБКЛ. У когорті пацієнтів із захворюванням проміжного або високого ризику, з яких приблизно у однієї третини пацієнтів був активований В-клітинний підтип ДВБКЛ і майже у двох третин вихідний показник ІРІ становив від 3 до 5, лікування pola-R-CHP був на 27% нижчим (страфікований коефіцієнт ризику 0,73; 95% ДІ 0,57–0,95; $P=0,02$), ніж при R-CHOP. Виживання без прогресування через 2 роки становило 76,7% у групі pola-R-CHP порівняно з 70,2% у групі R-CHOP.

Серед пацієнтів з ДВБКЛ лікування першої лінії комбінацією pola-R-CHP показало покращення виживання без прогресування порівняно зі схемою R-CHOP через 2 роки і мало аналогічний профіль безпеки [22].

Загальні варіанти другої лінії лікування хворих, несприятливих до терапії першої лінії, включають ритуксимаб плюс гемцитабін та оксалиплатин (R-GemOx), а також бендамустин плюс ритуксимаб (BR). Вони були оцінені у пацієнтів з невідповідною для трансплантації Р/Р ДВБКЛ із середнім виживанням без прогресування від 3,6 до 6,7 місяців [23, 24]. Однак певного стандарту лікування немає. У даний час схвалено декілька методів лікування як препаратами другої лінії, так і за її межами, включаючи полатузумаб ведотин у поєднанні з BR (pola+BR) [25, 26] і моноклональне антитіло до CD19 тафаситамаб у поєднанні з леналідомідом [27]. Т-клітинна терапія CD19-спрямованим химерним антигенним рецептором аксикабтаген цилолейцел, тисагенлеклеуцел і лізокабтаген маралеуцел, а також селективний інгібітор ядерного експорту були схвалені в рамках третьої лінії [28–31].

У дослідженні фази 1b/2 GO29365 (#NCT02257567) оцінювалася безпека та ефективність pola+BR у пацієнтів з Р/Р ДВБКЛ. У дослідження були включені пацієнти, котрі важко піддаються лікуванню: 53% пацієнтів у рандомізованій групі pola+BR були первинно рефрактерними, 75% були рефрактерними до їх останньої попередньої терапії, а 46% отримували не менше 3 попередніх ліній терапії. У рандомізованій когорті, після медіани спостереження 22,3 місяця, pola+BR значно покращило виживання пацієнтів з Р/Р ДВБКЛ порівняно тільки з BR: медіана середньої виживаності без прогресування, 9,5 проти 3,7 місяців

(відношення ризиків [HR], 0,36; 95% ДІ, 0,21–0,63; $P = 0,001$); та медіана загального виживання 12,4 проти 4,7 місяців (HR, 0,42, 95% ДІ, 0,24–0,75, $P=0,002$). Показник повної відповіді (CR) склав 40,0 % при застосуванні $\text{rola}+\text{BR}$ порівняно з 17,5% при застосуванні тільки BR. Рівень найкращої об'єктивної відповіді за оцінкою IRC становив 62,5 % при використанні $\text{rola}+\text{BR}$ порівняно з 25,0 % при використанні BR. Аналіз біомаркерів показав, що комбінація $\text{rola}+\text{BR}$ була корисною всім пацієнтам, незалежно від статусу лімфоми [18]. На підставі цих попередніх результатів комбінація $\text{rola}+\text{BR}$ отримала схвалення регулюючих органів у США та ЄС для пацієнтів з Р/Р ДВБКЛ, які не підходять для трансплантації [25, 26].

Після початкових рандомізованих досліджень $\text{rola}+\text{BR}$ проти BR, додаткові 106 пацієнтів з Р/Р ДВБКЛ були включені до розширеної когорти з однією групою та отримували $\text{rola}+\text{BR}$ для подальшої оцінки безпеки, ефективності та фармакокінетики профілю цієї комбінації лікування. Покращення спостерігалось у пацієнтів без первинного рефрактерного захворювання та у пацієнтів, які отримували $\text{rola}+\text{BR}$ як терапію другої лінії, при медіані загальної виживаності 32,0 місяця та 18,4 місяця відповідно.

Об'єднана когорта всіх пацієнтів, призначених для лікування $\text{rola}+\text{BR}$ ($n=152$), дозволила провести подальший аналіз підгруп, вивчаючи предиктори результату. Усі досліджені підгрупи, очевидно, отримували користь від полатузумабу ведотину; проте пацієнти з кращими показниками виживання отримували менше попередніх курсів лікування і не вважалися рефрактерними до їх останнього курсу лікування, що підтверджує ідею про те, що вихідні характеристики можуть впливати на клінічний результат для деяких підгруп пацієнтів. Найбільша користь спостерігалася у пацієнтів, які отримували $\text{rola}+\text{BR}$ як терапію другої лінії, у тих, у кого не було первинної рефрактерності, і у тих, у кого не було рефрактерності до їхньої останньої попередньої терапії; кращі показники повної відповіді В склали 74%, 89% та 92 % у цих підгрупах відповідно [32].

Інші схвалені методи лікування показали ефективність при Р/Р ДВБКЛ, у тому числі терапія CAR Т-клітинами, яка доступна в умовах третьої лінії та вище. Однак не всі пацієнти підходять для лікування CAR Т-клітинами, частково через відсутність ефективної проміжної терапії; крім того, деякі дані свідчать про те, що у більшості пацієнтів, які отримують терапію CAR Т-клітинами, зрештою розвивається хвороба Паркінсона [33, 34]. Терапія CAR Т-клітинами пов'язана з виразними токсичними ефектами і вимагає спеціалізованого лікування, в той час як

комбінація pola+BR легкодоступна і може бути призначена широкій когорті пацієнтів. Полатузумаб ведотин також може бути ефективним засобом для використання як моста до терапії CAR T-клітинами.

Нова комбінація препаратів тафаситамаб-леналідомід також нещодавно була схвалена для лікування пацієнтів з Р/Р ДВБКЛ, яким протипоказана трансплантація [35]. У дослідженні L-MIND (тафаситамаб плюс леналідомід при рецидивуючій або рефрактерній дифузній великоклітинній В-клітинній лімфомі) повідомлялося про частоту повної відповіді 40%, що спостерігається, і медіані тривалості відповіді та виживаності без ознак захворювання 43,9 і 11,6 місяців, відповідно, >35 місяців спостереження [36]. Знову ж таки, неможливо безпосередньо порівняти ці результати з результатами, отриманими при використанні pola+BR, оскільки пацієнти, які отримали понад 3 попередні терапії, були виключені з L-MIND, а дослідження значною мірою виключало пацієнтів з первинною рефрактерністю. Крім того, режим тафаситамаб-леналідомід застосовується до прогресування захворювання, а не протягом фіксованого періоду часу. Медіана загального виживання була однаковою між підгрупою пацієнтів з непервинною рефрактерністю в об'єднаній когорті pola+BR GO29365 (32,0 місяця) та пацієнтами, які отримували тафаситамаб-леналідомід у L-MIND (33,5 місяця) [37].

На закінчення, більш тривале спостереження за рандомізованими когортами та нові дані від додаткових 106 пацієнтів, які отримували pola+BR, ще раз підтверджують початкові результати дослідження GO29365. Об'єднаний ретроспективний аналіз на рівні пацієнтів з дослідження SCHOLAR-1 (ретроспективне дослідження неходжкінської лімфоми) показав, що результати для пацієнтів з Р/Р ДВБКЛ були незмінно поганими, з частотою повної відповіді 7% та загальною медіаною виживання 6,3 місяця [24]. Враховуючи обнадійливу частоту повної відповіді і значний стійкий контроль захворювання у пацієнтів з Р/Р ДВБКЛ, які важко піддаються лікуванню, переважна більшість з яких первинно рефрактерні або рефрактерні до їх останньої попередньої терапії, pola+BR є ефективним варіантом лікування з добре охарактеризованим та керованим профілем безпеки. Оскільки підхід до лікування пацієнтів з Р/Р ДВБКЛ продовжує розвиватися, pola+BR стали бажаним терапевтичним варіантом, який потенційно може служити як терапія другої лінії як міст до аутологічної трансплантації стовбурових клітин або CAR T-клітинної терапії.

Література

Reference

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 443–59.
2. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842-858
3. Sarkozy C, Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018; 31(3):209–216
4. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235–42.
5. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1013–22
6. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2021; 384: 842–58.
7. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large Bcell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130: 1800–8
8. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3
1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 443–59.
2. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842-858
3. Sarkozy C, Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018; 31(3):209–216
4. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235–42.
5. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1013–22
6. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2021; 384: 842–58.
7. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large Bcell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130: 1800–8
8. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3

- comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013; 381: 1817–26.
9. Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 525–33.
 10. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1790–9.
 11. Lugtenburg PJ, de Nully Brown P, van der Holt B, et al. Rituximab-CHOP with early rituximab intensification for diffuse large B-cell lymphoma: a randomized phase III trial of the HOVON and the Nordic Lymphoma Group (HOVON-84). *J Clin Oncol* 2020; 38: 3377–87.
 12. Jaeger U, Trnėny M, Melzer H, et al. Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial. *Haematologica* 2015; 100: 955–63.
 13. Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2473–81.
 14. Vitolo U, Trnėny M, Belada D, et al. Obinutuzumab or rituximab plus comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013; 381: 1817–26.
 9. Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 525–33.
 10. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1790–9.
 11. Lugtenburg PJ, de Nully Brown P, van der Holt B, et al. Rituximab-CHOP with early rituximab intensification for diffuse large B-cell lymphoma: a randomized phase III trial of the HOVON and the Nordic Lymphoma Group (HOVON-84). *J Clin Oncol* 2020; 38: 3377–87.
 12. Jaeger U, Trnėny M, Melzer H, et al. Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial. *Haematologica* 2015; 100: 955–63.
 13. Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2473–81.
 14. Vitolo U, Trnėny M, Belada D, et al. Obinutuzumab or rituximab plus

- cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3529–37.
15. 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. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1317–28.
16. 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. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1285–95.
17. Goy A. Succeeding in breaking the R-CHOP ceiling in DLBCL: learning from negative trials. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3519–22.
18. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2020; 38: 155–65.
19. Doronina SO, Toki BE, Torgov MY, et al. Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. *Nat Biotechnol*. 2003;21(7):778–784.
20. Pfeifer M, Zheng B, Erdmann T, et al. Anti-CD22 and anti-CD79B antibody drug conjugates are active in different molecular diffuse large B-cell lymphoma subtypes. *Leukemia* 2015; 29: 1578–86.
21. Tilly H, Morschhauser F, Bartlett NL, et al. Polatuzumab vedotin in combination with immunochemotherapy in cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3529–37.
15. 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. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1317–28.
16. 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. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1285–95.
17. Goy A. Succeeding in breaking the R-CHOP ceiling in DLBCL: learning from negative trials. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3519–22.
18. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2020; 38: 155–65.
19. Doronina SO, Toki BE, Torgov MY, et al. Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. *Nat Biotechnol*. 2003;21(7):778–784.
20. Pfeifer M, Zheng B, Erdmann T, et al. Anti-CD22 and anti-CD79B antibody drug conjugates are active in different molecular diffuse large B-cell lymphoma subtypes. *Leukemia* 2015; 29: 1578–86.
21. Tilly H, Morschhauser F, Bartlett NL, et al. Polatuzumab vedotin in combination with immunochemotherapy in

- patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: an open-label, non-randomised, phase 1b-2 study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 998–1010.
22. Tilly H, Morschhauser F, Sehn L, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386:351–363 doi: 10.1056/NEJMoa2115304
23. 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. *Ann Hematol.* 2014;93(3):403–409.
24. 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. *J Clin Oncol.* 2013;31(17):2103–2109.
25. European Medicines Agency. POLIVY summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivyepar-product-information_en.pdf. Accessed 11 September 2020.
26. US Food and Drug Administration. POLIVY US prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761121s000lbl.pdf. Accessed 11 September 2020.
27. US Food and Drug Administration. MONJUVI US prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761163s000lbl.pdf. 2019. Accessed 24 September 2020.
28. US Food and Drug Administration. YESCARTA US prescribing information. <https://www.fda.gov/media/>
- patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: an open-label, non-randomised, phase 1b-2 study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 998–1010.
22. Tilly H, Morschhauser F, Sehn L, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386:351–363 doi: 10.1056/NEJMoa2115304
23. 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. *Ann Hematol.* 2014;93(3):403–409.
24. 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. *J Clin Oncol.* 2013;31(17):2103–2109.
25. European Medicines Agency. POLIVY summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivyepar-product-information_en.pdf. Accessed 11 September 2020.
26. US Food and Drug Administration. POLIVY US prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761121s000lbl.pdf. Accessed 11 September 2020.
27. US Food and Drug Administration. MONJUVI US prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761163s000lbl.pdf. 2019. Accessed 24 September 2020.
28. US Food and Drug Administration. YESCARTA US prescribing information. <https://www.fda.gov/media/>

- 108377/download. Accessed 11 January 2021.
29. US Food and Drug Administration. KYMRIAHS US prescribing information. <https://www.fda.gov/media/107296/download>. Accessed 11 January 2021.
30. US Food & Drug Administration press release. Updated 5 February 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approveslisocabtagene-maraleucel-relapsed-or-refractory-large-b-cell-lymphoma>. Accessed 11 February 2021.
31. US Food and Drug Administration. XPOVIO US prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212306s000lbl.pdf. Accessed 22 December 2020.
32. 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 Adv.* 2022; 6(2):533–543. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005794>
33. Chow VA, Gopal AK, Maloney DG, et al. Outcomes of patients with large B-cell lymphomas and progressive disease following CD19-specific CAR T-cell therapy. *Am J Hematol.* 2019;94(8):E209–E213.
34. Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S, et al. Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(22):5607–5615.
35. Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse
- 108377/download. Accessed 11 January 2021.
29. US Food and Drug Administration. KYMRIAHS US prescribing information. <https://www.fda.gov/media/107296/download>. Accessed 11 January 2021.
30. US Food & Drug Administration press release. Updated 5 February 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approveslisocabtagene-maraleucel-relapsed-or-refractory-large-b-cell-lymphoma>. Accessed 11 February 2021.
31. US Food and Drug Administration. XPOVIO US prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212306s000lbl.pdf. Accessed 22 December 2020.
32. 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 Adv.* 2022; 6(2):533–543. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005794>
33. Chow VA, Gopal AK, Maloney DG, et al. Outcomes of patients with large B-cell lymphomas and progressive disease following CD19-specific CAR T-cell therapy. *Am J Hematol.* 2019;94(8):E209–E213.
34. Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S, et al. Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(22):5607–5615.
35. Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse

- large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(7):978–988.
36. Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-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;106(9): 2417–2426.
37. Salles G, Duell J, Gonzalez 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. In: European Haematology Association Congress; 19-20 November 2020, Abstract EP1201.
- large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(7):978–988.
36. Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-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;106(9): 2417–2426.
37. Salles G, Duell J, Gonzalez 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. In: European Haematology Association Congress; 19-20 November 2020, Abstract EP1201.

Стаття надійшла 20.03.2023 р.
Контакти: alexey.kalyuta@gmail.com