



Informe de Posición de la SEHH

Polatuzumab combinado con R-CHP en el tratamiento de primera línea del linfoma B difuso de células grandes

INTRODUCCIÓN

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el subtipo histológico más frecuente de linfoma y constituye alrededor de un tercio de todos los casos en los adultos [1,2]. Se trata de una entidad morfológica, genética y biológicamente heterogénea, con diversas subcategorías reconocidas en las clasificaciones de los linfomas (ICC y OMS) [3,4]. Su incidencia aproximada en Europa es de unos cinco casos por 100.000 personas y año [2], incidencia que aumenta con la edad y con un predominio del sexo masculino (55%) [1]. La mayoría de los pacientes (70%) presenta una enfermedad en estadio avanzado en el momento del diagnóstico [5].

El LBDCG se origina a partir de un linfocito B maduro y está generalmente constituido por células con apariencia centrolástica o inmunoblástica. La patogenia molecular del LBDCG es compleja y depende de algunas alteraciones genéticas que son relativamente específicas de esta enfermedad (como el reordenamiento de BCL6) y otras que comparte con otras neoplasias linfoides B [3]. Aunque la mayoría de los pacientes no tiene historia previa de linfoma, el LBDCG puede aparecer como una transformación de cualquier linfoma indolente, como el folicular [3].

Estudios ya clásicos [6,7] distinguieron dos subtipos de LBDCG en base al perfil de expresión génica, según su célula de origen (CoO): el subtipo centrogerminal (GCB) y el de célula activada (ABC), así como un grupo de casos no clasificable entre los dos anteriores. Además de las diferencias en las alteraciones genéticas y activación de vías de señalización, los pacientes del grupo LBDCG-ABC tienen un pronóstico considerablemente más desfavorable que los LBDCG-GCB [7]. La determinación de la CoO se lleva a cabo por técnicas de *gene expression profiling*, técnica no aplicable en la práctica clínica. Es posible determinar la CoO con sólo una veintena de genes [8], pero resulta asimismo complicado y caro. Por ese motivo se han establecido algoritmos que, de manera aproximada y mediante el empleo de técnicas inmunohistoquímicas (IHQ), permiten clasificar a los pacientes en fenotipo GCB y no-GCB (equivalente al subtipo ABC de los perfiles de expresión génica) [9]. La equivalencia no es exacta, pero permite una aproximación válida en la mayoría de las ocasiones.

En los últimos años se han propuesto nuevas clasificaciones genéticas [10-12] que integran todos los datos genómicos (mutaciones, alteraciones estructurales y en el número de copias). A pesar de las disparidades entre las clasificaciones, se producen solapamientos genéticos, biológicos y clínicos que apuntan a la existencia de subtipos con relevancia clínica e impacto pronóstico, de forma que alguno de ellos ya se configura como un subtipo con personalidad propia [13]. Además del variado perfil genómico del LBDCG, existe un subgrupo de casos (alrededor del 12%) con reordenamiento de *MYC* evaluado por FISH, y otros en los que el reordenamiento de *MYC* se asocia al de *BCL2* y/o al de *BCL6* [13-15]. Estas situaciones, comúnmente llamadas linfomas *doble o triple hit*, se asocian a un peor pronóstico, especialmente en casos con implicación del gen *BCL2*. También se ha sugerido un peor pronóstico, aunque no tan marcado, de los pacientes dobles o triples “expresadores”, es decir, aquellos que presentan una expresión aumentada de *MYC* y *BCL2*, pero sin evidencia de su reordenamiento mediante FISH [16].

Con el objetivo de identificar a los pacientes de más alto riesgo a los que ofrecer opciones terapéuticas más agresivas, se han propuesto índices pronósticos. Entre ellos, el Índice Pronóstico Internacional (IPI) que es el más antiguo y sigue siendo el más utilizado en la práctica clínica [17]. Más recientemente se han descrito otros índices con las mismas y otras variables del IPI y cuya descripción queda fuera de los objetivos del presente documento.

TRATAMIENTO DEL LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

El tratamiento inicial de la mayoría de los pacientes con LBDCG viene siendo desde principios de siglo, la inmunoterapia, esto es, la combinación de un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) con el régimen convencional CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), lo que se conoce con las siglas R-CHOP [18]. Este esquema permite la curación de alrededor del 60% de los pacientes, presenta una toxicidad aceptable y existe amplia experiencia de uso [18,19]. En ciertos subgrupos concretos de pacientes, como aquellos mayores de 80 años o con comorbilidad significativa, se pueden aplicar regímenes de menor intensidad y toxicidad, como R-miniCHOP o R-COP.

Desde hace más de veinte años se ha intentado mejorar los resultados del R-CHOP, esto es, aumentar la tasa de respuestas completas (RC) y disminuir el riesgo de recaídas. De manera resumida, se ha intentado hacer tratamientos más intensivos [20], intensificar el tratamiento según los resultados del PET ínterin [21], administrar R-CHOP cada 14 días [22,23], usar nuevos anticuerpos anti-CD20 [24], emplear estrategias de mantenimiento [25], utilizar esquemas más intensivos como R-DA-EPOCH [26] o añadir nuevas moléculas de acción dirigida, como bortezomib [27], lenalidomida [28] o ibrutinib [29]. Estos últimos, añadidos al R-CHOP serían más activos en los pacientes con LBDCG de origen ABC (o no GCB). Hasta el estudio POLARIX, objeto del presente posicionamiento, ninguna de las aproximaciones descritas ha demostrado mejorar los resultados de R-CHOP. Hay que indicar, de todos modos, que en estudios post-hoc no previamente previstos, se ha sugerido que algunas combinaciones como ibrutinib-R-CHOP podrían ser más eficaces que el tratamiento convencional en determinados grupos de pacientes [30].

El devenir de los pacientes con LBDCG que no responden o que recaen (R/R) al tratamiento de primera línea (R-CHOP) es muy desfavorable, incluso con las nuevas terapias que se describen brevemente a continuación. Ello es particularmente cierto en el caso de los enfermos primariamente refractarios o con recaída precoz [31]. Para pacientes con LBDCG R/R de hasta 70 años y estado general aceptable, si responden a la quimioterapia de rescate, las dosis altas de quimioterapia y la consolidación con un trasplante autólogo de sangre periférica (TASP) era el tratamiento de elección. En aquellos con recaída precoz se ha demostrado que la terapia CAR-T (axi-cel [32] o liso-cel [33]) es superior a la quimioterapia convencional seguida del TASP y se ha convertido en el tratamiento de elección en esta situación. Para los pacientes con recaídas tardías la quimioterapia más el TASP sigue siendo el tratamiento convencional. Por otro lado, en los últimos años se han desarrollado un gran número de moléculas y terapias celulares para el tratamiento de pacientes no candidatos a trasplante o en sucesivas recaídas. Entre estos esquemas cabe mencionar la combinación de tafasitamab y lenalidomida [34], loncastuximab tesirina [35] y polatuzumab-bendamustina-rituximab (pola-BR) [36] que se describe más adelante con mayor detalle. La terapia CAR-T en tercera línea o posterior lleva años autorizada por la EMA. Más recientemente, se han aprobado hasta tres anticuerpos monoclonales biespecíficos: glofitamab [37], epcoritamab [38] y odronextamab [39] cuya actividad más allá de la segunda línea es muy notable. Por último, para completar el complejo panorama de tratamientos aprobados, hay que señalar la combinación de glofitamab con el esquema GemOx que ha demostrado excelentes resultados en segunda línea o posterior en pacientes no candidatos a trasplante.

POLATUZUMAB EN EL LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

Farmacología

CD79b es una subunidad de un componente transmembrana heterodimérico del receptor del linfocito B, implicada en la señalización celular, que se expresa de manera ubicua en la superficie de las neoplasias B maduras y, por ende, del LBDCG.

Polatuzumab vedotina es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido contra CD79b, conjugado con monometilauristatina E (MMAE) a través de “vc” (Valina-Citrulina), un *linker* escindible por proteasas [40]. El fármaco actúa mediante disrupción de los microtúbulos, detención del ciclo celular, apoptosis, opsonización mediada por anticuerpo y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (figura 1) [41].

Un estudio reciente [42] ha investigado los mecanismos por los cuales la combinación de polatuzumab y rituximab es efectiva. Los autores observaron que el tratamiento con polatuzumab aumentaba la expresión de CD20 y la sensibilidad a la citotoxicidad dependiente de complemento inducida por rituximab en líneas celulares refractarias a polatuzumab. Este efecto era debido a cambios en la fosforilación de AKT y ERK, tanto en respuesta al anticuerpo anti-CD79b, como a la MMAE. Por otro lado, aunque *a priori* polatuzumab debería ser una terapia “agnóstica” en cuanto a su mecanismo de acción, se han descrito evidencias claras de mayor efecto anti-tumoral en los LBDCG de origen ABC [43].

Estudios en recaída o refractariedad

La mayor necesidad no cubierta en el LBDCG es el manejo de los pacientes con enfermedad R/R, en especial de aquellos no candidatos a dosis altas de quimioterapia y consolidación con TASP, así como las recaídas tras el TASP. Se han realizado varios ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de polatuzumab en pacientes con linfomas R/R y, más específicamente, LBDCG R/R.

Polatuzumab en monoterapia (2,4 mg/kg cada 21 días) demostró una actividad clínica prometedora en el ensayo clínico fase I de pacientes con linfomas R/R [44]. En el ensayo clínico fase 2 (ROMULUS) [45] se aleatorizó a pacientes con linfoma folicular o LBDCG R/R a recibir polatuzumab vedotina o pinatuzumab vedotina (anti-CD22 asociado también a MMAE), ambos a dosis de 2,4 mg/kg, en combinación con rituximab, cada 21 días. Para los 39 pacientes con LBDCG R/R que recibieron pola-R, la tasa de respuestas globales (TRG) fue de 54%, con una tasa de respuestas completas (TRC) de 21%. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 6 meses y la de duración de la respuesta de 13 meses, con una mediana de supervivencia global (SG) de 20 meses. En cuanto a la toxicidad, un 77% de los pacientes tratados con pola-R presentó efectos adversos (EA) grado 3-4, más frecuentemente neutropenia (23%), anemia (8%) y diarrea (8%). Los datos clínicos en este ensayo fueron más favorables para pola-R que para pina-R, lo cual favoreció el desarrollo clínico del primero.

El estudio GO29365 [39] fue un ensayo clínico fase 1b/2 que comparaba pola-BR con BR en pacientes con LBDCG R/R. El análisis de la cohorte aleatorizada en fase 2 de este estudio le mereció a la combinación de pola-BR su aprobación en 2019 para el tratamiento del LBDCG R/R tras una (por la EMA) o dos líneas previas de tratamiento (por la FDA) en pacientes no candidatos a TASP. Se aleatorizó a 80 pacientes con LBDCG R/R a recibir polatuzumab (1,8 mg/kg) asociado a BR versus BR solo, cada 21 días, durante 6 ciclos. La tasa de RC fue significativamente más alta para pola-BR (40%) que para BR (18%), así como la SLP (10 frente a 4 meses) y la SG (12 frente a 5 meses). Los EA grado ≥ 3 ocurrieron en dos tercios de los pacientes (predominantemente citopenias, neuropatía periférica e infecciones) y fueron mortales en el 7%.

Otro estudio [46] evaluó la combinación de pola-R (sin bendamustina) como tratamiento puente al tratamiento CAR-T en 41 pacientes, la mitad de los cuales recibió exitosamente el CAR-T y la SG a 6 meses fue del 78%.

Estudios preliminares de polatuzumab en primera línea

Una proporción no despreciable de pacientes con LBDCG, especialmente aquellos con características de alto riesgo, no consiguen la curación con R-CHOP [47,48]. Dado el beneficio clínico observado en pacientes R/R, se diseñaron ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la adición de polatuzumab al tratamiento de primera línea.

En el estudio en fase 1b/2 GO29044 [49] se observaron tasas de respuestas y supervivencia prometedoras al combinar polatuzumab con R-CHP o G-CHP (obinutuzumab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona) en pacientes con LBDCG de alto riesgo no tratados previamente, independientemente del subtipo molecular. Se consideró que era razonable sustituir la vincristina del R-CHOP por el polatuzumab, ya que la MMAE presenta un mecanismo de acción similar (efecto antitubulínico) y

solapamientos en el perfil de toxicidad. En el estudio de escalada de dosis se estableció que la dosis óptima de polatuzumab en combinación con IQT era de 1,8 mg/kg cada 21 días. Un total de 66 pacientes (mediana de edad de 68 años, 65% IPI de 3-5), recibieron pola-R-CHP o pola-G-CHP. La TRG fue del 89% (100% en el subgrupo GCB y 88% en el ABC), la TRC, del 77% y la SLP a 24 meses, del 83%. La SG a 12 meses fue de 94%. El perfil de toxicidad fue aceptable: los EA grado 3 o superior más frecuentes fueron la neutropenia (30%), fiebre neutropénica (19%), infecciones (15%) y trombocitopenia (9%).

ESTUDIO EN FASE 3 DE POLATUZUMAB MÁS R-CHP EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO DEL LBDCG (POLARIX)

El estudio fase 3 (POLARIX) [50] se concibió en base a los resultados alentadores del estudio GO29044 antes citado. Recientemente los resultados han sido actualizados con cinco años de seguimiento y la incorporación de una pequeña cohorte nueva de pacientes procedentes de China [51].

Diseño del estudio, pacientes y tratamiento

El estudio POLARIX es un ensayo internacional en fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los principales criterios de inclusión eran: edad entre 18 y 80 años, diagnóstico de LBDCG CD20 positivo, ausencia de tratamiento previo para el linfoma, estado general (ECOG) 0-2, IPI 2-5 y función hematológica, renal, hepática y cardíaca adecuadas. No se establecieron limitaciones en cuanto a la CoO ni a la presencia de reordenamientos de *MYC*, *BCL2* o *BCL6*. Se excluyeron los pacientes con un linfoma indolente previo, contraindicaciones para recibir R-CHOP o afectación conocida del sistema nervioso central.

Se aleatorizó (1:1) a los pacientes a recibir polatuzumab-R-CHP (rama experimental) o R-CHOP (rama control). La aleatorización se llevó a cabo de manera estratificada según el índice IPI (2 frente a 3-5), presencia de masa voluminosa y localización geográfica. Se planearon ocho ciclos de 21 días (seis ciclos de pola-R-CHP o R-CHOP y dos dosis adicionales de rituximab en ambos grupos). El día 1 de los ciclos 1-6 los pacientes del grupo experimental recibieron 1,8 mg/kg de polatuzumab vedotina intravenoso y un placebo similar a la vincristina, mientras que los del grupo control recibieron 1,4 mg/m² de vincristina intravenosa y un placebo similar al polatuzumab. Ambos grupos recibieron dosis convencionales de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona. Se permitió la profilaxis de la afectación del SNC con terapia intratecal y la radioterapia como tratamiento de la afectación voluminosa y fue obligatoria la profilaxis primaria con G-CSF.

El objetivo primario de eficacia del estudio fue la SLP evaluada por el investigador, en la que la progresión, recaída o muerte por cualquier causa se consideraron eventos. Los objetivos secundarios fueron la supervivencia libre de evento (SLE, que considera como evento también el inicio de un tratamiento para el linfoma que no estuviera especificado en el protocolo o la presencia de enfermedad residual confirmada por biopsia al acabar el tratamiento), la TRC evaluada por PET-TC y la SG. El objetivo primario de seguridad fue la comparación en la incidencia de EA entre las dos ramas de tratamiento.

Se aleatorizaron 879 pacientes (440 a pola-R-CHP y 439 a R-CHOP, figura 2 [51]). Las características demográficas y clínicas en ambos grupos fueron similares en el momento de la inclusión (tabla 1). La mediana de edad fue de 65 años (extremos: 19–80). Los factores de estratificación arriba citados se distribuyeron de manera equilibrada entre ambos grupos. La mediana de tiempo entre la fecha de la biopsia diagnóstica y el inicio del tratamiento fue también similar (26-27 días). Un 92% de los pacientes en la rama pola-R-CHP recibieron las seis dosis de polatuzumab, mientras que el 89% de los pacientes en la rama de R-CHOP recibieron las seis dosis de vincristina. El resto de los fármacos se administró con una mediana de intensidad de dosis relativa del 99% en ambos grupos.

La cohorte de extensión de 121 pacientes chinos presentaba datos completamente comparables a la cohorte original, en cuanto a los datos iniciales y cumplimiento del tratamiento [51].

Eficacia

En la publicación original [50], con un seguimiento de 28 meses, el riesgo de progresión, recaída o muerte fue significativamente inferior (mayor SLP) en el grupo de pola-R-CHP que en el de R-CHOP (hazard ratio [HR] estratificado: 0,73; intervalo de confianza al 95%: 0,57–0,95; P=0,02). Se llevó a cabo un subanálisis exploratorio respecto a la SLP y se evidenció que ciertos subgrupos de pacientes tuvieron un mayor beneficio del tratamiento con pola-R-CHP (edad >60 años, IPI 3-5, CoO ABC), mientras que en otros (edad ≤60 años, IPI de bajo riesgo, CoO GCB o enfermedad voluminosa) no se observó ventaja en la SLP.

La tasa de RC al finalizar el tratamiento fue similar entre ambas ramas (pola-R-CHP: 78%, R-CHOP: 74%; P=0,16). La duración de la respuesta de los pacientes que alcanzaron una RC con pola-R-CHP fue más larga que la de aquellos que la consiguieron con R-CHOP. La SG fue similar en ambos grupos.

La proporción de pacientes que recibió algún tratamiento posterior para el linfoma fue menor en el brazo de pola-R-CHP (23%) que en el de R-CHOP (30%). En concreto, menos pacientes recibieron radioterapia (9 frente a 13%), tratamientos sistémicos (17 frente a 24%), trasplante de progenitores hematopoyéticos (4 frente a 7%) o terapia CAR-T (2 frente a 4%).

En el apartado siguiente se detallan los datos de eficacia, particularmente por subgrupos, con el seguimiento de cinco años.

Seguridad

El perfil global de seguridad fue similar entre ambos brazos, con tipos e incidencias comparables de EA, tanto de cualquier grado, como de grados 3-4 (tabla 2). No aparecieron nuevas alertas de seguridad y el perfil de toxicidad de pola-R-CHP concordó con las toxicidades conocidas de los fármacos individuales. Los EA grado 3-4 más frecuentes fueron la neutropenia (pola-R-CHP: 28%, R-CHOP: 31%), neutropenia febril (14 y 8%) y anemia (12 y 8%). La incidencia de neutropenia febril fue más alta en el brazo de pola-R-CHP, aunque la de infecciones grado 3-4 fue similar (15 y 13%). Se constataron EA mortales (grado 5) en 13 (pola-R-CHP) y 10 pacientes (R-CHOP),

principalmente relacionados con infecciones (neumonía o sepsis). Las tasas de discontinuación de al menos un fármaco en los esquemas debido a EA fueron similares entre ambos grupos (~6%), y fue más frecuente para el polatuzumab (4%) y la vincristina (5%). La incidencia de NP de cualquier grado fue del 53% en el brazo de pola-R-CHP y del 54% en el de R-CHOP (grado ≥ 2 : 14 y 17%, respectivamente) y la mediana de tiempo hasta la aparición de la NP fue de alrededor de 2 meses en ambos grupos. La mediana de tiempo hasta la resolución de la NP fue de 4 (pola-R-CHP) y 4,6 meses (R-CHOP).

En la cohorte extendida de pacientes con cinco años de seguimiento no se han modificado los datos de seguridad entre las ramas terapéuticas [51]. Específicamente, la diferencia de toxicidades hematológicas e infecciones fue inferior al 5% y el número de neoplasias secundarias resultó bajo (5 casos para pola-R-CHP y 12 para R-CHOP).

Calidad de vida

Recientemente se han publicado [52] los datos de calidad de vida de los pacientes a lo largo del seguimiento sin hallar diferencias significativas entre ambas ramas. De hecho, en los dos casos, los pacientes mejoraron sustancialmente la calidad de vida en cuanto a valores del EORTC QLQ-C30 en GHS/QoL, funcionamiento físico, funcionamiento emocional, funcionamiento social, fatiga, funcionamiento cognitivo y en FACT-Lym LYMS de síntomas de linfoma.

Coste

Un estudio estadounidense evaluó la coste-efectividad de pola-R-CHP en el tratamiento de primera línea del LBDCG [53]. Estimaron los gastos durante toda la vida de un paciente tratado con R-CHOP en 343.000\$ y, con pola-R-CHP en 420.000\$, por lo que el nuevo esquema supone un aumento del gasto del 22%. En base a los datos a dos años del ensayo POLARIX, los autores establecieron el supuesto de que la SLP a 5 años con pola-R-CHP fuera ~70% y con R-CHOP ~63%, en cuyo caso la nueva combinación sería coste-efectiva. Por el contrario, si la SLP a 5 años con pola-R-CHP fuera $\leq 66\%$, el nuevo esquema no sería coste-efectivo. Los autores concluyen que pola-R-CHP será coste-efectivo si el beneficio en SLP se mantiene con un mayor seguimiento. Sin embargo, la coste-efectividad dependerá en gran medida de los resultados a largo plazo y de la evolución de los costes de la terapia CAR-T. Puesto que la incorporación de pola-R-CHP al tratamiento de primera línea supone una carga significativa al gasto sanitario, será importante la reducción de precio en el futuro y la identificación de subgrupos que deriven el máximo beneficio del nuevo esquema. Obviamente, en el citado estudio no se tuvieron en cuenta los resultados actualizados.

ACTUALIZACIÓN DEL ESTUDIO POLARIX CON CINCO AÑOS DE SEGUIMIENTO: IMPACTO EN LA EFICACIA GLOBAL Y EN SUBGRUPOS ESPECÍFICOS DE PACIENTES

Ya se ha indicado que la cohorte final recientemente publicada con un seguimiento de cinco años [51] no ha supuesto cambios en las características iniciales de los pacientes, ni en la seguridad de ambas ramas ni en la respuesta terapéutica inicial.

En la población original (Pola-R-CHP, n=440; R-CHOP, n=439), con un seguimiento mediano de 64 meses, la SLP (objetivo primario) siguió demostrando una mejora significativa para Pola-R-CHP frente a R-CHOP (HR 0,77 [IC del 95 %, 0,62 a 0,97]) (figura 3A). La supervivencia libre de evento también se prolongó para Pola-R-CHP frente a R-CHOP. Se observó progresión o recaída de la enfermedad con afección del SNC en 13 (3,0 %) y 15 (3,4 %) pacientes en los grupos de Pola-R-CHP y R-CHOP. Los pacientes tratados con Pola-R-CHP necesitaron un 38 % menos de terapias posteriores en comparación con los pacientes tratados con R-CHOP, y el 25 % y el 35 % de los pacientes, respectivamente, recibieron ≥ 1 línea de terapia posterior. Específicamente respecto a la terapia CAR-T como tratamiento de rescate, la recibieron un 2,3% y un 4,1% de pacientes en las ramas Pola-R-CHP y R-CHOP, respectivamente, mientras que la proporción de anticuerpos biespecíficos fueron de 1,4 % y 2,1 %. Sin embargo, la SG con un HR reducido de 0,85 siguió sin mostrar diferencias estadísticamente significativas como se puede ver en la figura 3B.

Los análisis finales de los diferentes subgrupos para la PFS se muestran en la tabla 3 y para la SG en la tabla 4. La combinación pola-R-CHP mostró significativamente mejor PFS en los siguientes grupos de riesgo: pacientes con IPI de riesgo intermedio/alto o alto (3-5), aquellos con múltiples localizaciones extraganglionares, los mayores de 60 años, aquellos casos con CoO de tipo ABC y los pacientes cuyos linfomas expresaban MYC y BCL2. En los datos referentes a los linfomas B de alto grado, así como aquellos con *doble o triple hit* existían discordancias entre la información de los investigadores y la centralizada, de modo que esta información ha sido excluida del presente documento. En las figuras 4 y 5 se muestran las curvas de SLP y SG para algunos de estos subgrupos.

Los datos referentes a la CoO son especialmente relevantes. Hay que tener en cuenta que el número de pacientes en los que finalmente se determinó la CoO (de manera centralizada por GEP) se ha incrementado notablemente desde la publicación original, hasta un total de 689 de los 879 (73%) de la población original. La distribución global por CoO fue: GCB 357 (52%), ABC 235 (34%) y no clasificables 97 (14%). Los pacientes con LBDCG de tipo ABC y tratados con Pola-R-CHP mostraron una mejora de la SLP (HR, 0,38 [IC del 95 %, 0,24 a 0,59]) y de la SG (HR, 0,49 [IC del 95 %, 0,28 a 0,88]). Por el contrario, los pacientes con LBDCG de tipo GCB no se beneficiaron en absoluto de la rama experimental. Estas cifras se reflejan gráficamente en las figuras 4 y 5.

DISCUSIÓN

La combinación de pola-R-CHP mostró un beneficio significativo en la SLP (reducción del riesgo de progresión, recaída o muerte de un 27%) frente a R-CHOP en el tratamiento de primera línea de pacientes de entre 18 y 80 años con LBDCG, IPI de riesgo intermedio o alto, no transformados de un linfoma indolente previo y sin afectación conocida del sistema nervioso central. Este beneficio se ha mantenido sin cambios en los datos actualizados con cinco años de seguimiento [51]. A pesar de una tasa de RC similar, la respuesta de los pacientes que alcanzaron una RC con pola-R-CHP resultó ser más duradera, con una disminución del riesgo de recidiva. En la primera publicación [50] con un seguimiento de 28 meses no se evidenciaban diferencias en la SG, aunque se sugería que la SLP podía ser un buen parámetro subrogado de la SG [54] y que podrían aparecer tales diferencias en el futuro. Sin embargo, con un seguimiento de

cinco años, lo que es muy significativo para el LBDCG, no ha habido cambios y la SG no es significativamente diferente entre los dos grupos terapéuticos como se evidencia en la figura 3B. Esta situación de pequeña diferencia en SLP en ausencia de diferencias en SG significa que, aunque los pacientes recaen más tras el R-CHOP, éstos pueden ser rescatados con otras terapias, de manera que la SG es similar. En este sentido, existen numerosos tratamientos novedosos como las terapias CAR-T, los anticuerpos biespecíficos o nuevos anticuerpos monoclonales combinados con inmunomoduladores ya resumidos en las páginas anteriores. De todos modos, llama la atención que muchas de estas terapias no han sido utilizadas en los pacientes del ensayo POLARIX tras la no respuesta y recidiva: así, menos del 5% recibieron CAR-T o anticuerpos monoclonales biespecíficos. En todo caso, desde luego los enfermos de la rama pola-R-CHP necesitaron menos frecuentemente de estas terapias de rescate. En esta situación, a la hora de tomar decisiones de financiación, en ausencia de diferencias en la supervivencia, los estudios fármaco-económicos pueden ser muy relevantes.

La administración de rituximab, ciclofosfamida y doxorubicina fue adecuada en ambos grupos y la proporción de pacientes que recibió todas las dosis de polatuzumab (92%) fue algo superior a la de pacientes que recibió todas las dosis de vincristina (89%). La mayoría de casos de NP fue de grado 1 y la incidencia y gravedad de este EA fue similar en ambos grupos. Aunque la incidencia de fiebre neutropénica fue algo mayor en el brazo de pola-R-CHP, esto no tuvo traducción en la incidencia global de infecciones. En realidad, el perfil de seguridad de pola-R-CHP comparado con el tratamiento convencional R-CHOP es excelente, sin haber evidencia de significativa mayor toxicidad hematológica, infecciosa, neurológica ni neoplásica.

El análisis de subgrupos parece especialmente importante en este caso. Además de los pacientes con IPI avanzado o de mayor edad, el hallazgo más significativo ha sido el hecho de que los pacientes con linfoma de origen ABC parecen beneficiarse mucho de la rama experimental, mientras que los de origen GCB no lo hacen en absoluto. Al no ser un aspecto predefinido en el ensayo se puede tender a minusvalorarlo. Sin embargo, los datos actualizados son muy contundentes, con diferencias a favor de pola-R-CHP tanto en la SLP (con un HR de 0,38) como en SG para el 34% de pacientes con LBDCG de origen ABC. Es interesante destacar que, como se ha indicado, hay evidencias de la actividad de polatuzumab en otros estudios [43] lo que lo situaría como una terapia no puramente agnóstica. Hay que mencionar en este momento que la determinación de la CoO por GEP (NanoString u otras tecnologías) no es una práctica rutinaria en la vida real. Los algoritmos inmunohistoquímicos pueden dar resultados bastante equivalentes, así lo indican las clasificaciones, pero no idénticos. Así pues, la pregunta de cómo habría que determinar la CoO está abierto a debate, esto es, si habría que exigir la GEP o bastaría con tener los resultados de un algoritmo inmunohistoquímico. Nuestra opinión es que probablemente esta última opción sería la más realista para los centros españoles. Por último, hay que señalar que sería importante tener datos fármaco-económicos con la información actualizada, toda vez que muy probablemente el uso de pola-R-CHP pueda ser coste-efectiva en estos pacientes del grupo ABC cuyo riesgo de no respuesta o recidiva pasa del 50 al 20% a los tres años (figura 4C), máxime teniendo en cuenta el coste de las nuevas terapias de rescate.

CONCLUSIONES Y PROPUESTA DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

De la evidencia presentada en las páginas anteriores, los datos objetivos serían los siguientes: 1) El régimen pola-R-CHP aumenta modesta, pero significativamente, la SLP de los pacientes con LBDCG, en ausencia de mejoría en la SG de los mismos; 2) No hay diferencias en el perfil de seguridad, 3) Algunos pacientes de alto riesgo, como los de IPI de riesgo intermedio/alto o alto, los mayores de 60 años y los del grupo ABC se benefician particularmente de la combinación; 4) aun siendo un análisis de subgrupo, el impacto de la CoO en el efecto del régimen pola-R-CHP es muy relevante, ya que los pacientes con LBDCG-ABC se benefician de manera contundente de la combinación, tanto en SLP (HR 0,38) como en SG (HR de 0,49), mientras que los del grupo GCB no se beneficiarían en absoluto.

A la vista de estos datos, muy consolidados tras un seguimiento mediano de cinco años, a nuestro juicio hay suficiente evidencia para usar la combinación pola-R-CHP como tratamiento estándar de los pacientes con LBDCG al menos en dos situaciones: 1) enfermos con IPI intermedio/alto y alto, y 2) pacientes cuyo linfoma sea de origen ABC. Esta última situación nos parece particularmente relevante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang SS. Epidemiology and etiology of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 2023; 60: 255-66
2. Kanas G, Ge W, Quek RGW, et al. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020–2025. *Leuk Lymph* 2022; 63: 54-63
3. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022; 140: 1229-53
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1720-48
5. Smith A, Crouch S, Lax S, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: Sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2015; 112: 1575-84
6. Alizadeh AA, Elsen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503-11
7. Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal Gene Signatures in Large-B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med* 2008; 359: 2313-23
8. Scott DW, Mottok A, Ennishi D et al. Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2848-56
9. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103: 275-82
10. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1396-407
11. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med* 2018; 24: 679-90
12. Lacy SE, Barrans SL, Beer PA, et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: A Haematological Malignancy Research Network report. *Blood* 2020; 135: 1759-71
13. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2021; 384: 842-58
14. 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* 2018; 131: 2060-4
15. Rosenwald A, Bens S, Advani R, et al. Prognostic significance of MYC rearrangement and translocation partner in diffuse large B-cell lymphoma: A study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3359-68
16. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer* 2018; 124: 4622-32
17. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-94
18. 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. *N Engl J Med* 2002; 346: 2352-42
19. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper 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
20. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9: 105-16
21. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, et al. Positron emission tomography-guided therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2024-34
22. 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
23. 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
24. Vitolo U, Trnety 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

25. Thieblemont C, Tilly H, Da Silva MG, 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
26. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, 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
27. Davies A, Cummin TE, Barrans S, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 649-62
28. 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
29. 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
30. Wilson WH, Wright GW, Huang DW, et al. Effect of ibrutinib with R-CHOP chemotherapy in genetic subtypes of DLBCL. *Cancer Cell* 2021; 39: 1643-53
31. 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: 1800-8
32. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucef as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 640-54
33. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucef versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis. *Lancet* 2022; 399: 2294-308
34. Salles G, Duell J, González 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: 978-88
35. 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. *Lancet Oncol* 2021; 22: 790-800
36. 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
37. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhouser F, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 387: 2220-31
38. Thieblemont C, Phillips T, Guesquieres H, et al. Epcoritamab, anovel subcutaneous CD3xCD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: dose expansion in a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2023; 41: 2238-47
39. Kim WS, Kim TM, Cho SG, et al. Odronextamab monotherapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: primary efficacy and safety analysis in phase 2 <elm-2 trial. *Nat Med* 2025; 6: 528-39
40. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): A randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 200-11
41. Burke JM, Morschhauser F, Andorsky D, Lee C, Sharman JP. Antibody–drug conjugates for previously treated aggressive lymphomas: focus on polatuzumab vedotin. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020; 13: 1073-83
42. Kawasaki N, Nishito Y, Yoshimura Y, Yoshiura S. The molecular rationale for the combination of polatuzumab vedotin plus rituximab in diffuse large B- cell lymphoma. *Br J Haematol* 2022; 199: 245-55
43. Palmer AC, Kurtz DM, Alizadeh AA. Cell of origin subtypes and therapeutic benefit for polatuzumab vedotin. *N Engl J Med* 2023; 389: 764-6
44. 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. *Lancet Oncol* 2015; 16: 704-15
45. 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). *Lancet Haematol* 2019; 6: e254-65
46. 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 Adv* 2021; 5: 2707-16
47. Thieblemont C, Gomes da Silva M, Leppa S, et al. Large B-cell lymphoma (LBCL): EHA clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *HemaSphere* 2025; 9: e70207
48. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116: 2040-5

49. 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
50. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 351-63
51. Morschhauser F, Salles G, Sehn LH, et al. Five-year outcomes of the POLARIX study comparing Pola-R-CHP and R-CHOP in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2025; 43: 3698-705
52. Thompson C, Trneny M, Morschhauser F, et al. PROs vs clinician-reported adverse events in a large clinical trial: findings from the phase 3 POLARIX study. *Blood* 2026; 147: 254-65
53. Kambhampati Thiruvengadam S, Saumoy M, Schneider Y, et al. Cost Effectiveness of Polatuzumab Vedotin Combined with Chemoimmunotherapy in Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Blood* 2022; 140: 2697-708
54. Shi Q, Schmitz N, Ou FS, et al. Progression-free survival as a surrogate end point for overall survival in first-line diffuse large B-cell lymphoma: An individual patient-level analysis of multiple randomized trials (SEAL). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2593-602
55. Shingleton JR, Dave SS. Polatuzumab vedotin: Honing in on relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2020; 38: 166-8

Figura 1. Mecanismo de acción de polatuzumab vedotina (modificado de Shingleton & Dave [55])

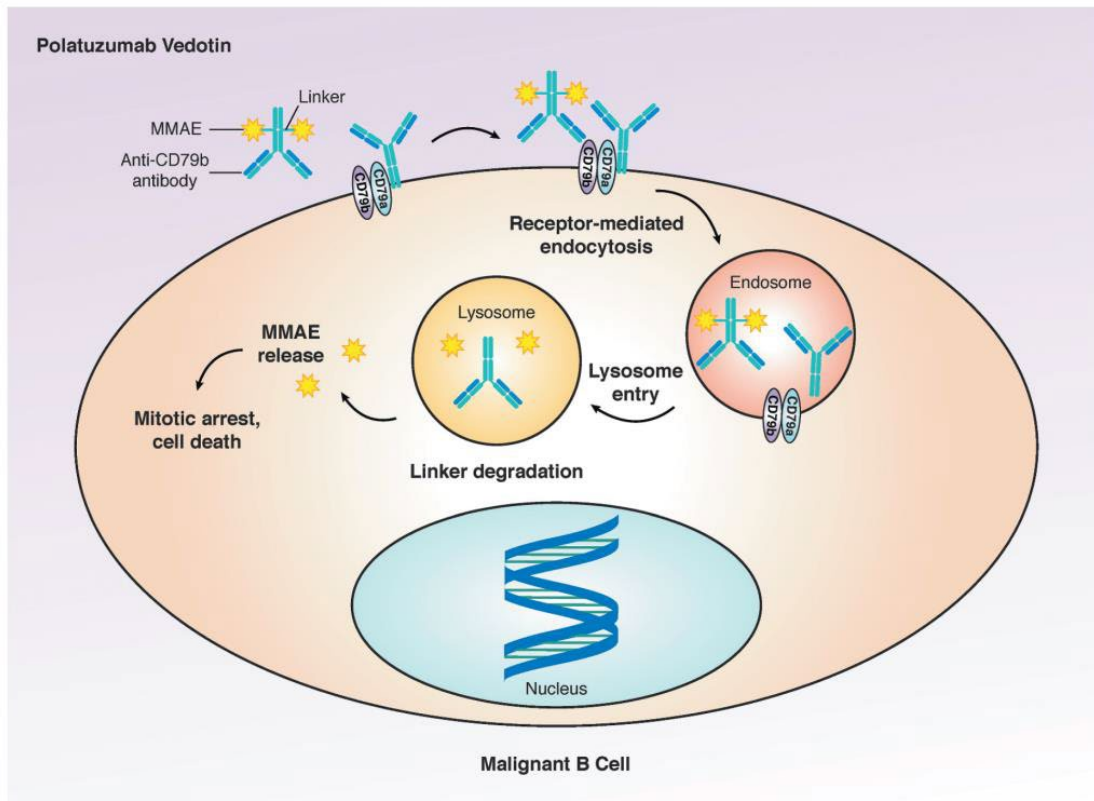


Figura 2. Inclusión, aleatorización y seguimiento de los pacientes de la serie original (n=879) y la serie expandida (n=1000) del ensayo POLARIX [51]

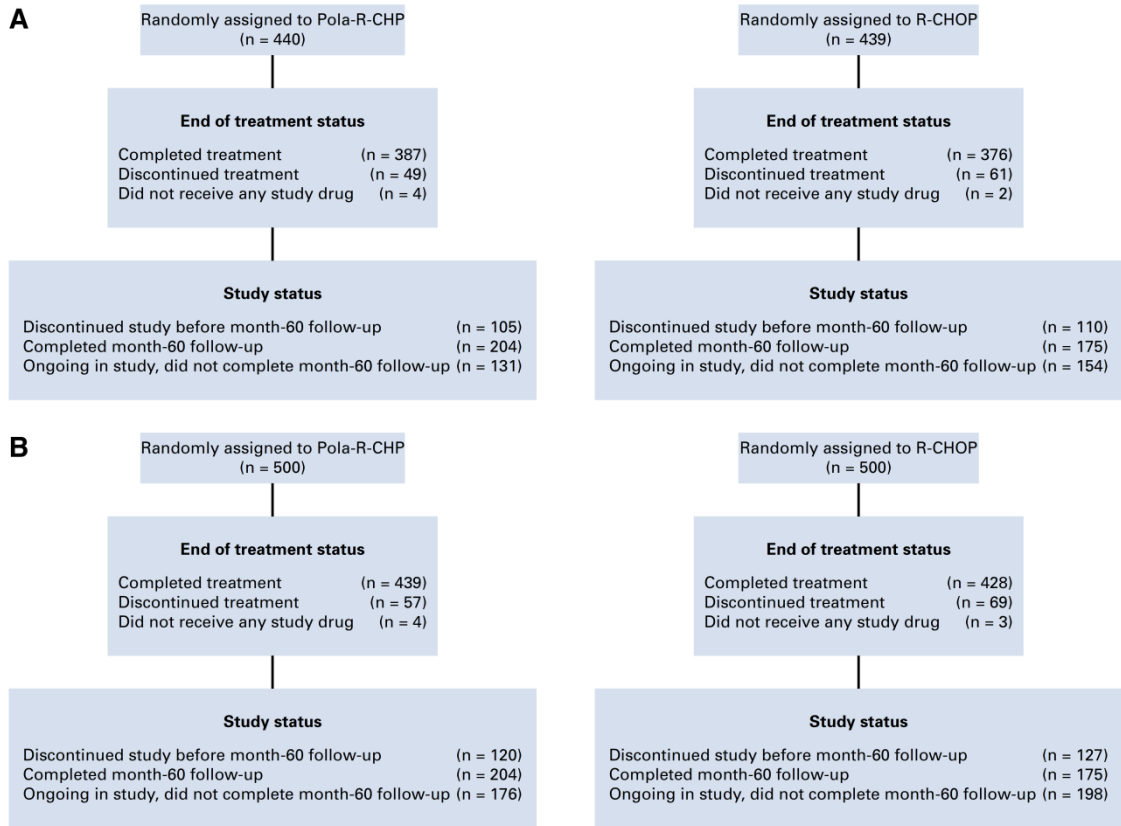


Figura 3. Supervivencia libre de progresión (A) y supervivencia global (B) evaluada por el investigador [51]

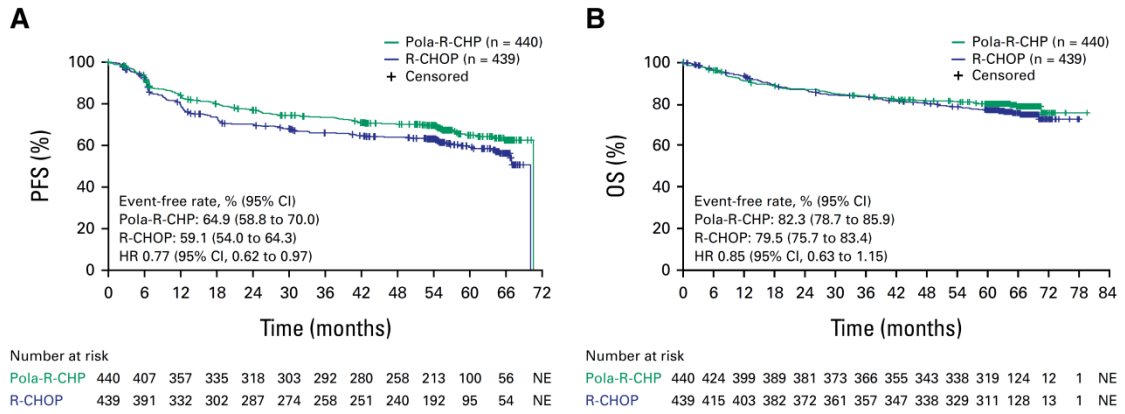


Figura 4. Análisis de subgrupos de la supervivencia libre de progresión: IPI (A), edad (B) y célula de origen (C y D) [51]

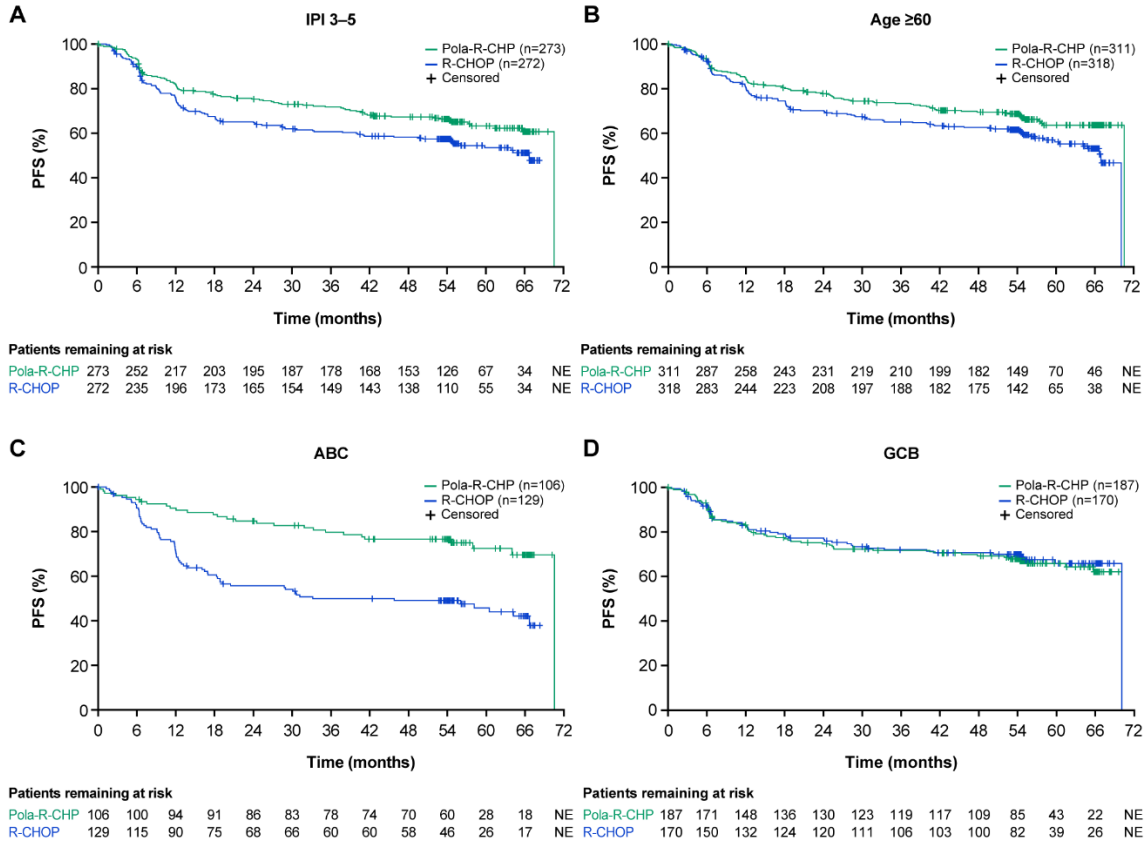


Figura 5. Análisis de subgrupos para la supervivencia global: IPI (A), edad (B) y célula de origen (C y D) [51]

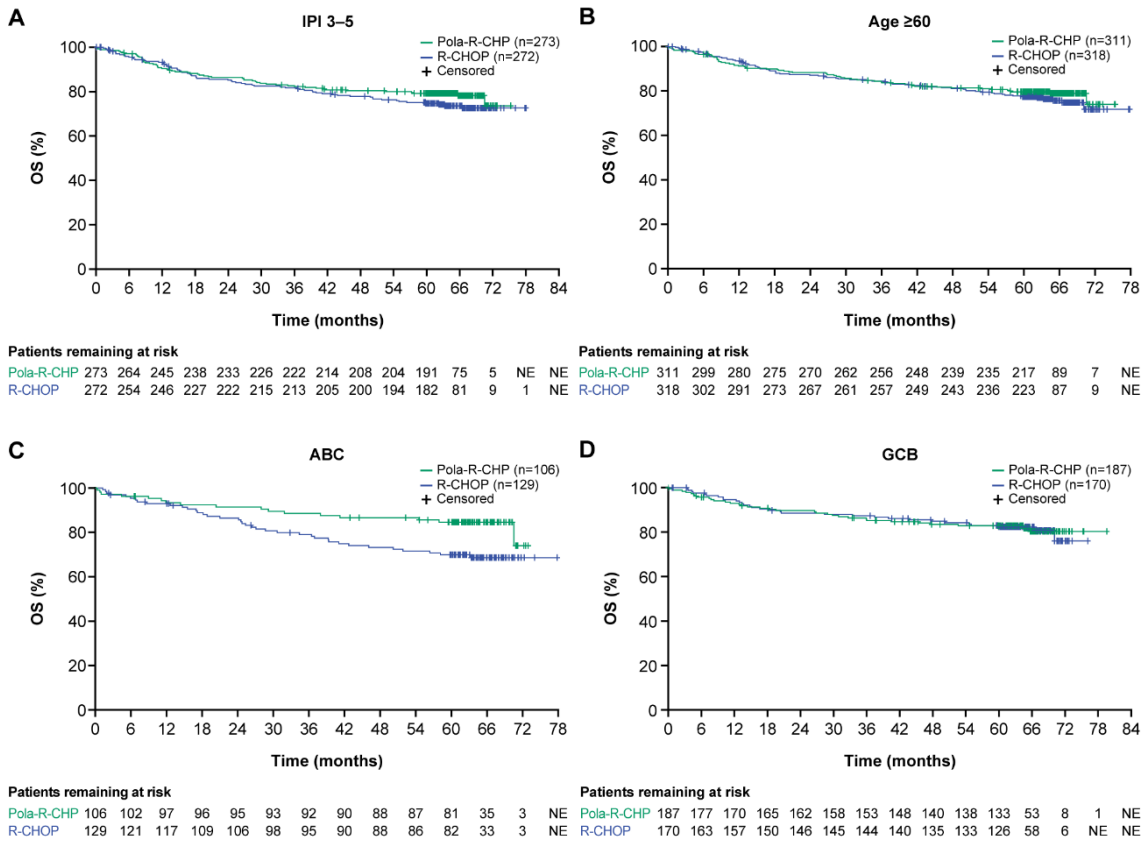


Tabla 1. Características iniciales de los pacientes del ensayo POLARIX [50]

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics at Baseline (Intention-to-Treat Population).*		
Characteristic	Pola-R-CHP (N = 440)	R-CHOP (N = 439)
Median age (range) — yr	65 (19–80)	66 (19–80)
Age category — no. (%)		
≤60 yr	140 (31.8)	131 (29.8)
>60 yr	300 (68.2)	308 (70.2)
Female sex — no. (%)	201 (45.7)	205 (46.7)
Geographic region — no. (%)†		
Western Europe, United States, Canada, and Australia	302 (68.6)	301 (68.6)
Asia	81 (18.4)	79 (18.0)
Rest of world	57 (13.0)	59 (13.4)
Ann Arbor stage — no. (%)‡		
I or II	47 (10.7)	52 (11.8)
III or IV	393 (89.3)	387 (88.2)
No. of extranodal sites — no. (%)		
0 or 1	227 (51.6)	226 (51.5)
≥2	213 (48.4)	213 (48.5)
Bulky disease — no. (%)†§	193 (43.9)	192 (43.7)
ECOG performance status score — no. (%)¶		
0 or 1	374 (85.0)	363 (82.7)
2	66 (15.0)	75 (17.1)
Lactate dehydrogenase level — no. (%)		
Normal	146 (33.2)	154 (35.1)
Elevated	291 (66.1)	284 (64.7)
IPI score — no. (%)†**		
2	167 (38.0)	167 (38.0)
3 to 5	273 (62.0)	272 (62.0)
Median time from initial diagnosis to treatment initiation (IQR) — days	26 (16.0–37.5)	27 (19.0–41.0)
Cell of origin — no./total no. (%)††		
Germinal-center B-cell–like subtype	184/330 (55.8)	168/338 (49.7)
Activated B-cell–like subtype	102/330 (30.9)	119/338 (35.2)
Unclassified	44/330 (13.3)	51/338 (15.1)
Double-expressor lymphoma — no./total no. (%)††	139/362 (38.4)	151/366 (41.3)
Double-hit or triple-hit lymphoma — no./total no. (%)††	26/331 (7.9)	19/334 (5.7)

Tabla 2. Efectos adversos aparecidos durante el periodo de estudio [50]

Table 3. Adverse Events during the Treatment Period (Safety Population).*				
Adverse Event	Pola-R-CHP (N=435)		R-CHOP (N=438)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Peripheral neuropathy†	230 (52.9)	7 (1.6)	236 (53.9)	5 (1.1)
Nausea	181 (41.6)	5 (1.1)	161 (36.8)	2 (0.5)
Neutropenia	134 (30.8)	123 (28.3)	143 (32.6)	135 (30.8)
Diarrhea	134 (30.8)	17 (3.9)	88 (20.1)	8 (1.8)
Anemia	125 (28.7)	52 (12.0)	114 (26.0)	37 (8.4)
Constipation	125 (28.7)	5 (1.1)	127 (29.0)	1 (0.2)
Fatigue	112 (25.7)	4 (0.9)	116 (26.5)	11 (2.5)
Alopecia	106 (24.4)	0	105 (24.0)	1 (0.2)
Decreased appetite	71 (16.3)	5 (1.1)	62 (14.2)	3 (0.7)
Pyrexia	68 (15.6)	6 (1.4)	55 (12.6)	0
Vomiting	65 (14.9)	5 (1.1)	63 (14.4)	3 (0.7)
Febrile neutropenia	62 (14.3)	60 (13.8)	35 (8.0)	35 (8.0)
Headache	56 (12.9)	1 (0.2)	57 (13.0)	4 (0.9)
Cough	56 (12.9)	0	53 (12.1)	0
Decreased weight	55 (12.6)	4 (0.9)	52 (11.9)	1 (0.2)
Asthenia	53 (12.2)	7 (1.6)	53 (12.1)	2 (0.5)
Dysgeusia	49 (11.3)	0	57 (13.0)	0

Tabla 3. Análisis de los principales subgrupos para la SLP [51]

Baseline Risk Factors		PFS							
		Pola-R-CHP (n = 440)		R-CHOP (n = 439)		HR	95% Wald CI	Pola-R-CHP Better	R-CHOP Better
		No.	60-Month (%)	No.	60-Month (%)				
All patients		440	64.9	439	59.1	0.78	0.62 to 0.97		
Age group, years	≤65	225	69.6	219	64.3	0.80	0.57 to 1.11		
	>65	215	60.0	220	54.5	0.78	0.58 to 1.06		
Age group 2, years	≤60	140	67.6	131	69.2	0.96	0.62 to 1.49		
	>60	300	63.6	308	55.8	0.72	0.55 to 0.93		
Stratification – IPI score	2	167	67.2	167	68.3	0.91	0.61 to 1.36		
	3-5	273	63.2	272	53.5	0.72	0.55 to 0.94		
Stratification – bulky disease (≥7cm)	Absent	247	69.9	247	60.0	0.61	0.44 to 0.83		
	Present	193	58.5	192	57.9	1.02	0.73 to 1.41		
Baseline LDH	≤1xULN	146	65.3	154	64.8	0.83	0.55 to 1.23		
	>1xULN	291	64.3	284	55.7	0.77	0.59 to 1.01		
Bone marrow involvement	Yes	76	53.3	72	44.2	0.75	0.47 to 1.20		
	No	342	67.3	349	63.2	0.80	0.61 to 1.04		
	Indeterminate	11	70.0	11	51.9	0.44	0.10 to 1.85		
No. of extranodal sites	0-1	227	68.1	226	64.2	0.78	0.56 to 1.09		
	≥2	213	61.2	213	53.8	0.78	0.58 to 1.06		
NHL subtype (investigator)	DLBCL, NOS, ABC, GCB	373	65.7	367	58.8	0.75	0.59 to 0.95		
	HGBCL, NOS, DHL/THL	43	66.0	50	57.6	0.67	0.33 to 1.37		
	NOS	22	72.7	23	51.7	0.52	0.20 to 1.37		
	DHL/THL	21	56.7	27	64.2	0.84	0.29 to 2.44		
Double-/triple-hit lymphoma	Other LBCL	24	49.7	22	70.3	1.86	0.69 to 5.04		
	DHL/THL+	26	48.8	19	83.0	3.18	0.89 to 11.42		
	DHL/THL-	305	65.9	315	57.6	0.72	0.56 to 0.94		
NanoString COO	Unknown	109	65.5	105	62.0	0.75	0.47 to 1.19		
	GCB	187	65.9	170	65.8	1.07	0.74 to 1.56		
	ABC	106	72.5	129	45.8	0.38	0.24 to 0.59		
	UNC	44	55.2	53	70.8	1.60	0.79 to 3.25		
Double expressor by IHC	Unknown	103	60.2	87	59.7	0.83	0.51 to 1.33		
	DEL	139	63.1	151	50.0	0.65	0.45 to 0.94		
	Non-DEL	223	66.6	215	64.7	0.89	0.64 to 1.24		
	Unknown	78	63.7	73	63.5	0.84	0.48 to 1.47		

Tabla 4. Análisis de los principales subgrupos para la SG [51]

Baseline Risk Factors		OS							
		Pola-R-CHP (n = 440)		R-CHOP (n = 439)		HR	95% Wald CI	Pola-R-CHP Better	R-CHOP Better
		No.	60-Month (%)	No.	60-Month (%)				
All patients		440	82.3	439	79.5	0.85	0.63 to 1.16		
Age group, years	≤65	225	89.1	219	84.7	0.73	0.44 to 1.21		
	>65	215	75.3	220	74.5	0.95	0.65 to 1.38		
Age group 2, years	≤60	140	89.1	131	86.4	0.88	0.45 to 1.74		
	>60	300	79.2	308	77.0	0.87	0.62 to 1.22		
Stratification – IPI score	2	167	87.6	167	87.4	0.96	0.53 to 1.75		
	3-5	273	79.2	272	74.7	0.81	0.57 to 1.15		
Stratification – bulky disease (≥7cm)	Absent	247	83.9	247	80.9	0.79	0.52 to 1.20		
	Present	193	80.3	192	77.9	0.92	0.60 to 1.43		
Baseline LDH	≤1xULN	146	88.7	154	87.9	0.85	0.45 to 1.61		
	>1xULN	291	79.0	284	74.9	0.85	0.60 to 1.19		
Bone marrow involvement	Yes	76	79.9	72	70.8	0.68	0.35 to 1.33		
	No	342	82.7	349	82.4	0.97	0.69 to 1.38		
	Indeterminate	11	80.0	11	63.6	0.42	0.08 to 2.30		
No. of extranodal sites	0-1	227	83.7	226	81.9	0.86	0.56 to 1.34		
	≥2	213	80.9	213	77.1	0.85	0.56 to 1.28		
NHL subtype (investigator)	DLBCL, NOS, ABC, GCB	373	81.9	367	79.8	0.89	0.64 to 1.23		
	HGBCL, NOS, DHL/THL	43	85.4	50	72.4	0.46	0.18 to 1.22		
	NOS	22	86.4	23	68.2	0.38	0.10 to 1.48		
	DHL/THL	21	84.4	27	76.3	0.56	0.14 to 2.26		
	Other LBCL	24	83.3	22	90.9	1.93	0.35 to 10.52		
Double-/triple-hit lymphoma	DHL/THL+	26	76.3	19	89.5	2.44	0.49 to 12.11		
	DHL/THL-	305	81.8	315	79.3	0.85	0.60 to 1.21		
	Unknown	109	85.2	105	79.6	0.72	0.37 to 1.38		
NanoString COO	GCB	187	82.9	170	82.3	0.99	0.60 to 1.61		
	ABC	106	84.6	129	69.9	0.49	0.28 to 0.88		
	UNC	44	76.9	53	94.2	4.46	1.23 to 16.21		
	Unknown	103	81.3	87	79.0	0.80	0.42 to 1.51		
Double expressor by IHC	DEL	139	76.4	151	73.0	0.84	0.53 to 1.33		
	Non-DEL	223	86.3	215	82.8	0.81	0.51 to 1.30		
	Unknown	78	81.6	73	84.1	1.18	0.53 to 2.59		