

LINFOMA FCL

«Ha ancora un ruolo l' AutoSCT ?»

Gianpaolo Marcacci
INT – IRCCS Pascale - Napoli

con il patrocinio di

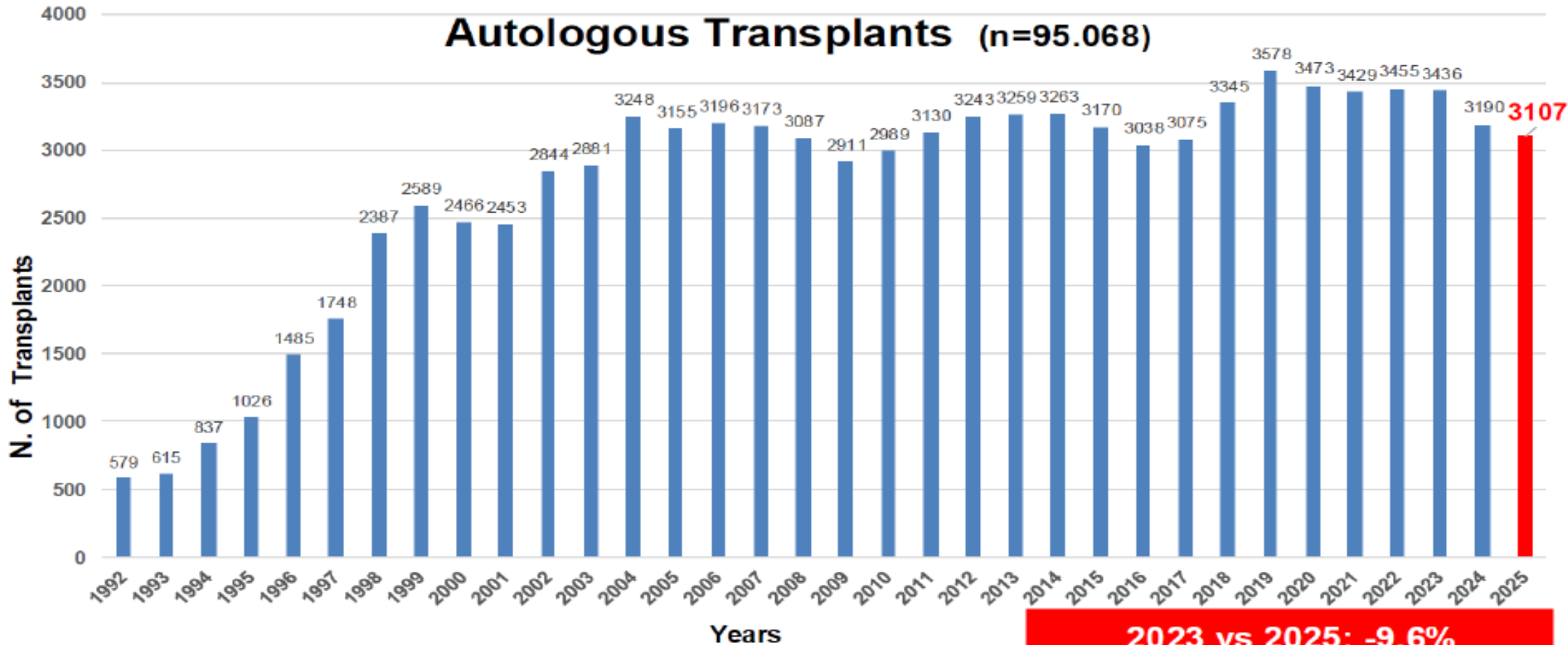


SIE
Società Italiana
di Ematologia

La rivoluzione terapeutica nel **linfoma** e nel **mieloma**

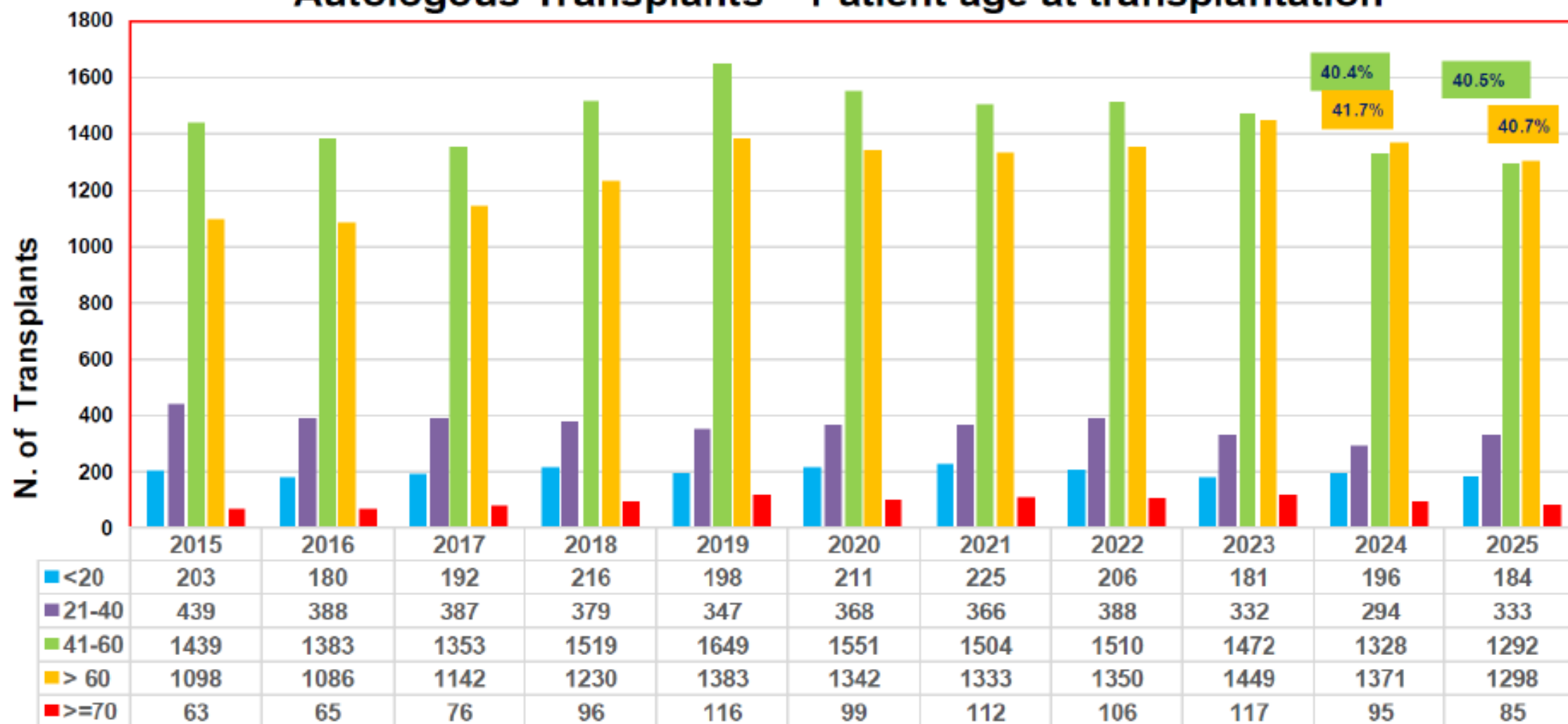
Napoli, Hotel Royal Continental • 14-15 Maggio 2026





2023 vs 2025: -9.6%
2024 vs 2025: -2.6 %

Autologous Transplants – Patient age at transplantation




Export date 13/04/2026






Trapianti autologhi per fascia d'età — valori assoluti e % sul totale annuo

Fonte: GITMO, export 13/04/2026

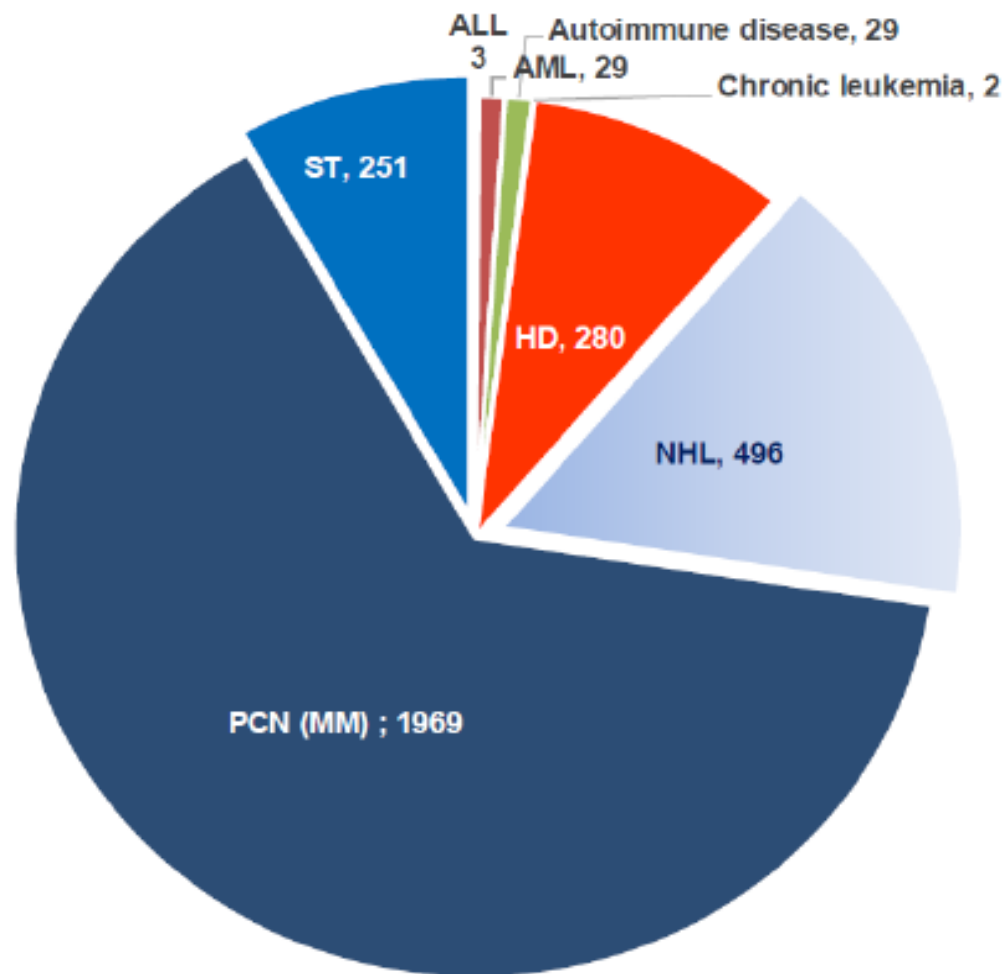
Fascia	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
 <20	203 6.3%	180 5.8%	192 6.1%	216 6.3%	198 5.4%	211 5.9%	225 6.4%	206 5.8%	181 5.1%	196 6.0%	184 5.8%
 21-40	439 13.5%	388 12.5%	387 12.3%	379 11.0%	347 9.4%	368 10.3%	366 10.3%	388 10.9%	332 9.4%	294 9.0%	333 10.4%
 41-60	1439 44.4%	1383 44.6%	1353 42.9%	1519 44.2%	1649 44.7%	1551 43.4%	1504 42.5%	1510 42.4%	1472 41.5%	1328 40.4%	1292 40.5%
 >60	1098 33.9%	1086 35.0%	1142 36.2%	1230 35.8%	1383 37.4%	1342 37.6%	1333 37.7%	1350 37.9%	1449 40.8%	1371 41.7%	1298 40.7%
 >70	63 1.9%	65 2.1%	76 2.4%	96 2.8%	116 3.1%	99 2.8%	112 3.2%	106 3.0%	117 3.3%	95 2.9%	85 2.7%

Autologo - Riepilogo trend (2015 vs 2025)



Fascia	2015	2025	Δ assoluto	Δ %	Quota 2015	Quota 2025	Trend
 <20	203	184	-19	-9%	6.3%	5.8%	Stabile
 21-40	439	333	-106	-24%	13.5%	10.4%	In calo
 41-60	1439	1292	-147	-10%	44.4%	40.5%	In calo lieve
 >60	1098	1298	+200	+18%	33.9%	40.7%	In crescita
 >70	63	85	+22	+35%	1.9%	2.7%	In crescita

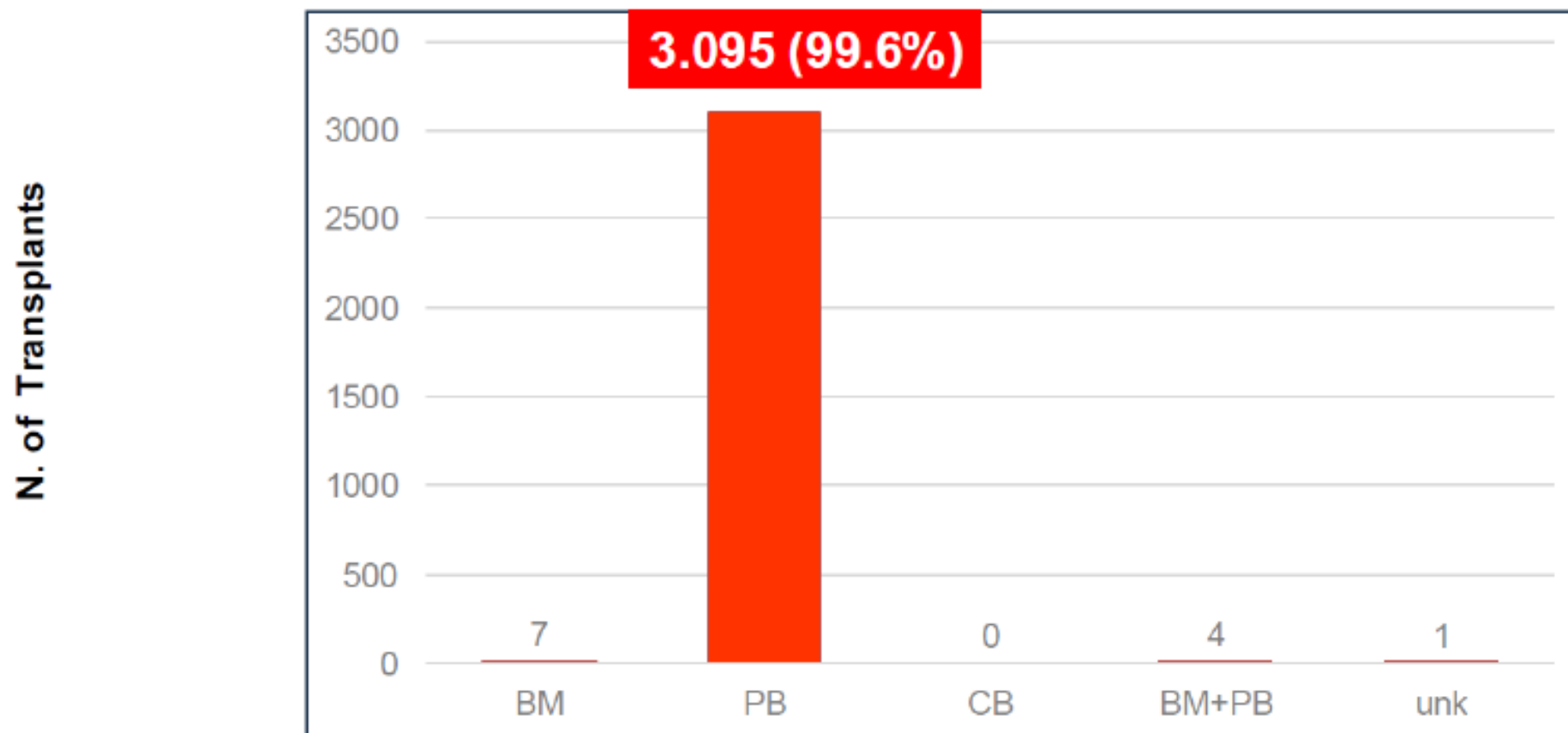
Autologous Transplants (n. 3.107) - Indications 2025



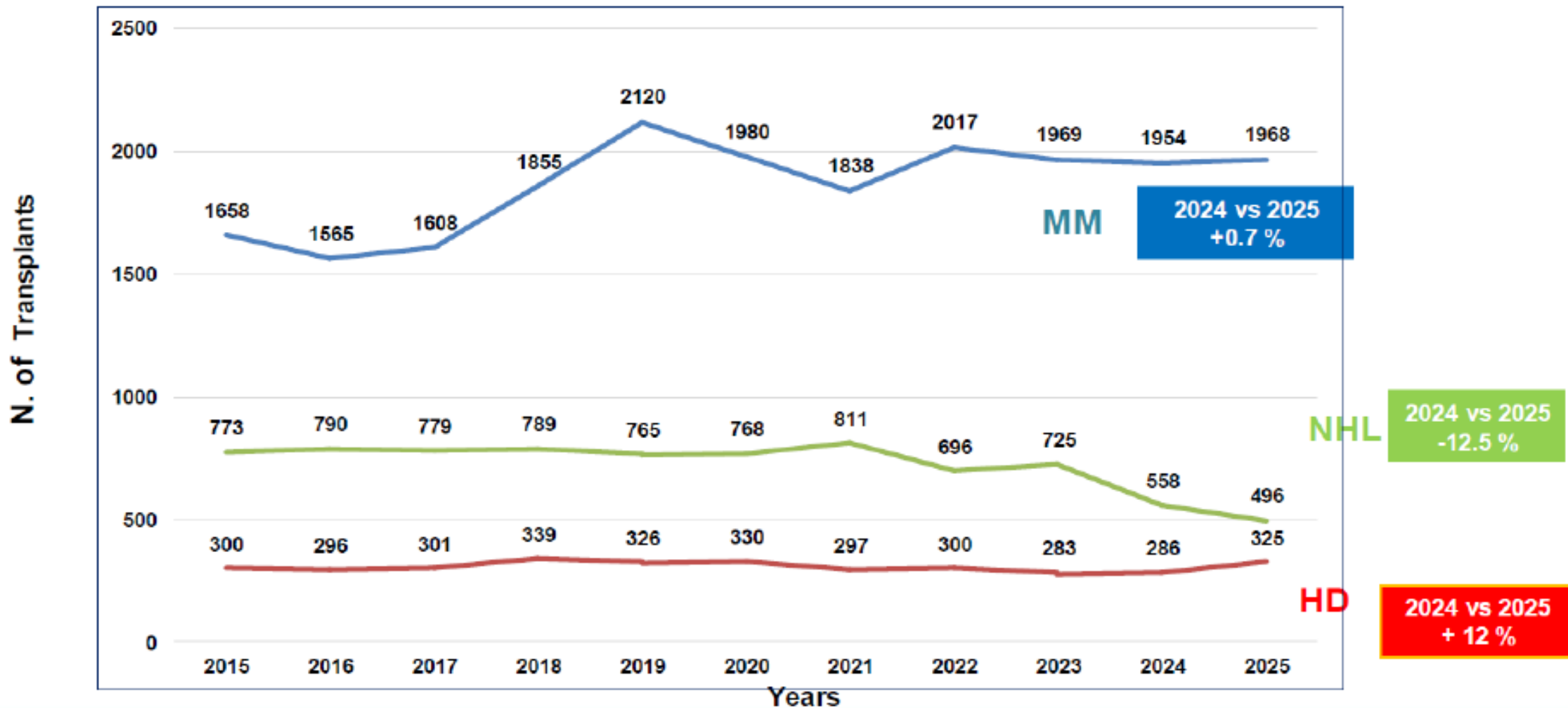
Disease	%
MM	63
NHL	16
HD	9
ST	8
AML	1
AD	1
ALL	0,09

25 %

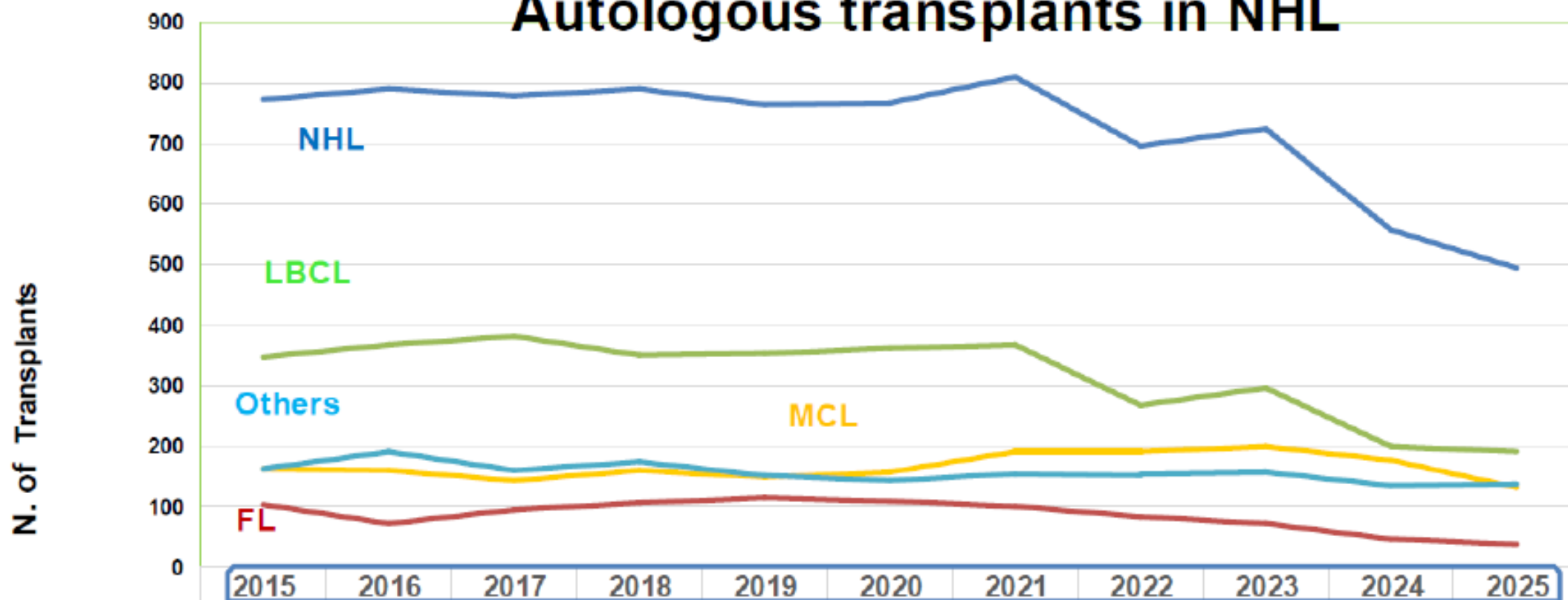
2025: Autologous Transplants (n. 3.107) – Source of HSC



Autologous transplants by disease



Autologous transplants in NHL



	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
NHL	773	790	779	789	765	768	811	696	725	556	496
Follicular	102	73	93	105	115	108	99	84	73	46	38
LBCL	347	366	381	349	353	360	368	269	295	200	190
Mantle	162	160	144	161	147	158	190	190	200	176	131
others	162	191	161	174	150	142	154	153	157	134	137

Autologo: variazione percentuale per tipo di linfoma tra il 2020 e il 2025

Tipo	2020	2025	Variazione
NHL (totale)	768	496	-35,4%
Follicolare (FL) ←	108	38	-64,8% ←
LBCL	360	190	-47,2%
Mantle (MCL)	158	131	-17,1%
Others	142	137	-3,5%

Epidemiologia e storia naturale

20-25%

dei linfomi
non-Hodgkin

~3/100k

incidenza annua
nei Paesi occidentali

65 aa

età mediana
alla diagnosi

10-15%

recidiva precoce
(POD24)

Storia naturale

- Malattia indolente a decorso ondulante: remissioni ripetute intercalate a recidive progressivamente più brevi
- Pazienti non-POD24: OS a 10 anni >80%, simile alla popolazione generale; rischio di cura con sola chemoimmuno-terapia realistico
- **POD24 (progressione entro 24 mesi dall'inizio della prima terapia): sopravvivenza mediana ridotta a ~5 anni**; rappresenta il principale unmet need terapeutico
- **Rischio di trasformazione istologica (linfoma diffuso a grandi cellule B): 2-3% per anno; mortalità elevata se avviene entro 18 mesi dalla diagnosi di FL**

Biologia molecolare e sottotipi

Impatto sulla scelta terapeutica e sul ruolo del trapianto

t(14;18) BCL2/IGH

Freq: 85-90%

Evento fondante; non predittivo di risposta al trapianto ma favorisce chemioresistenza tardiva

m7-FLIPI

Freq: Prognostico

7 geni (EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP, CARD11) + FLIPI + PS: **identifica pazienti ad alto rischio refrattari**

TP53 / 17p del

Freq: <10% FL3B

Associata a comportamento aggressivo; **suggerisce considerazione precoce di strategie intensificate incluso trapianto**

Mutazioni EZH2 (gain)

Freq: ~25%

Associata a fenotipo germinal-center attivo; predice risposta a tazemetostat; migliore prognosi relativa

CREBBP / EP300

Freq: ~60%

Perdita funzione; compromette risposta immune e sensibilità a inibitori epigenetici; può rendere necessaria intensificazione

Microambiente tumorale

Freq: Emerging

Firma immunitaria (macrofagi M2, T-reg) correlata a prognosi sfavorevole; può influenzare risposta a CAR-T vs trapianto

Valutazione della risposta: PET-CT e MRD

Strumenti per selezionare i candidati al trapianto

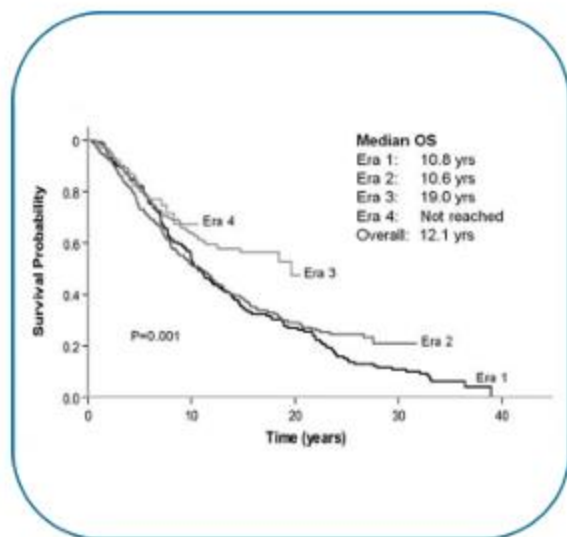
PET-CT con Deauville Score

- DS 1-2 post-induzione: remissione metabolica completa → riduce indicazione al trapianto
- DS 4-5 post-2 cicli (PET interim): risposta parziale precoce → candidato ideale all'intensificazione
- PET-guided consolidamento: studi in corso per selezionare pazienti PET-negativi da risparmiare dal trapianto
- **Limite: uptake fisiologico del midollo osseo post-mobilizzazione può falsare la stadiazione pre-raccolta**
- Lugano 2014 criteria: gold standard; CMR = DS ≤2 o DS 3 senza peggioramento

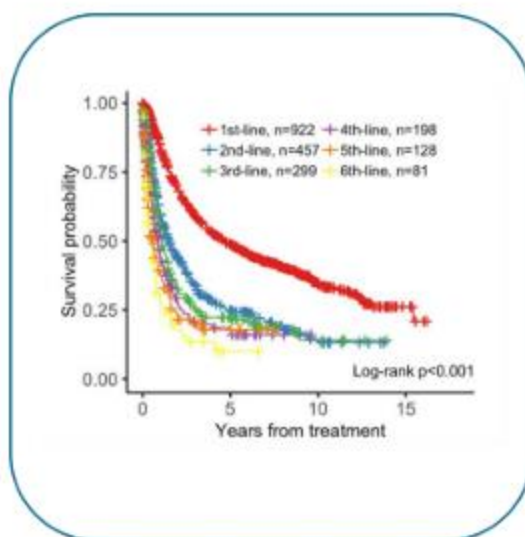
MRD (Minimal Residual Disease)

- PCR per t(14;18): sensibilità 10^{-5} ; negativizzazione post-Auto-SCT correlata a PFS prolungata (Ladetto et al.)
- MRD-negatività nel graft: riduce rischio di reinfusione cloni maligni; purging in vitro (rituximab) non ha dimostrato vantaggio OS
- ctDNA (next-gen sequencing): marcatore predittivo emergente di recidiva precoce; consente monitoraggio post-trapianto
- MRD pre-raccolta: pazienti MRD-positivi hanno outcome peggiore dopo Auto-SCT → valutare terapia addizionale prima della raccolta
- **Integrazione PET+MRD**: approccio futuro per personalizzare la decisione trapiantologica

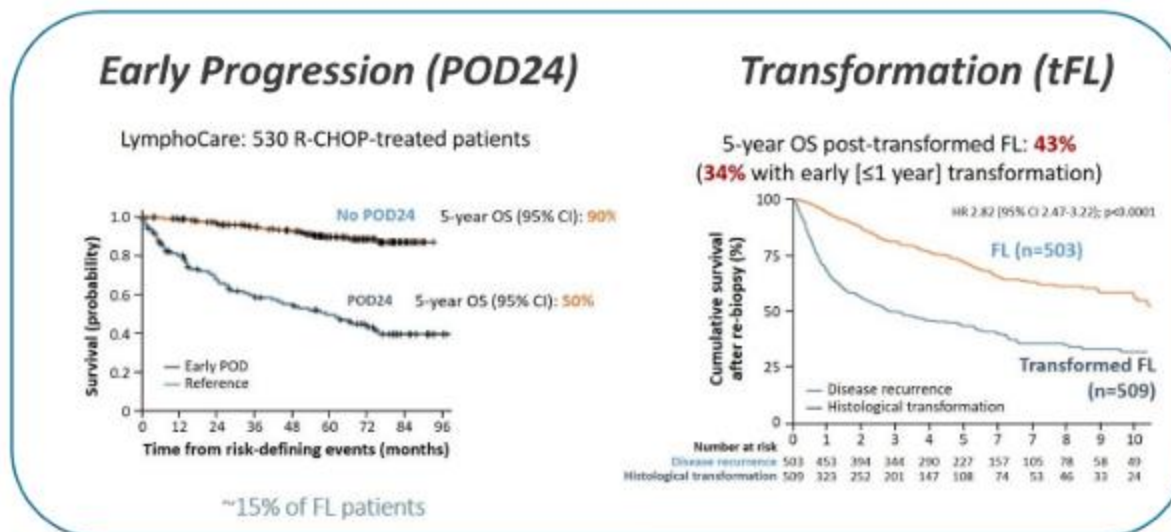
Natural history of Indolent B-cell Lymphomas: Focus on FL



Long OS, Treatable¹



Multiple Relapses²



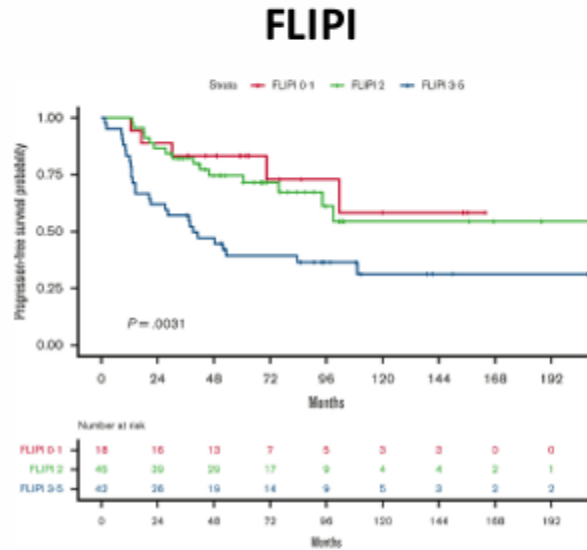
High Risk groups^{3,4}

1. Tan D, et al. *Blood*. 2013; 122(6):981-7;
2. Batlevi C, et al. *Blood Cancer J*. 2020; 10(7):74;
3. Casulo C, et al. *J Clin Oncol*. 2015;33:2516-22;
4. Federico M, et al. *Lancet Haematol*. 2018;5:e359-67;

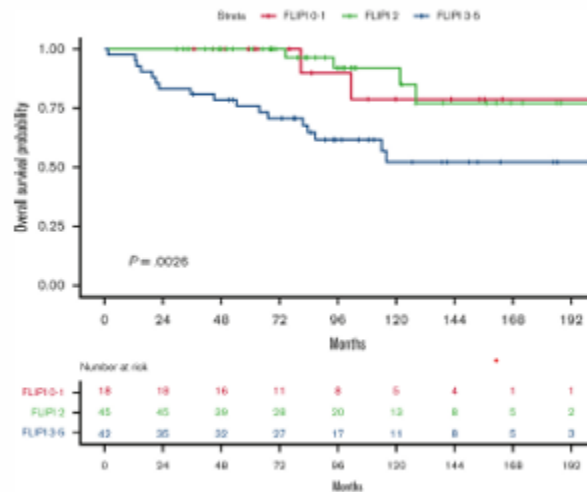
Follicular Lymphoma is not Always an Indolent Disease



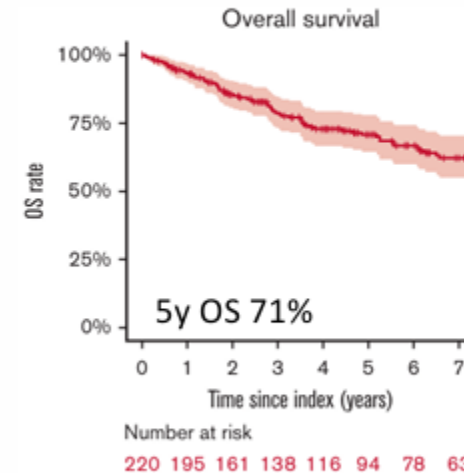
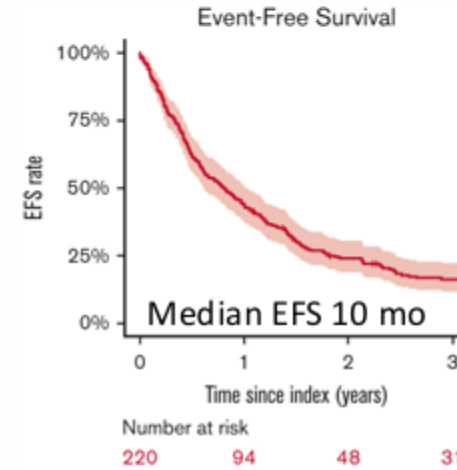
PFS



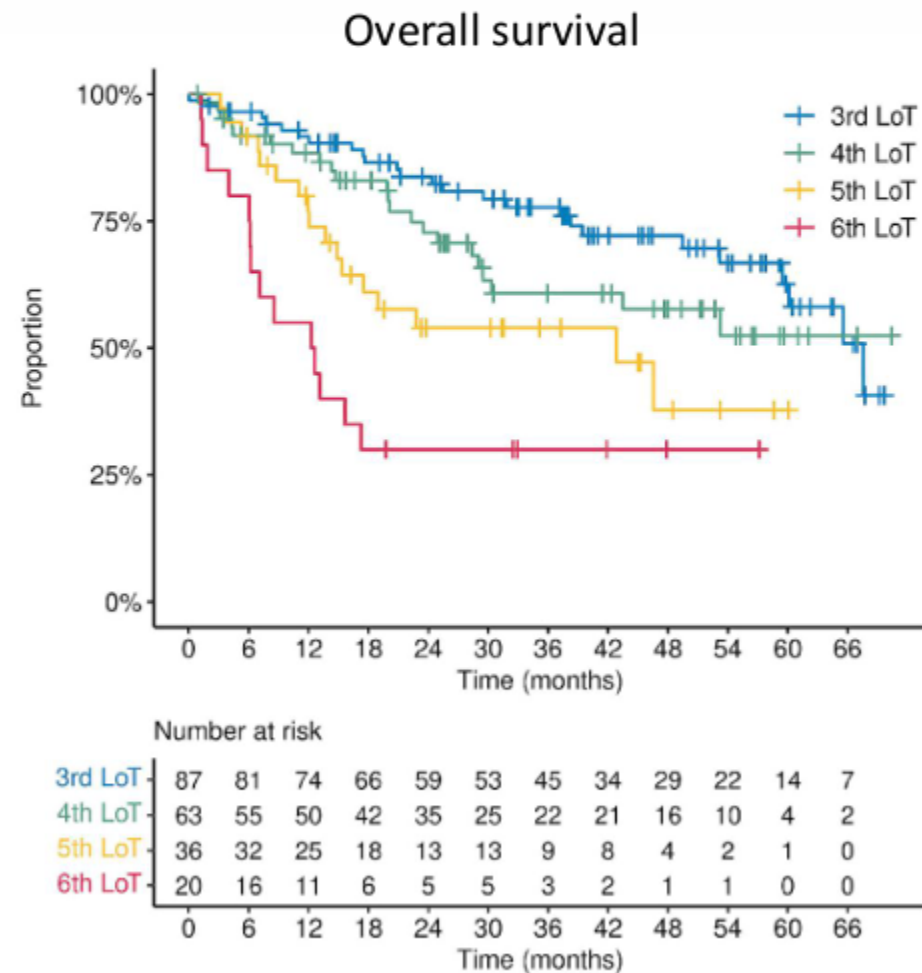
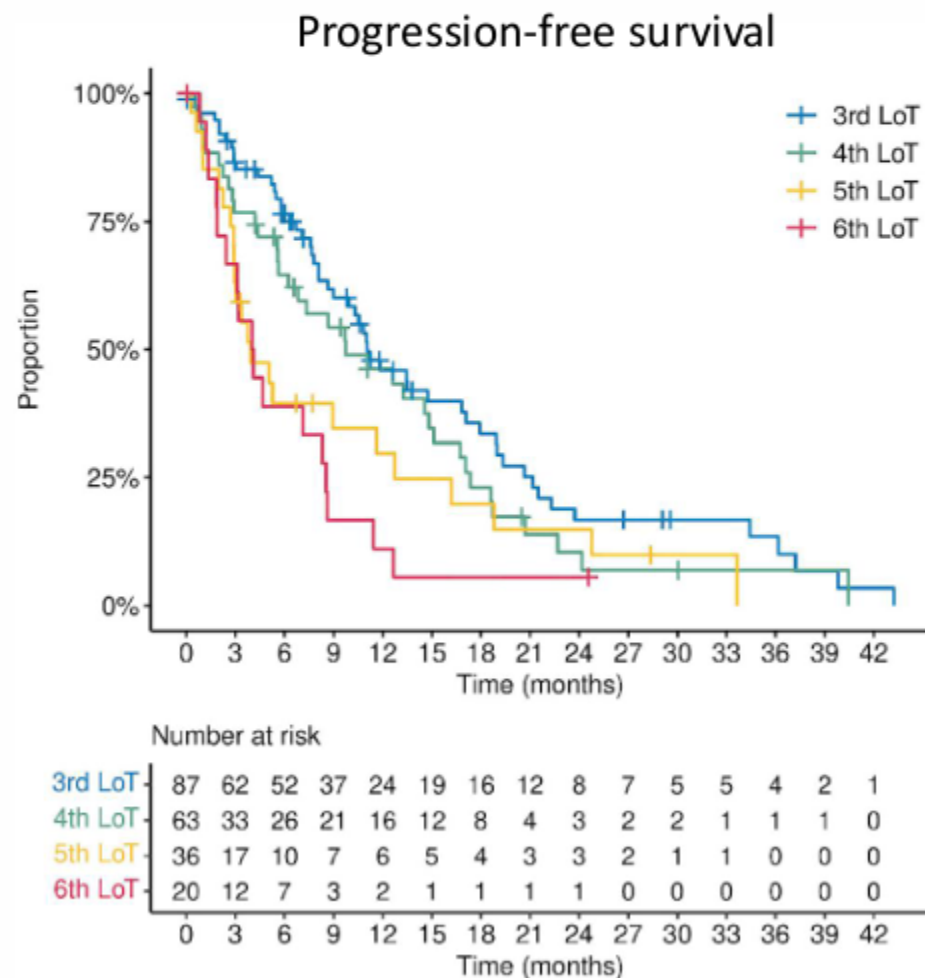
OS

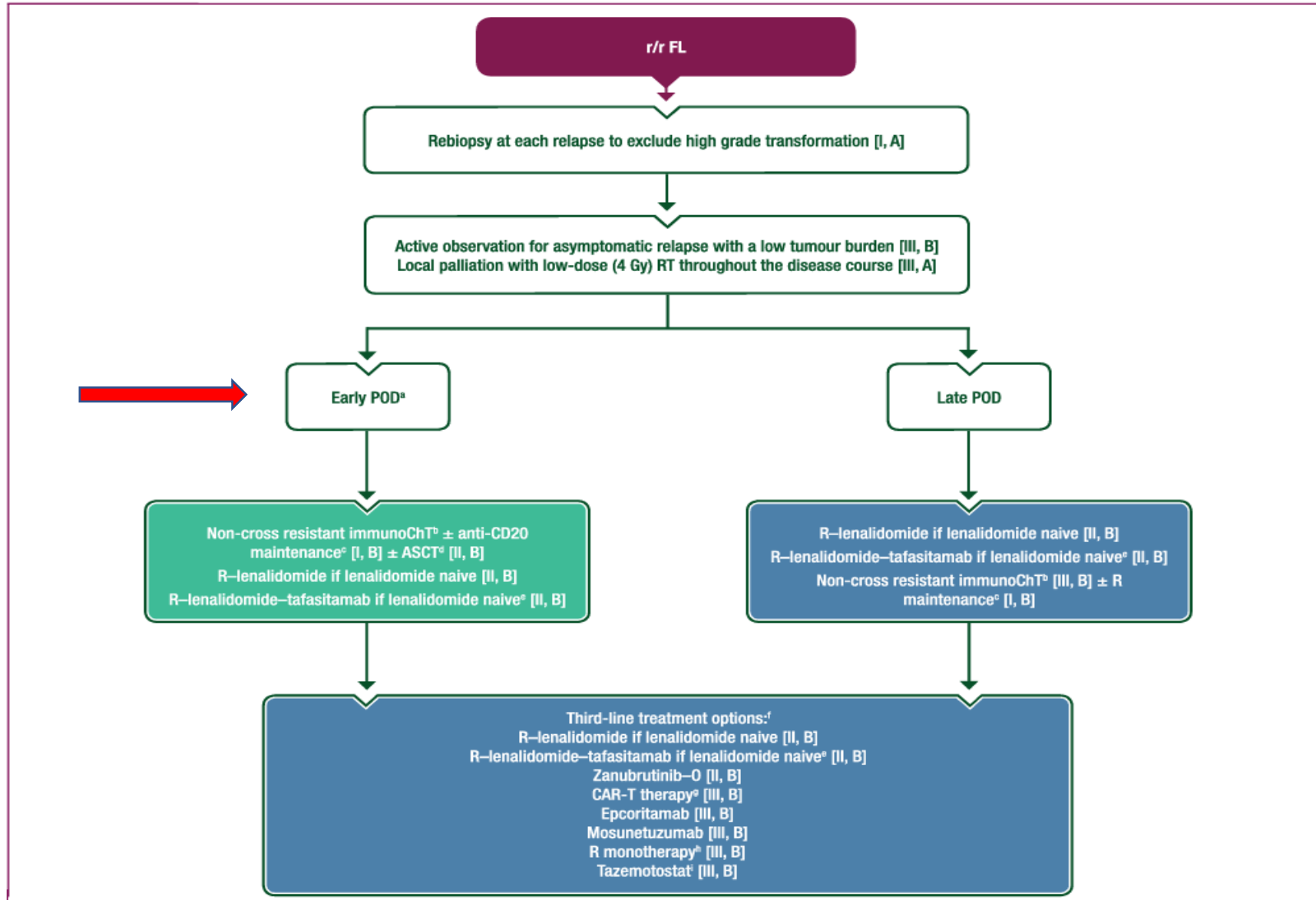


POD24 in LEO



Outcomes for Multiply Treated Follicular Lymphoma by Line of Therapy





- r/r disease:
 - At each suspected relapse, rebiopsy is strongly recommended to exclude high-grade transformation [I, A].
 - Asymptomatic, low tumour burden relapse can be managed with observation [III, B].
 - Patients with early symptomatic POD (i.e. relapse \leq 24 months after completion of first-line treatment) can receive one of the following options:
 - Non-cross-resistant immunoChT [I, B].
 - The type of immunoChT is dependent on prior therapy.
 - O–bendamustine in R-refractory FL [I, B], but if subsequent T-cell-engaging therapy is envisioned, bendamustine should be avoided due to its long-term immunosuppression [III, D].
 - R–lenalidomide if lenalidomide naive [II, B].
 - R–lenalidomide–tafasitamab if lenalidomide naive (FDA approved, not EMA approved) [II, B].
 - In younger, fit patients with early POD and chemosensitive relapse, ASCT consolidation therapy can be considered [II, B].



Younger
Fit
Early POD
Chemosensitive relapse

Nuovi trattamenti: competitori dell'Auto-SCT

CAR-T (axi-cel, tisa-cel)

Target: CD19 | Linea: 2a-3a linea recidivata

ZUMA-5: ORR 92%, CR 74%; risposta duratura a 2 aa ~40%

Bispecifici (mosunetuzumab, epcoritamab)

Target: CD20×CD3 | Linea: ≥3a linea

ORR 60-80%; CR 20-60% in recidiva multipla; somministrazione s.c.

Lenalidomide + R

Target: IMiD + anti-CD20 | Linea: 2a linea

AUGMENT: PFS 2 aa 39% vs 14% (R-mono); applicabile OPD

Tazemetostat (EZH2-i)

Target: EZH2 mut/wt | Linea: ≥2a linea (mut preferibile)

ORR 69% (mut), 35% (wt); profilo tossicità favorevole

PI3K-i (copanlisib, umbralisib)

Target: PI3Kδ/α | Linea: ≥3a linea

ORR 59-60%; DOR ~12 mesi; attenzione a tossicità classe-effetto

CAR-T nel Linfoma Follicolare: Prodotti e Risultati

Axicabtagene Ciloleucel (axi-cel)

- Trial ZUMA-5: ORR 94%, CR 79% in R/R FL (≥ 2 linee precedenti)
- PFS a 2 anni $\sim 75\%$ nei responders completi
- Approvato FDA 2021 per R/R FL ≥ 2 linee; EMA 2022
- CRS grado 3-4: $\sim 7\%$; neurotossicità (ICANS) grado 3-4: $\sim 19\%$

Tisagenlecleucel (tisa-cel)

- Trial ELARA: ORR 86.2%, CR 68.1% in R/R FL POD24/refrattari
- PFS a 24 mesi $\sim 56\%$; OS 24 mesi $\sim 87\%$
- Approvato FDA 2022; EMA 2022 per FL grado 1-3A R/R ≥ 2 linee
- CRS grado 3-4: 0%; neurotossicità grado 3-4: $< 3\%$ (profilo più sicuro)

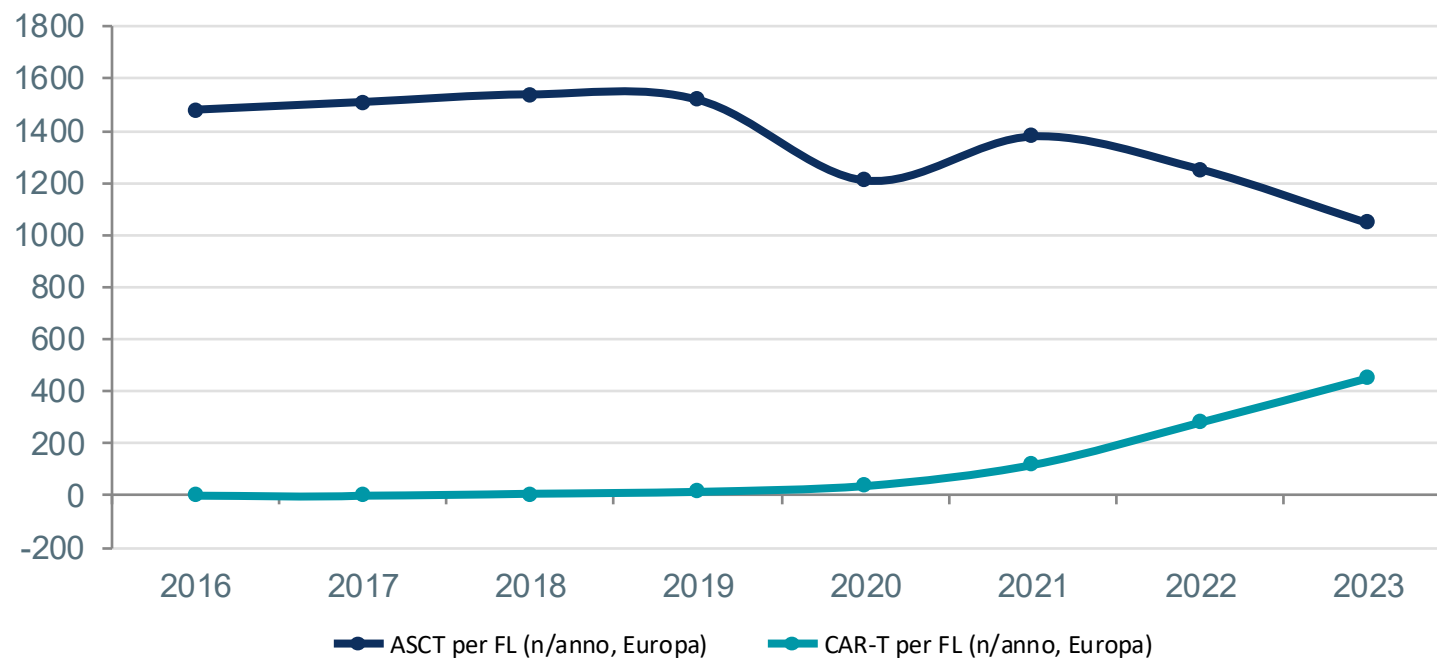
⚙️ Processo CAR-T: Leucaferesi \rightarrow Ingegneria cellulare (2-4 sett.) \rightarrow Linfodeplezione (Flu/Cy) \rightarrow Infusione \rightarrow Monitoraggio CRS/ICANS. Limiti: logistica complessa, costi elevati, dipendenza dalla vitalità dei linfociti T del paziente, disponibilità limitata dei centri certificati.

Auto-SCT vs CAR-T: confronto diretto

Analisi comparativa per la scelta terapeutica in 2a linea

Parametro	Auto-SCT	CAR-T (axi-cel/tisa-cel)
ORR (FL recidivato)	~70-80% (in chemio-sensibili)	~85-92%
CR rate	~50-60%	~68-74%
PFS a 2 anni	~45-50%	~35-42% (F/U più breve)
OS a 2 anni	~70-75%	~78-80%
TRM / tossicità grave	3-5% TRM; MDS 5-7% a 10 aa	CRS grado ≥ 3 : 15-20%; ICANS: 5-10%
Ospedalizzazione	3-4 settimane	2-4 settimane (leucaferesi + infusione)
Disponibilità	Universale (se fit e graft ok)	Limitata (centri certificati, costi, tempi)
Candidabilità	Richiede fit, graft adeguato	Richiede adeguata conta linfocitaria
Preferibile se...	POD24, no accesso CAR-T, budget limit	Recidiva multipla, EMA-approvato, centri CAR-T

Volumi stimati trapianti/CAR-T in Europa



Declino ASCT documentato

I registri EBMT mostrano una riduzione progressiva degli ASCT per FL, iniziata nel 2021-2022 con la disponibilità di axi-cel e tisa-cel.

Aumento CAR-T nel FL

Crescita esponenziale delle infusioni CAR-T, con oltre il 40% degli istituti EBMT che ha eseguito almeno 1 CAR-T per FL nel 2023.

Effetto bispecifici (2024+)

Con l'approvazione EMA di mosunetuzumab e epcoritamab, si prevede ulteriore contrazione degli ASCT, specialmente in 3^a linea e oltre.

Incertezza su 2^a linea

Il ruolo dell'ASCT in 2^a linea rimane dibattuto. Studi come POLA-R-CHP (attivo) e registri prospettici EBMT forniranno dati entro 2026.

Fonte: Annual Report EBMT 2023-2024 (dati parziali); Sureda et al., Bone Marrow Transplant 2023; Pasquini et al., JCO 2024 – valori approssimati e soggetti ad aggiornamento.

Tossicità e Qualità di Vita: Profilo Comparativo

Tossicità	ASCT	CAR-T (axi-cel)	CAR-T (tisa-cel)	Bispecifici
CRS \geq G3	—	7-9%	<1%	2-4%
ICANS \geq G3	—	15-19%	2-3%	1-2%
Neutropenia \geq G3	100%	90%	85%	20-30%
Infezioni gravi	15-20%	20-25%	10-15%	10-15%
Ipogammaglobulinemia	Transitoria	Cronica (>50%)	Cronica (>50%)	Cronica (30-50%)
Ospedalizzazione media	3-4 settimane	10-14 giorni	10-14 giorni	0-3 giorni (SC)
Fertilità	Compromessa	Non rilevante	Non rilevante	Preservata
TRM / Mortalità proc.	1-3%	<1%	<1%	~0%

QOL: Studi PROMS (ZUMA-5, ELARA) mostrano recupero QOL significativo a 6-12 mesi post-CAR-T. I bispecifici hanno il profilo migliore per mantenimento QOL a breve termine.

Focus : Pazienti POD24 e Alto Rischio – Dove Collocare le Terapie

POD24 (Progression of Disease within 24 months): ~20% dei pazienti con FL. OS mediana < 5 anni. Rappresenta il gruppo a più alta unmet need. FLIPI-2 alto, POD24 dopo immunochemioterapia, e mutazioni EZH2/CREBBP definiscono il profilo molecolare ad alto rischio.

ASCT in POD24

Evidenza moderata

- OS a 5 anni ~50% con ASCT vs ~30% senza consolidamento
- Chemiosensibilità prerequisito fondamentale
- Beneficio maggiore se RC pre-trapianto
- Limitato da: età, comorbidità, disponibilità HSC

CAR-T in POD24

Evidenza forte

- ELARA: 74% CR nei POD24 (sotto-analisi)
- ZUMA-5: dati favorevoli in early relapse
- Meccanismo d'azione indipendente dalla chemiosensibilità
- Beneficio anche in pz. pretrattati con anti-CD20

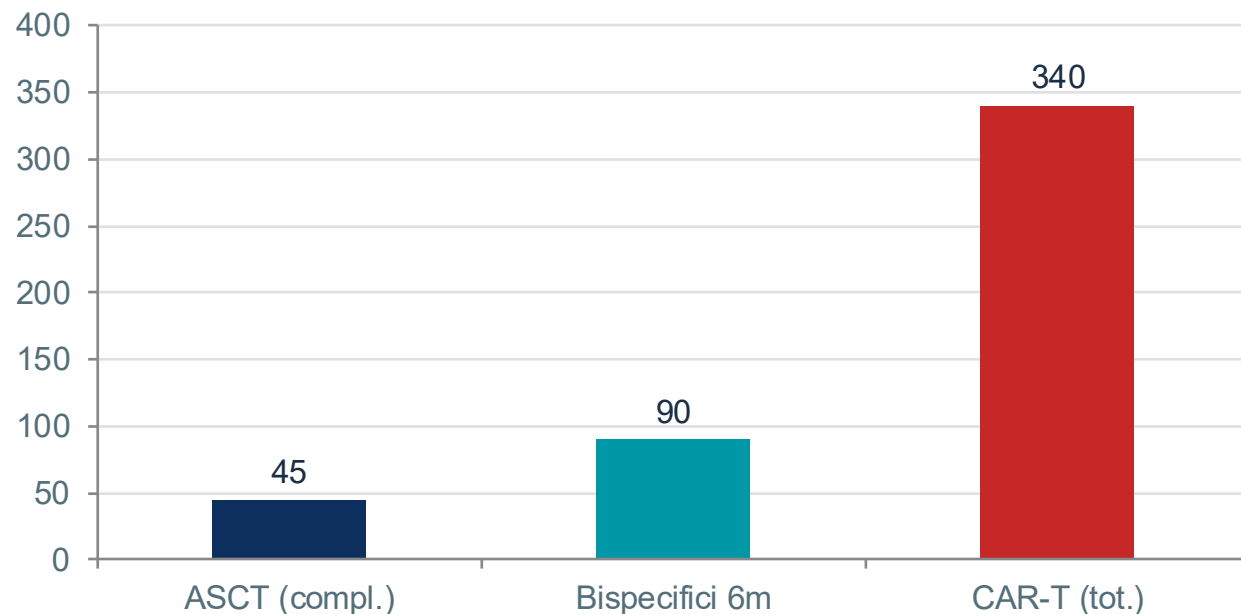
Bispecifici in POD24

Evidenza emergente

- Mosunetuzumab: ORR ~78% anche in POD24 subset
- Non richiede cellule T ad alta funzionalità
- Alternativa se CAR-T non disponibile o controindicato
- Combinazioni in studio (Moso+Pola, Epcor+Lena)

Considerazioni Farmaco-Economiche e Accesso alle Terapie

Costi comparativi approssimati (Europa)



Accesso rimborsato

In Italia: CAR-T (axi-cel, tisa-cel) rimborsati AIFA con piano terapeutico. Mosunetuzumab e epcoritamab: iter AIFA in corso 2024-2025. ASCT: DRG ospedaliero.

ICER e valore per QALY

Analisi farmaco-economiche UK (NICE/NHMRC): CAR-T ICER >£100.000/QALY senza managed entry agreement. Bispecifici potenzialmente più favorevoli per ICER/QALY in linee avanzate.

Real-world vs trial

I costi reali includono: gestione CRS, ricoveri, IVIG, antibiotici profilattici, follow-up estensivo. Il confronto deve considerare costi totali sanitari (societal perspective).

Managed access

MEA (Managed Entry Agreement) e payment-by-results attivi per CAR-T in diversi paesi EU. Bispecifici: modelli condizionali proposti

Value Framework: fattori da considerare nella scelta terapeutica

- Efficacia (ORR, CR, PFS, OS) misurata in popolazioni comparabili
- Tossicità (CRS, ICANS, mielosoppressione, infezioni croniche)
- QOL a lungo termine e impatto su vita lavorativa/sociale
- Accessibilità (centri disponibili, tempo attesa, logistica)
- Costo diretto + indiretto (ospedalizzazione, caregiver, perdita produttività)

Combinazioni in Sperimentazione

Mosunetuzumab + Polatuzumab

Doppio targeting CD20+CD79b. GO40515 trial.

Epcoritamab + Lenalidomide

EPCORE-FL-2. Immunomodulazione + bispecs.

Bispecifici → ASCT bridge

Bispecifici come bridge pre-ASCT: dati preliminari positivi.

Retrospectivo

CAR-T + checkpoint inhib.

Anti-PD1 post-CAR-T per mantenimento risposta.

Ph.I

Bispecifici post-CAR-T

Rescue con bispecifici in recidiva post-CAR-T: ORR ~50%.

Real-world

Strategie di Sequenziamento

Take-Home Messages – FCL / AutoSCT

01

Rivoluzione terapeutica in corso

Anticorpi bispecifici e CAR-T stanno ridisegnando il panorama terapeutico del FL R/R, con tassi di CR superiori al 60-79% anche in pazienti pesantemente pretrattati.

02

Declino documentato dell'ASCT

I dati EBMT 2023-2024 mostrano una riduzione progressiva degli ASCT per FL, con un calo stimato del 25-30% dal 2021 ad oggi. La tendenza è destinata a proseguire.

03

ASCT non obsoleto, ma ridefinito

L'ASCT mantiene un ruolo nei pazienti FIT con FL chemiosensibile in 2^a linea e nel FL trasformato. Non è sostituibile completamente finché mancano RCT comparativi.

04

POD24 = priority target per CAR-T/Bispecifici

I pazienti con POD24 traggono il massimo beneficio dalle nuove immunoterapie. In questo gruppo, le LG 2024 privilegiano CAR-T e bispecifici rispetto ad ASCT.

05

Decisione individualizzata e multidisciplinare

La scelta tra ASCT, CAR-T e bispecifici richiede valutazione integrata di: età, PS, comorbidità, precedenti terapie, disponibilità istituzionale e preferenze del paziente.

06

Urgenza di RCT comparativi

Studi come ZUMA-22 (axi-cel vs ASCT in 2L FL) forniranno entro 2026-2027 l'evidenza necessaria per definire definitivamente il posizionamento relativo di queste strategie.

LINFOMA FCL

Ha ancora un ruolo l'ASCT ?

Gianpaolo Marcacci
INT – IRCCS Pascale - Napoli

con il patrocinio di



SIE
Società Italiana
di Ematologia

La rivoluzione terapeutica nel **linfoma** e nel **mieloma**

Napoli, Hotel Royal Continental • 14-15 Maggio 2026



