



SINTOMA'24

PARCERIA **soho**
society of hematologic oncology

APOIO
INSTITUCIONAL

bp Educação
e Pesquisa

Avanços terapêuticos no cenário do LDGCB refratário ou recidivado: COMO TRATAR, QUANDO O TRANSPLANTE NÃO É UMA OPÇÃO?

DANIELLE LEÃO

Hematologista Titular da BP SP
Pesquisadora clínica

Material destinado a Profissionais de Saúde



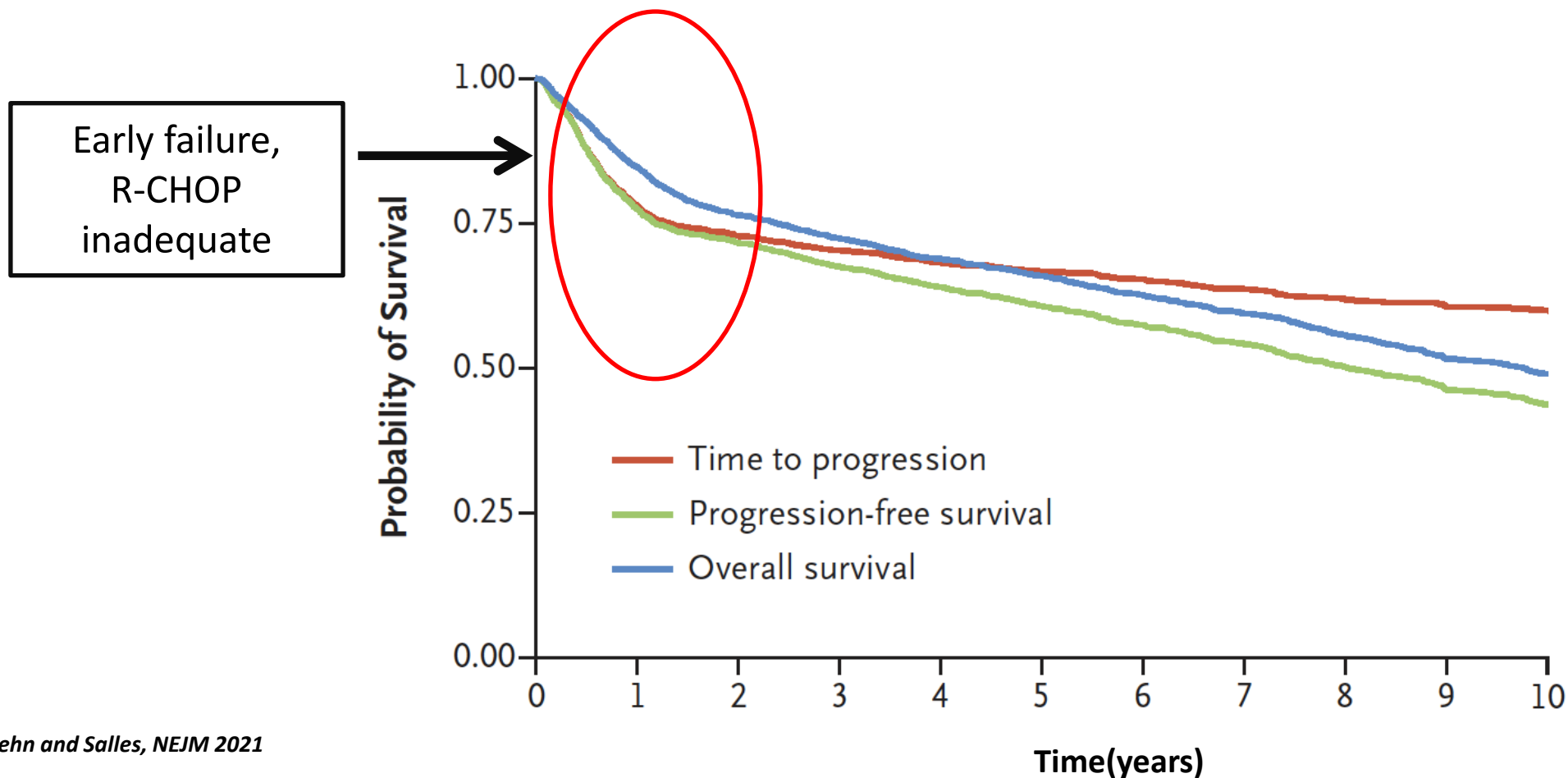
CONFLITOS DE INTERESSE

<u>Patrocínio para esse evento</u>	Knighth Therapeutics
<u>Instituição</u>	BP - Beneficencia Portuguesa de Sao Paulo
<u>Participação em estudos clínicos (Indústria farmacêutica)</u>	Roche, Novartis, GSK, Janssen, Millenium Takeda, ABBVIE, Daichii Sankyo, Pfizer, Celltrion, BMS, AstraZeneca, Viracta, Sandoz, AGIOS, Astellas, MEDAC, Onconova, MSD, Sanofi, Regeneron, Lilly, ADC Therapeutics, Libbs, Beigene
<u>Participação em estudos clínicos (ITT, RWE ou registros)</u>	T-Cell Project, HOLA registry, MMyBrave registry, REALITY WW, , Brazilian Group of CLL, Brazilian Group of Multiple myeloma, AML-Brazil, Coalizão COVID Brazil,
<u>Palestrante</u>	Janssen, AstraZeneca, Zodiac, Roche, Novartis, Takeda, AMGEN, Roche, Libbs, BMS, Celgene, Pfizer, ABBVIE, Sanofi, Pintfarma, Knight Therapeutics/United Medical
<u>Membro de Advisory Board</u>	Kite/Gilead, Knight Therapeutics/United Medical, Janssen, Novartis, AMGEM, Takeda, Roche, BMS, ABBVIE, Libbs, Celgene, Eurofarma
<u>Membro de Steering Committee</u>	Janssen
<u>Membro de Independent Data Monitoring Committee</u>	Libbs /Mabxscience
<u>Afiliação</u>	ASH, EHA, ESO, IMS, CDCN (Castleman disease), ABHH (Associação Brasileira de Hematologia), Coordinator of Clinical Research Committee at ABHH, Myeloma Committee (ABHH), CLL Committee (ABHH), Lymphoma Committee (ABHH)

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B RECAÍDO E REFRATÁRIO

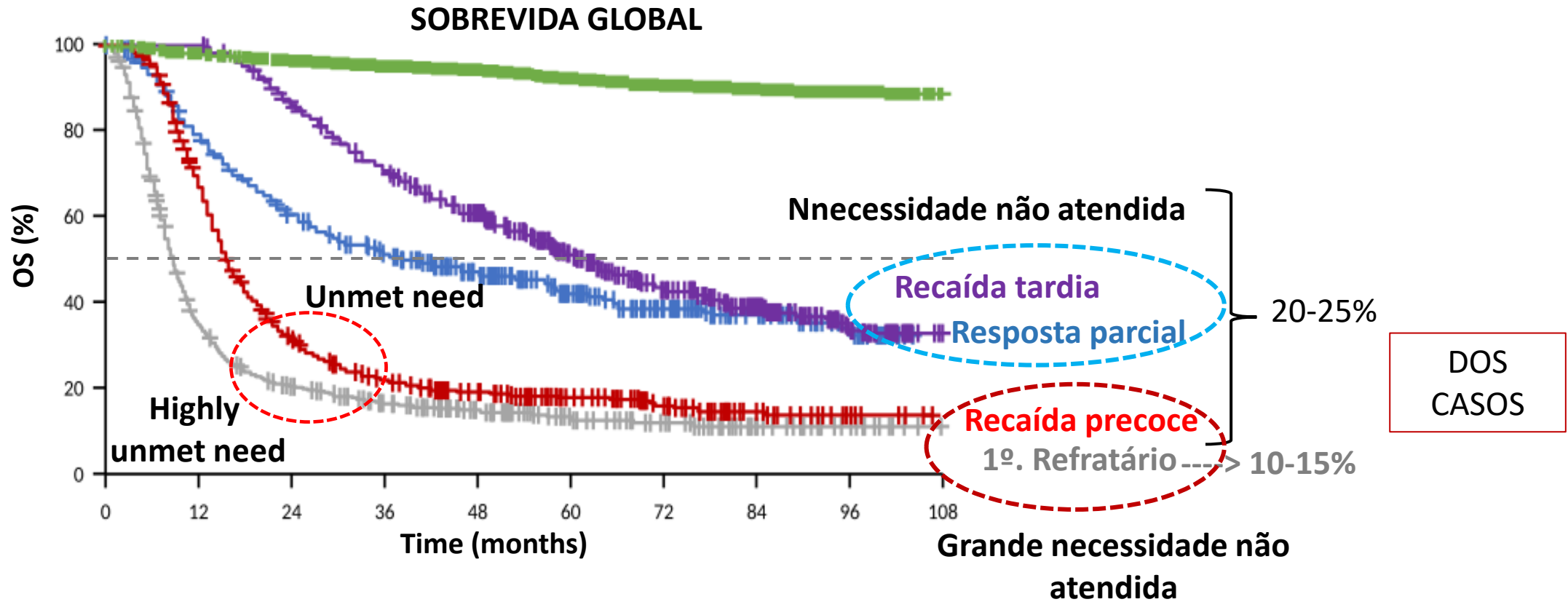
É REALMENTE UMA NECESSIDADE NÃO ATENDIDA?

Outcomes in Patients with DLBCL Following R-CHOP at BC Cancer (n=3082)



Sehn and Salles, NEJM 2021

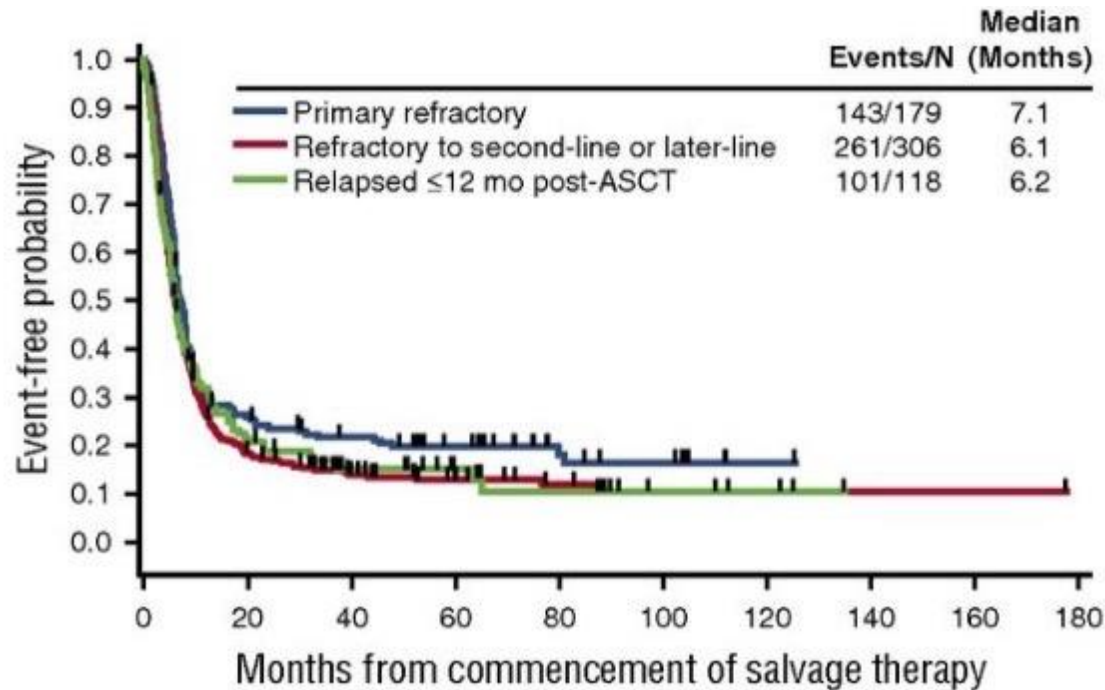
LDGCB RECAÍDO /REFRATÁRIO – SOBREVIDA GLOBAL – R-CHOP





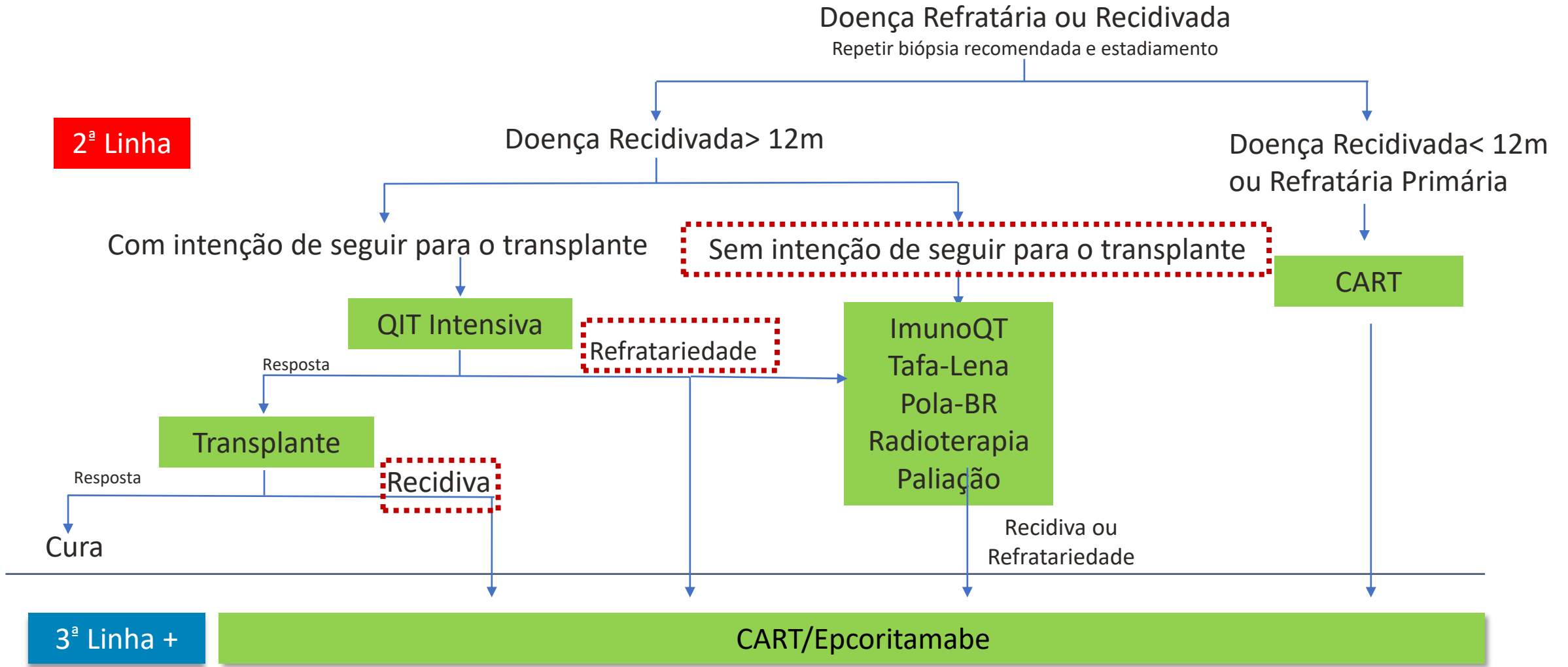
Realidade dos pacientes com LDGCB refratário: SCHOLAR-1

SCHOLAR-1 é um estudo retrospectivo que analisou dados de 636 pacientes com LDGCB refratário de 2 grandes estudos randomizados e 2 bancos de dados acadêmicos.

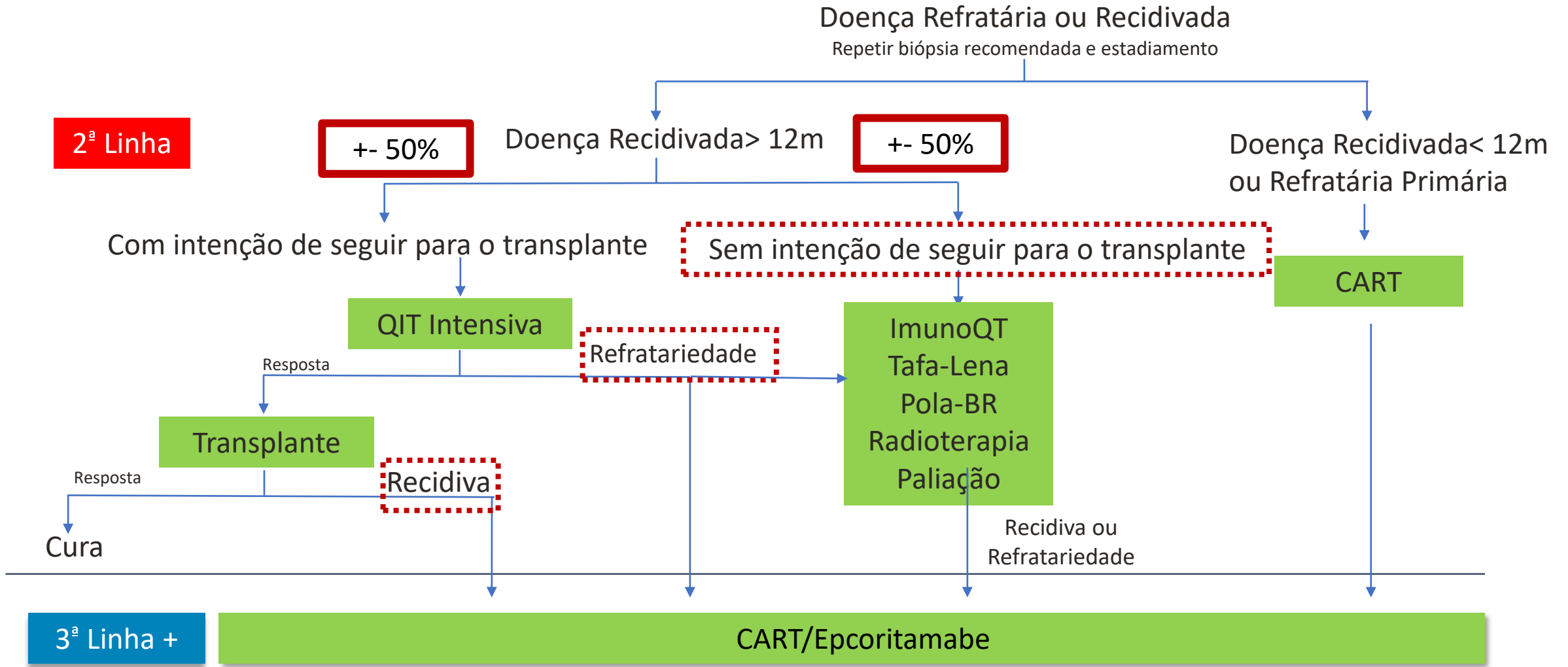


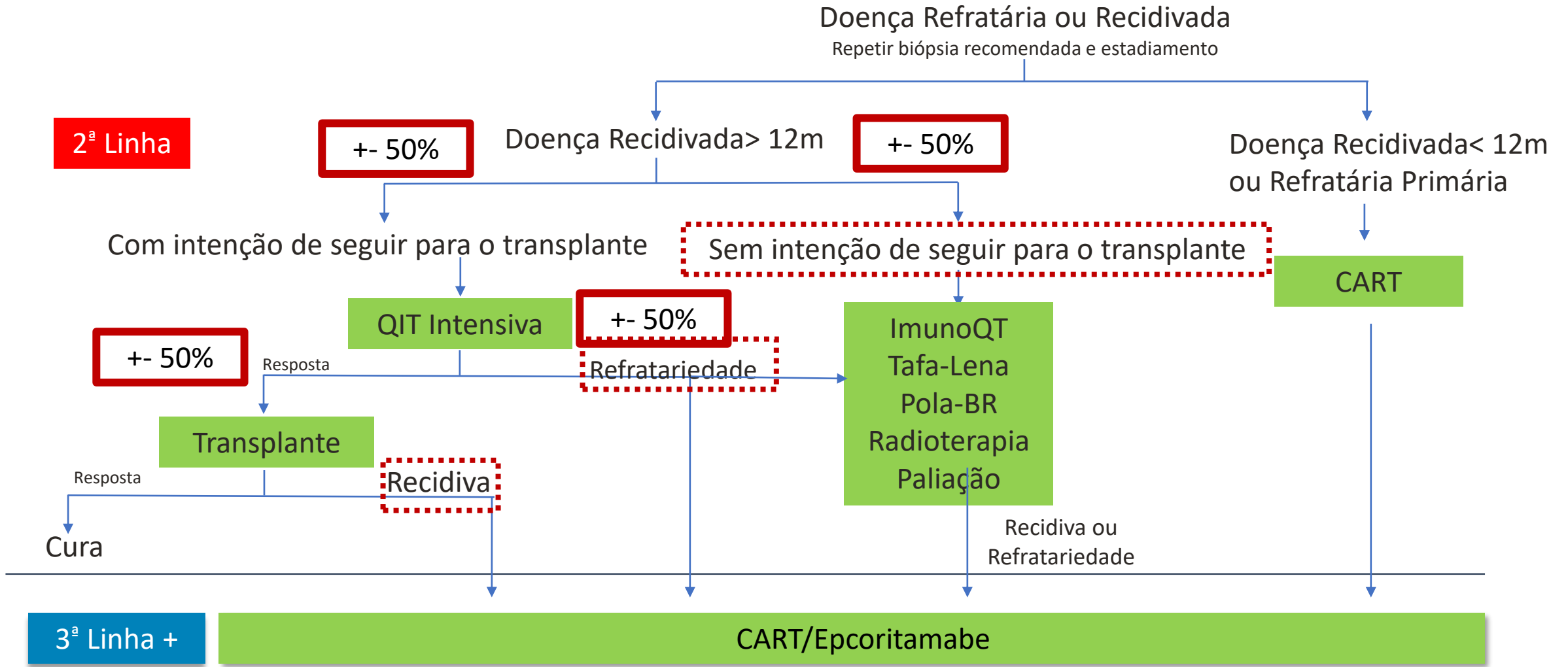
- Idade mediana 55 anos (19-81)
- Estádio III/IV: 72%
- RG 20% a 30% (26%)
- RC 2% a 15% (7%)
- Pior resposta: refratário primário/Alto risco

A Mediana de Sobrevida Global em pacientes com pelo menos 2 linhas de terapia foi 6,3 meses (95%CI, 5,9-7 meses)



Adaptado de NCCN Guidelines Versão 2.2024 Diffuse Large B-Cell Lymphoma - Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf - Acessado em 05 de Maio de 2024.

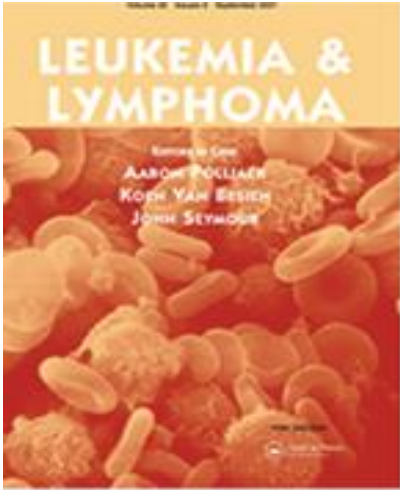




Adaptado de NCCN Guidelines Versão 2.2024 Diffuse Large B-Cell Lymphoma - Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf - Acessado em 05 de Maio de 2024.

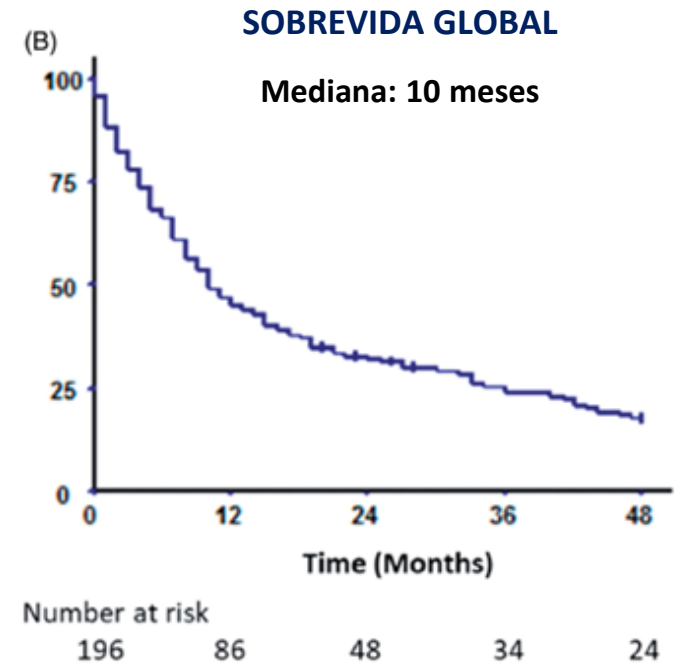
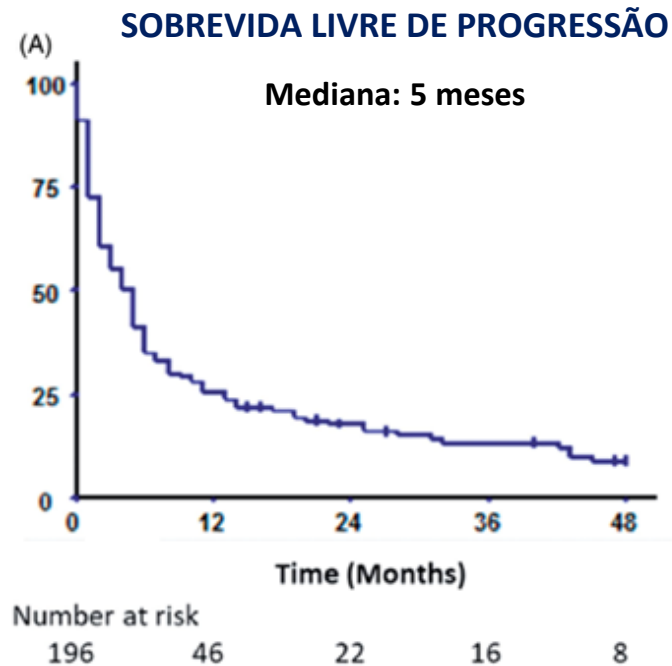
R-GEMOX EM 2ª LINHA

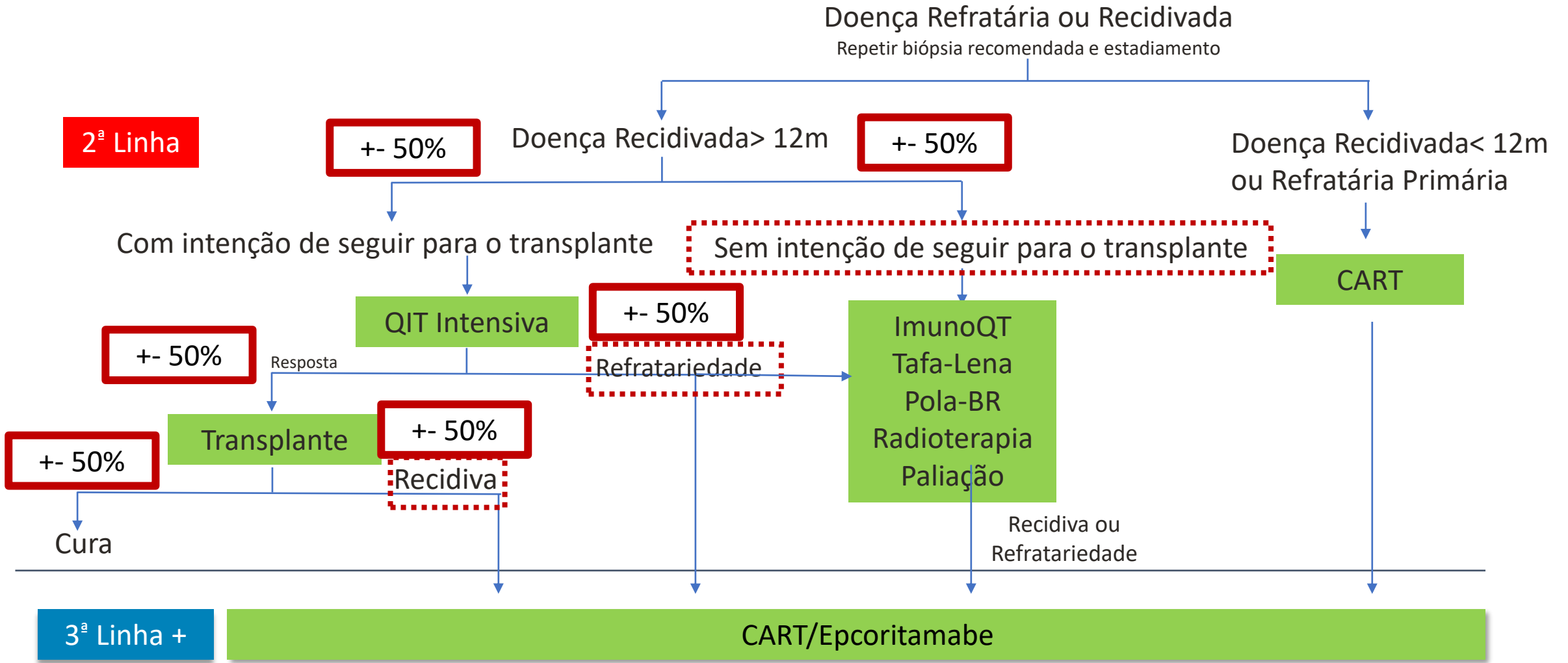
DADOS DE VIDA REAL



Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-GemOx) in refractory / relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a real-life study in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation

- Mediana de Idade : 72 anos (24 a 89)
- Refratários ao último tratamento: 57%
- Linhas de tratamento prévias:
 - 1: 58%
 - 2 ou mais: 42%
- Taxa de Resposta Completa: 23%



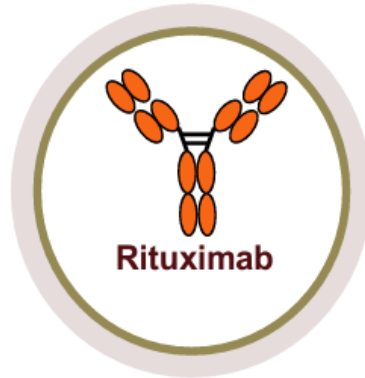


Adaptado de NCCN Guidelines Versão 2.2024 Diffuse Large B-Cell Lymphoma - Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf - Acessado em 05 de Maio de 2024.

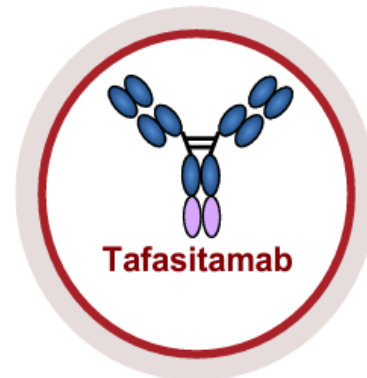
TRATAMENTO DO LDGCB RECAÍDO E REFRATÁRIO:

TAFASITAMABE + LENALIDOMIDA

NAKED ANTIBODY



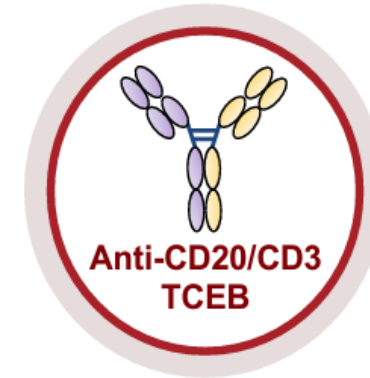
ENGINEERED ANTIBODY



ANTIBODY DRUG CONJUGATED



BIESPECIFIC ANTIBODY



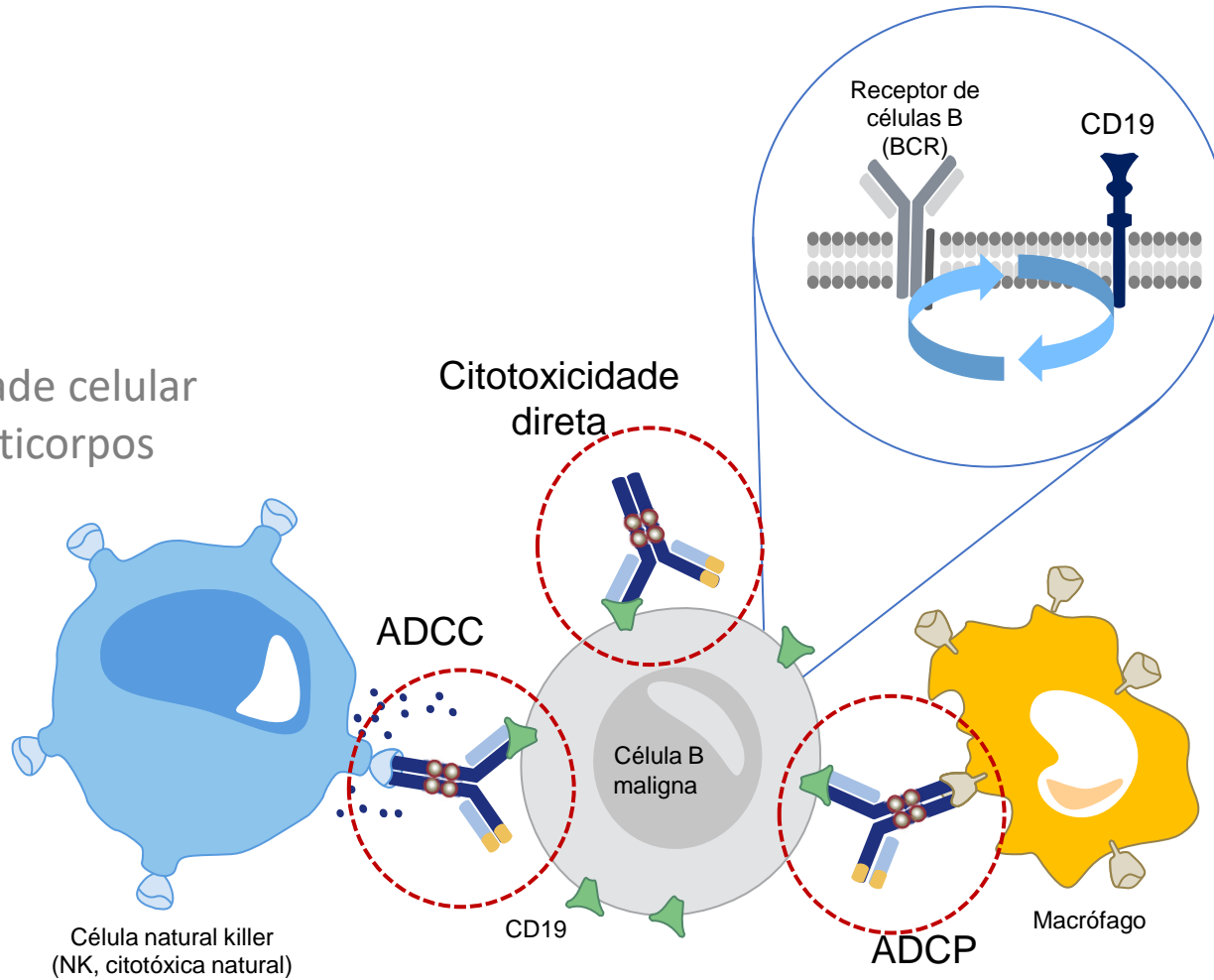
TAFASITAMABE (MINJUVI®)

MECANISMO DE AÇÃO

Sítio de ligação CD19
maturado por afinidade

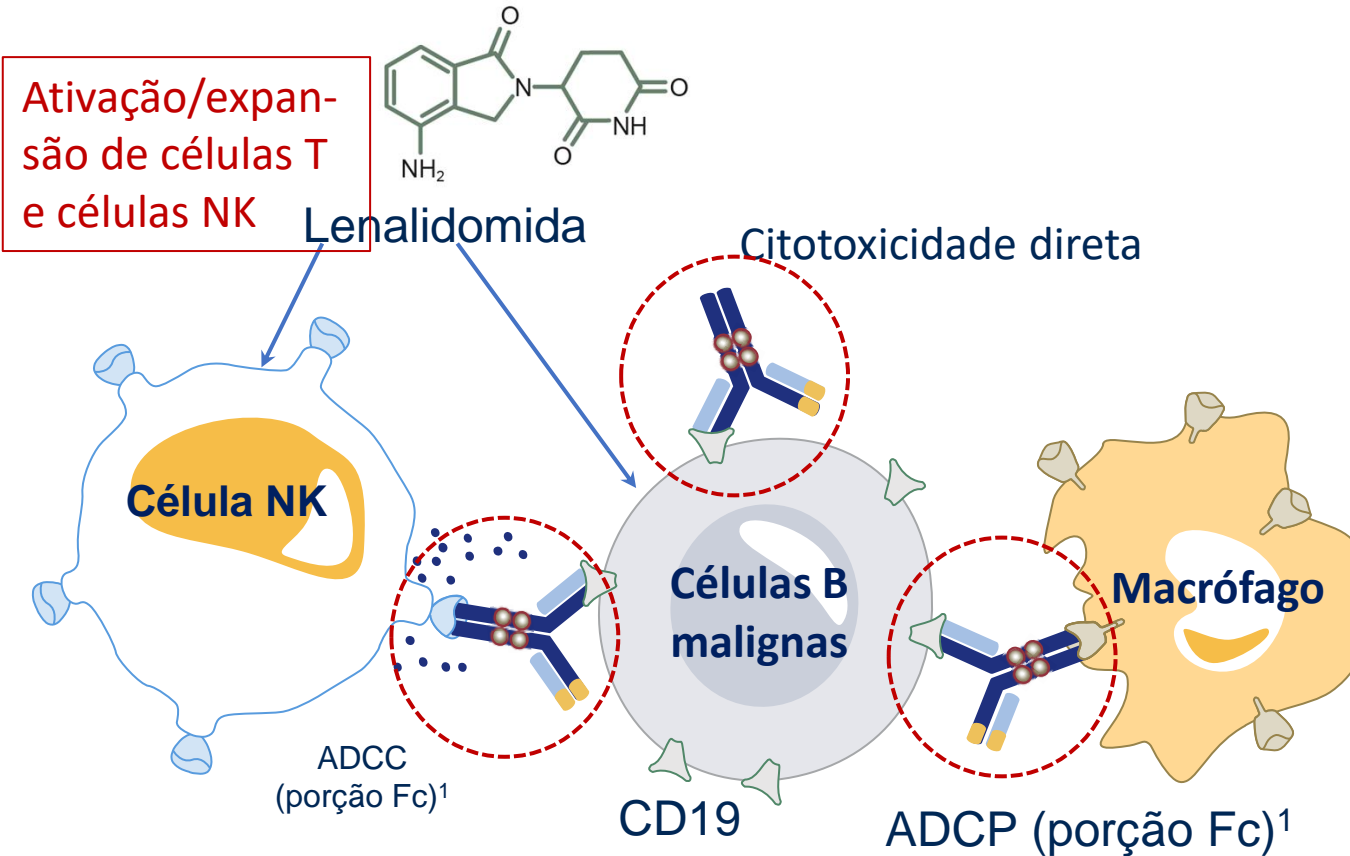


ADCC: citotoxicidade celular dependente de anticorpos



ADCP: fagocitose dependente de anticorpos.

Tafasitamabe e lenalidomida: uma nova combinação imunológica



Tafasitamabe-cxix (Fc-modificado, anti-CD19 mAb)¹⁻⁴

Sítio de ligação CD19 maturado por afinidade



- ADCC ↑
- ADCP ↑
- Morte celular direta

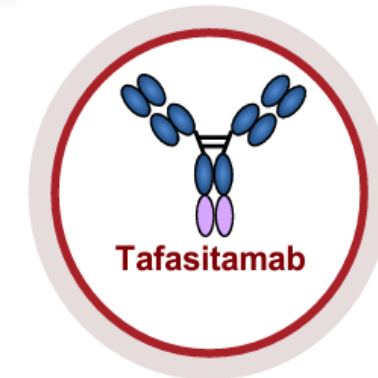
Lenalidomida^{5,6}

- Ativação/expansão de células T e células NK
- Morte celular direta
- Agente anti-linfoma, sozinho ou em combinação

ADCC, citotoxicidade celular dependente de anticorpos; ADCP, fagocitose celular dependente de anticorpos.

1. Horton HM, et al. *Cancer Res* 2008;68(19):8049–57. 2. Woyach JA, et al. *Blood* 2014;124(24):3553–60. 3. Jurczak W, et al. *Ann Oncol* 2018;29(5):1266–72. 4. Awan FT, et al. *Blood*. 2010;115(6):1204-1213. 5. Witzig TE, et al. *Ann Oncol* 2015; 26(8):1667–77. 6. Czuczman MS, et al. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4127–37.

INDICAÇÃO



- Em combinação com **lenalidomida** (12 ciclos) seguida de monoterapia com **MINJUVI**
- **Adultos** com LDGCB **recidivado** ou **refratário** → incluindo o decorrente de linfoma de baixo grau, e que **não são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco (ASCT)**.

Tafasitamabe 12mg/kg IV + 25 mg Lenalidomida VO, ciclos de 28 dias

MINJUVI e lenalidomida – Esquema de administração

Ciclo 1

Days	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28																		
MINJUVI IV 12 mg/kg	■			■				■							■								■																							
Lenalidomide PO 25 mg daily	●	→																				●																								

Ciclos 2 e 3

Days	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28																			
MINJUVI IV 12 mg/kg		■						■							■								■																								
Lenalidomide PO 25 mg daily	●	→																				●																									

Ciclos 4 a 12

Days	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28																			
MINJUVI IV 12 mg/kg	■														■																																
Lenalidomide PO 25 mg daily	●	→																				●																									

Após 12 ciclos - MINJUVI monoterapia até progressão doença ou toxicidade inaceitável

Days	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
MINJUVI IV 12 mg/kg		■														■													

- **12 ciclos Tafasitamabe + lenalidomida**
- **Tafasitamabe até a progressão ou outro critério de suspensão**

ESTUDO L-MIND: TAFASITAMABE + LENALIDOMIDA NO LDGCB RR

Desenvolvimento Clínico


L-Mind
2020



L-Mind long term
outcomes



L-Mind
5 year

 **Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study**

Gilles Salles¹, Johannes Duell^{2*}, Eva González-Barca, Olivier Tournilhac, Wojciech Jurczak, Anna Marina Liberati, Zsolt Nagy, Aleš Obr, Gianluca Gaidano, Marc André, Nagesh Kalakonda, Martin Dreyling, Johannes Weirather, Maren Dirnberger-Hertweck, Sumeet Ambarkhane, Günter Fingerle-Rowson, Kami Maddocks

Non-Hodgkin Lymphoma **ARTICLE**

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

 Ferrata Storti Foundation

Johannes Duell,¹ Kami J. Maddocks,² Eva González-Barca,³ Wojciech Jurczak,⁴ Anna Marina Liberati,⁵ Sven de Vos,⁶ Zsolt Nagy,⁷ Aleš Obr,⁸ Gianluca Gaidano,⁹ Pau Abrisqueta,¹⁰ Nagesh Kalakonda,¹¹ Marc André,¹² Martin Dreyling,¹³ Tobias Menne,¹⁴ Olivier Tournilhac,¹⁵ Marinela Augustin,¹⁶ Andreas Rosenwald,¹⁷ Maren Dirnberger-Hertweck,¹⁸ Johannes Weirather,¹⁹ Sumeet Ambarkhane¹⁸ and Gilles Salles¹⁸

Haematologica 2021
Volume 106(9):2417-2426

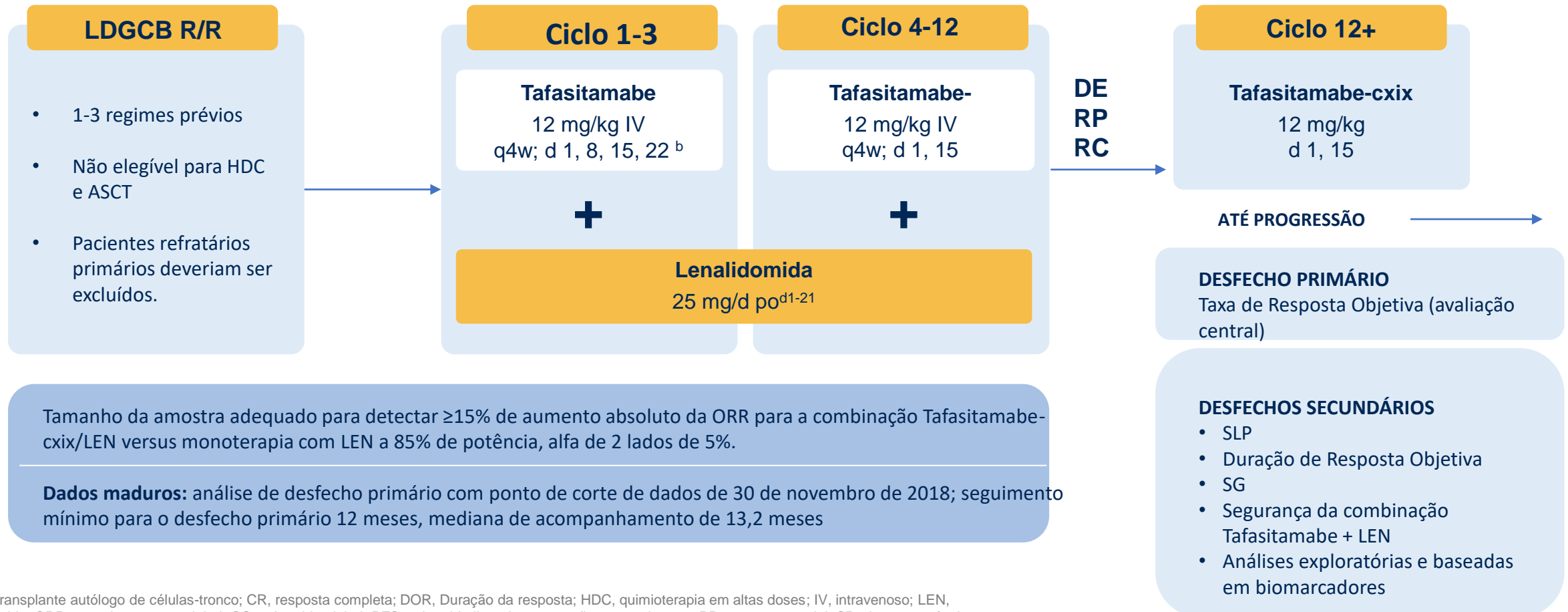
Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety in the phase II L-MIND study

by Johannes Duell, Pau Abrisqueta, Marc Andre, Gianluca Gaidano, Eva Gonzales-Barca, Wojciech Jurczak, Nagesh Kalakonda, Anna Marina Liberati, Kami J. Maddocks, Tobias Menne, Zsolt Nagy, Olivier Tournilhac, Christian Kuffer, Abhishek Bakuli, Aasim Amin, Konstantin Gurbanov, and Gilles Salles

L-MIND

35 centros – Europa e EUA

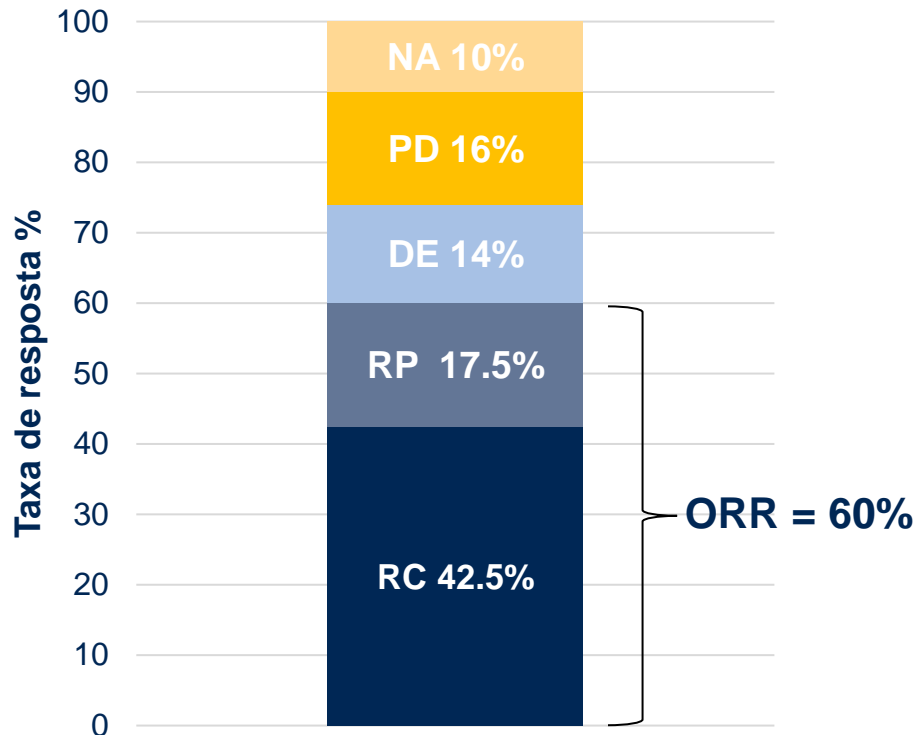
Fase 2, estudo de braço único, aberto, multicêntrico (NCT02399085)



		TODOS OS PACIENTES	1 LINHA PRÉVIA	≥2 LINHAS
N		80	40	40
Idade mediana, anos (variação)		72,0 (41,0–86,0)	72,0 (53,0–86,0)	70,5 (41,0–82,0)
Idade >70 anos, n (%)		45 (56,2)	25 (62,5)	20 (50,0)
Gênero, n (%)	Feminino	37 (46,2)	19 (47,5)	18 (45,0)
	Masculino	43 (53,8)	21 (52,5)	22 (55,0)
Estadiamento Ann Arbor, n (%)	I–II	20 (25)	11 (27,5)	9 (22,5)
	II–IV	60 (75)	29 (72,5)	31 (77,5)
Pontuação do IPI, n (%)	0–2	40 (50)	25 (62,5)	15 (37,5)
	3–5	40 (50)	15 (37,5)	25 (62,5)
LDH elevada, n (%)	Sim	44 (55,0)	18 (45,0)	26 (65,0)
	Não	36 (45,0)	22 (55,0)	14 (35,0)
Refratário primário^a, n (%)	Sim	15 (18,8)	6 (15,0)	9 (22,5)
	Não	65 (81,2)	34 (85,0)	31 (77,5)
Refratário à linha terapêutica anterior, n (%)	Sim	35 (43,8)	6 (15,0)	29 (72,5)
	Não	45 (56,2)	34 (85,0)	11 (27,5)
TCTH anterior, n (%)	Sim	9 (11,2)	2 (5,0)	7 (17,5)
	Não	71 (88,8)	38 (95,0)	33 (82,5)
	GCB	38 (47,5)	16 (40,0)	22 (55,0)
	Não-GCB	22 (27,5)	14 (35,0)	8 (20,0)
Célula de origem (por IHC), n (%)	Desconhecido / NE	20 (25,0)	10 (25,0)	10 (25,0)

^a Refratário primário é definido como ausência de resposta ou progressão/recaída durante ou dentro de 6 meses da terapia de linha de frente. IHC, imuno-histoquímica; pLoT, linha terapêutica prévia. Duell J, et al. AACR 2023. Abstract 9810.

Respostas para Tafasitamabe-cxix + Lenalidomida (IRC-avaliado) (n=80)



ORR

Resposta avaliada pelo Comitê de Revisão Central (IRC)^a

Pacientes tratados com Tafasitamabe associado à Lenalidomida (n=80) n (%; 95% CI)

Melhor resposta objetiva^a

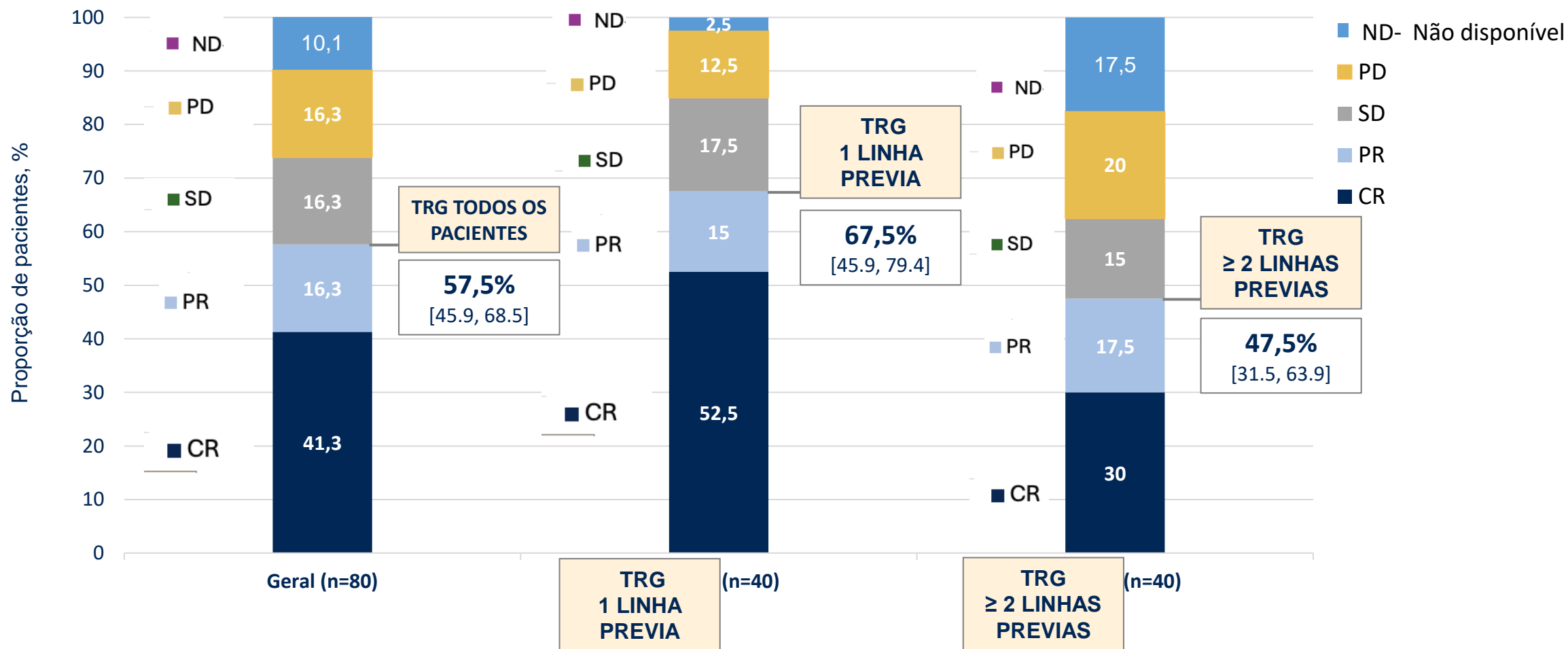
Resposta completa	34 (43%; 32-54)
Resposta parcial	14 (18%; 10-28)
Doença estável	11 (14%; 7-23)
Doença progressiva	13 (16%; 9-26)
Não avaliável	8 (10%; 4-19)

Resposta completa confirmada pelo PET 30/34 (88%; 73-97)

Resposta objetiva (CR+PR) 48 (60%; 48-71)

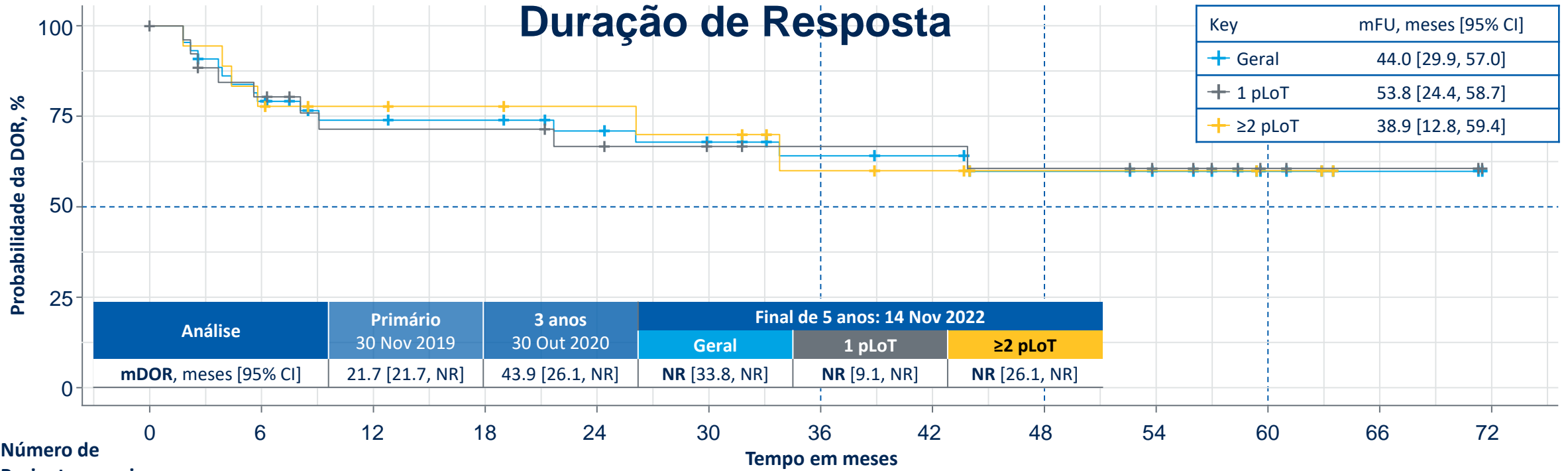
Controle de doenças (CR+PR+SD) 59 (74%; 63-83)

TRG= TAXA DE RESPOSTA GLOBAL



L-MIND – 5 ANOS DE SEGUIMENTO – EFICÁCIA

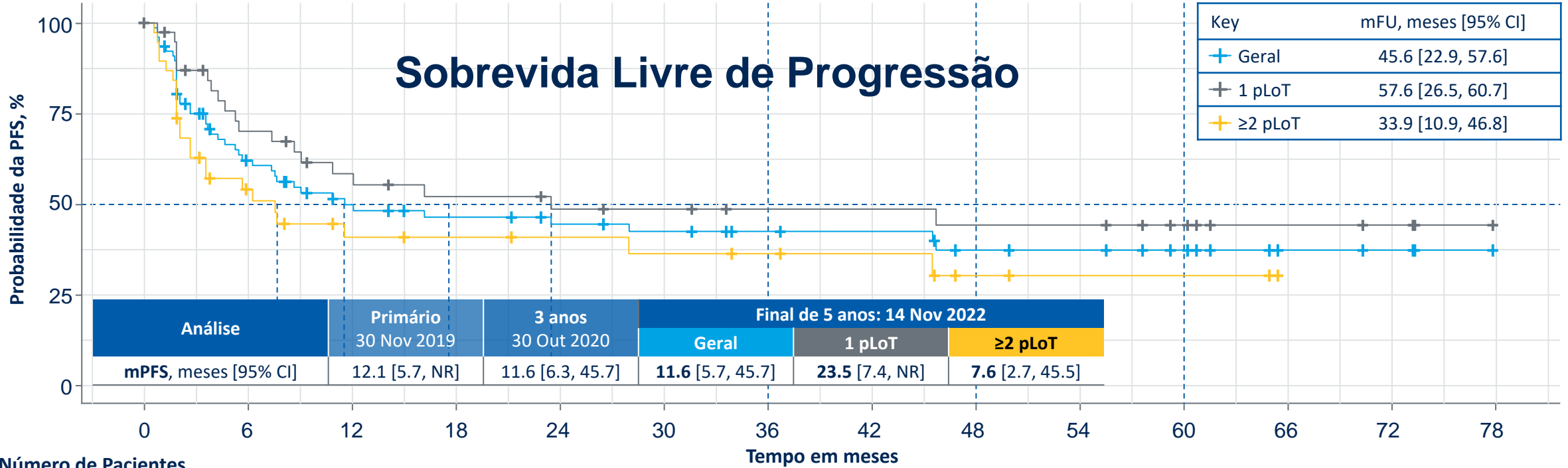
Duração de Resposta



Número de Pacientes em risco:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Geral	46	34	28	27	24	21	17	16	13	11	5	2	0
1 LINHA PRÉVIA	27	20	16	16	14	12	11	11	10	8	3	2	0
≥2 LINHAS	19	14	12	11	10	9	6	5	3	3	2	0	0

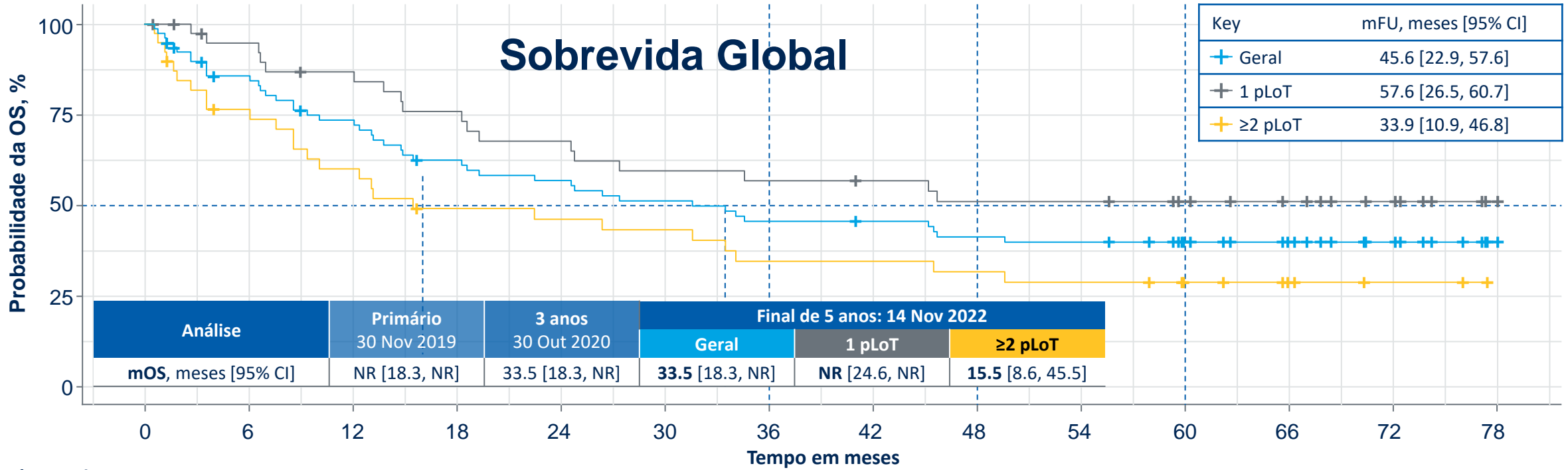
L-MIND – 5 ANOS DE SEGUIMENTO – EFICÁCIA



Número de Pacientes em risco:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Geral	80	42	30	26	23	21	18	17	13	12	9	4	3	0
1 LINHA PRÉVIA	40	25	19	16	14	13	11	11	10	10	7	4	3	0
≥2 LINHAS	40	17	11	10	9	8	7	6	3	2	2	0	0	0

L-MIND – 5 ANOS DE SEGUIMENTO – EFICÁCIA

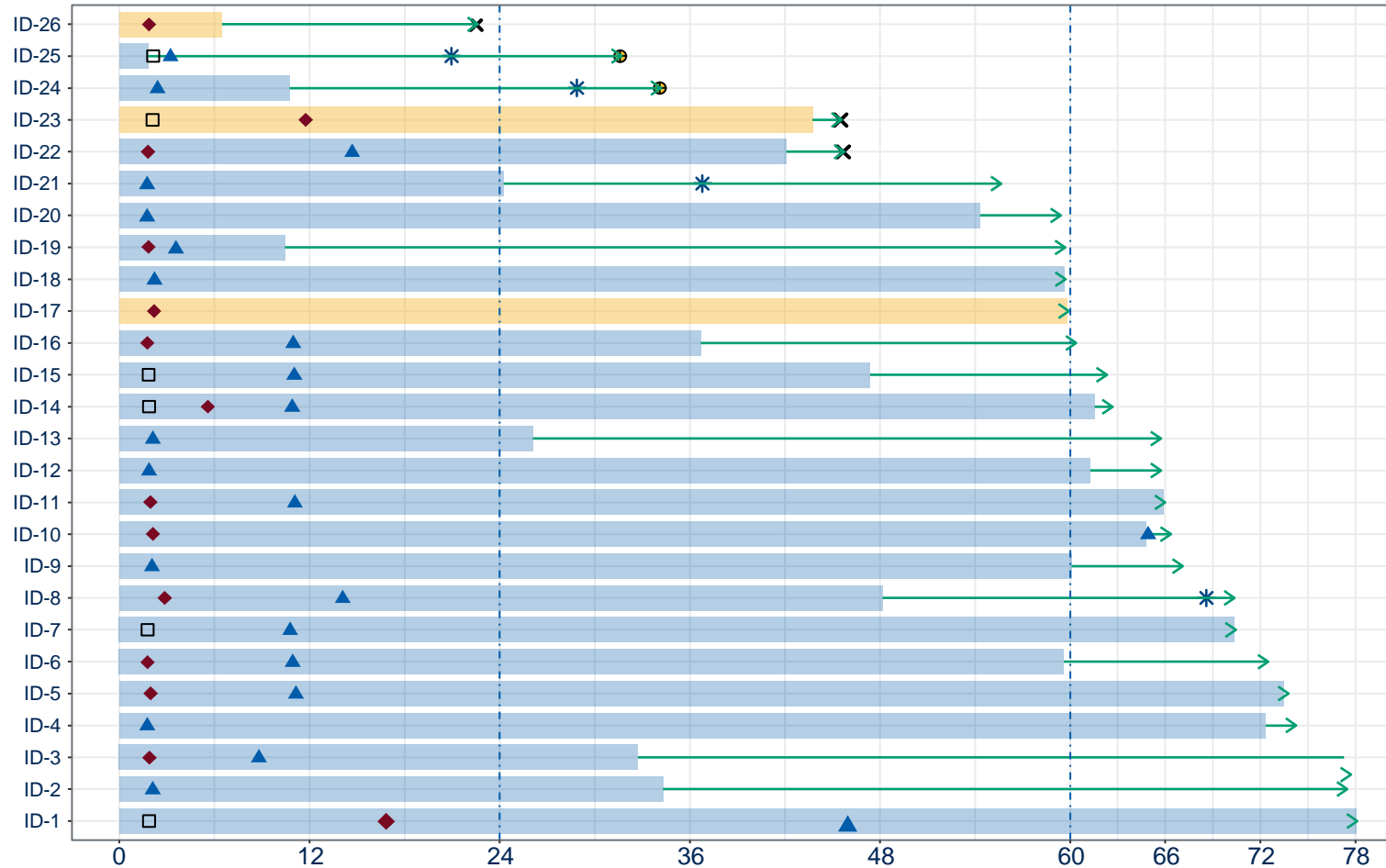


Número de Pacientes em risco:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Geral	80	64	54	45	41	37	33	32	29	28	21	15	9	1
1 LINHA PRÉVIA	40	36	32	28	25	22	21	20	18	18	14	11	7	1
≥2 LINHAS	40	28	22	17	16	15	12	12	11	10	7	4	2	0

L-MIND – EFICÁCIA

Pacientes que terminaram o Estudo com resposta (n=26)



Tempo de tratamento (barras sólidas) e sobrevida (setas verdes) em meses

Resultados^a

- ▲ Resposta completa
- ◆ Resposta Parcial
- Doença estável
- ⊕ Morte por doença progressiva
- ✕ Morte por outros motivos
- * Próxima terapia anti-linfoma

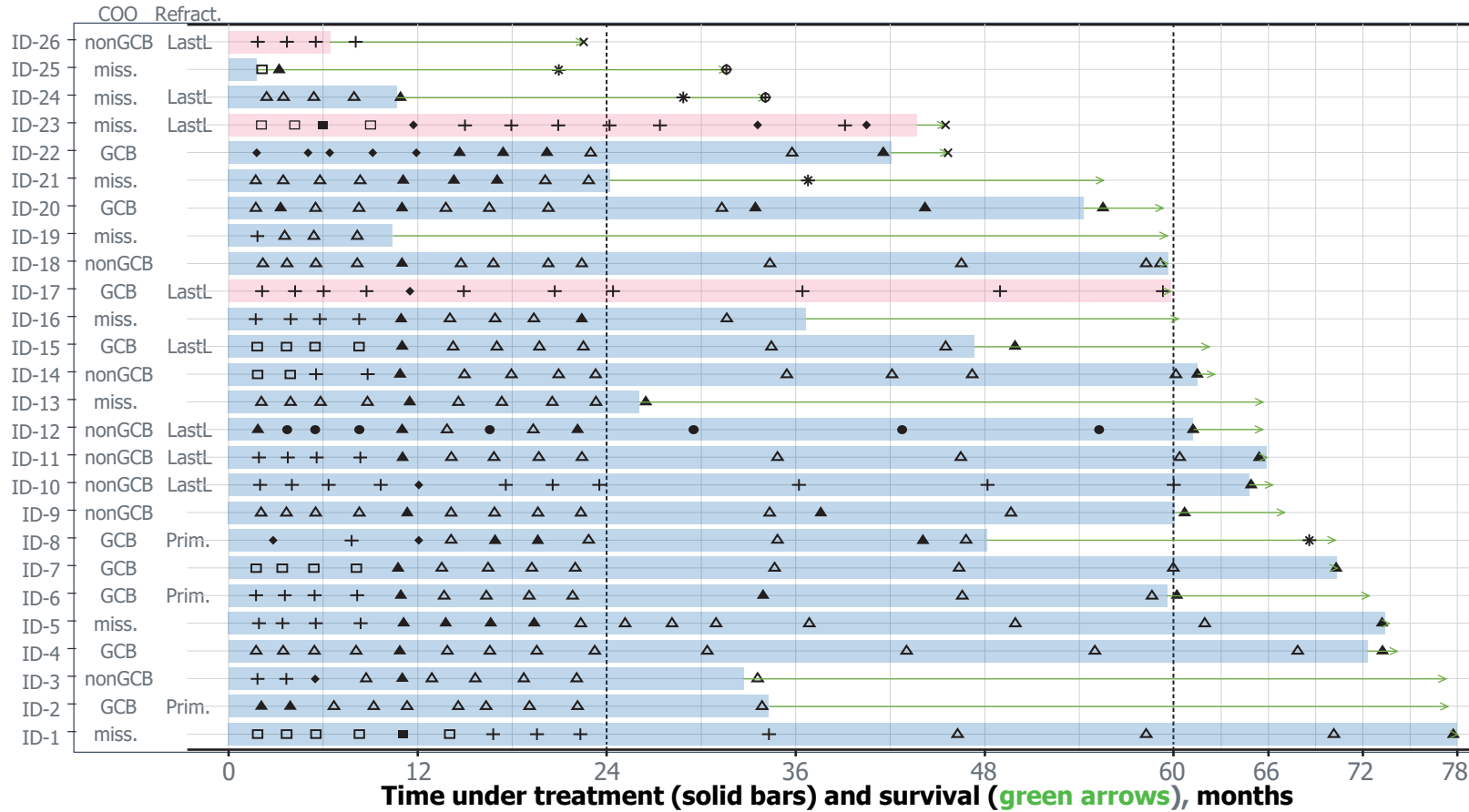
Melhor Resposta

- Resposta completa
- Resposta Parcial

^a Avaliações repetidas que dão o mesmo resultado que a avaliação anterior não são mostradas. Duell J, et al. AACR 2023. Abstract 9810.

L-MIND –EFICÁCIA - – 5 ANOS DE SEGUIMENTO

Pacientes que terminaram o Estudo com resposta (n=26)



> 26 pacientes:

- Doença Refratária Primária - 3
- 19 vivos com resposta ao término do Estudo (8 em tratamento ao término do Estudo; 11 descontinuaram previamente ao término)
- 2 foram a óbito por PD (ambos com RC previa, com <12 meses de tratamento; sem tratamento por >1 ano após o Estudo; e receberam outra terapia anterior ao óbito.
- 3 óbitos devido a outras causas (2 com RP, e 1 RC como melhor resposta)
- 2 apresentaram recidiva após descontinuação do tratamento e vivos até o término do Estudo.

Desfechos/ avaliação resposta

- △ CR – non-PET
- ▲ CR – PET
- + PR – non-PET
- ◆ PR – PET
- Stable disease – non-PET
- Stable disease – PET
- Other – non-PET
- ⊕ Death from progressive disease
- × Death from other reasons
- * Next anti-lymphoma therapy

Melhor Resposta

- RC
- RP

Data Cut-off Date: 14 November 2022.

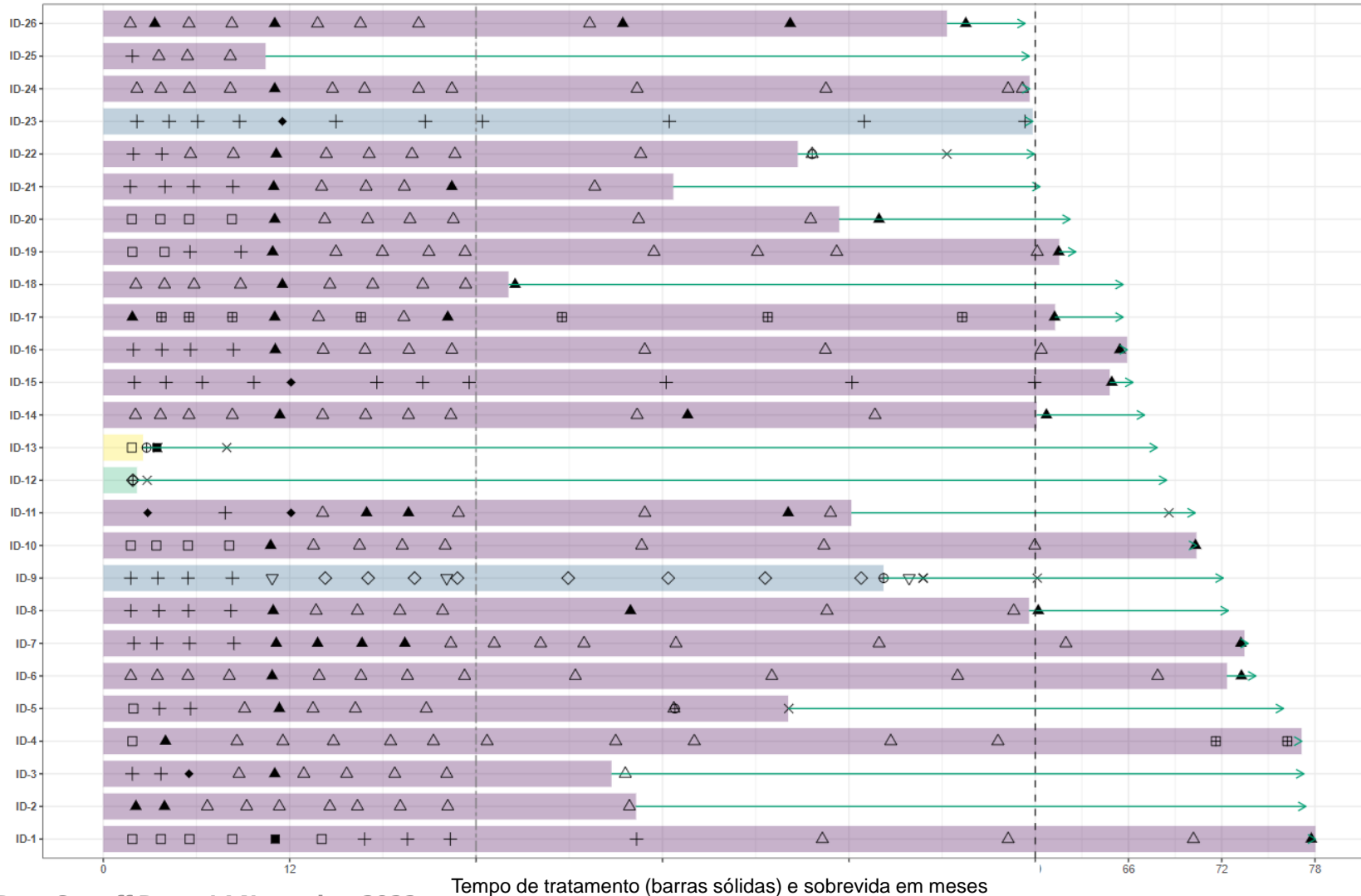
Per protocol, the first CT or MRI scan for tumor measurement and disease assessment (local) was on Cycle 3 Day 1 (~2 months), and the first disease and disease response assessment (CT/PET) was on Cycle 12 Day 28.

COO, cell of origin; CR, complete response; CT, computed tomography; EoS, end of study; GCB, germinal center B; LastL, disease refractory to last line of therapy (but not primary refractory); miss., missing; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; PD, progressive disease; PR, partial response; Prim., primary refractory disease.

Duell J, et al. *Haematologica*. 2023. doi:10.3324/haematol.2023.283480.

L-MIND – EFICÁCIA – 5 ANOS DE SEGUIMENTO

SG Pacientes com acompanhamento >59 meses (n=26)



Melhor Resposta

- Resposta completa (CR)
- Resposta parcial (PR)
- Doença progressiva (PD)
- Doença estável (SD)

Avaliação de Resultados/Resposta

- Resposta completa (CR) – nãoPET
- Resposta completa (CR) – PET
- Resposta parcial (PR) – nãoPET
- Resposta parcial (PR) – PET
- Doença estável (SD) – nãoPET
- Doença estável (SD) – PET
- Doença progressiva (PD) – nãoPET
- Doença progressiva (PD) – PET
- Outro – nãoPET
- Progressão da doença
- NALT

Data Cut-off Date: 14 November 2022.

CR, complete response; FAS, full analysis set; NALT, next anti-lymphoma therapy; OS, overall survival; PD, progressive disease; PET, positron emission tomography; PR, partial response; SD, stable disease.

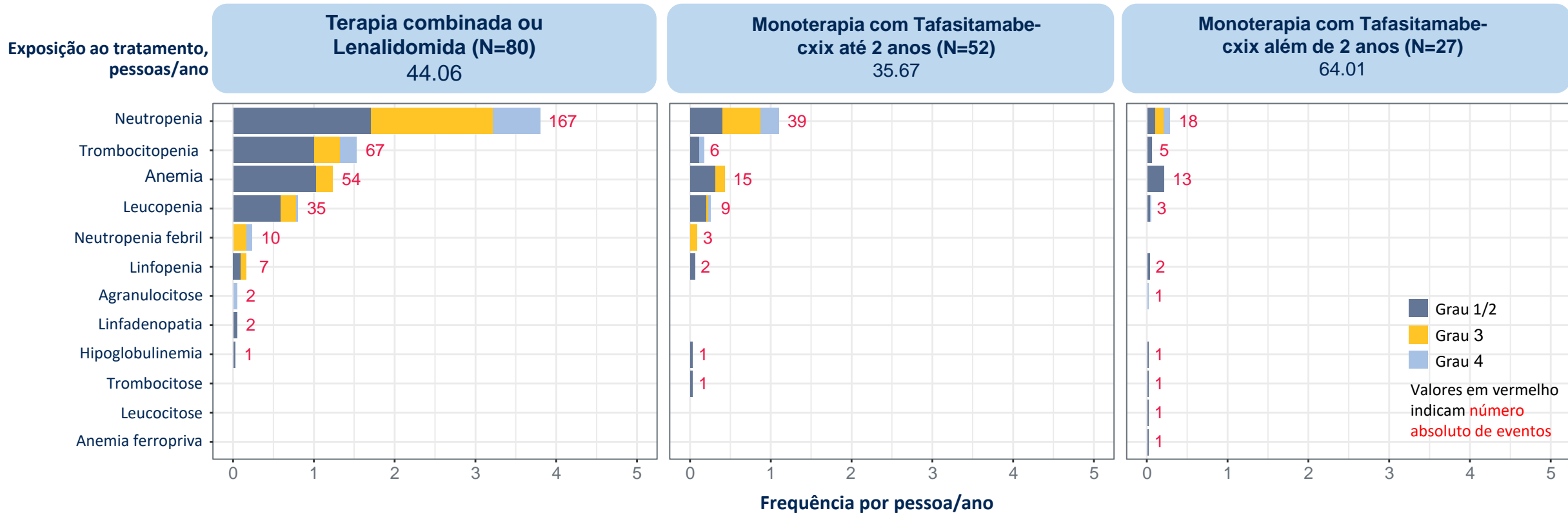
Duell J, et al. *Haematologica*. 2023. doi:10.3324/haematol.2023.283480.

Evento	Todos os graus ($\geq 10\%$) Todos os pacientes (N=81)	Grau ≥ 3 (>1 paciente) Todos os pacientes (N=81)
Qualquer EAET	74 (91.4)	52 (64.2)
Incidência de EAET hematológicos, n (% de pacientes)		
Neutropenia	40 (49.4)	39 (48.1)
Anemia	30 (37.0)	6 (7.4)
Trombocitopenia	23 (28.4)	13 (16.0)
Neutropenia Febril	10 (12.3)	10 (12.3)
Leucopenia	10 (12.3)	8 (9.9)
Incidência de EAET não-hematológicos, n (% de pacientes)		
Astenia	21 (25.9)	2 (2.5)
Edema periférico	20 (24.7)	0
Febre	19 (23.5)	0
Fadiga	14 (17.3)	2 (2.5)
Diarréia	30 (37.0)	1 (1.2)
Constipação	15 (18.5)	0
Náusea	12 (14.8)	0
Vômito	12 (14.8)	0
Bronquite	13 (16.0)	1 (1.2)
Infecção de trato urinário	11 (13.6)	2 (2.4)
Pneumonia	10 (12.3)	8 (9.9)
Infecção de trato respiratório	9 (11.1)	0

Evento	All grades ($\geq 10\%$) All patients (N=81)	Grade ≥ 3 (>1 patient) All patients (N=81)
Incidência de EAET não-hematológicos , n (% of patients)		
Redução de apetite	18 (22.2)	0
Hipocalemia	15 (18.5)	5 (6.2)
Tosse	24 (29.6)	1 (1.2)
Dispneia	11 (13.6)	2 (2.5)
Dor nas costas	16 (19.8)	3 (3.7)
Espasmos musculares	12 (14.8)	0
Aumento da proteína C reativa	9 (11.1)	0

- Interrupções temporárias de tafasitamabe: n= 65,
- Interrupção de Lenalidomida N= 28
- Descontinuação de tafasitamabe por EA: 19,8% (n= 16)
- Descontinuação de Lenalidomida por EA: 22,2% (N= 18)
- 7,4% (n=6) óbitos por eventos adversos
- Nenhum óbito por EA relacionado ao tratamento

TEAEs hematológicos



Os TEAEs hematológicos foram menos frequentes durante a monoterapia com Tafasitamabe-cxix em comparação com a terapia combinada com Tafasitamabe-cxix + Lenalidomida

A baixa incidência de TEAEs com Tafasitamabe-cxix em monoterapia até 2 anos foi mantida ou reduzida a partir de 2 anos

Obrigada!

Perguntas e respostas