



Como preparo o paciente para o TMO alogênico na LLA? Os melhores desfechos

Fabio Pires de Souza Santos

Médico Hematologista

Hospital BP – Beneficência Portuguesa de São Paulo e Hospital Israelita Albert Einstein

Conflitos de Interesse

De acordo com a resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000 e Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 96/2008, eu declaro que:

- Pesquisa Clínica – Como investigador: Novartis, Janssen-Cilag.
- Apresentações científicas – Como palestrante: Johnson&Johnson, Bristol-Myers-Squibb, Novartis, Merck, Abbvie, Roche, Amgen, Pfizer, Astellas, Beigene, Servier, GSK, Teva, Astra-Zeneca
- Atividades de Consultoria – Como membro de Advisory Boards: Johnson&Johnson, Bristol-Myers-Squibb, Novartis, Merck, Abbvie, Roche, Amgen, Pfizer, Astellas, Beigene, Servier, GSK, Astra-Zeneca, Teva, Knight Industries
- Declaro não ter ações em bolsa de valores das empresas supracitadas.

Topicos

- **Quem vai para TMO ?**
- **DRM como bússola terapêutica**
- **Como aprofundar a resposta pré TMO**

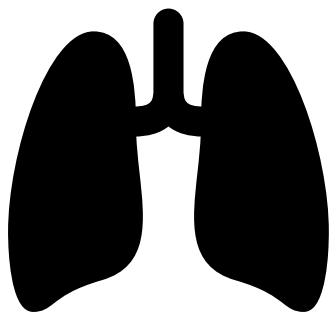


QUEM VAI PARA TMO ?

Risco Toxicidade/Complicações



Idade >45 anos



HCT-CI ≥ 3 (cardio, hepático, renal...)



Infecção ativa



Suporte social/logístico limitado

Risco Recidiva/Refratariedade LLA



**Alterações
Genéticas**



**DRM – Doença
Residual Mensurável**

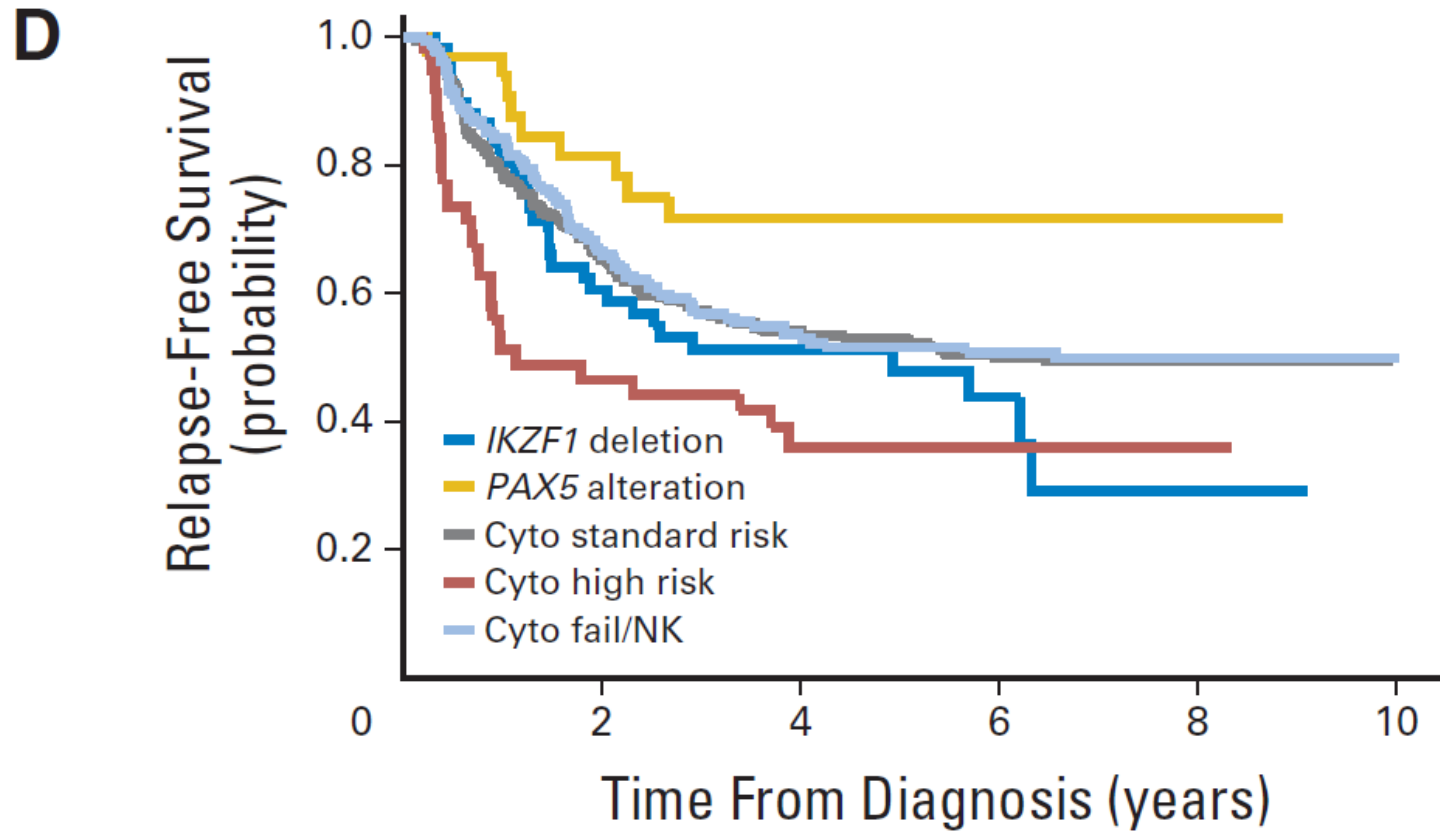


**Recidiva precoce
ou refratariedade**

Prognóstico e Alterações Genético-Moleculares

Risco	Alteração Citogenética
Favorável	<ul style="list-style-type: none">• Hiperdiploidia alta (51-65 crom.)• Del(9q)• Mutação <i>NOTCH1/FBXW7</i> (em LLA-T)
Intermediário	Todas as outras
Desfavorável	<ul style="list-style-type: none">• t(9;22)(q34;q11)• t(4;11)(q21;q23)• Hipodiploidia baixa (30-39 crom.)• Quase Triploide (60-78 crom.)• Car. Complexo (5+ alterações)• Deleção <i>IKZF1</i> (em LLA-B)• LLA Ph-like

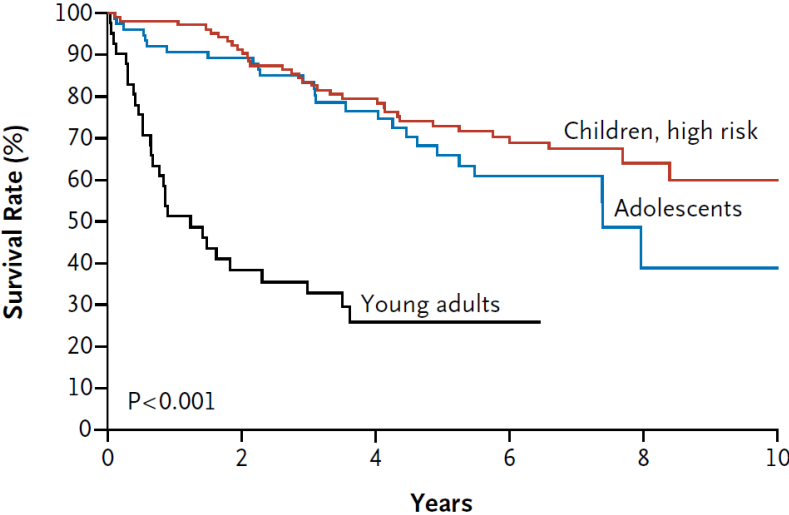
Deleção do *IKZF1* e prognóstico em LLA-B Ph-negativo em adultos



No. at risk	0	2	4	6	8	10
<i>IKZF1</i> deletion	82	33	21	6	3	2
<i>PAX5</i> alteration	36	26	18	11	8	5
Cyto standard risk	443	226	164	124	93	71
Cyto high risk	67	20	12	8	7	6
Cyto fail/NK	241	118	78	61	47	32

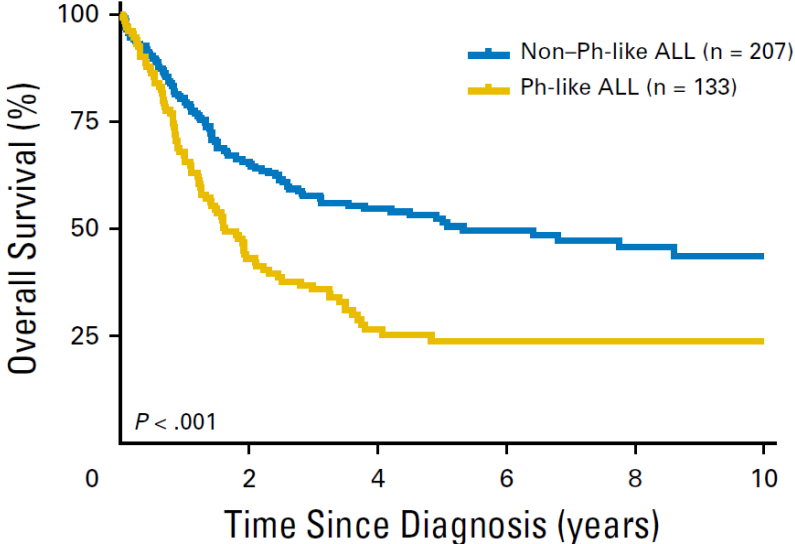
Clinica e Prognostico

B Overall Survival



No. at Risk						
Children, high risk	105	101	85	61	37	13
Adolescents	76	63	53	28	11	4
Young adults	41	20	12	4		

B

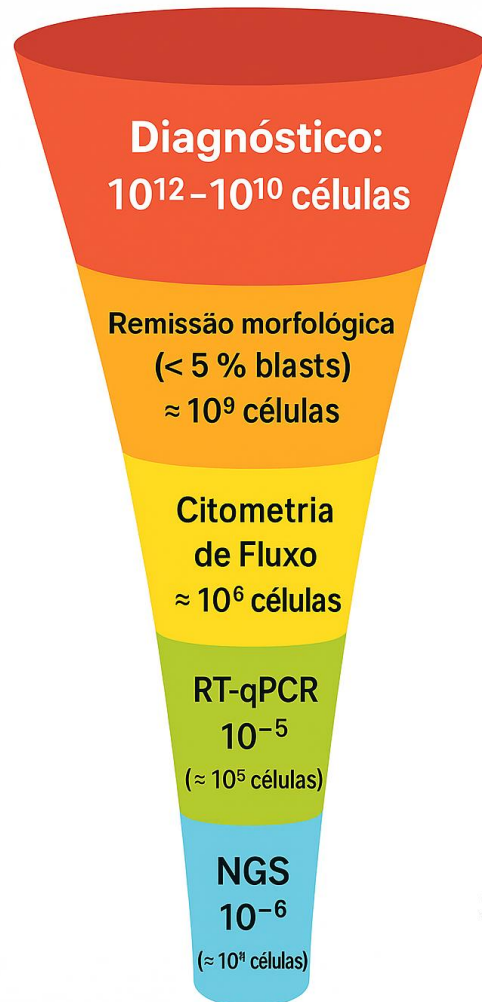


No. at risk:											
Non-Ph-like ALL	207	162	127	107	80	60	51	37	29	20	14
Ph-like ALL	133	82	49	40	23	17	16	12	9	5	3



DRM COMO BÚSSOLA TERAPÊUTICA

DRM o que mede e porque importa ?



O que mede

Definição: clone leucêmico residual $<$ limite morfológico (---)

Métodos & sensibilidades

- Citometria de fluxo 8-cores $\rightarrow 10^{-4}$
- RT-qPCR (BCR-ABL1, Ig/TCR) $\rightarrow 10^{-5}$
- NGS (amplicon, UMI) $\rightarrow 10^{-6}$

Cut-offs críticos: 10^{-4} (FCM) e 10^{-6} (NGS)

Pontos de coleta recomendados:

pós-indução, pré-TMO, D+30, +90, +180

Por que importa

Prognóstico: MRD + pré-TMO **triplica** risco de recidiva (HR $\approx 3,26$) e **dobra** mortalidade (HR $\approx 1,98$) (Shen Z et al, BMC Cancer 2018)

Decisão terapêutica: MRD dirige uso de Blina/Ino/CAR-T/TKI-blina antes do TMO

Janela de oportunidade:

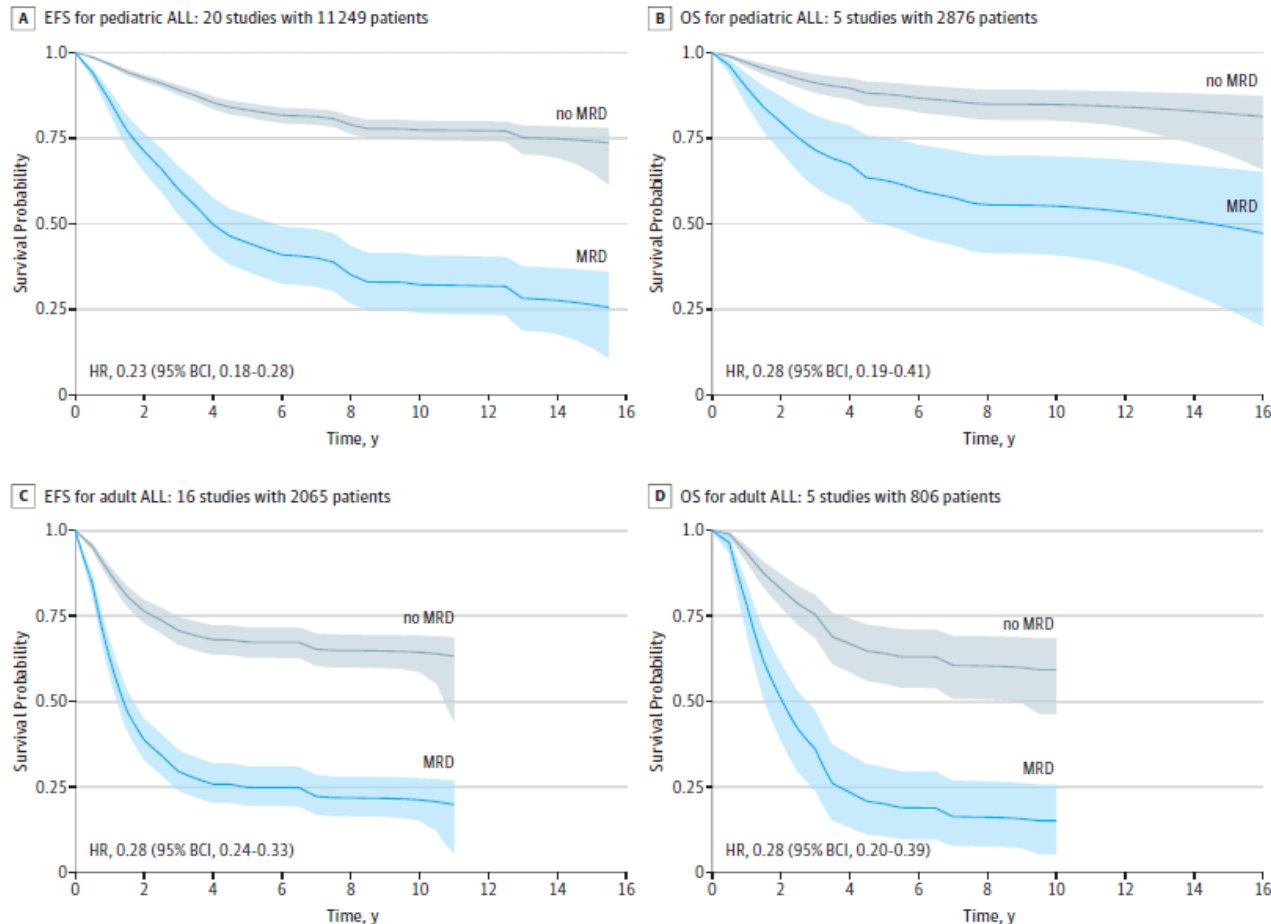
converter MRD + \rightarrow MRD - $<$ 4-6 sem antes do condicionamento

Sobrevida global 2 anos:

MRD - $\approx 70-80\%$ vs MRD + $\approx 40-50\%$

Meta-análise

Figure 2. Estimated Survival Curves for Patient Groups With ALL



- 39 publicações (13.637 pacientes)
- 16 estudos adultos (2.076 pacientes)
- 20 pediátricos (11.249 pacientes)
- 3 mistos (312 pacientes)

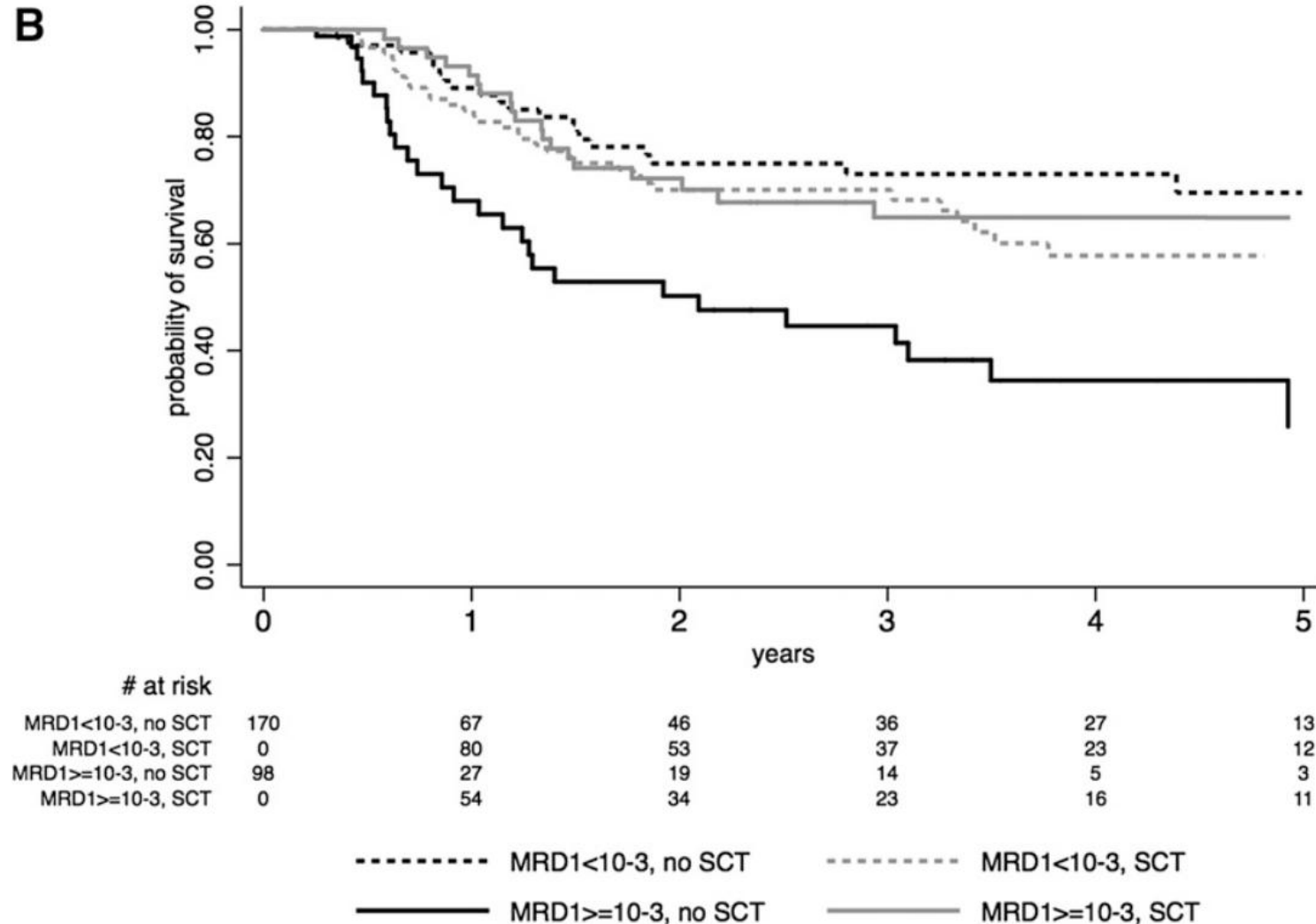
Os resultados são consistentes entre as terapias, métodos, tempos de avaliação de DRM, níveis de corte e subtipos da doença.

Adaptado de Berry D et al. *JAMA Oncol.* 2017; 3:e170580

MRD/DRM, doença residual mínima.

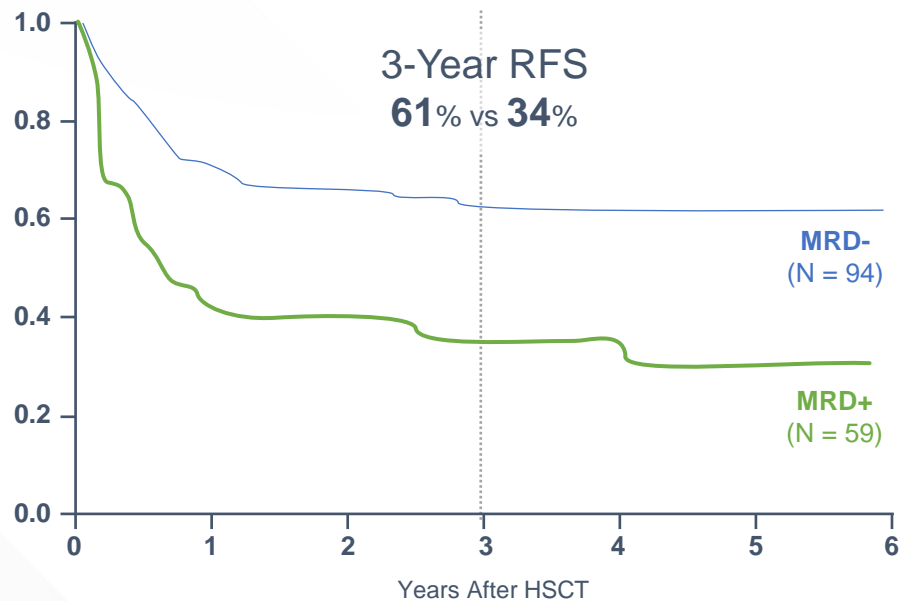
Berry D et al. *JAMA Oncol.* 2017; 3:e170580

DRM pós indução como guia para indicar TMO

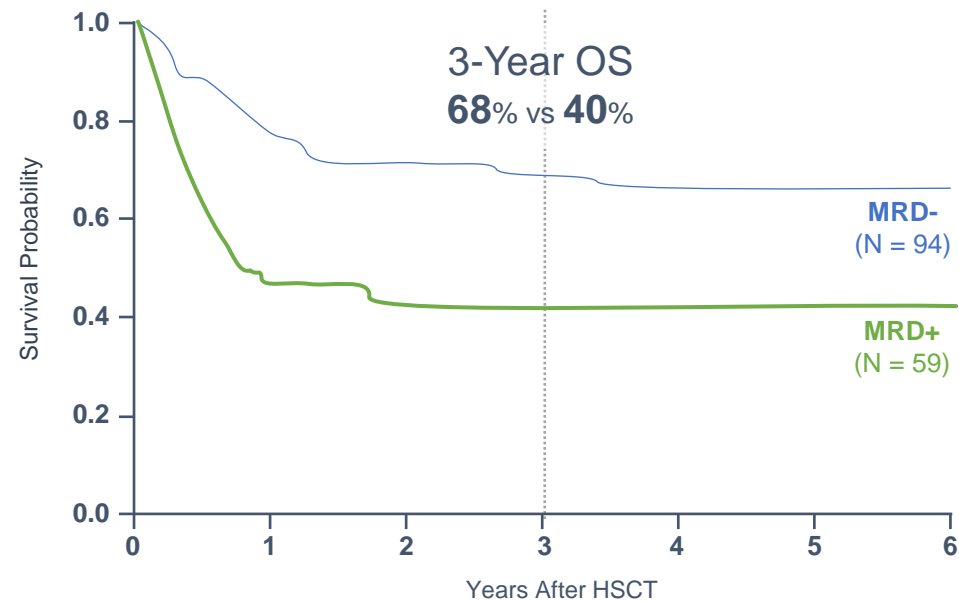


Profundidade da resposta pré-TMO = sobrevida pós-TMO

Probability of RFS



Probability of OS



Adaptado de Bar M, et al. *Leuk Res Treatment*. 2014;2014:421723.

CR1 = 90, CR2 = 58, >CR2 = 12
MRD status not influenced by adjusting for CR status ($P = 0.70$)

CR1, primeira remissão completa; CR2, segunda remissão completa; HSCT, transplante de medulla óssea; MRD, doença residual mínima; OS, sobrevida global; RFS, sobrevida livre de recaída.

Bar M, et al. *Leuk Res Treatment*. 2014;2014:421723.

Resumindo Indicação TMO

- **Idade, comorbidades → escolha condicionamento, doador**
- **Risco genético-molecular → principal parâmetro no momento diagnóstico**
- **Doença residual mínima/mensurável → principal parâmetro global de prognóstico e indicação de TMO**
- **DRM → principal parâmetro otimizável**



COMO OTIMIZAR RESPOSTA PRÉ TMO ?

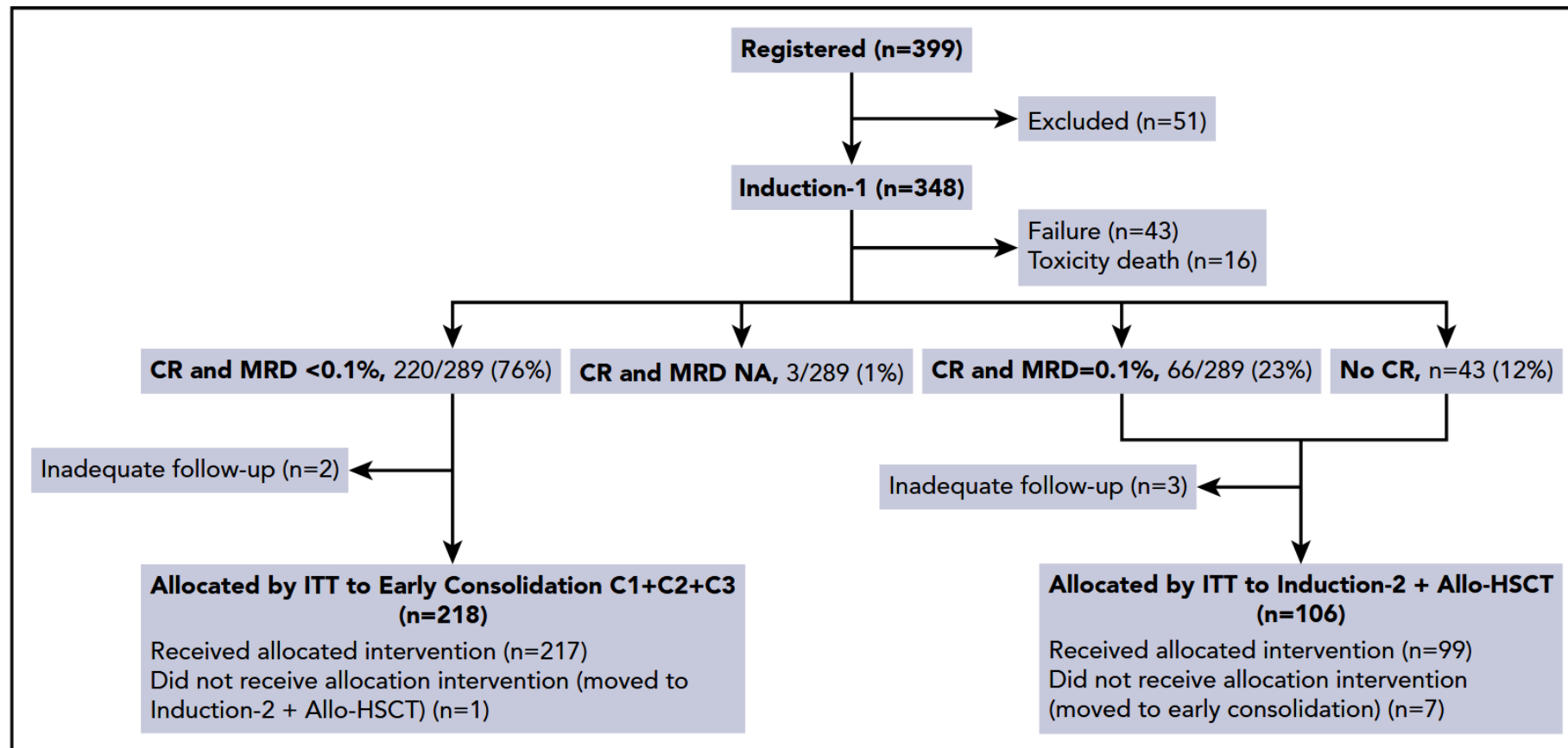
Cenários Clínicos

- **Genética HR + DRM-negativo em 1ª remissão**
- **Genética qualquer + DRM-positivo em remissão morfológica**
- **1ª recidiva morfológica ou primariamente refratário**
- **Multiplas recidivas**
- **LLA Ph-positivo**

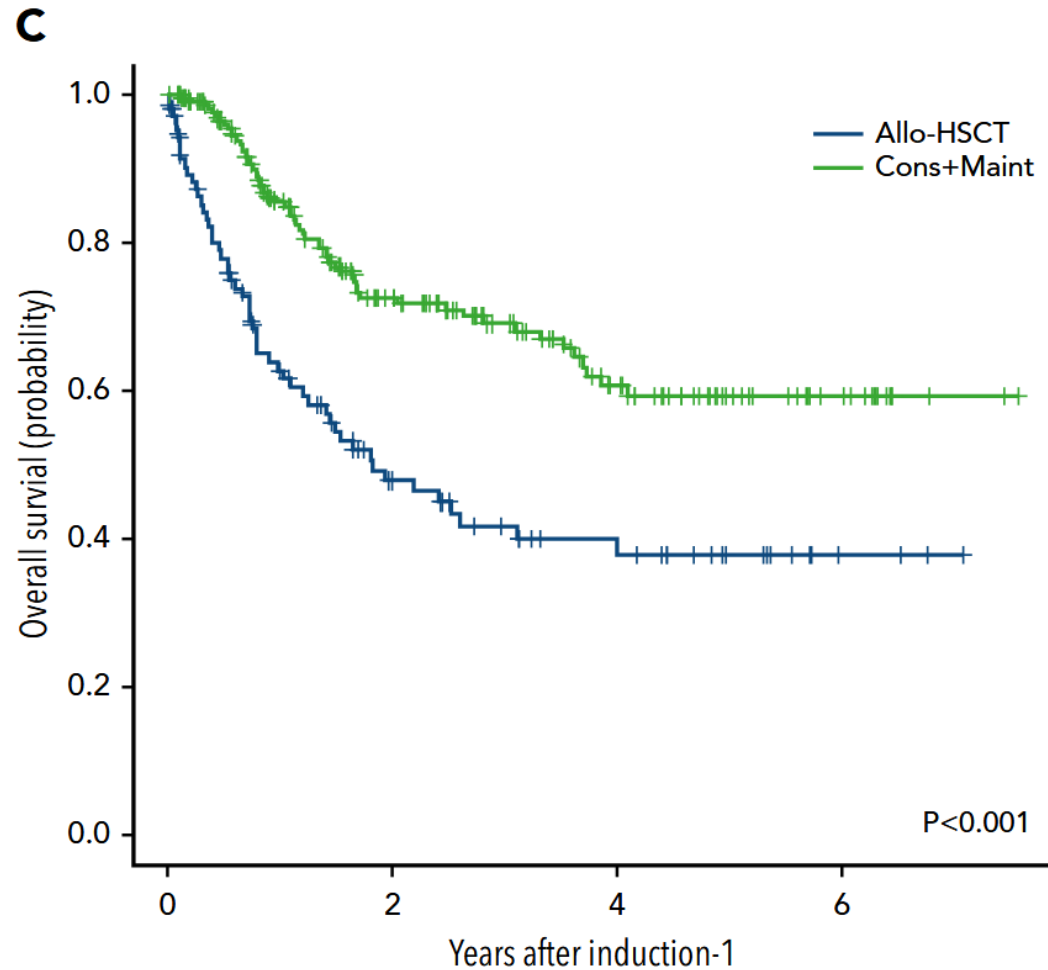
LLA-B Genética HR + DRM-negativa

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Chemotherapy or allogeneic transplantation in high-risk Philadelphia chromosome-negative adult lymphoblastic leukemia



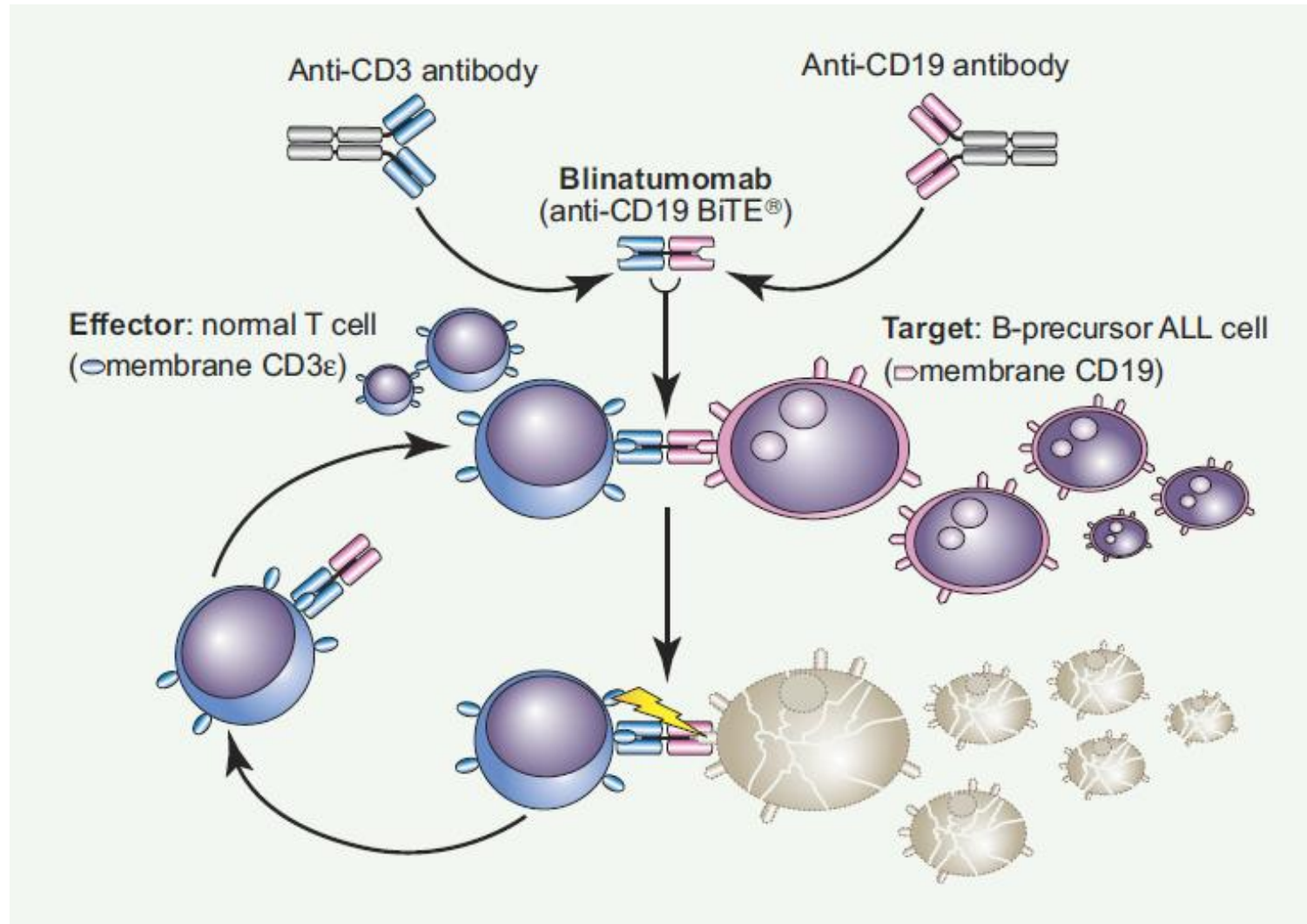
LLA-B Genética HR + DRM-negativa



“Our results show that avoiding allo-HSCT does not hamper the outcomes of HR Ph-negative adult ALL patients up to 60 years with adequate MRD response after induction and consolidation.”

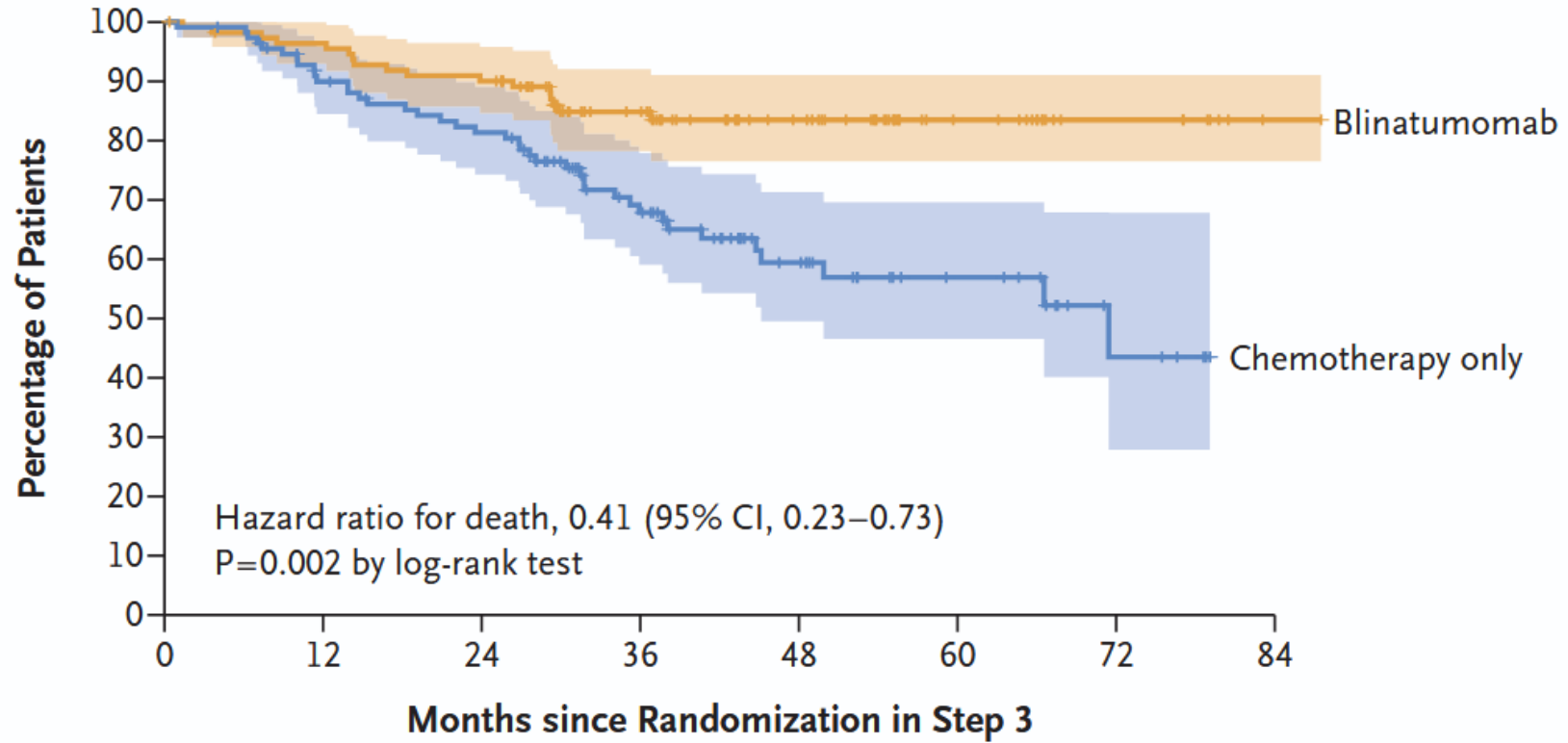
	Number at risk			
	0	2	4	6
Allo-HSCT	106	34	19	3
Cons+Maint	218	97	44	14

LLA-B Genética HR + DRM-negativa



LLA-B Genética HR + DRM-negativa

A Overall Survival among Patients with MRD-Negative Status

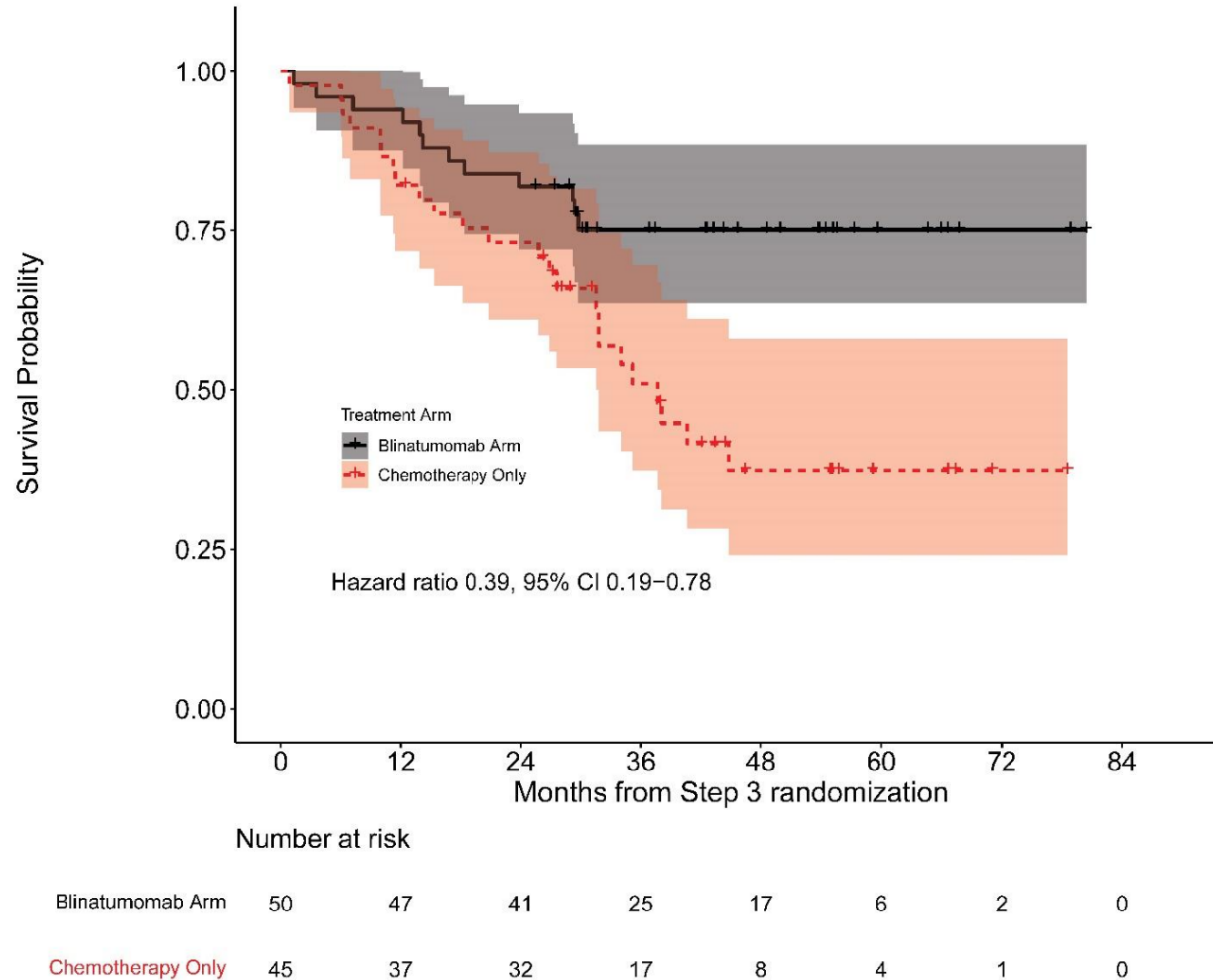


No. at Risk

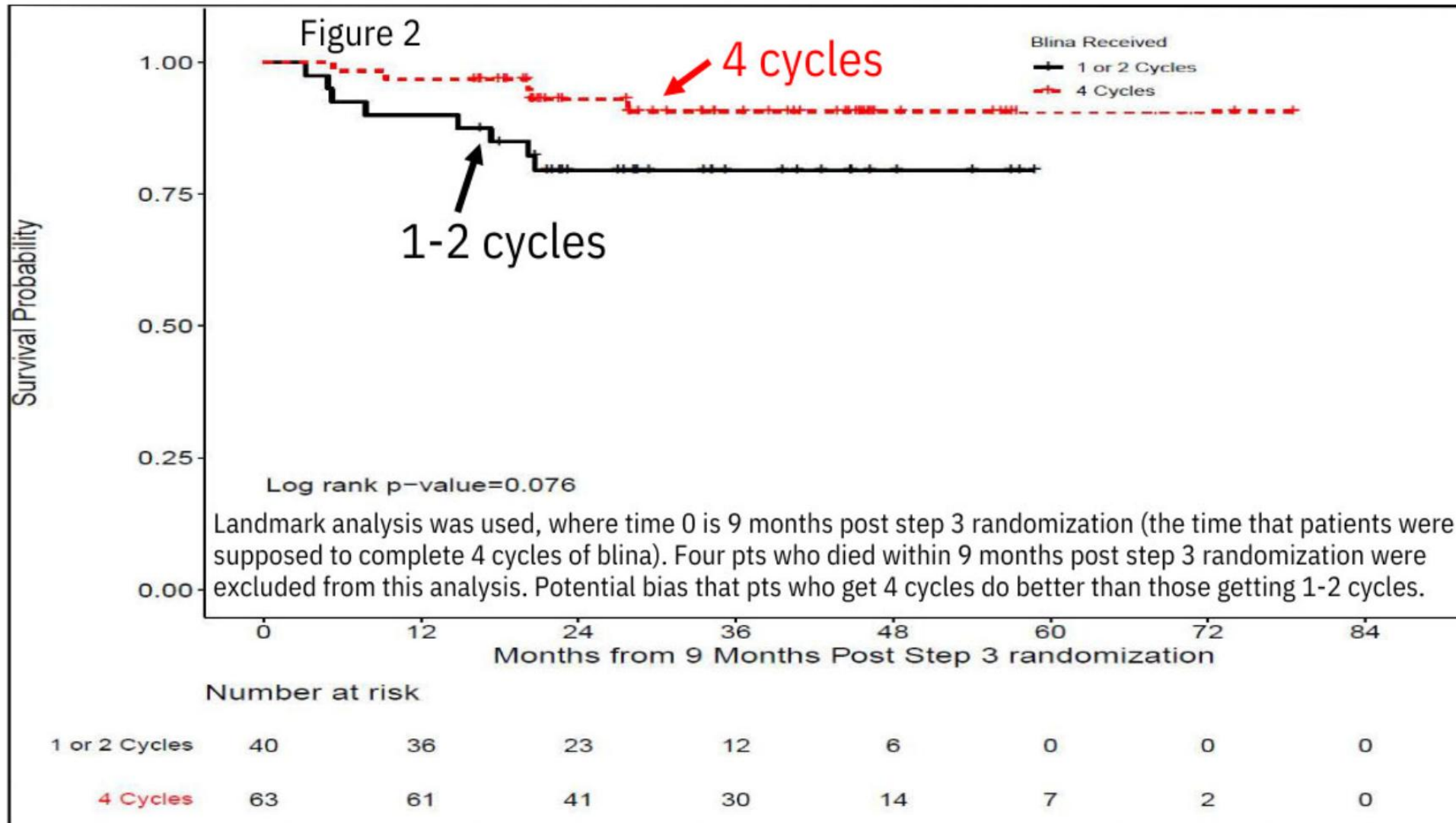
Blinatumomab	112	106	99	65	41	19	8	1
Chemotherapy only	112	96	85	53	28	15	5	0

LLA-B Genética HR + DRM-negativa

Figure S8. Kaplan-Meier estimate of overall survival for the patients with unfavorable combined molecular risk by treatment arm



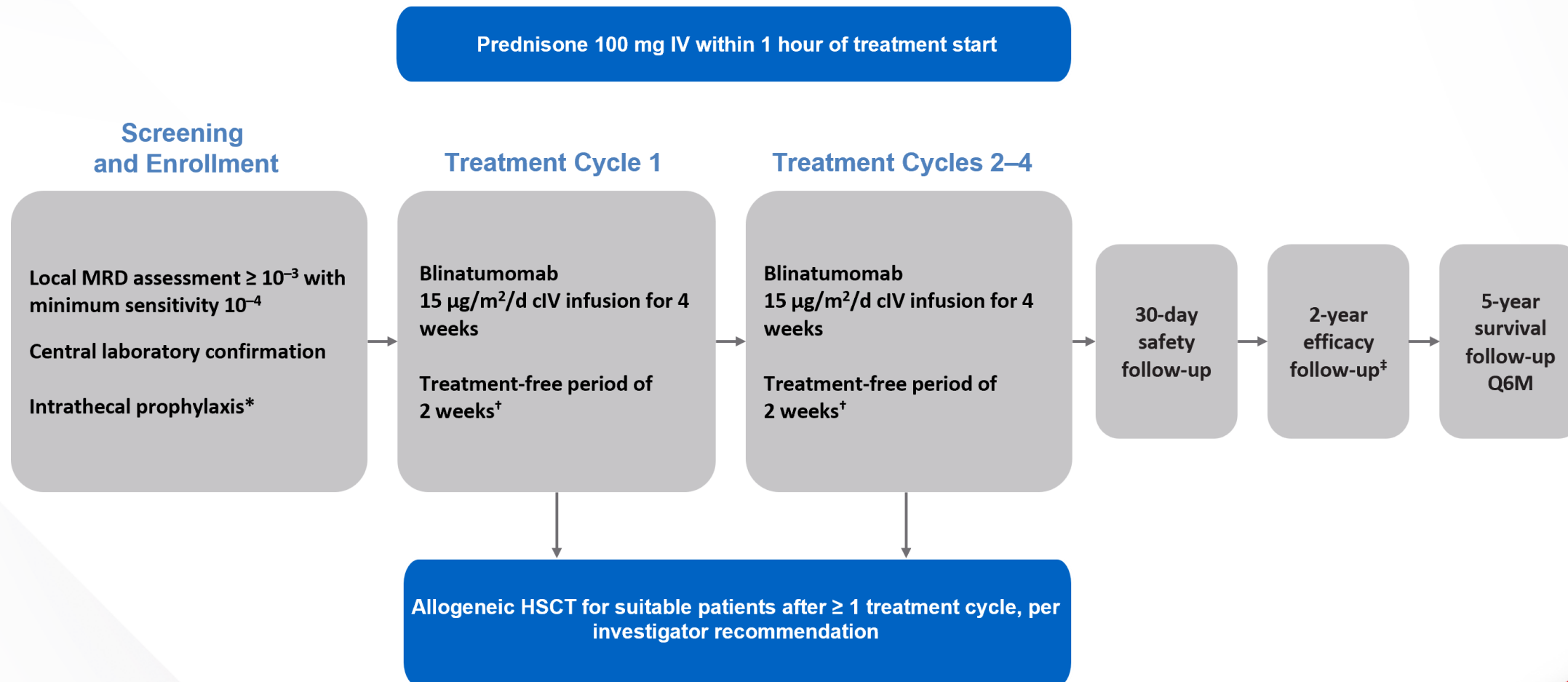
LLA-B Genética HR + DRM-negativa



LLA-B Genética HR + DRM-negativa

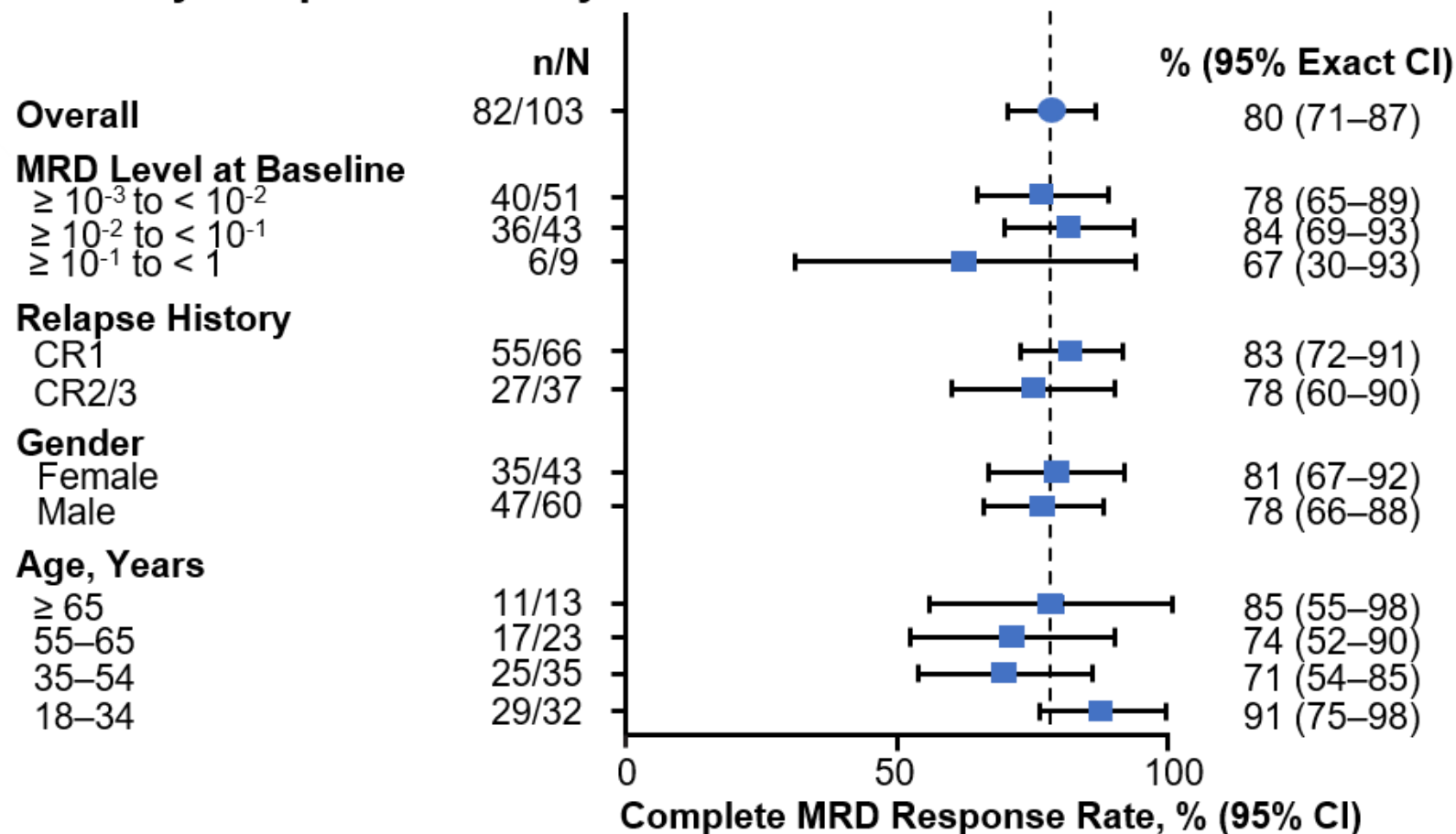
- TMO em 1ª remissão parece não ser necessário
- Ressalvas → qualidade DRM, momentos de avaliação → ideal pós indução e pós consolidação
- Uso de blinatumomabe em 1ª remissão com DRM-negativo → otimizar sobrevida
- Precisa 4 ciclos de blinatumomabe se não for para TMO
- Manteria TMO: *IKZF1*-mutado, *TP53*-mutado, *KMT2A* rearranjado (embora forte correlação com DRM-pos)

LLA-B Genética Qualquer + DRM-positiva em remissão morfológica



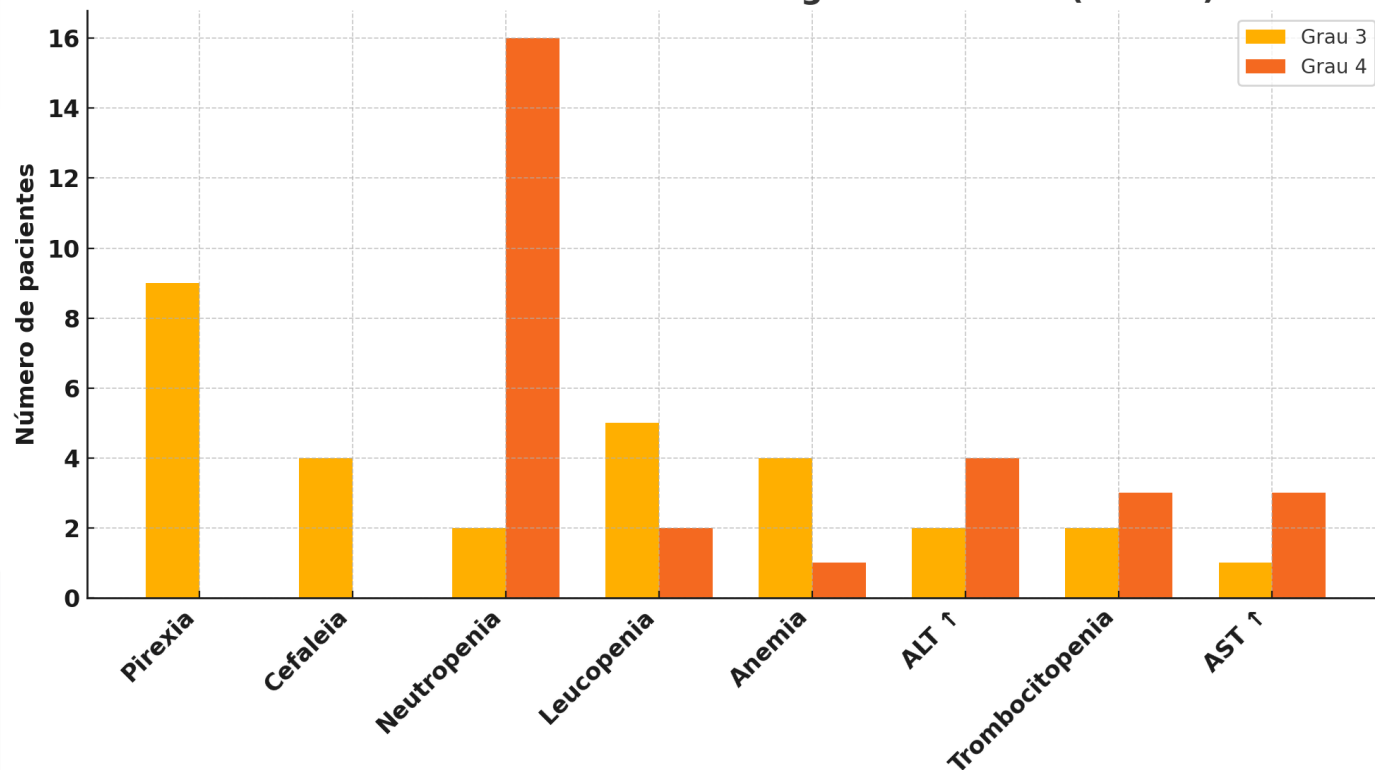
LLA-B Genética Qualquer + DRM-positiva em remissão morfológica

Primary Endpoint Efficacy Set

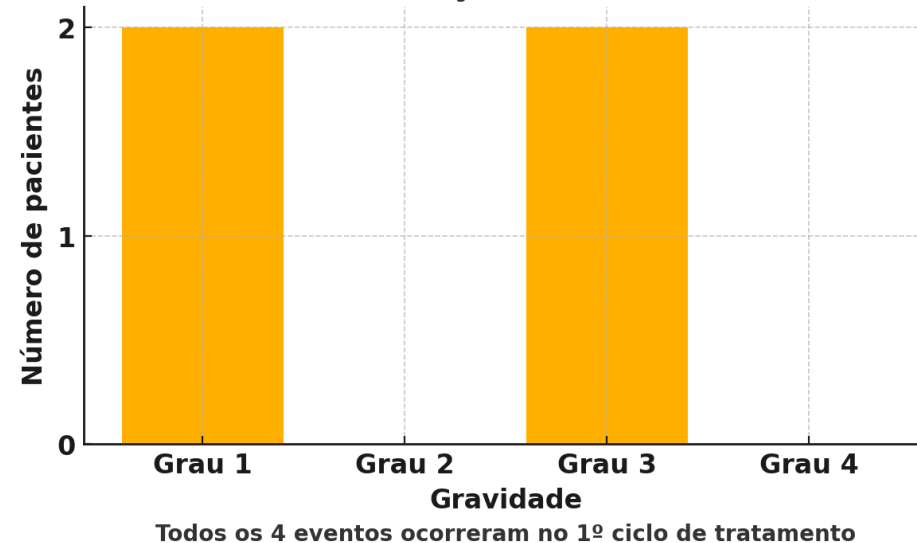


LLA-B Genética Qualquer + DRM-positiva em remissão morfológica

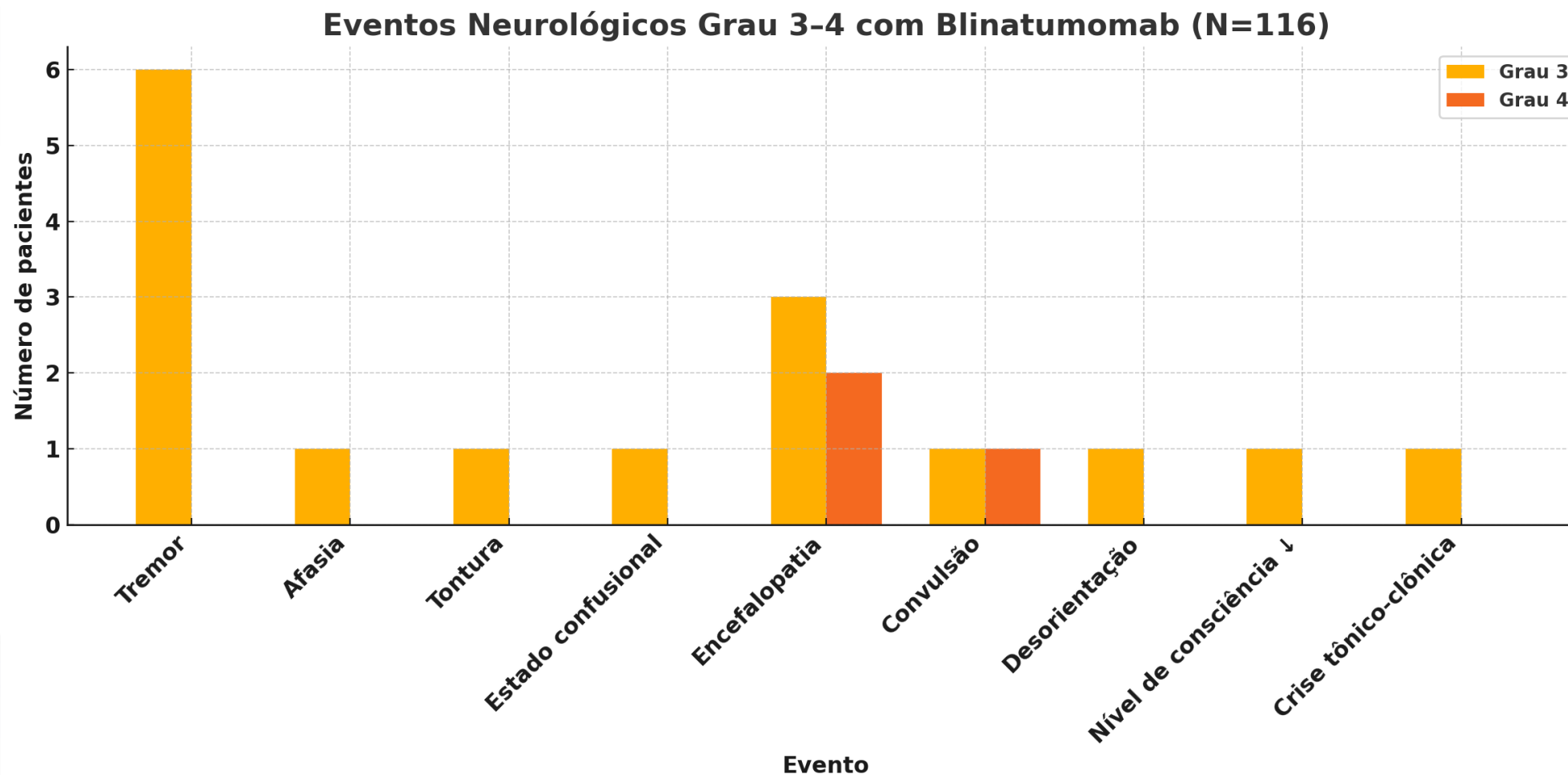
Eventos Adversos Não Neurológicos \geq Grau 3 (N=116)



Síndrome de Liberação de Citocinas (Ciclo 1)



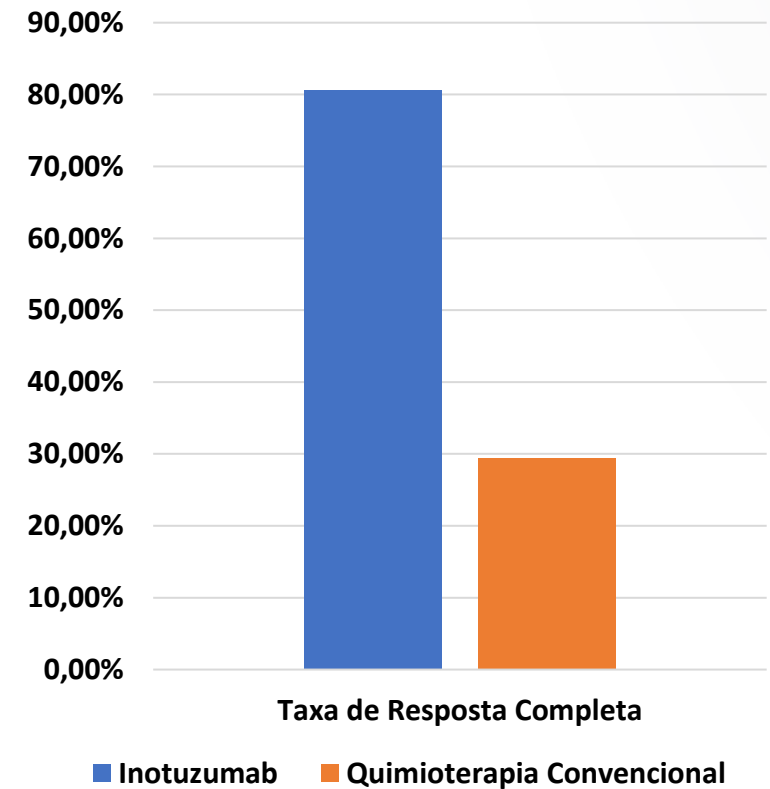
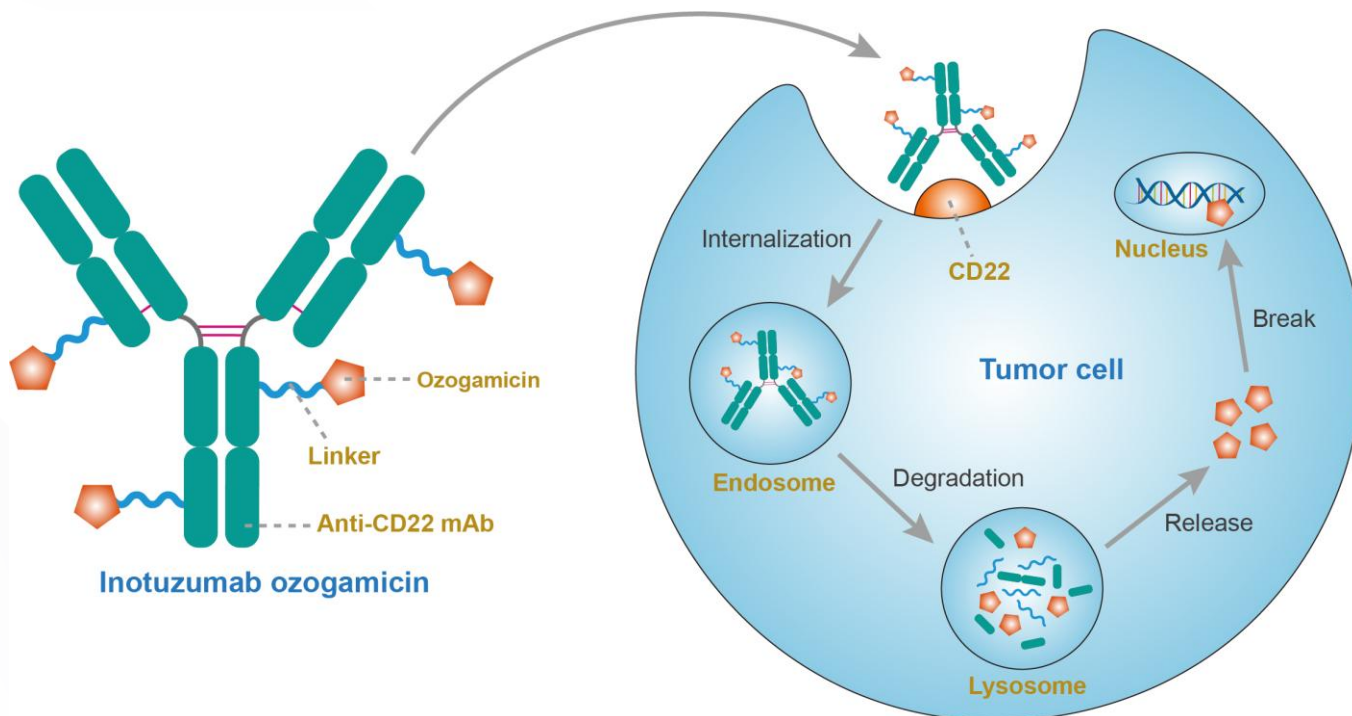
LLA-B Genética Qualquer + DRM-positiva em remissão morfológica



LLA-B Genética Qualquer + DRM-positiva

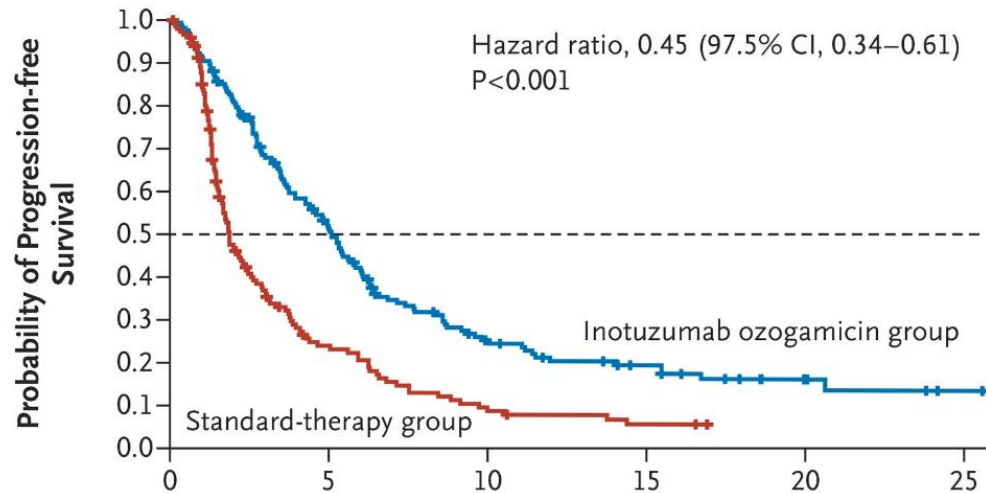
- **Paciente em remissão pós-quimioterapia mas com DRM-positiva → MANDATÓRIO uso de blinatumomabe para erradicar DRM pré TMO**
- **Momento do blinatumomabe – ainda não é claro → provavelmente pós consolidação**
- **1-2 ciclos apenas são necessários para erradicação DRM → se 4 ciclos melhoram o resultado para pacientes que irão para TMO → não é claro**

LLA-B Recidiva Morfológica ou Refratário 1º ano



LLA-B Recidiva Morfológica ou Refratário 1^oário

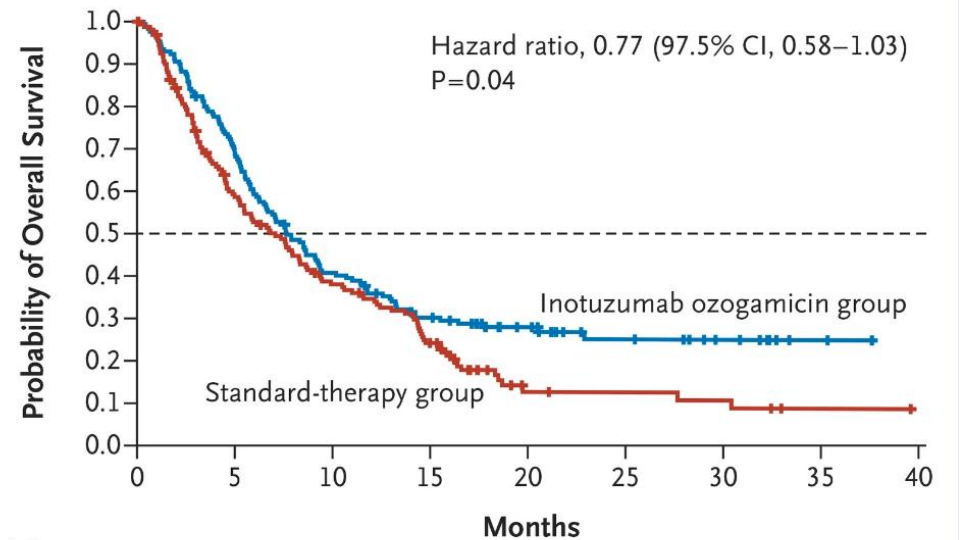
B Progression-free Survival



No. at Risk

	0	5	10	15	20	25
Inotuzumab ozogamicin group	164	72	28	16	6	1
Standard-therapy group	162	24	6	2	0	0

C Overall Survival

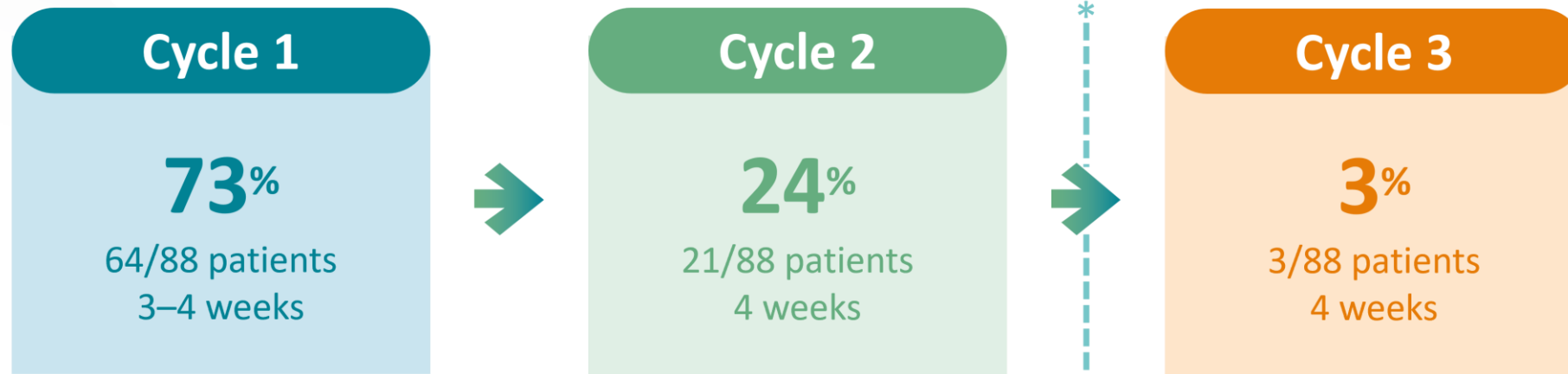


No. at Risk

	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Inotuzumab ozogamicin group	164	112	62	41	24	13	8	2	0
Standard-therapy group	162	85	51	30	6	5	4	1	0

LLA-B Recidiva Morfológica ou Refratário 1^oário

Most patients who achieved CR/CRi with inotuzumab ozogamicin did so at the end of Cycle 1¹



Incidence of SOS by cycle after follow-up HSCT

Cycle 1:
8.3% (1/12)

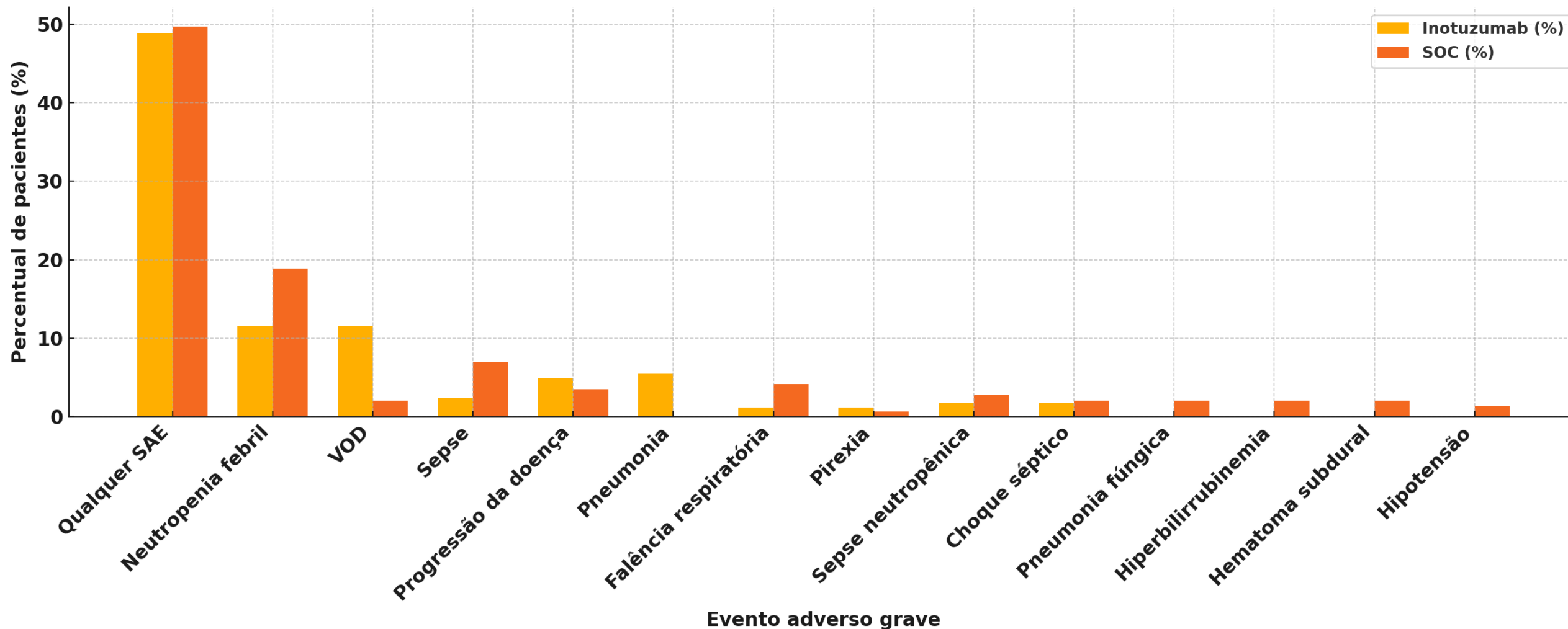
Cycle 2:
18.5% (5/27)

Cycle 3:
23.1% (6/26)

Cycles 4-6:
41.7% (5/12)

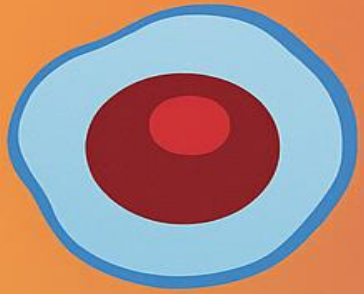
LLA-B Recidiva Morfológica ou Refratário 1^o ano

SAE ≥ Grau 3: Inotuzumab vs Tratamento Padrão



LLA-B Recidiva Morfológica ou Refratário 1^{ário}

- **Inotuzumabe é melhor escolha para resgate de doença recidiva/refratariedade morfológica**
- **Risco VOD**
 - **Evitar mais que 2 ciclos de Ino (pouca vantagem terapêutica)**
 - **Evitar duplo alquilante**
 - **Diminuir dose ?**
 - **Evitar Ino em paciente com alteração enzimas hepáticas e/ou bilirrubina**



Inotuzumabe × Blinatumomabe: prós, contras e quando usar

Inotuzumabe

✓ Alta taxa de resposta ($\geq 80\%$)



✓ Eficaz em doença extramedular

✓ ⚠ VOD pós-TMO $\geq 11\%$ (≥ 2 ciclos)

Blinatumomabe

✓ Erradica DRM em 80-96%



✓ ⚠ Neurotox/CRS \uparrow quando carga tumoral alta

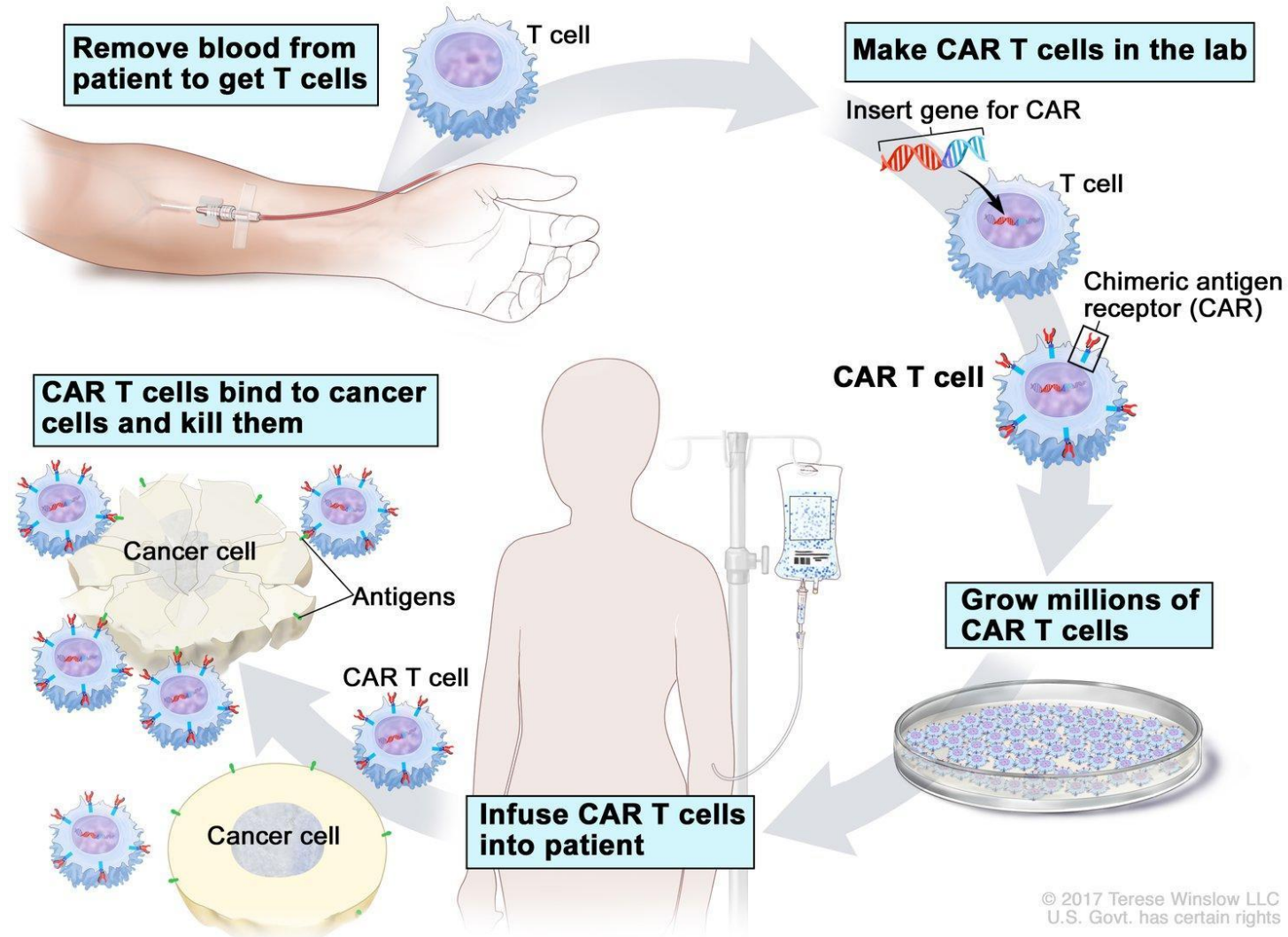
✓ ⚠ Menor eficácia se blastos $\geq 50\%$

Resumo – quando Usar Ino vs Blina

- **Usar Ino para controle doença morfológicamente ativa**
- **Consolidar após 1 ciclo de Ino com Blina → erradica DRM e prepara para TMO**
- **Usa os pontos fortes das duas drogas → controle doença macro e erradicação DRM**
- **Diminui toxicidade das duas drogas → diminui risco VOD (1 ciclo) e CRS (pouca carga tumoral)**

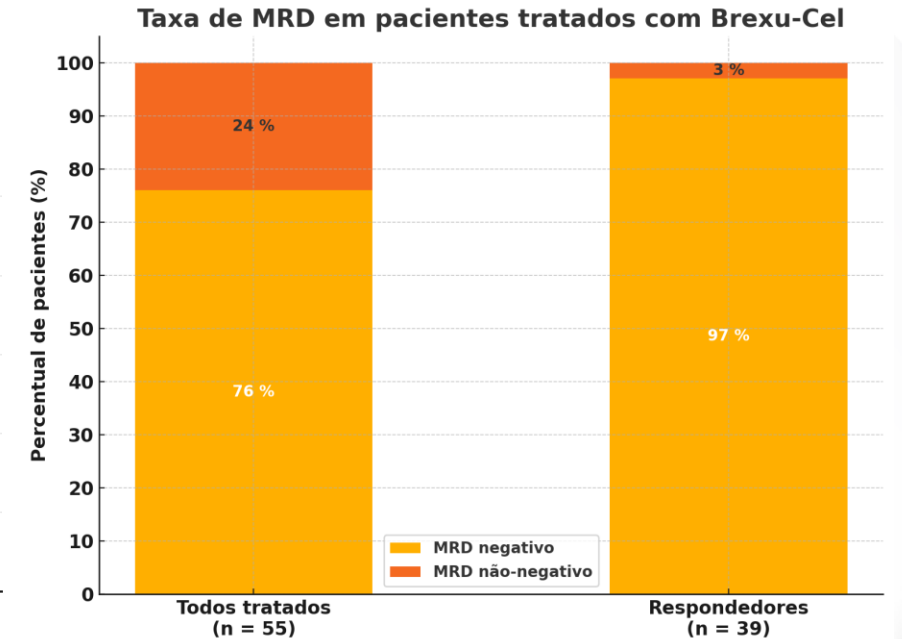
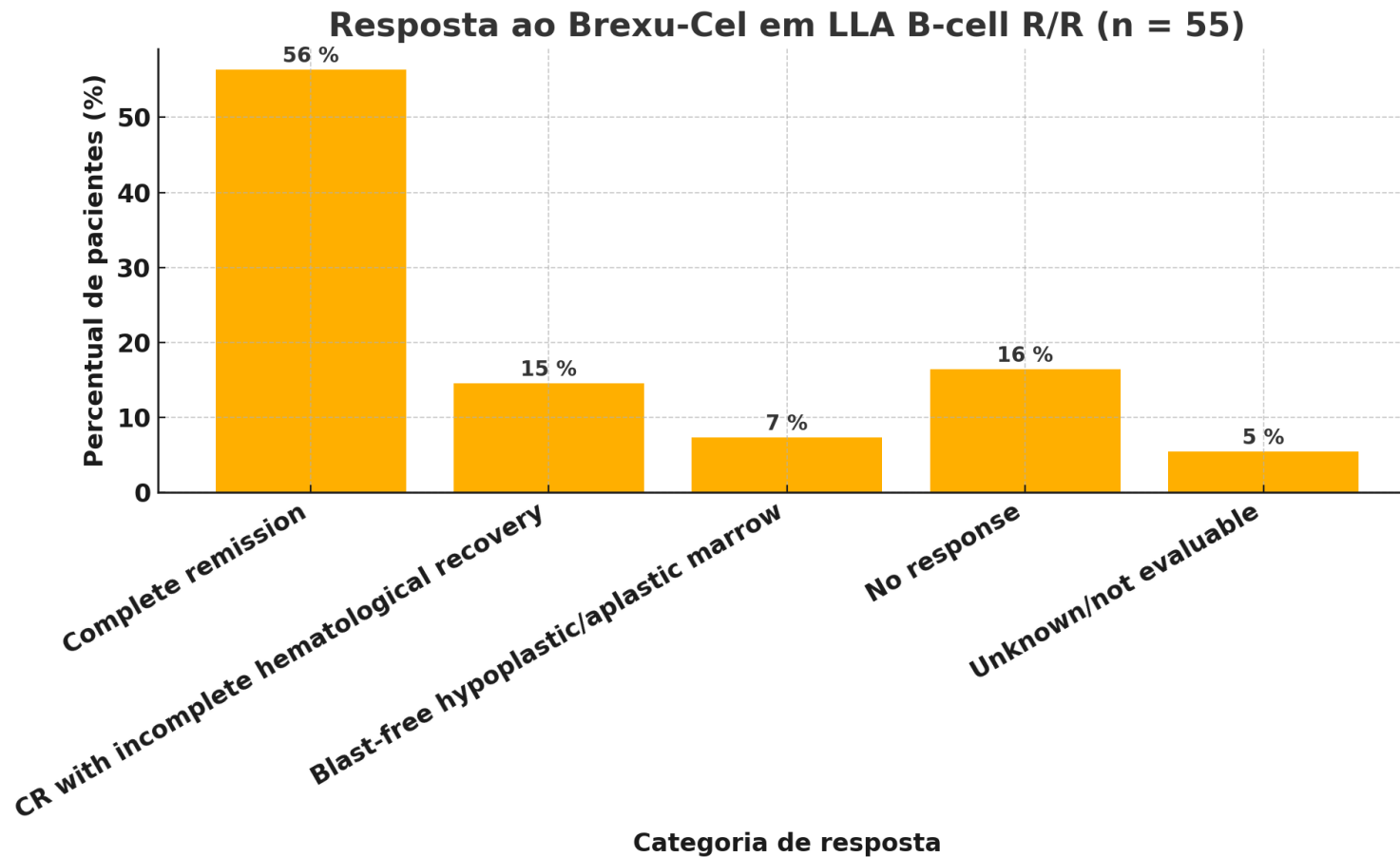
Multiplas Recidivas

CAR T-cell Therapy

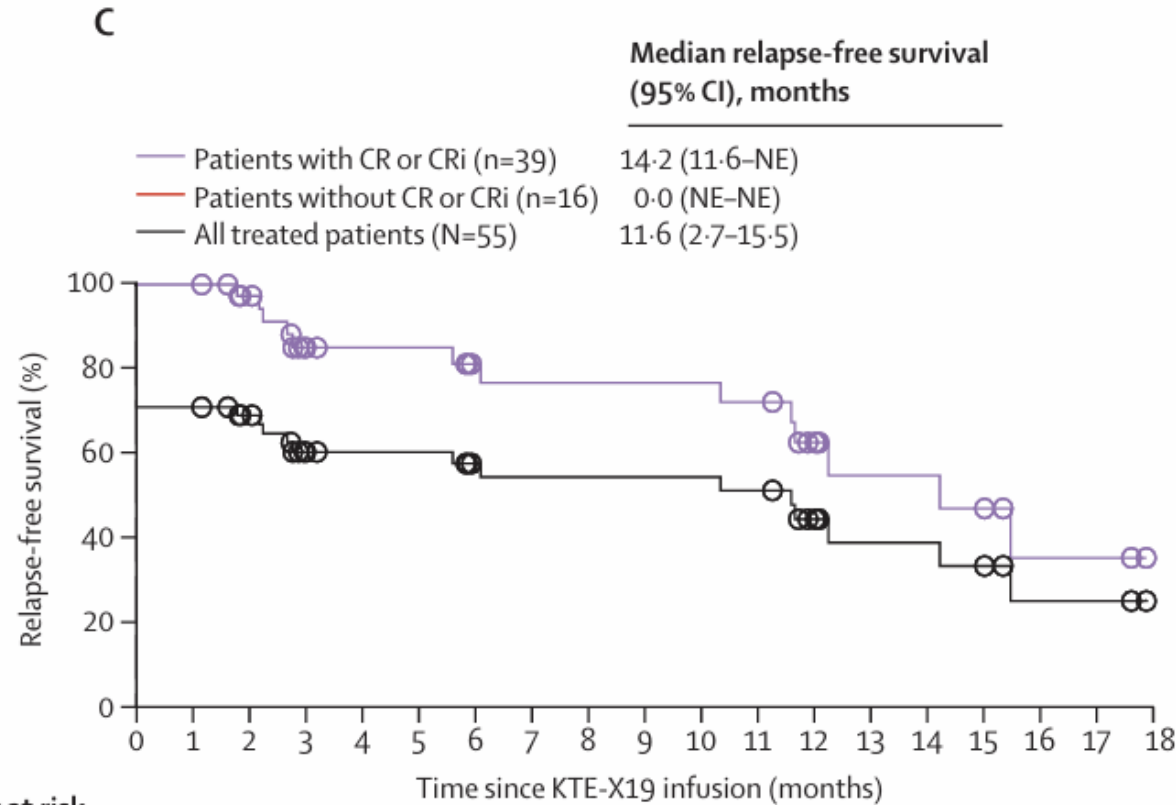


Multiplas Recidivas

KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study

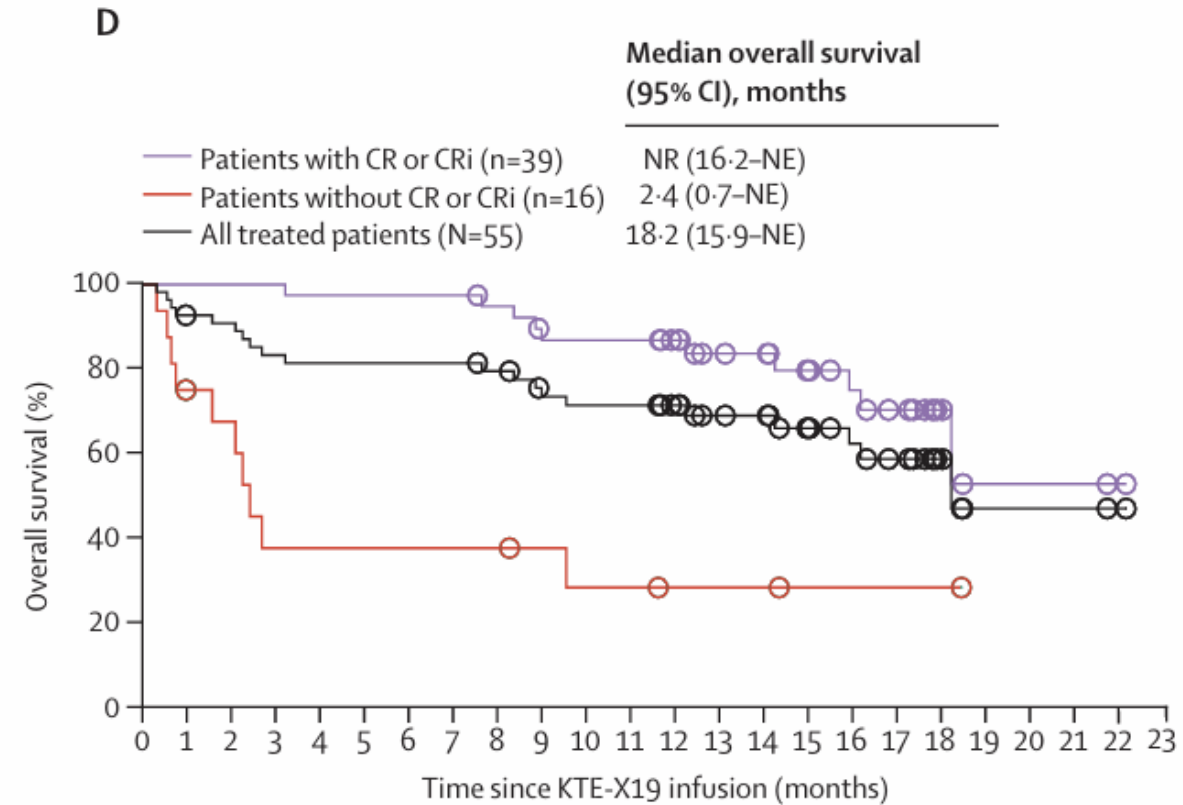


Multiplas Recidivas



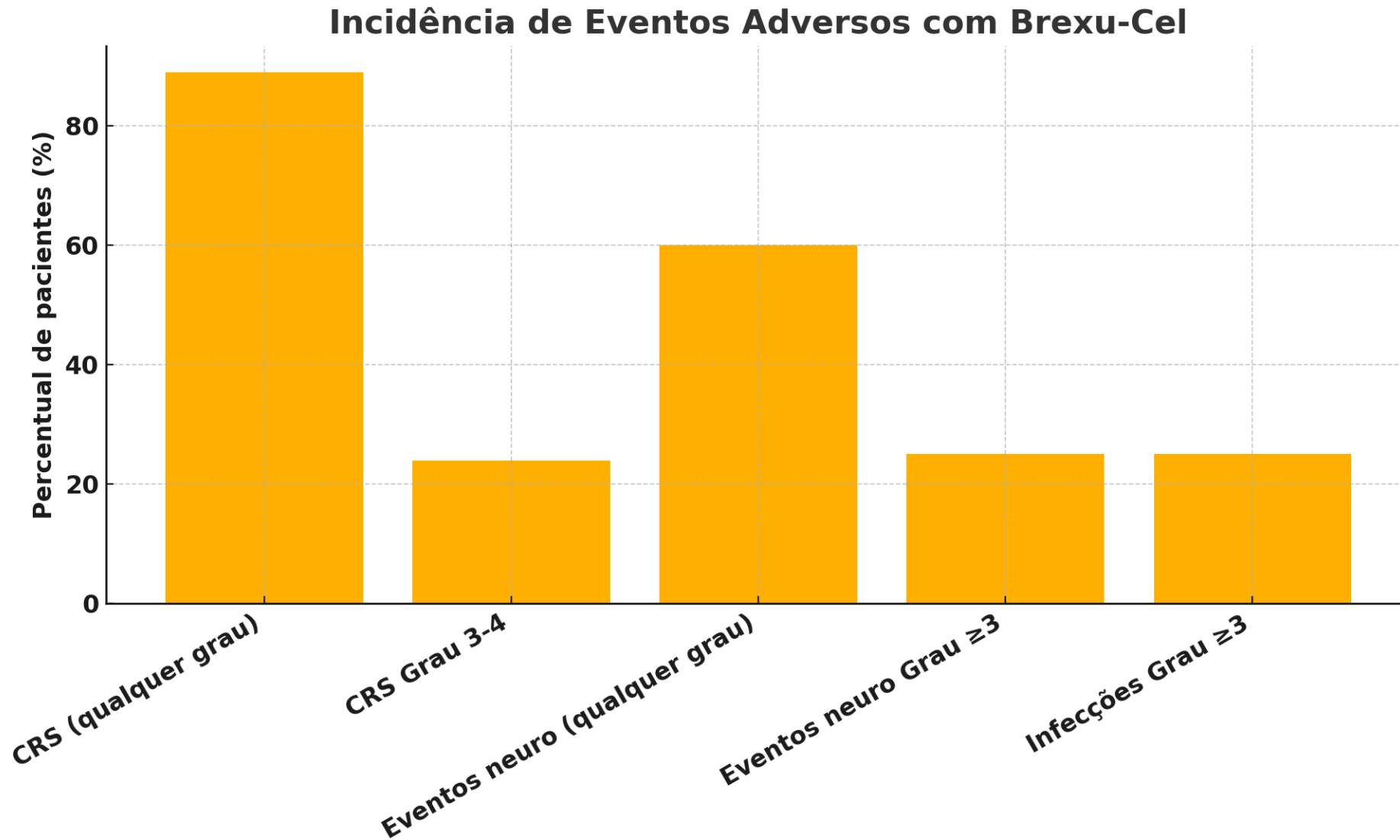
Number at risk

CR or CRi	39	39	33	24	22	22	18	17	17	17	17	16	11	7	7	6	3	3	0
No CR or CRi	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Treated population	55	39	33	24	22	22	18	17	17	17	17	16	11	7	7	6	3	3	0

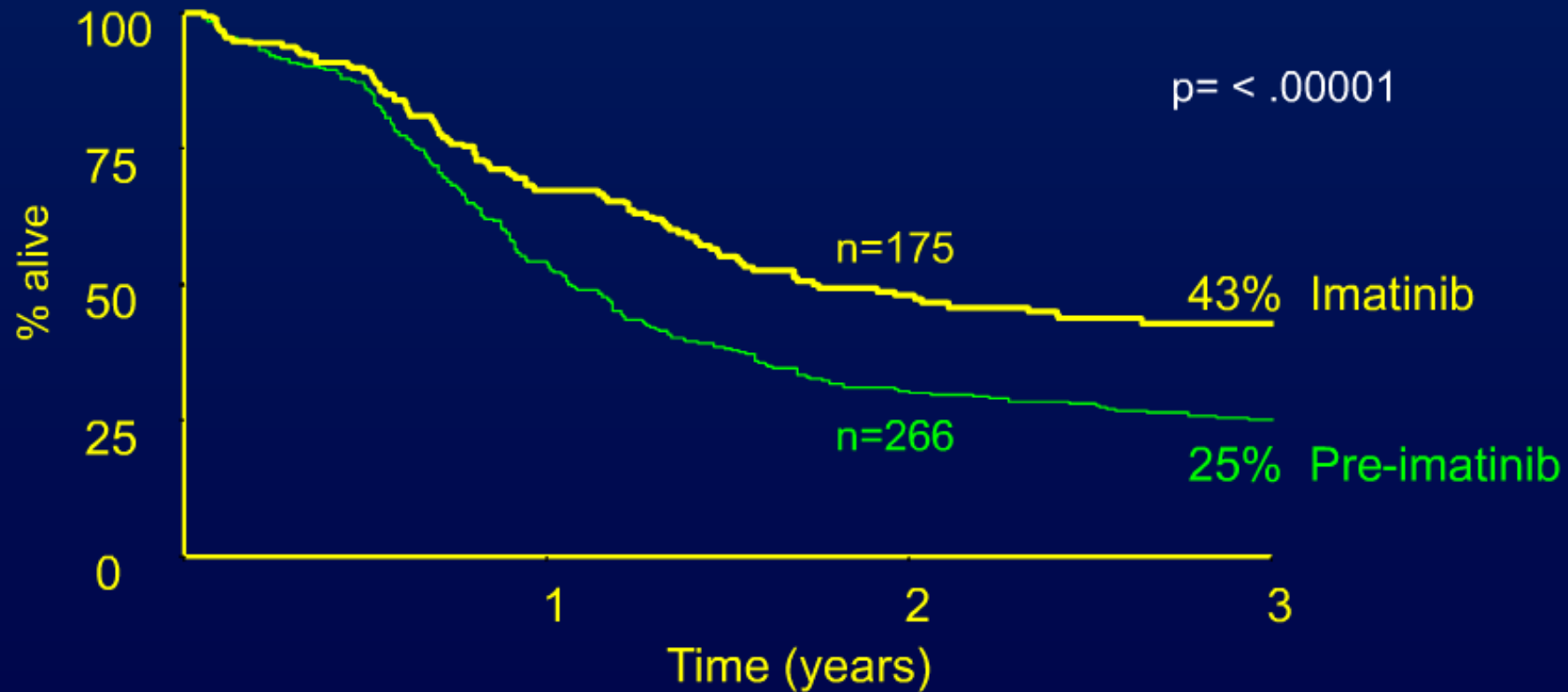


CR or CRi	39	39	39	39	38	38	38	38	38	36	32	32	32	29	24	23	19	16	13	6	2	2	2	1	0
No CR or CRi	16	10	9	5	5	5	5	5	5	5	4	3	3	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Treated population	55	49	48	44	43	43	43	43	43	41	36	35	35	31	26	25	20	17	14	7	2	2	2	1	0

Multiplas Recidivas



Ph+ ALL: ECOG/MRC Study

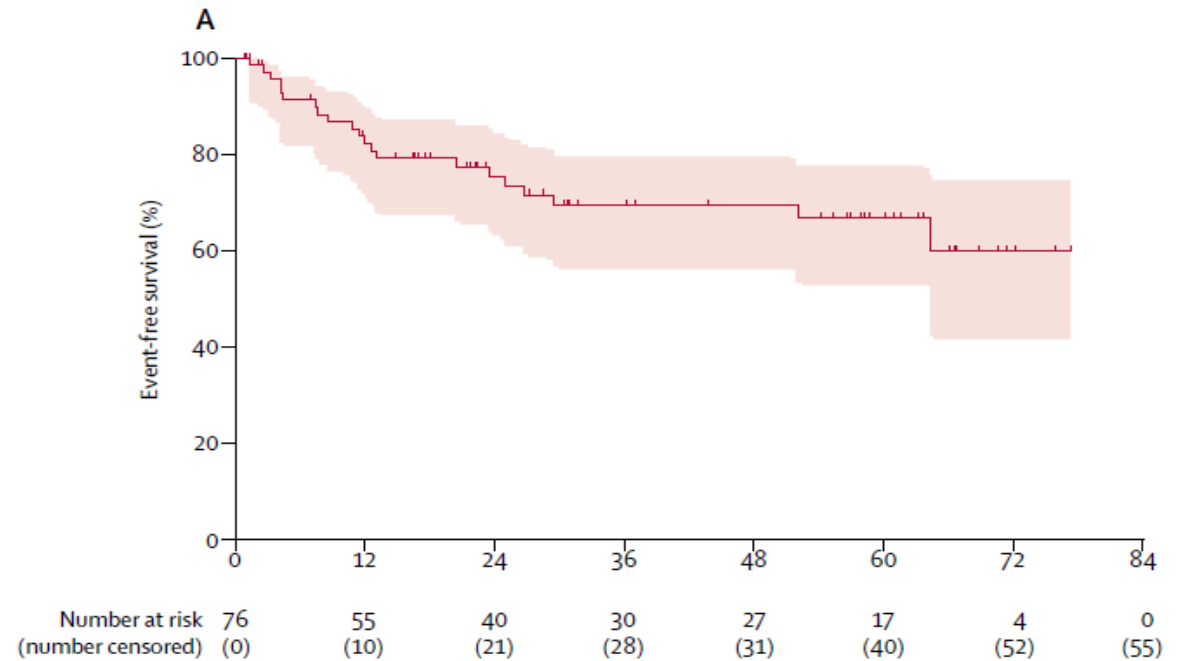


Hyper-CVAD + Ponatinib

	All patients
Complete response*	65/65 (100%)
Major molecular response	74/76 (97%)
Complete molecular response	63/76 (83%)
Minimal residual disease flow negativity†	74/75 (99%)
Early death	0

Data are n/N (%). *11 patients were already in complete remission at start.
†One patient with no sample.

Table 2: Best overall response



Dasatinib + Blinatumomab em LLA Ph-positivo

18 meses

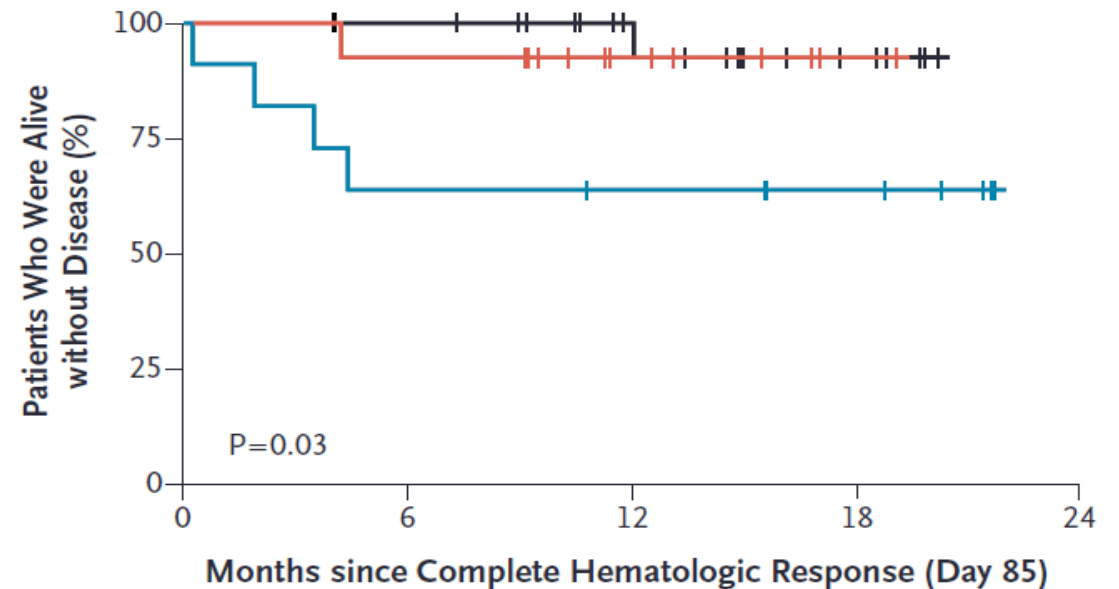
- SG 95%
- DFS 88%
- DFS Inferior – *IKZF1* Plus (Del *IKZF1* + *CDKN2A* ou *CDKN2B*, *PAX5* ou ambos)

Mutações *BCR-ABL1* - 6 pacientes

- Aumento de DRM em na indução
- Todas essas mutações eliminadas pelo Blina

24 pacientes seguiram para TCH

A Disease-free Survival



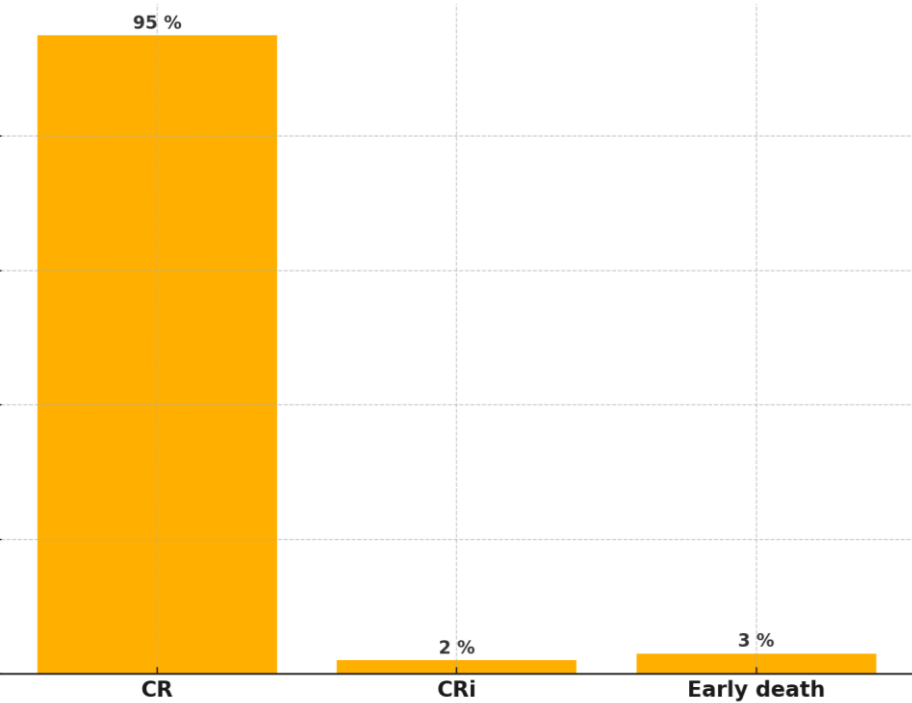
No. at Risk

No <i>IKZF1</i>	21	20	13	5
<i>IKZF1</i> alone	13	12	6	1
<i>IKZF1</i> ^{plus}	11	7	6	5

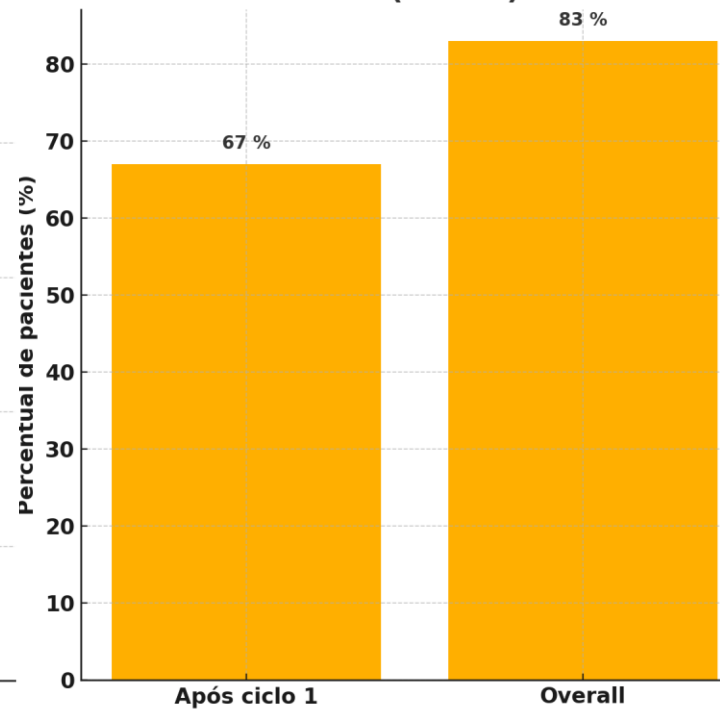
Ponatinib + Blinatumomab em LLA Ph-positivo

Kantarjian H et al, J Clin Oncol 2024

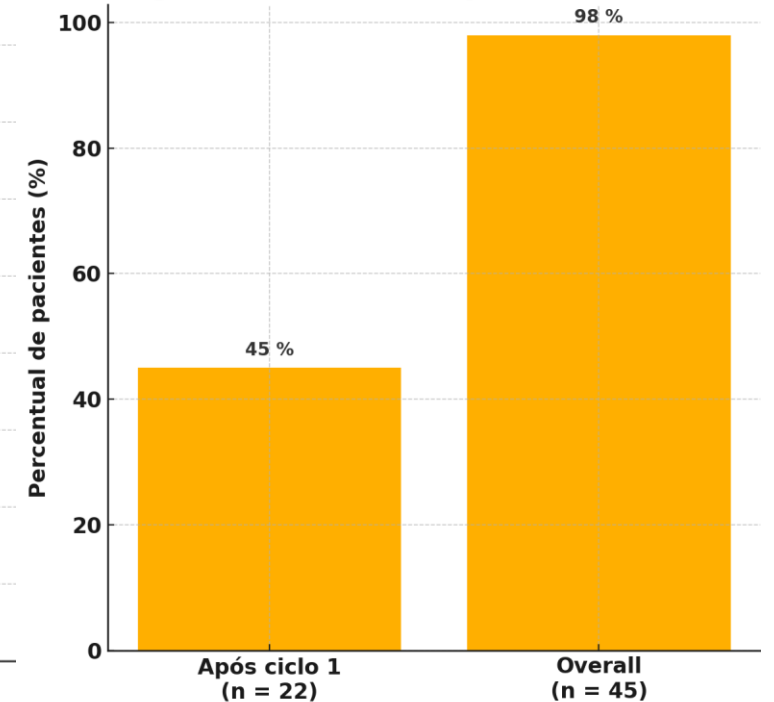
Desfechos Hematológicos (n = 39)



CMR (n = 54)







Negatividade de MRD por NGS/ClonoSEQ



LLA Ph-positivo

- **Uso combinado de TKI com quimioterapia → melhores resultados**
- **Mais recentemente → esquemas chemo-free → apenas TKI + Blinatumomab**
- **Superioridade à esquemas convencionais de Quimio + TKI ainda não comprovada**
- **DRM pode ajudar a decidir guiar quem vai para TMO**

Resumo Estratégias Ponte para TMO

Estratégia	Resposta e controle DRM	Toxicidade	Melhor uso
 Blinatumomab	MRD-neg 78–80 %	Neurotox G $\geq 3 \approx 10 %$ CRS leve	Erradicar DRM-pos e consolidar DRM-neg
 Inotuzumab	MRD-neg $\approx 60 %$	Risco SOS/VOD 29 % \rightarrow <i>wash-out</i> $\geq 4-6$ sem	Controle doença refratária ou recidivada (1ª linha)
 Ponatinib + Blina	MRD-neg 96 % (Ph ⁺)	Chemo-free Vasculopatia < 5 %	LLA Ph-positivo 1ª linha
 CAR-T (brexu-cel)	MRD-neg 98 % (em respondedores)	CRS G ≥ 3 24 % • ICANS 25 %	LLA com multiplas recidivas


Otimização TMO – Detalhes extras

- **Controle adequado SNC → 12+ ITs de profilaxia**
- **TMO na 1ª RC (max. 2ª RC) DRM-negativo**
- **Condicionamento → baseado em TBI → 800 cGy bons resultados em 1ª RC**
- **Monitorar DRM no pós TMO**
- **Manutenção:**
 - **TKI para LLA Ph+**
 - **Considerar Blina e DLI em LLA Ph-neg se aumento DRM**

3 Mandamentos do TMO na LLA

 **DRM** decide: trate até $<10^{-4}$ (ideal $<10^{-6}$)

 **Ponte certa: Ino** = macro; **Blina** = DRM; **CAR-T** = refratário múltiplo

 **Personalize pós-TMO**: condicionamento & manutenção guiados por DRM/comorbidade/alterações genéticas



Obrigado!

Fabio Pires

fabiopss@gmail.com

@fabiopss (X/Twitter)