



SINTOMA'25

8 A 10 DE MAIO

HOTEL INTERCONTINENTAL | SÃO PAULO

PARCERIA



society of hematologic oncology

APOIO
INSTITUCIONAL




Educação
e Pesquisa

ADRIANA SCHELIGA MD MSc
Hematologista – Oncologista clínica

**Pesquisadora com foco em Linfomas , LLC e Mieloma Múltiplo
do Instituto Oncoclínicas**

**Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)
do Instituto Oncoclinicas
Rio de Janeiro**



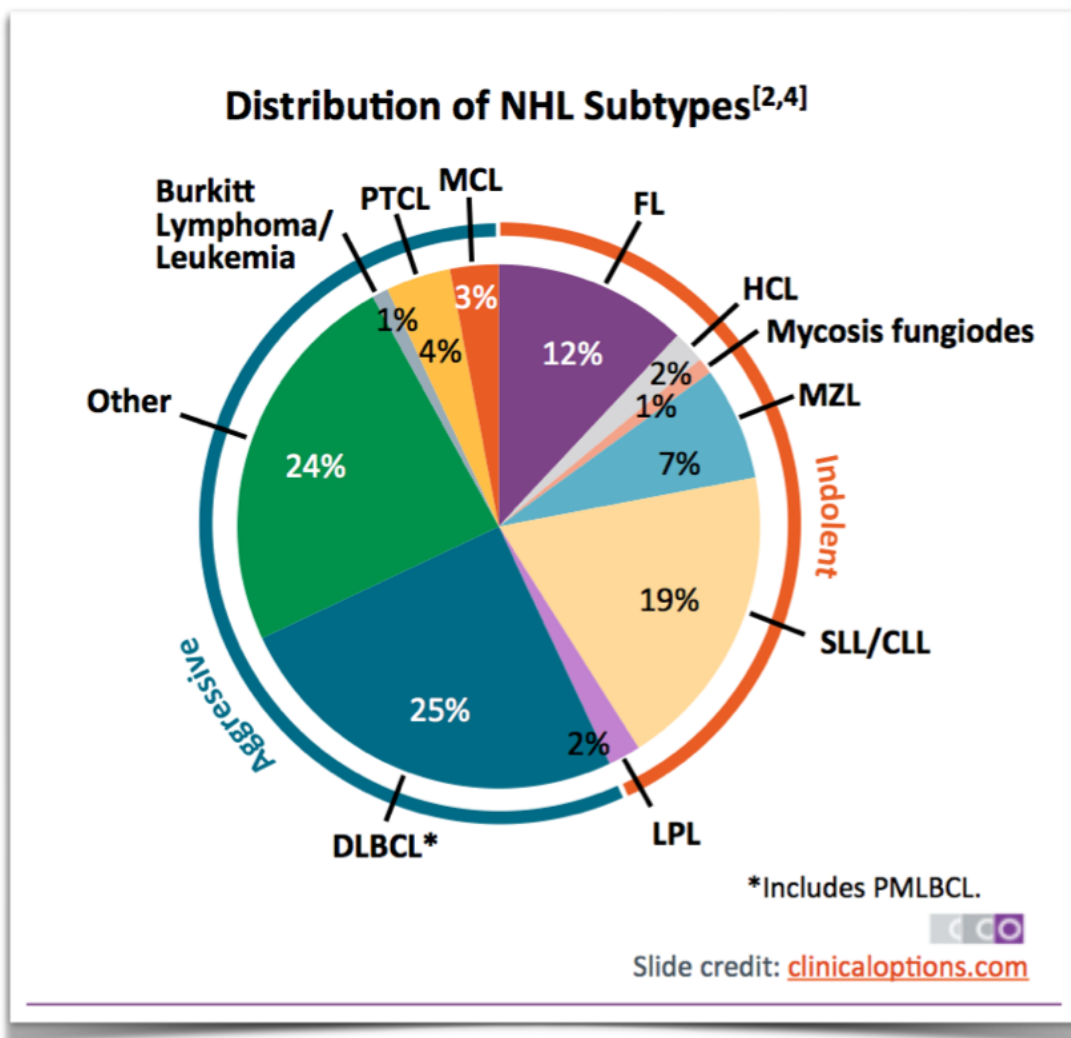
O POD QUE NÃO É CAST
NO LINFOMA FOLICULAR:
Queimando a largada

Declaração de Conflitos de Interesse

De acordo com a resolução 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96/2008 da ANVISA, eu declaro:

- Pesquisa Clínica: participo como investigadora principal e como co-investigadora de ensaios clínicos patrocinados por Abbvie, Astra Zeneca, Beigene, Bristol-Myers Squibb, Janssen, MSD, Roche, Takeda
- Apresentações científicas ou de produtos: participo como palestrante convidada de eventos patrocinados por Abbvie, Astra Zeneca, Beigene, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Lilly, MSD, Roche, Takeda
- Atividades de Consultoria: participo como membro dos Conselhos Consultivos em reuniões patrocinadas por Abbvie, Astra Zeneca, Beigene, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Lilly, Roche, Takeda
- *Declaro que não tenho ações de nenhuma companhia acima citada*
- *Os meus pré-requisitos para participar destas atividades são a autonomia do pensamento científico, a independência de opiniões e a liberdade de expressão*

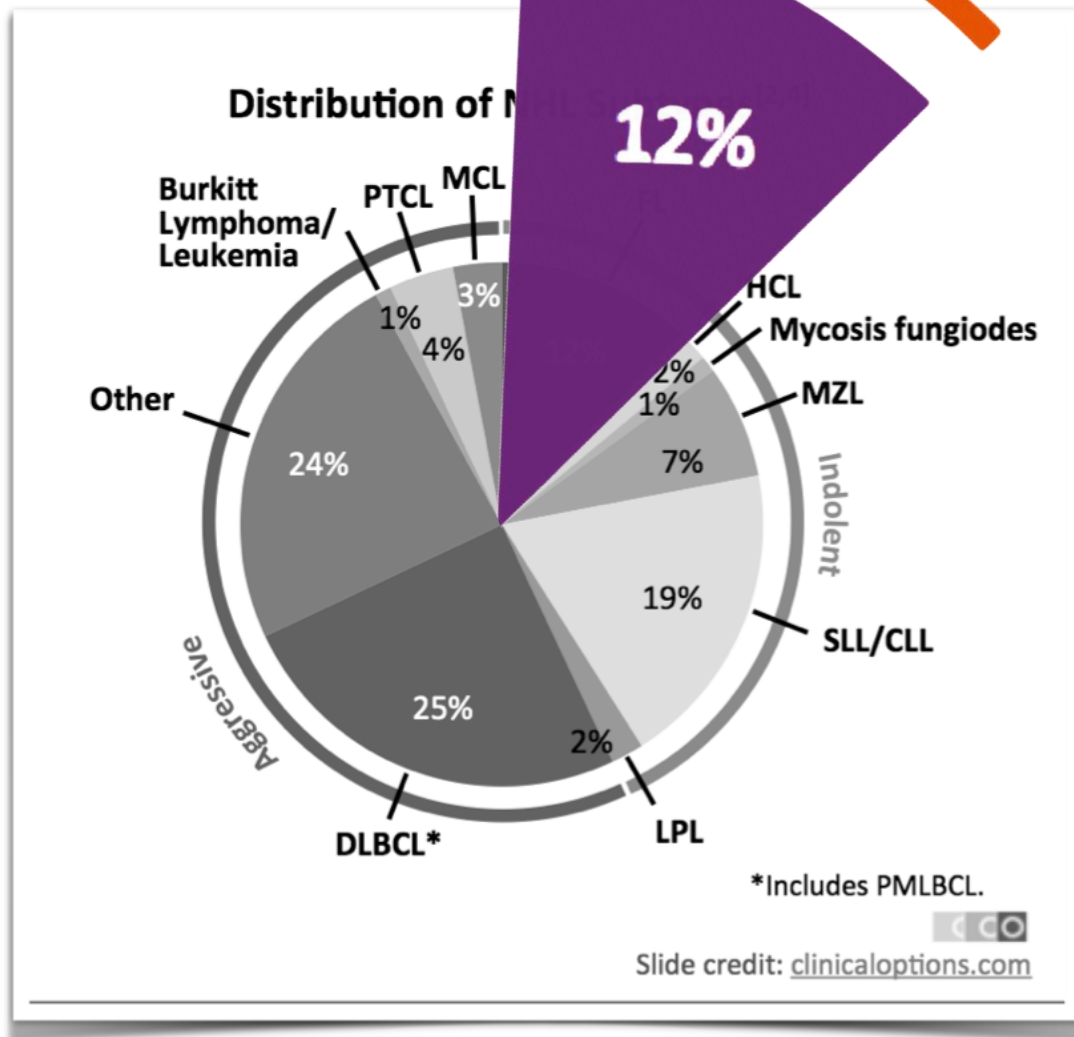
LINFOMA FOLICULAR



- ▶ É o segundo LNH mais comum em adultos nos USA e na Europa Ocidental com uma taxa de incidência anual entre 2,2 e 3,2 por 100.000 habitantes
- ▶ cerca de 16.000 novos casos foram estimados no ano de 2022 nos USA, correspondendo entre 12 e 20% de todos os LNH de células B
- ▶ mediana de idade ao diagnóstico: 63 anos
- ▶ maioria doença assintomática porém avançada ao diagnóstico (estádios III e IV)
- ▶ 2% de risco anual de transformação para linfoma agressivo (como LDGCB) com implicações no prognóstico e conduta médica
- ▶ A transformação está associada à rápida progressão de doença doença extranodal (além da MO), sintomas B, hipercalcemia, LDH elevado, pontuação alta do FLIPI alta e não resposta a terapia inicial

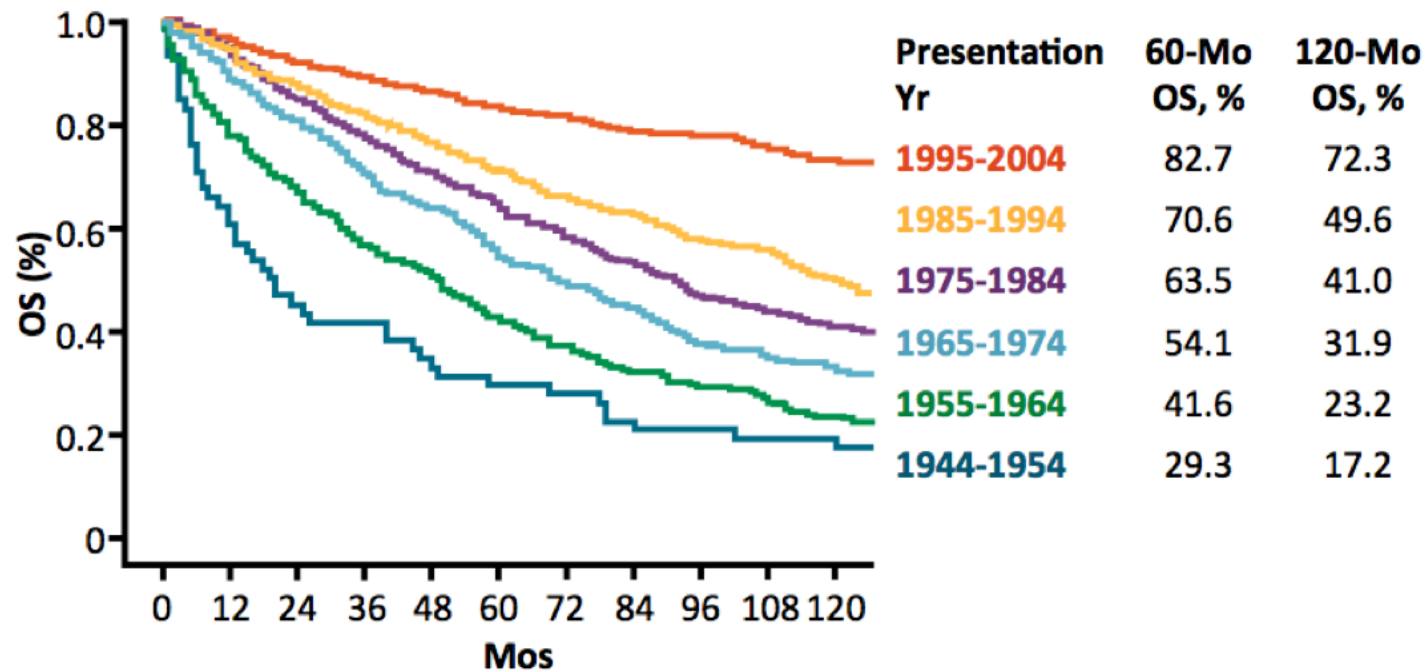
1. Freedman A. Am J Hematol. 2018;93:296-305.
2. Teras LR, et al. CA Cancer J Clin. 2016;66:443-459.
3. World Health Organization. Follicular lymphoma. 2014.
4. Armitage JO, et al. J Clin Oncol. 1998;16:2780-2795.
5. Al-Tourah AJ, et al. J Clin Oncol. 2008;26:5165-5169.
6. Casulo CW, et al. Blood. 2015;125:40-47.

LINFOMA FOLICULAR



- ▶ É o segundo LNH mais comum em adultos nos USA e na Europa Ocidental com uma taxa de incidência anual entre 2,2 e 3,2 por 100.000 habitantes
- ▶ cerca de 16.000 novos casos foram estimados no ano de 2022 nos USA, correspondendo entre 12 e 20% de todos os LNH de células B
- ▶ mediana de idade ao diagnóstico: 63 anos
- ▶ maioria doença assintomática porém avançada ao diagnóstico (estádios III e IV)
- ▶ 2% de risco anual de transformação para linfoma agressivo (como LDGCB) com implicações no prognóstico e conduta médica
- ▶ A transformação está associada à rápida progressão de doença doença extranodal (além da MO), sintomas B, hipercalcemia, LDH elevado, pontuação alta do FLIPI alta e não resposta a terapia inicial

LINFOMA FOLICULAR – EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO MDACC (1944-2004)



Neelapu 60 Years of Survival Outcomes at the MD Anderson Cancer Center. New York, NY: Springer; 2013. p. 241

- ▶ LF geralmente é considerado como uma doença crônica com boas respostas à terapia inicial, mas com frequentes recaídas
- ▶ Avanços na terapia, especialmente o RITUXIMABE, melhoraram o controle de doença e os resultados a longo prazo:
 - ▶ Sobrevida em 10 anos aumentou de 64 → 92%
 - ▶ Sobrevida mediana de 20 anos, semelhante aos controles pareados por idade
- ▶ Objetivo atual do tratamento: manter a melhor qualidade de vida retardando a progressão da doença
- ▶ *Será que se traduzirá em um benefício de SG a longo prazo? Ainda é uma questão!*

PROGRESSÃO DE DOENÇA É O EVENTO CRÍTICO NO LF



Slide do Autor *A. Scheliga*

PROGRESSÃO DE DOENÇA É O EVENTO CRÍTICO NO LF

- **POD24:** Progressão dentro de 24 meses após o início da imunoterapia de primeira linha

Slide do Autor *A. Scheliga*

PROGRESSÃO DE DOENÇA É O EVENTO CRÍTICO NO LF

- **POD24:** Progressão dentro de 24 meses após o início da imunoterapia de primeira linha
- Ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes

Slide do Autor A. Scheliga

PROGRESSÃO DE DOENÇA É O EVENTO CRÍTICO NO LF

- **POD24:** Progressão dentro de 24 meses após o início da imunoterapia de primeira linha
- Ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes
- **Impacto Prognóstico:** POD24 é um marcador robusto de pior prognóstico

PROGRESSÃO DE DOENÇA É O EVENTO CRÍTICO NO LF

- **POD24:** Progressão dentro de 24 meses após o início da imunoterapia de primeira linha
- Ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes
- **Impacto Prognóstico:** POD24 é um marcador robusto de pior prognóstico
- **SG em 5 anos:** ~50% para pacientes com POD24 vs. >90% para aqueles sem POD24

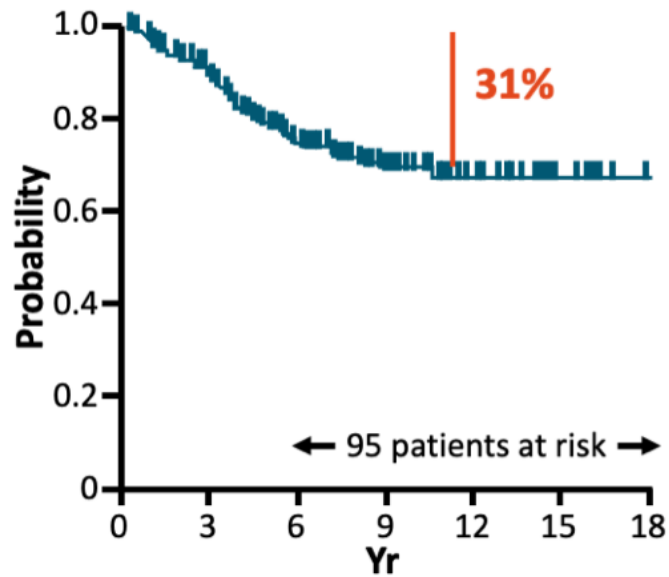
PROGRESSÃO DE DOENÇA É O EVENTO CRÍTICO NO LF

- **POD24:** Progressão dentro de 24 meses após o início da imunoterapia de primeira linha
- Ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes
- **Impacto Prognóstico:** POD24 é um marcador robusto de pior prognóstico
- **SG em 5 anos:** ~50% para pacientes com POD24 vs. >90% para aqueles sem POD24
- **Transformação histológica:** Risco anual de 2-3%, sobrevida mediana de 1-2 anos pós-transformação

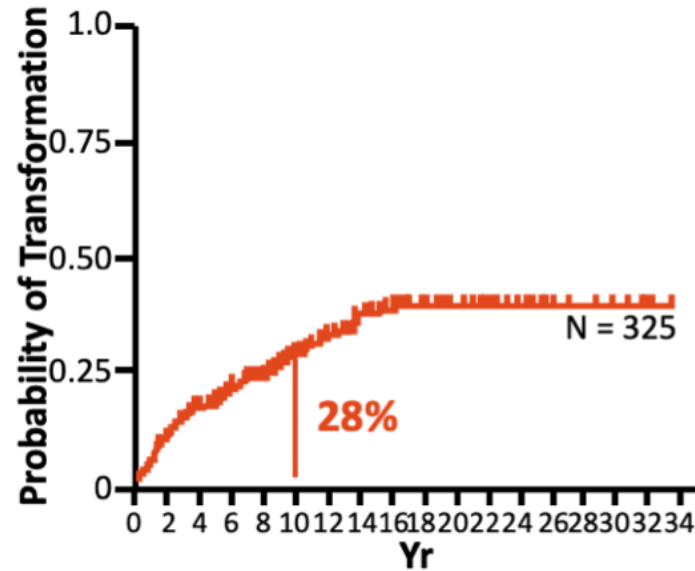
TRANSFORMAÇÃO NO LF

- Transformation rate ~30% at 10 yr

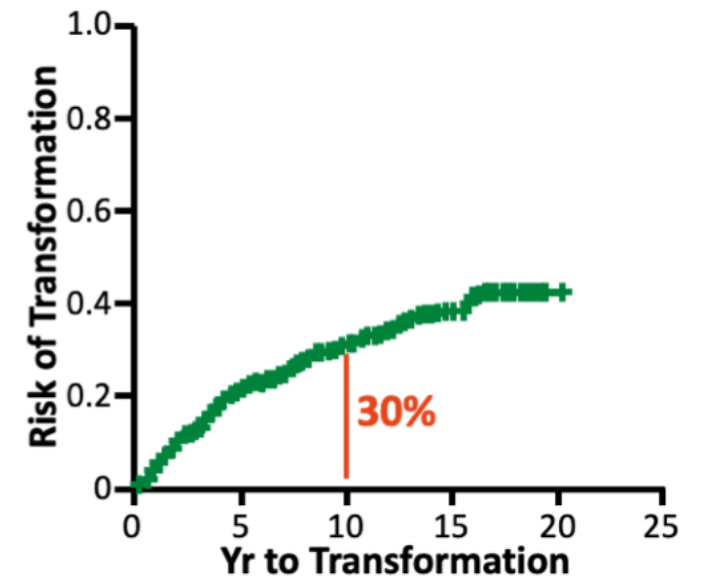
Lyon: Freedom From Transformation¹
(n = 220)



St Barts: Cumulative Incidence of Transformation²
(n = 325)



Vancouver: Actuarial Risk of Transformation³
(n = 600)



1. Bastion. J Clin Oncol. 1997;15:1587. 2. Montoto. J Clin Oncol. 2007;25:2426. 3. Al-Tourah. J Clin Oncol. 2008;36:5165.

A RECIDIVA PRECOCE DEFINE GRUPO DE ALTO RISCO QUE NECESSITA DE MELHORES TERAPIAS

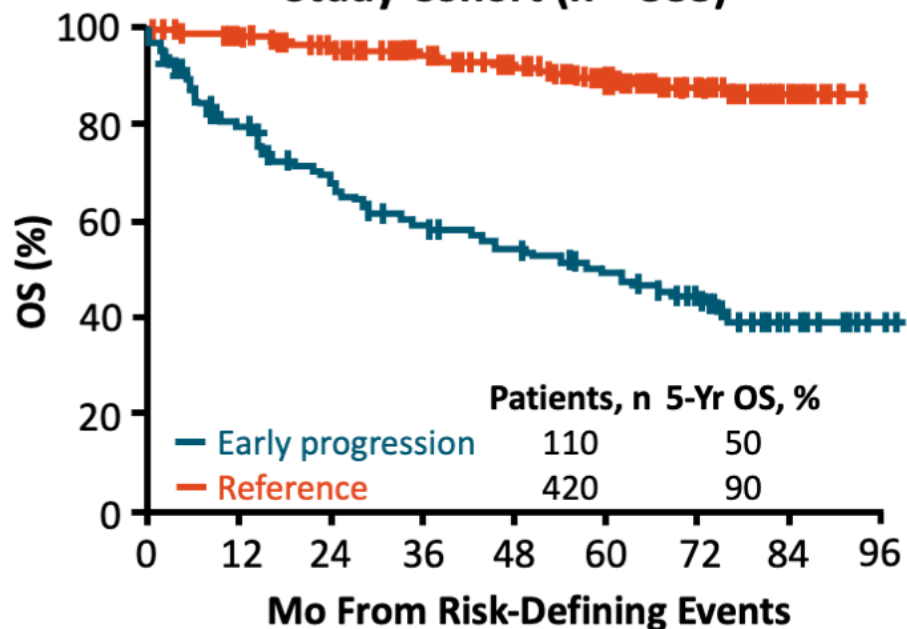
Patients with stage 2-4 FL

R-CHOP

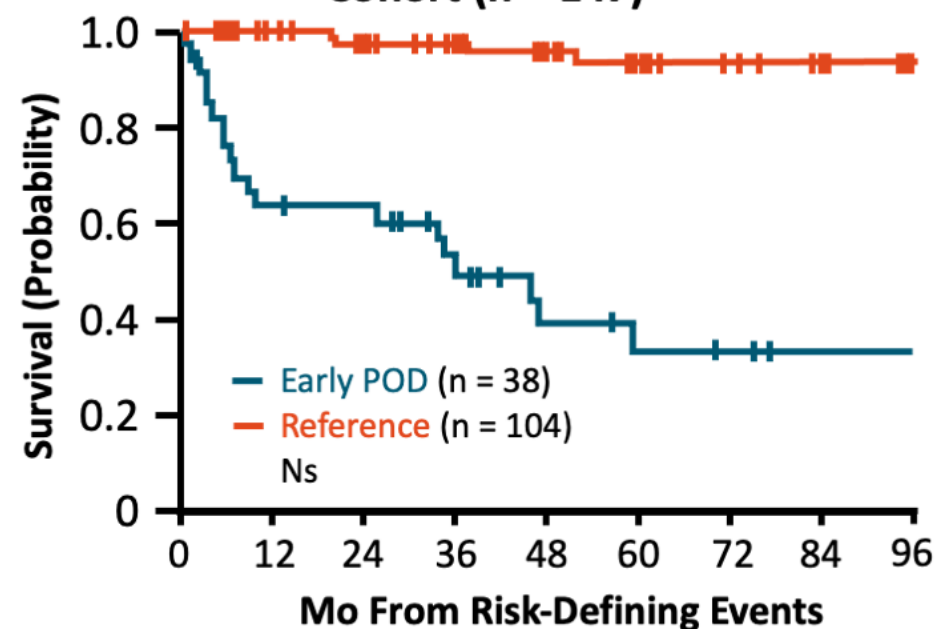
Early progression of disease

No progression <2 yr of diagnosis

OS in National LymphoCare Study Cohort (n = 588)



OS in Independent Validation Cohort (n = 147)



Identificando o risco de POD24: FERRAMENTAS CLÁSSICAS

FLIPI - FOLLICULAR LYMPHOMA INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX

- Pacientes com LF tratados com terapia convencional entre 1985 e 1992
- 1795 pacientes de 27 instituições e grupos cooperativos internacionais (EUA, Canadá, Europa e China)
- Modelo prognóstico desenhado para LF de acordo com aspectos clínicos
- Estratificação de 3 grupos de risco
- Fatores de risco:
 - ◉ Idade > 60 anos
 - ◉ LDH > 1x valor normal
 - ◉ Estadiamento ≥ 3
 - ◉ ≥ 4 sitios nodais
 - ◉ Hb ≤ 12 g/dl
- Escores
 - ◉ Baixo risco - 0 ou 1
 - ◉ Risco intermediario - 2
 - ◉ Alto risco - ≥ 3

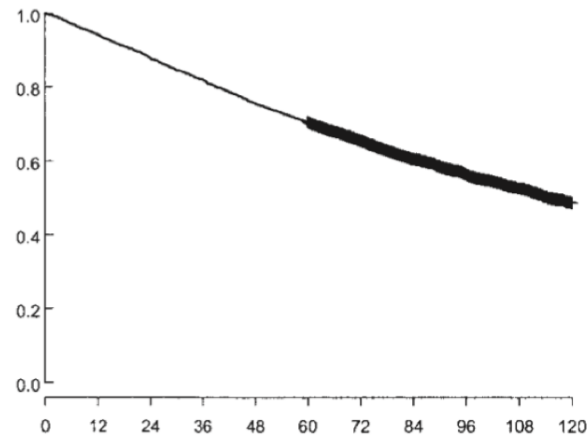
Identificando o risco de POD24: FERRAMENTAS CLÁSSICAS

FLIPI - FOLLICULAR LYMPHOMA INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX

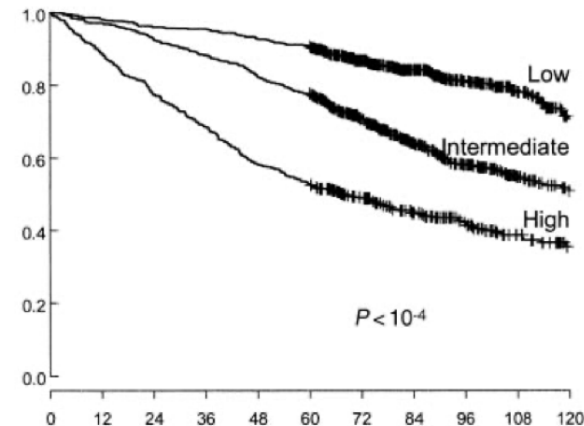
- ▶ Pacientes com terapia convencional 1992
- ▶ 1795 pacientes grupos cooperativos (EUA, Canadá, Europa)
- ▶ Modelo prognóstico para LF de acordo com critérios clínicos
- ▶ Estratificação de risco

Sobrevida Global

4167 pacientes



Por grupo de risco - 1795 pacientes



Sokal-Celigny *et al.* Blood 2004;104:1258-65

● Alto risco - ≥ 3

Identificando o risco de POD24: FERRAMENTAS CLÁSSICAS

FLIPI 2 - FOLLICULAR LYMPHOMA INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX

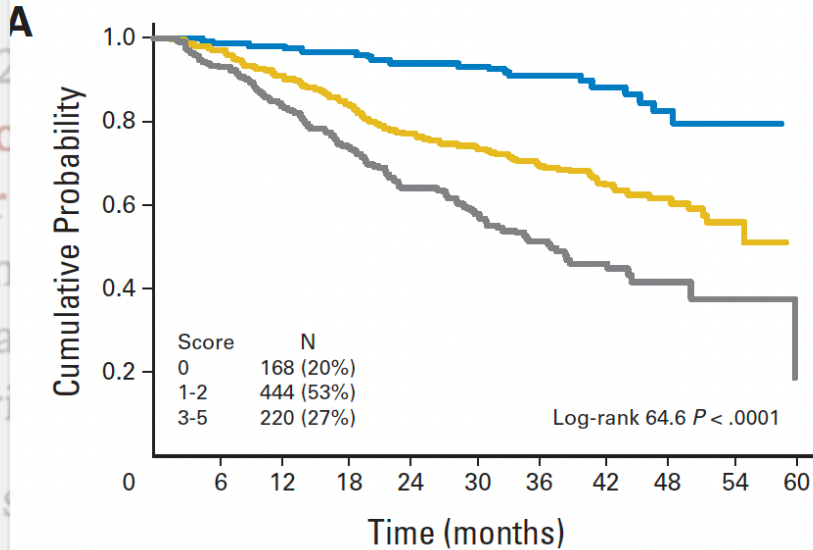
- O escore FLIPI2 é uma atualização da primeira versão criada em 2004
- Desenvolvida em 2009 pelo **Follicular Lymphoma International Prognostic Factor Project**, inclui nos critérios parâmetros que não poderiam ser avaliados de maneira retrospectiva anteriormente
- Essa atualização visa melhorar a acurácia desse escore ao estratificar os pacientes com linfoma folicular com base em seu prognóstico
- Fatores de risco:
 - Idade > 60 anos
 - $\beta 2$ microg > 1x valor normal
 - Medula Óssea (+)
 - Maior diâmetro do maior nódulo ≥ 6 cm
 - Hb ≤ 12 g/dl
- Escores
 - Baixo risco - 0 ou 1
 - Risco intermediario - 2
 - Alto risco - ≥ 3

Identificando o risco de POD24: FERRAMENTAS CLÁSSICAS

FLIPI 2 - FOLLICULAR LYMPHOMA INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX

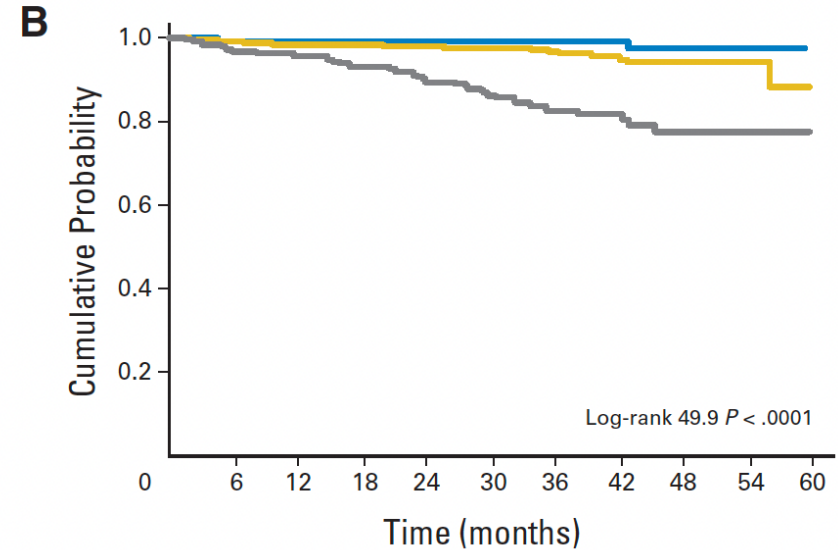
- O escore FLIPI2 é a primeira versão criada
- Desenvolvida em 2000
- **Follicular Lymphoma International Prognostic Factor** nos critérios parâmetros poderiam ser avaliados retrospectiva anterior
- Essa atualização visa a acurácia desse escore para os pacientes com linfoma com base em seu prognóstico

Sobrevida Livre de Progressão



J Clin Oncol 27:4555-4562. © 2009

Sobrevida Global



- Risco intermediário - 2
- Alto risco - ≥ 3

O "CAST": Abordagens Tradicionais no Manejo do LF

Desafiando o CAST (Metáfora): Estratégias consideradas padrões que "moldam" a doença sem alterar seu curso natural

Exemplos de Abordagens "CAST"

- Watch and Wait: Para pacientes assintomáticos com baixa carga tumoral
- Imunoquimioterapia Padrão: R-CHOP, R-CVP, R-Bendamustina
- Rituximabe Monoterapia / Manutenção

Limitações do "CAST":

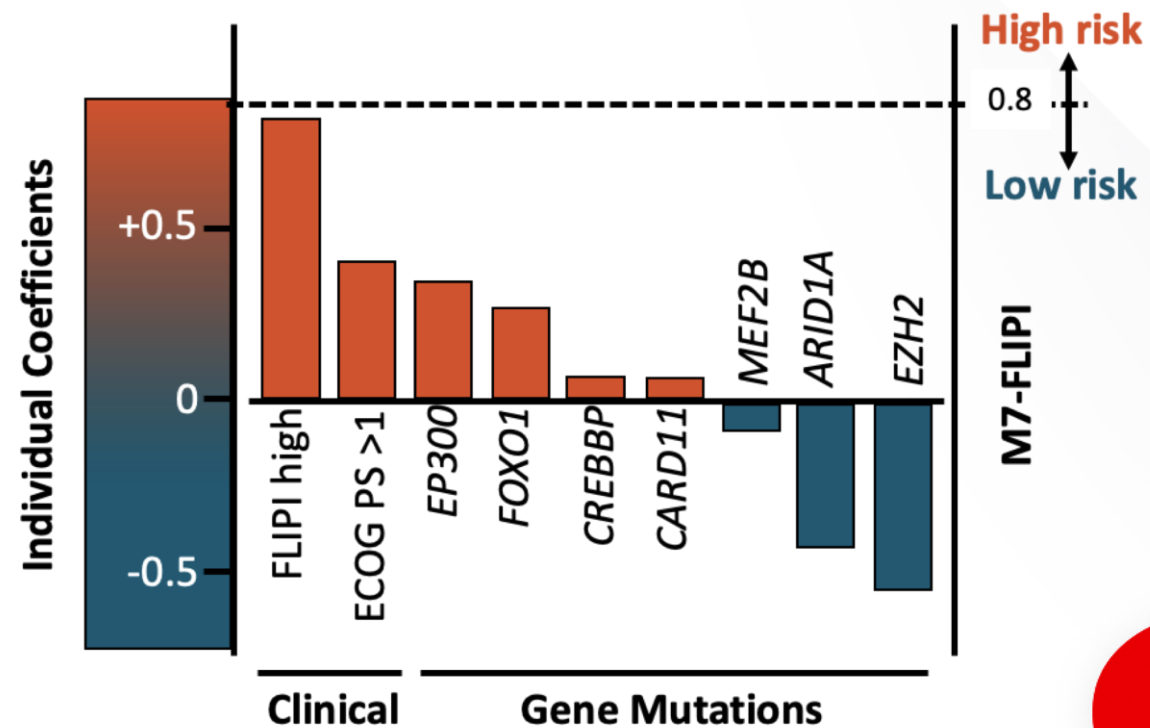
- Watch and Wait: não previne POD ou transformação
- Imunoquimioterapia: toxicidade, remissões mais curtas a cada linha, não curativa

Queimando a Largada: por que precisamos ir além do "CAST"?

- O grande impacto do **POD24** na sobrevida exige estratégias para identificar e intervir em pacientes de alto risco **antes** da progressão
- **"Queimar a largada"**
 - Agir proativamente, desafiando o manejo conservador tradicional
 - **O objetivo é** mudar a história natural da doença em pacientes de **alto risco**
 - Foco em **personalização e abordagens inovadoras** ("não-CAST")

Além do FLIPI: A era genômica no prognóstico do LF

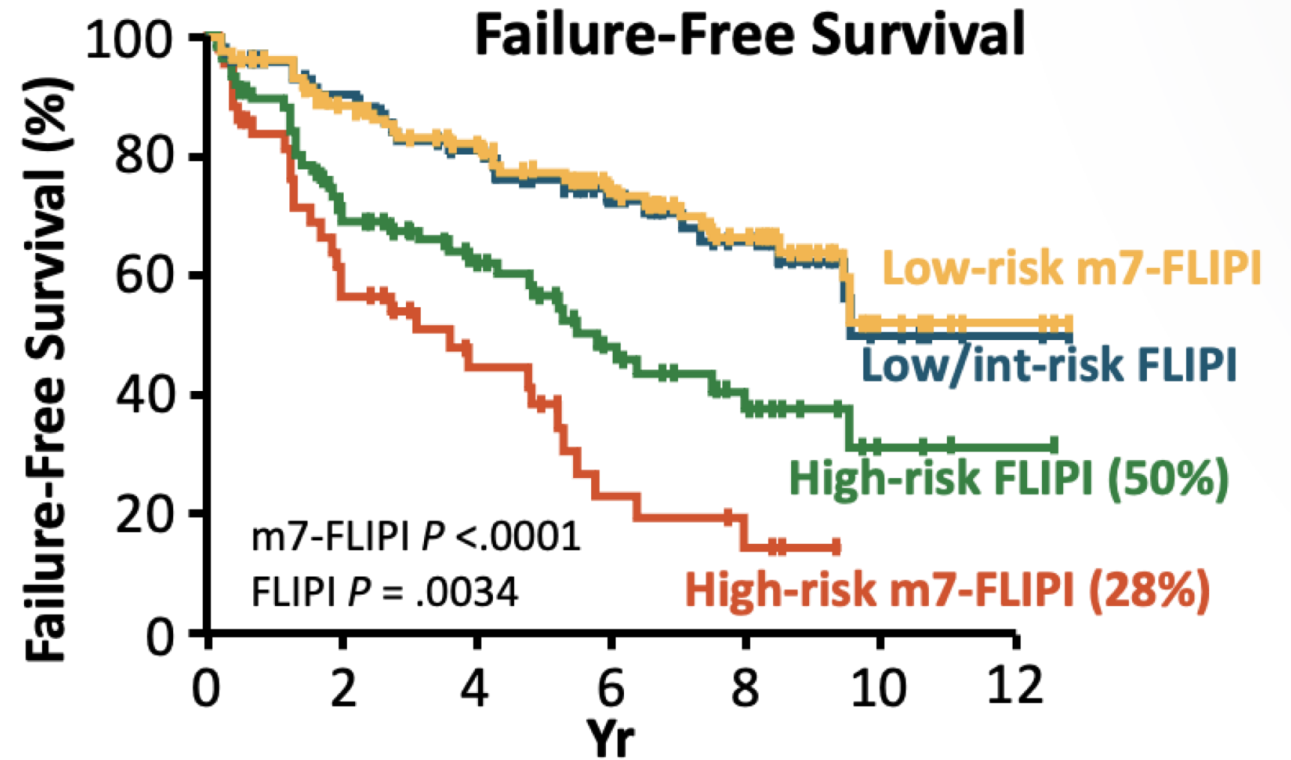
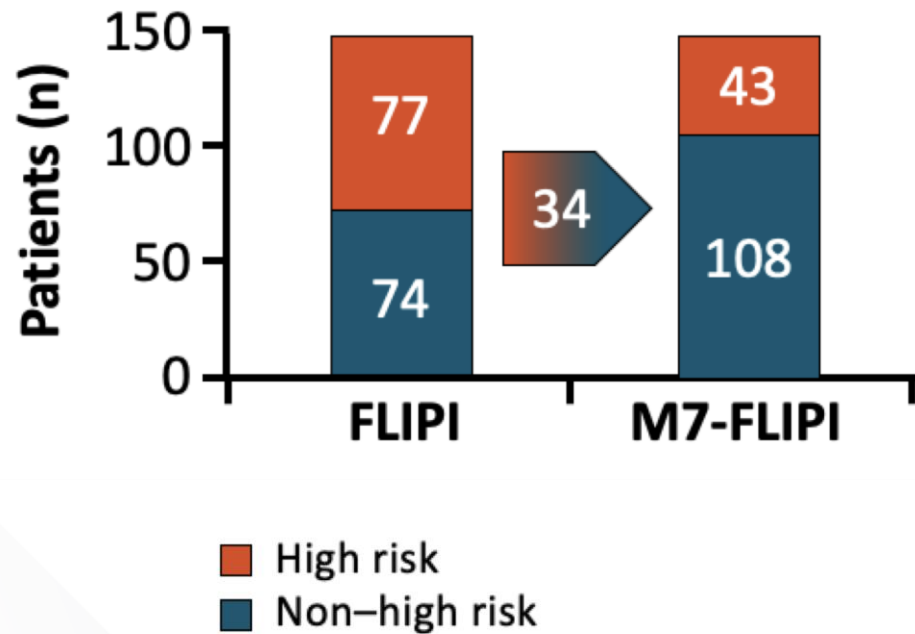
- A heterogeneidade do LF reside também em seu perfil genético
- **m7-FLIPI:** Modelo que integra o FLIPI clínico com o status mutacional de 7 genes (EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP, CARD11)
- **Vantagem:** Melhora a estratificação de risco, identificando subgrupos de prognóstico particularmente ruim
- **Potencial:** Se validado, o m7-FLIPI poderá ser um biomarcador chave em ensaios clínicos de tratamentos adaptados ao risco, como intensificação de doses ou novos agentes alvo direcionados



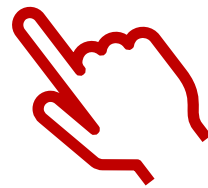
Pastore. Lancet Oncol. 2015;16:1111.

■ High risk
■ Non-high risk

m7-FLIPI: Refinando a Predição de Risco



<https://www.german-lymphoma-alliance.de/Scores.html>



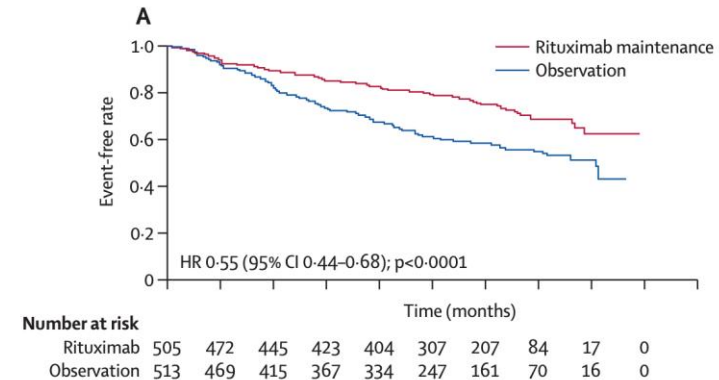
Terapias-Alvo: “além da quimioterapia”

Manutenção na 1º linha:

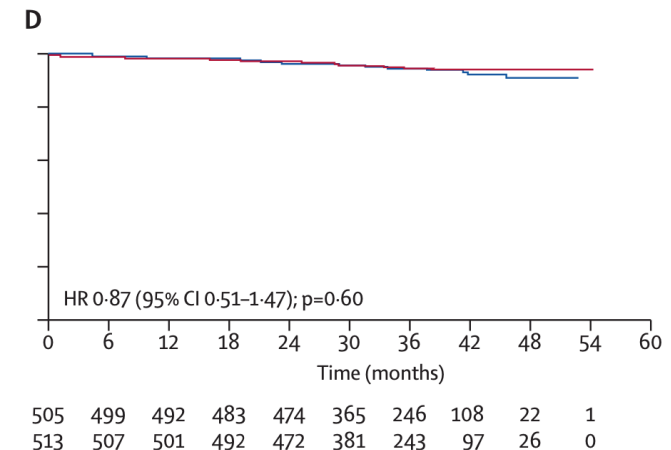
- Estudo de Fase III **PRIMA**
- Rituximabe de manutenção por 2 anos após imunoterapia inicial (R-CHOP, R-CVP ou R-FCM)
- Aumentou a SLP mediana (10,5 anos vs. 4,1 anos sem manutenção)
- Mas não aumentou a SG
- A manutenção também não previne a transformação para linfoma agressivo

The Lancet Vol 377 Jan1 2011

Sobrevida Livre de Porgressão



Sobrevida Global



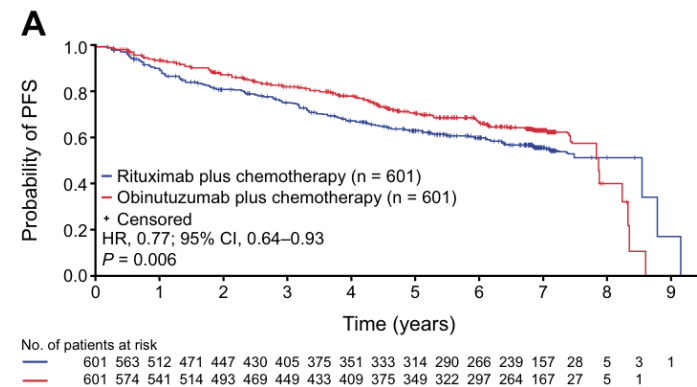
Terapias-Alvo: “além da quimioterapia”

Novos AntiCD20 na 1º linha:

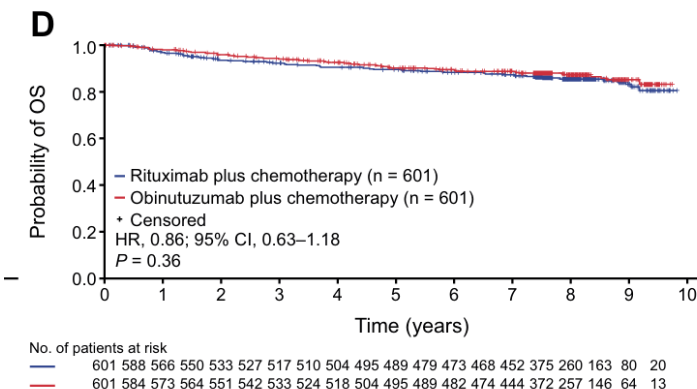
- Estudo de Fase III **GALLIUM**
- Obinutuzumabe + QT versus Rituximabe + QT, seguido de manutenção, em pacientes com LF na 1L, mas também 195 LZM
- Uma limitação do estudo foi que a alocação da QT não foi randomizada e, como tal, houve desequilíbrios nas características basais entre os regimes de QT
- Melhora na SLP (80% em 3 anos vs. 73% com rituximabe)
- De novo, sem impacto na SG
- Obinutuzumabe pode reduzir o risco de POD?

N Engl J Med. 2017;377:1331–1344
Hemasphere 2023 Jun 30;7(7):e919

Sobrevida Livre de Progressão



Sobrevida Global



Terapias-Alvo: focando o BCR

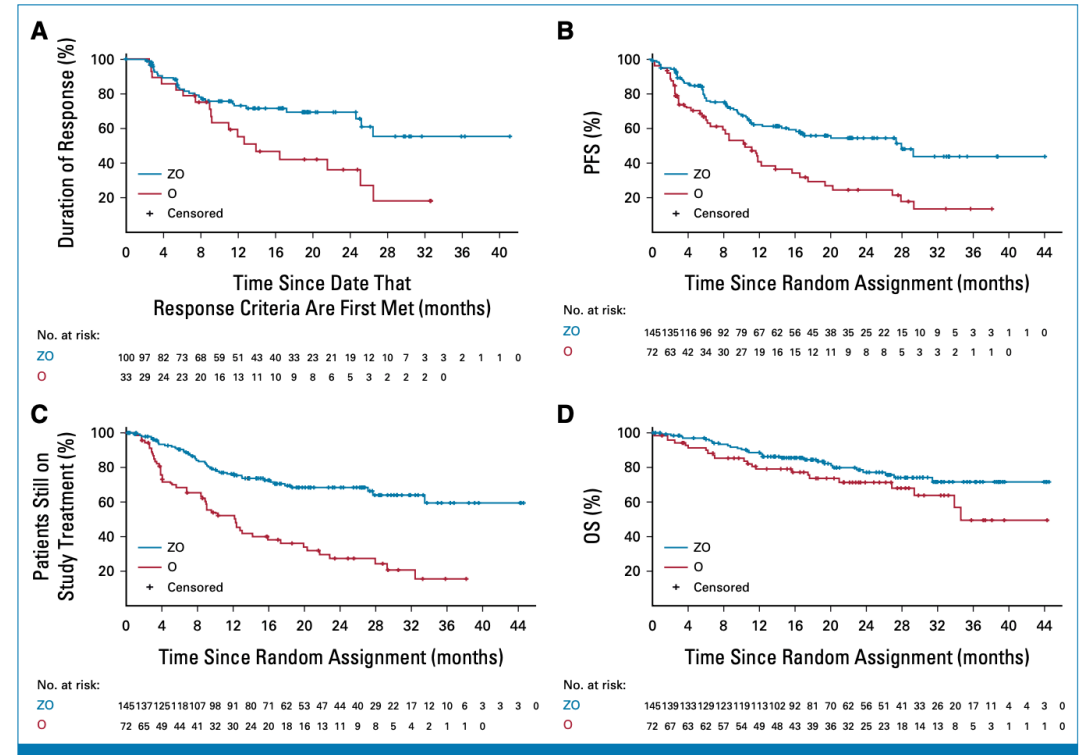
Inibidores da Via do BCR:

- Ibrutinibe (iBTK): atividade modesta em LF R/R (ORR ~30-40%)
- Zanubrutinibe (iBTK): Fase II em combinação com Obinutuzumabe versus Obinutuzumabe monoterapia ORR de 69% (ZO) , Resposta completa 39% (ZO); e uma DOR em 18 meses de 69%
- Estudo de Fase III Mahogany em andamento comparando Zanubrutinibe + Rituximabe versus R2

ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma

Pier Luigi Zinzani, MD, PhD¹; Jiří Mayer, MD²; Christopher R. Flowers, MD, MS, FASCO³; Fontanet Bijou, MD⁴; Ana C. De Oliveira, MD, PhD⁵; Yuqin Song, MD, PhD⁶; Qingyuan Zhang, MD, PhD⁷; Michele Merli, MD⁸; Krimo Bouabdallah, MD⁹; Peter Ganly, BMBCh, PhD, FRACP, FRCPA¹⁰; Huilai Zhang, MD, PhD¹¹; Roderick Johnson, MD¹²; Alejandro Martín García-Sancho, MD, PhD¹³; Mariano Provencio Pulla, MD, PhD¹⁴; Marek Trněný, MD¹⁵; Sam Yuen, MBBS, FRACP, FRCPA¹⁶; Herve Tilly, MD, PhD¹⁷; Edwin Kingsley, MD¹⁸; Gayane Tumyan, MD, PhD¹⁹; Sarit E. Assouline, MD, MSc, FRCPC²⁰; Rebecca Auer, MRCP, FRCPath, PhD²¹; Elena Ivanova, PhD²²; Pil Kim, PhD²³; Sha Huang, MD²⁴; Richard Delarue, MD²²; and Judith Trotman, MBChB, FRACP, FRCPA²⁵

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00775>



Terapias-Alvo: focando o BCR

Inibidores da Via do BCR:

- Inibidores de PI3K: Eficazes, mas com perfil de toxicidade desafiador
- Inibidores de EZH2

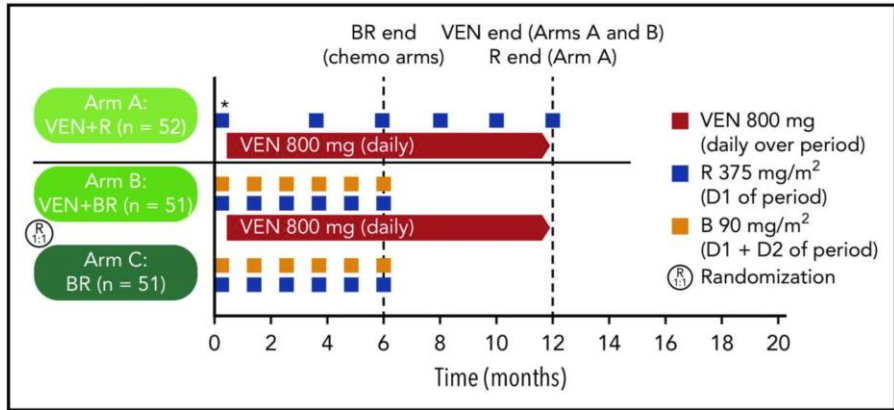
Tazemetostat: Aprovado para LF R/R com mutação em EZH2 **após pelo menos 2 linhas** prévias e também em LF sem mutação **EZH2** para os quais **não haja opções terapêuticas satisfatórias**

Vantagem: potencial menor toxicidade do que quimioterapia

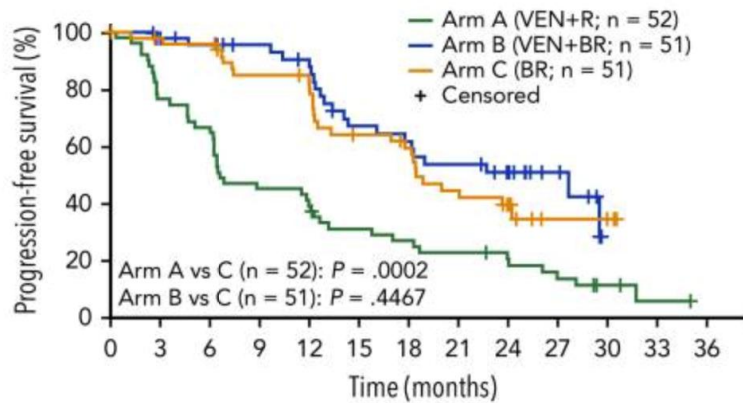
FDA concedeu aprovação acelerada ao tazemetostat para linfoma folicular

Em 18 de junho de 2020, a Food and Drug Administration concedeu aprovação acelerada ao tazemetostat (TAZVERIK, Epizyme, Inc.), um inibidor de EZH2, para pacientes adultos com linfoma folicular (LF) recidivado ou refratário (R/R) cujos tumores são positivos para uma mutação EZH2 detectada por um teste aprovado pela FDA e que receberam pelo menos duas terapias sistêmicas anteriores, e para pacientes adultos com LF R/R que não têm opções de tratamento alternativas satisfatórias.

Terapias-Alvo: foco no bcl-2

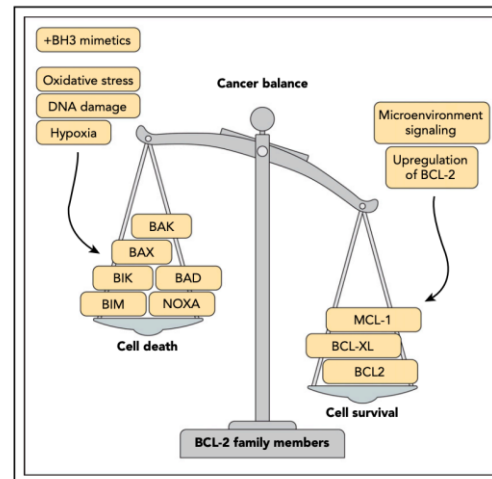


- Venetoclax: efeito modesto como monoterapia, e testado em combinação**
Estudo de Fase II Contralto que falhou em demonstrar vantagens na combinação
 quando comparado a BR além do aumento de toxicidade



No. of patients at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Arm (VEN+R)	50	39	33	23	20	15	13	11	9	6	3	1	
Arm B (VEN+BR)	48	43	41	38	34	25	23	20	15	7			
Arm C (BR)	49	47	46	38	35	27	24	18	12	3	2		



BCL-2 inhibition in follicular lymphoma: can we tip the scales?

Nathan Fowler | MD Anderson Cancer Center

In this issue of *Blood*, Zinzani et al¹ report the results of the open-label phase 2 CONTRALTO study, which evaluated the additional benefit of adding the BCL-2 inhibitor, venetoclax (VEN), to common treatment backbones, such as rituximab and bendamustine plus rituximab, in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma (FL).

Imunoterapia "Chemo-Free": R²

Lenalidomida: Imunomodulador com atividade antitumoral direta e indireta

Rituximabe: Anticorpo Monoclonal quimérico IgG1 Anti CD20 com citotoxicidade CDC, ADCC e direta por apoptose

R² (Lenalidomida + Rituximabe) – estudos de Fase III no LF RR e na 1L

- Estudo **AUGMENT** – Fase III em LF e LZM RR demonstrou superioridade R2 vs R-placebo em LF R/R mesmo no subgrupo de POD24
- Estudo **MAGNIFY** – Fase IIIb em LF, LZM e LCM RR com uma segunda randomização para manutenção com Rituximabe versus R2 - continua a sustentar que o R2 é ativo com um perfil de segurança tolerável em pacientes com FL R/R grau 1-3a e MZL, incluindo pacientes refratários ao rituximabe, duplamente refratários e com POD24
- Estudo **RELEVANCE** – Fase III em LF em 1º linha R2 versus R-QT com resultado de não inferioridade quando comparado a R-QT, podendo ser uma opção totalmente oral para casos selecionados

Imunoterapia "Chemo-Free"

Early rituximab monotherapy versus watchful waiting for advanced stage, asymptomatic, low tumour burden follicular lymphoma: long-term results of a randomised, phase 3 trial

Michael Northend, William Wilson, Kushani Edirivickrema, Laura Clifton-Hadley, Wendi Qian, Zaynab Rang, Tanya-Louise Martin, William Townsend, Moya Young, Fiona Miall, David Cunningham, Jan Walewski, Burhan Ferhanoglu, Kim Linton, Amanda Johnston, John F Seymour, David C Linch, Kirit M Ardeshta



Summary

Background Initial results of this study, reported after a median follow-up close to 4 years, demonstrated improved time to initiation of new treatment (TTNT) for patients with advanced stage, asymptomatic, low tumour burden follicular lymphoma who received early rituximab monotherapy when compared with watchful waiting. Given the long natural history of follicular lymphoma, the trial was extended to further assess TTNT with longer follow-up. Mature data are presented here.

Methods In this open-label, randomised, phase 3 trial, conducted at 118 centres in five countries, adult patients with asymptomatic, stage II–IV, grade 1–3a low tumour burden follicular lymphoma and Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0–1 were randomly assigned (1:1:1) between watchful waiting, rituximab induction (375 mg/m², intravenous) weekly for four doses (rituximab induction group) and rituximab induction followed by rituximab maintenance at the same dose every 8 weeks for 12 doses (rituximab maintenance group). The rituximab induction group closed early on Sept 30, 2007, and the study was amended to a two-arm trial. The primary endpoint was TTNT, assessed in the intention-to-treat population. The study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT00112931, and recruitment and follow-up are complete.

Findings Between Oct 15, 2004, and May 1, 2009, 455 patients were randomly assigned, including 183 to watchful waiting, 82 to rituximab induction, and 190 to rituximab maintenance. Median follow-up was 14.7 years (IQR 13.3–15.6). At 15 years, 65% (95% CI 56–72) of patients in the rituximab maintenance group, 48% (36–60) in the rituximab induction group, and 34% (27–42) in the watchful waiting group had not started new treatment. Median TTNT was not yet reached (95% CI 15.6–not estimable) in the rituximab maintenance group, 14.8 years (7.5–not reached) in the rituximab induction group, and 5.6 years (3.8–8.4) in the watchful waiting group. TTNT was longer in both the rituximab induction and rituximab maintenance groups compared with the watchful waiting group (rituximab induction vs watchful waiting: hazard ratio [HR] 0.55 [95% CI 0.38–0.80], p=0.0019; rituximab maintenance vs watchful waiting: HR 0.36 [0.26–0.50], p<0.0001).

Interpretation These mature data with 15 years of follow-up confirm that early rituximab monotherapy substantially delays the need for new treatment for patients with advanced stage, asymptomatic low tumour burden follicular lymphoma, providing an evidence base for its use in this setting and confirming its value for patients who seek to defer or avoid treatment with chemotherapy.

Funding Cancer Research UK, Lymphoma Research Trust, Lymphoma Association, and Roche.

Copyright © 2025 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY 4.0 license.

Introduction

Initial retrospective studies in asymptomatic, advanced stage, low tumour burden low-grade non-Hodgkin lymphoma showed no reduction in overall survival when commencement of therapy was deferred until symptomatic progression.^{1,2} This finding was subsequently confirmed in three randomised trials in the pre-rituximab era.^{3,4} In the largest study, 309 patients were randomly assigned between watchful waiting and an oral chlorambucil regimen. After a median follow-up of

16 years, overall survival and cause-specific survival did not differ between the groups, and after 10 years, 19% of patients undergoing watchful waiting were alive and had not started any new treatment.¹ Watchful waiting has therefore been an accepted standard of care for some time, allowing many patients to defer, and potentially reduce, exposure to chemotherapy.

Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, has marked efficacy against follicular lymphoma, with less toxicity than chemotherapy. In a phase 3 randomised

Lancet Haematol 2025; 12: e335–45

See Comment page e320

University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK

(M Northend, W Wilson, K Edirivickrema, W Townsend, F Miall, D Cunningham, J Walewski, B Ferhanoglu, K Linton, A Johnston, J F Seymour, D C Linch, K M Ardeshta)

Cambridge Clinical Trials Unit and University of Cambridge, Cambridge, UK (W Qian PhD); East Kent Hospitals University NHS Foundation Trust, Canterbury, UK

(M Young FRCPath); University Hospitals of Leicester, Leicester, UK (F Miall FRCPath); Royal Marsden Hospital, London, UK (Prof D Cunningham MD); Maria Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warszawa, Poland (Prof J Walewski PhD); Koç University Medical Faculty, Istanbul, Turkey (Prof B Ferhanoglu MD); Division of Cancer Sciences, University of Manchester, Manchester, UK (K Linton PhD); Westmead Hospital, Sydney, NSW, Australia (A Johnston FRCPA FRCGP); Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, VIC, Australia (Prof J F Seymour PhD); Royal Melbourne Hospital, Melbourne, VIC, Australia (Prof J F Seymour); University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia (Prof J F Seymour); Australasian Leukaemia & Lymphoma Group, Richmond, VIC, Australia (Prof J F Seymour); UCL Cancer Institute, London, UK (Prof D C Linch FMedSci)

Imunoterapia "Chemo-Free"

Early rituximab monotherapy versus watchful waiting for advanced stage, asymptomatic, low tumour burden follicular lymphoma: long-term results of a randomised, phase 3 trial

Methods In this open-label, randomised, phase 3 trial, conducted at 118 centres in five countries, adult patients with asymptomatic, stage II–IV, grade 1–3a low tumour burden follicular lymphoma and Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0–1 were randomly assigned (1:1:1) between watchful waiting, rituximab induction (375 mg/m², intravenous) weekly for four doses (rituximab induction group) and rituximab induction followed by rituximab maintenance at the same dose every 8 weeks for 12 doses (rituximab maintenance group). The rituximab induction group closed early on Sept 30, 2007, and the study was amended to a two-arm trial. The primary endpoint was TTNT, assessed in the intention-to-treat population. The study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT00112931, and recruitment and follow-up are complete.

Findings Between Oct 15, 2004, and May 1, 2009, 455 patients were randomly assigned, including 183 to watchful waiting, 82 to rituximab induction, and 190 to rituximab maintenance. Median follow-up was 14.7 years (IQR 13.3–15.6). At 15 years, 65% (95% CI 56–72) of patients in the rituximab maintenance group, 48% (36–60) in

Interpretation These mature data with 15 years of follow-up confirm that early rituximab monotherapy substantially delays the need for new treatment for patients with advanced stage, asymptomatic low tumour burden follicular lymphoma, providing an evidence base for its use in this setting and confirming its value for patients who seek to defer or avoid treatment with chemotherapy.

Funding Cancer Research UK, Lymphoma Research Trust, Lymphoma Association, and Roche.

Copyright © 2025 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY 4.0 license.

Introduction

Initial retrospective studies in asymptomatic, advanced stage, low tumour burden low-grade non-Hodgkin lymphoma showed no reduction in overall survival when commencement of therapy was deferred until symptomatic progression.^{1,2} This finding was subsequently confirmed in three randomised trials in the pre-rituximab era.^{3,4} In the largest study, 309 patients were randomly

16 years, overall survival and cause-specific survival did not differ between the groups, and after 10 years, 19% of patients undergoing watchful waiting were alive and had not started any new treatment.⁵ Watchful waiting has therefore been an accepted standard of care for some time, allowing many patients to defer, and potentially reduce, exposure to chemotherapy.

Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, has marked efficacy against follicular lymphoma, with less toxicity than chemotherapy. In a phase 3 randomised

O Poder dos Bi-específicos: Engajando Células T

- Mosunetuzumabe:

- Aprovado pelo FDA em dezembro de 2022 para LF R/R após ≥ 2 linhas
- A ORR de 80%
- RC 60%
- FUP mediano de 14,9 meses entre os respondedores, a DOR mediana de 22,8 meses, e com 18 meses 57% permaneciam em resposta

- Epcoritamabe:

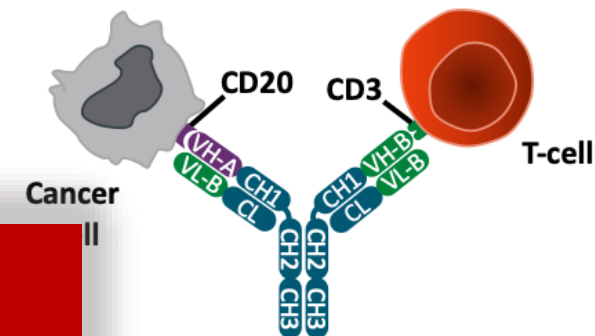
- Aprovado pelo FDA em julho de 2023 para LF R/R após ≥ 2 linhas
- A ORR de 82%
- RC 60%
- FUP mediano de 14,8 meses entre os respondedores, a DOR mediana não foi atingida, e com 12 meses 57% permaneciam em resposta
- Vantagem da apresentação subcutânea

- **Vantagens:** Terapia "pronta para uso", altas taxas de resposta

- **Desafios:** Manejo da Síndrome de Liberação de Citocinas (SRC)

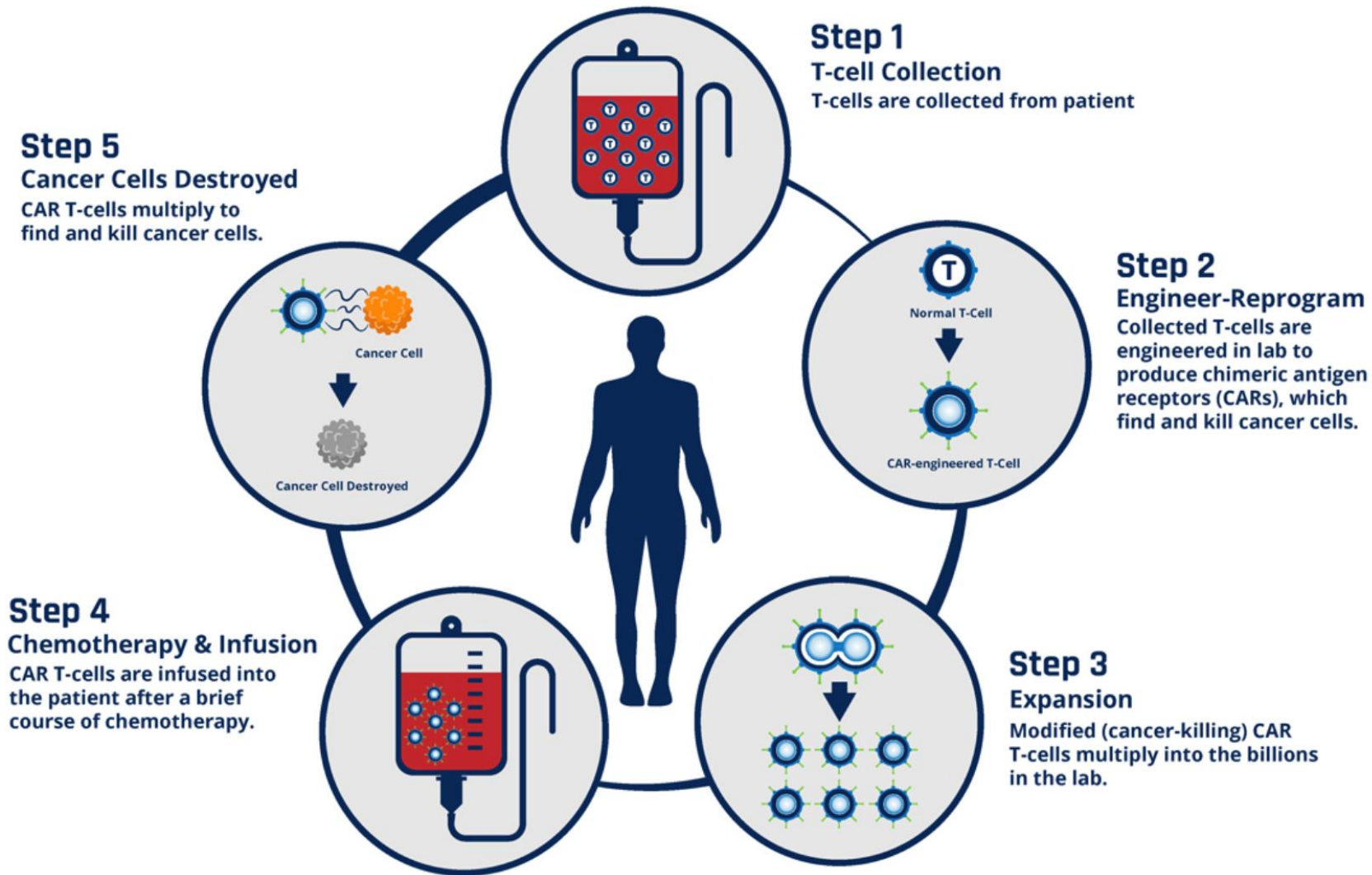
**EPCORITAMABE
APROVADO NO
BRASIL
EM ABRIL DE 2025**

Anti-CD20/CD3 Bispecific Antibody



MoA: simultaneously bind CD20 on malignant B-cells and CD3 on cytotoxic T-cells, resulting in crosslinking of CD3, activation of T-cells, and cancer cell killing

Terapia CAR-T: Revolucionando o tratamento na Oncohematologia



Nature Medicine, 28(2), 325-332; 2022
Blood, 142(Suppl 1), 602-604; 2023
Lancet Oncology, 23(1), 91-103; 2022
Blood, 142(Suppl 1), 1500-1502; 2023

CAR-T no LF: Resultados Impactantes

ELARA TRIAL

Fase II, multicêntrico, de braço único, que avaliou o tisa-cel, em pacientes com LF R/R após ≥ 2 linhas de terapia ou recaída após transplante autólogo de células-tronco

FUP 28,9 meses

- **CRR:** Mantida em 71%
- **ORR:** 86%.
- **DOR:** Mediana não alcançada; 64% dos pacientes com LF mantinham resposta no corte de dados
- **SLP:** Mediana não alcançada
- **SG:** Mediana não alcançada

Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma (ELARA Trial): Long-Term Outcomes

BACKGROUND. The primary analysis of the Phase II ELARA trial (NCT03568461, median follow-up of 17 months) showed:

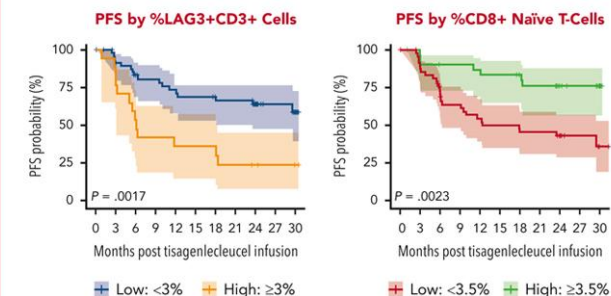
86% Overall response rate (ORR) **69%** Complete response rate (CRR) **67%** 12-mo progression-free survival rate

With a median follow-up of 29 months, high response rates were confirmed in patients with high-risk disease:

	ORR	CRR
POD24	82%	59%
High TMTV	75%	40%
Bulky Disease	86%	65%
High FLIPI	81%	61%
Double Refractory	85%	66%

POD24, progression of disease within 24 months from 1st immunochemotherapy TMTV, total metabolic tumor volume

Low levels of exhausted T cells and high levels of naive T cells were significantly associated with improved outcomes:



Conclusion: Tisagenlecleucel continues to demonstrate highly durable efficacy and a favorable safety profile in the 29-month extended follow-up of patients with r/r follicular lymphoma.

Dreyling et al. DOI: 10.1182/*blood*.2023021567



CAR-T no LF: Resultados Impactantes

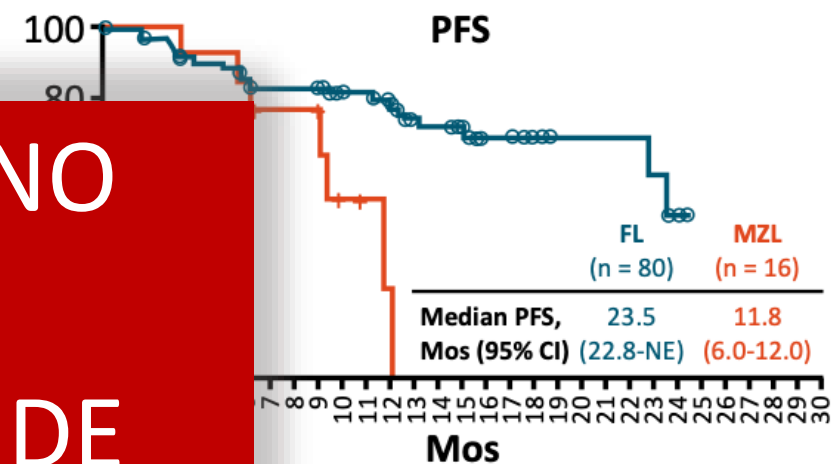
ZUMA 5 TRIAL

Fase II, multicêntrico, de braço único, que avaliou o axi-cel em pacientes com linfoma indolente não Hodgkin (iNHL) R/R, incluindo LF e LZM ≥ 2 linhas de terapia. O estudo foi conduzido em 15 centros nos EUA e 2 na França, com inclusão de pacientes entre junho de

FUP 23,3 meses

- **ORR:** 94%.
- **CR:** 76%
- **DOR:** Mediana de 38,6 meses; 57% mantinham resposta no corte de 36 meses
- **SLP:** Mediana de 40,2 meses (3 anos)
- **SG** Mediana não alcançada; 72% dos pacientes com LF permaneciam em resposta aos 12 meses
- **POD24 63% DOS PACIENTES; ORR DE 93% E SLP SIMILAR ÀQUELES SEM POD24 (MEDIANA DE 40,2 MESES)**

**APROVADO NO
BRASIL
EM AGOSTO DE
2023**



8008. NCT03105336.

Lancet Oncology, 23(1), 91-103; 2022
Blood, 142(Suppl 1), 1500-1502; 2023

Além do "CAST": Rumo à Terapia Personalizada

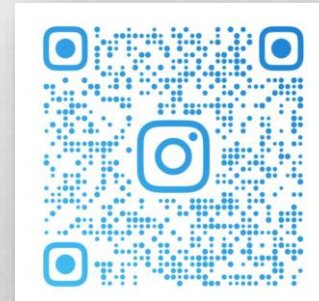
POD24 continua sendo um dos maiores desafios no LF

- Abordagens tradicionais ("**CAST**") são insuficientes para pacientes de alto risco
- Avanços em prognóstico (**m7-FLIPI**) e terapia oferecem estratégias "não-CAST" promissoras
- "**Queimar a largada**" - é fundamental identificar o risco e intervir proativamente
- O futuro é da terapia adaptada ao risco e à biologia tumoral
- ***Ensaio clínico: Oferecer participação para avaliar novos agentes isolados ou combinados***

PODCAST



Obrigada



adriana.scheliga@gmail.com

+ 55 21 99727-4490