



SINTOMA²⁶

14 A 16 DE MAIO | HOTEL INTERCONTINENTAL | SÃO PAULO

PARCERIA **soho**
society of hematologic oncology

APOIO INSTITUCIONAL Faculdade **bp**

GERENCIAMENTO
E PRODUÇÃO

RV+
EVENTOS

CD19 como alvo no LF R/R: o papel do Tafasitamabe

Jorge Vaz

Cetro – Grupo OncoClínicas / DF



DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

- De acordo com a norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e a Resolução RDC 96/2008 da Agência de Vigilância Sanitária, declaro:

Honorários para esta palestra	Knigth
Investimento em ações	Não possuo ações da indústria farmacêutica
Patrocínio de Pesquisa Clínica	Não
Patentes & Royalties	Não
Palestrante	AbbVie, AstraZeneca, BeOne, GSK, Knigth, Roche, Sanofi, Takeda
Membro de Advisory Board	AbbVie, AstraZeneca, BeOne, GSK, Knigth, Roche, Sanofi, Takeda
Outros	Nada a declarar

Os meus pré-requisitos para participar destas atividades são a autonomia do pensamento científico, a independência de opiniões e a liberdade de expressão.

AGENDA

SESSÃO 1

Linfoma Folicular

SESSÃO 2

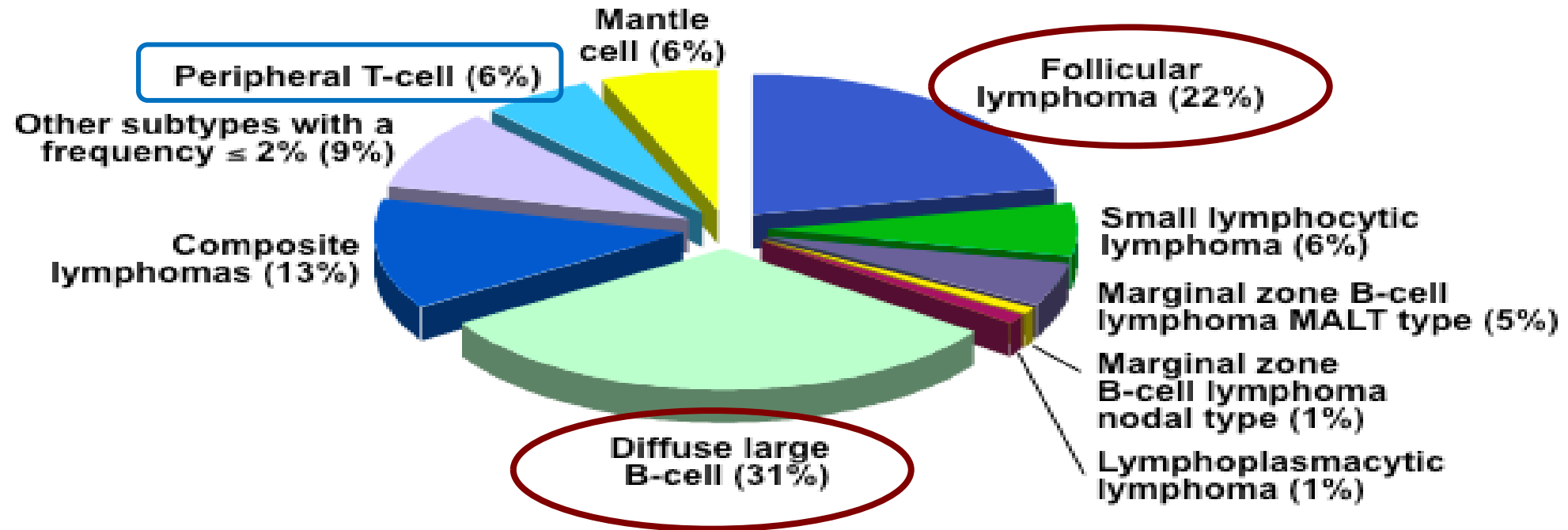
Anticorpo monoclonal: Tafasitamabe

SESSÃO 3

inMIND: um Estudo Clínico de Fase 3 em LF r/r e LZM r/r

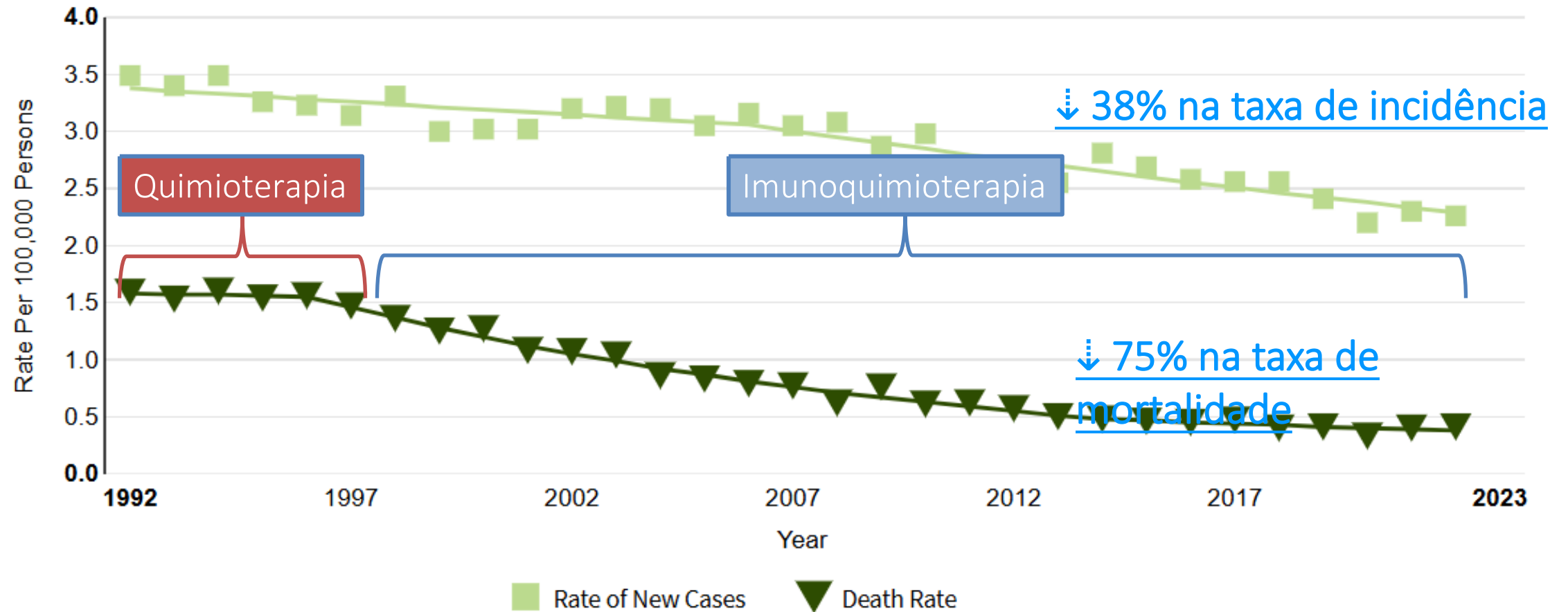
FL, follicular lymphoma; r/r, relapsed or refractory.

W.H.O. classification – NHL 60 different subtypes

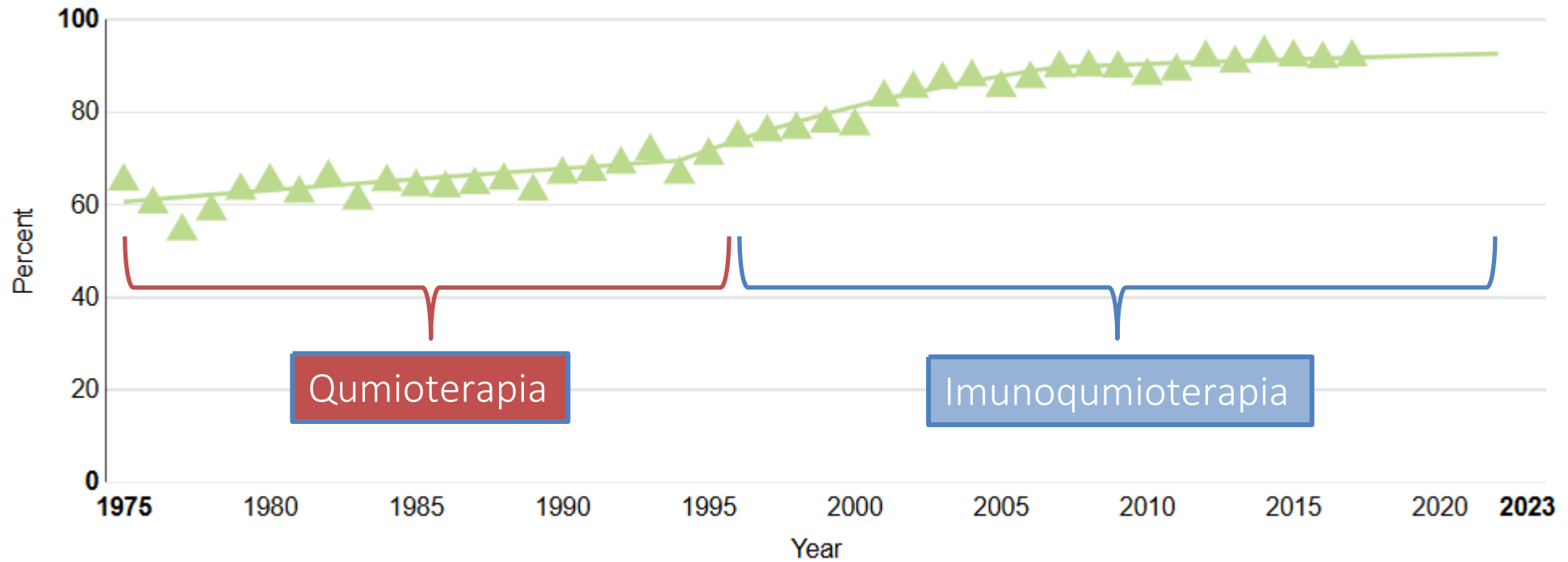


- ✓ **Diffuse large B-cell Lymphoma:** 31%, most young adults, aggressive type, curable
- ✓ **Follicular Lymphoma:** 22%, elderly, indolent type, frequent relapses, incurable

Dados de registro (EUA) de LF nos últimos 30 anos



SG em LF aumentou 30% em 20 anos !

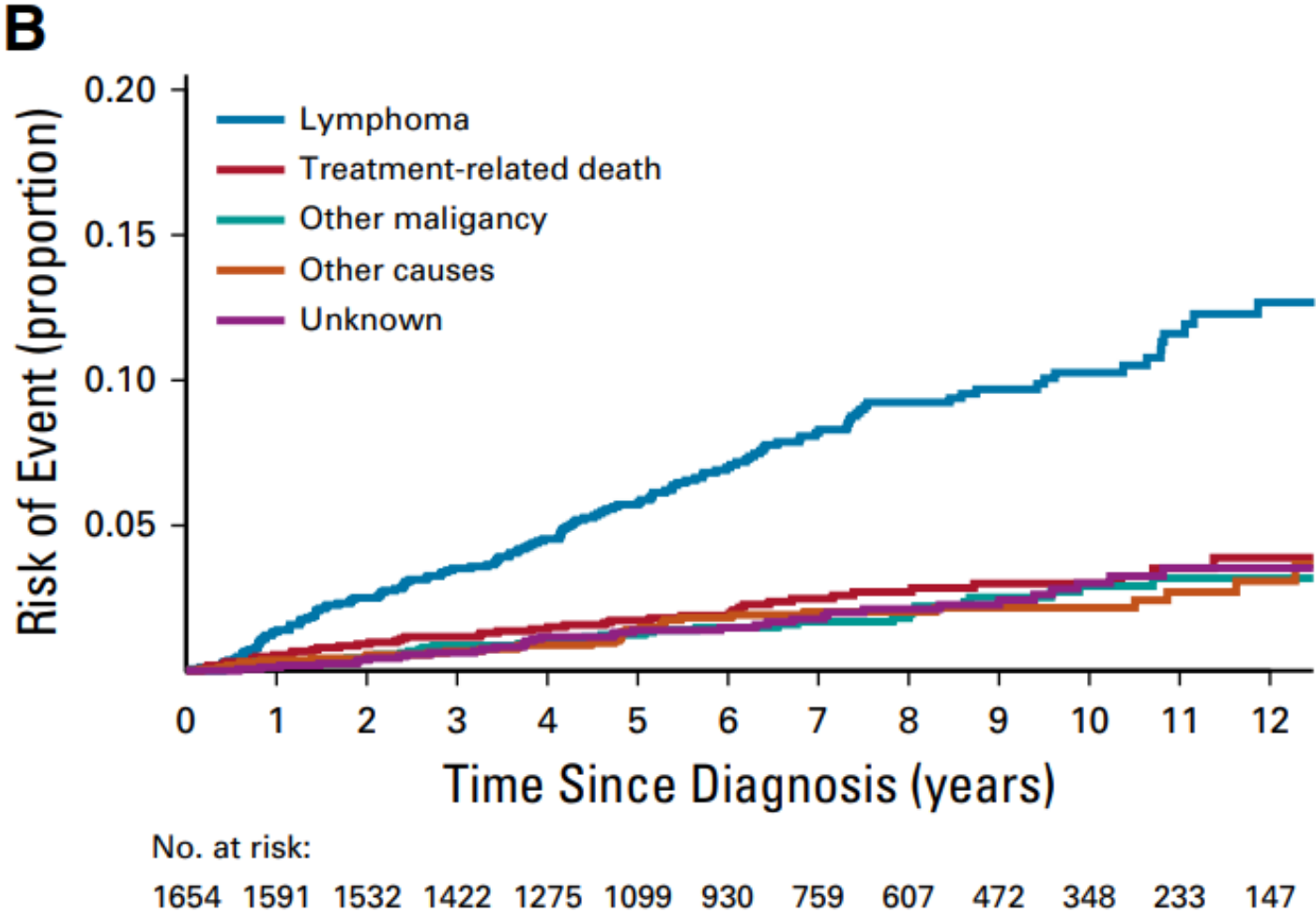


5-Year
Relative Survival

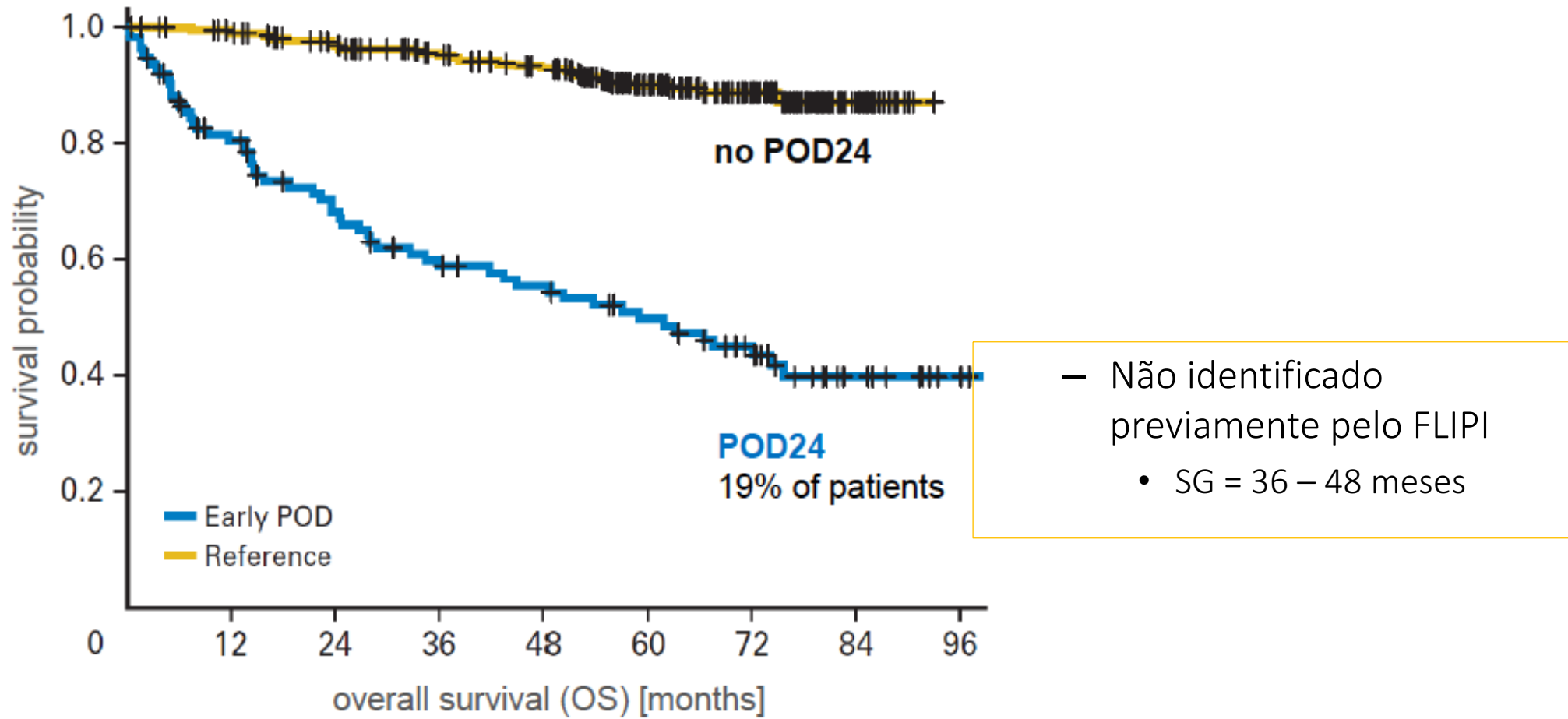
89.0%

▲ 5-Year Relative Survival

Progressão de doença ainda é a principal causa de óbito em LF



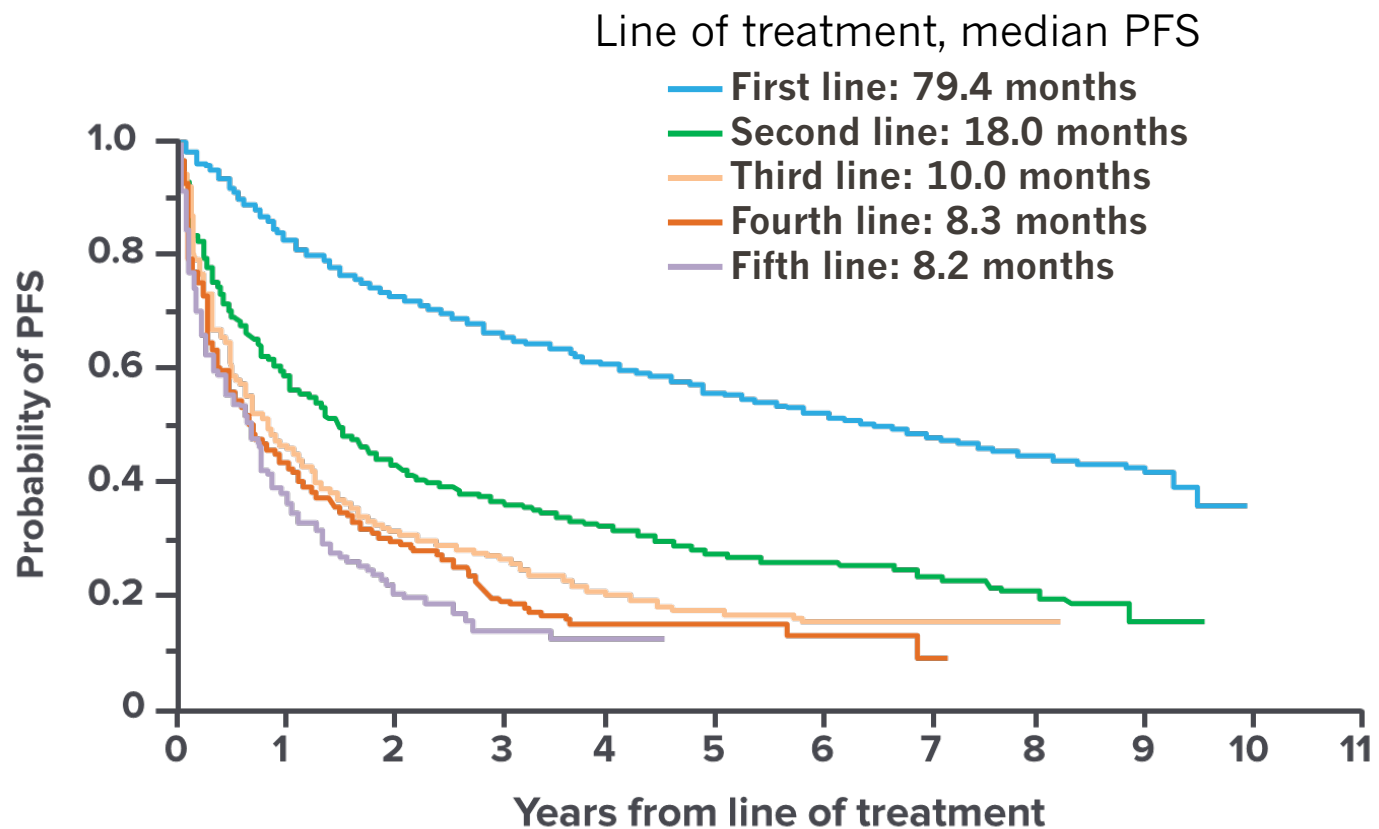
Recaída precoce após R-CHOP define um grupo de pacientes de “risco muito alto”!



National LymphoCare Study

Desfechos piores no cenário do LF R/R

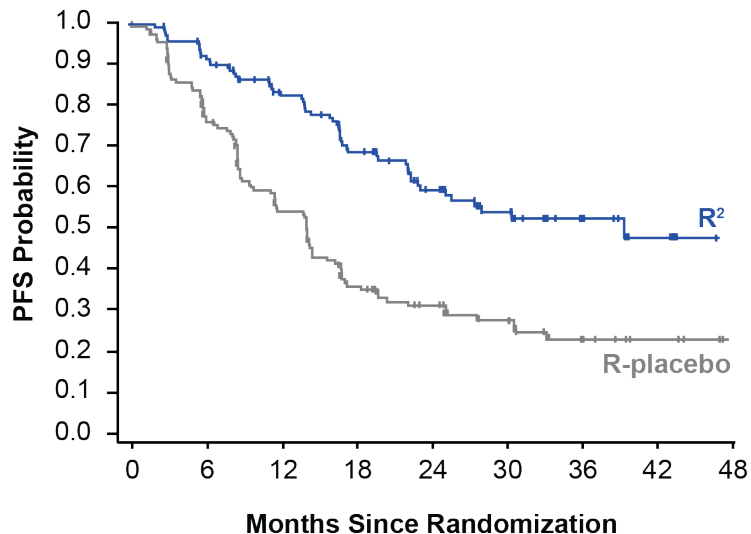
PFS by Treatment Line



R/R = relapsed/refractory.
Link et al, 2019; Casulo et al, 2015.

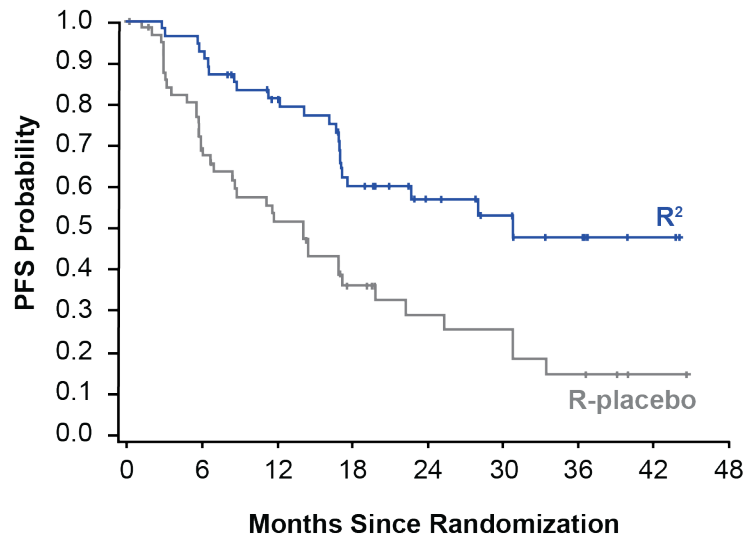
R-Lena x R-placebo em LF R/R (estudo AUGMENT)

All FL Patients



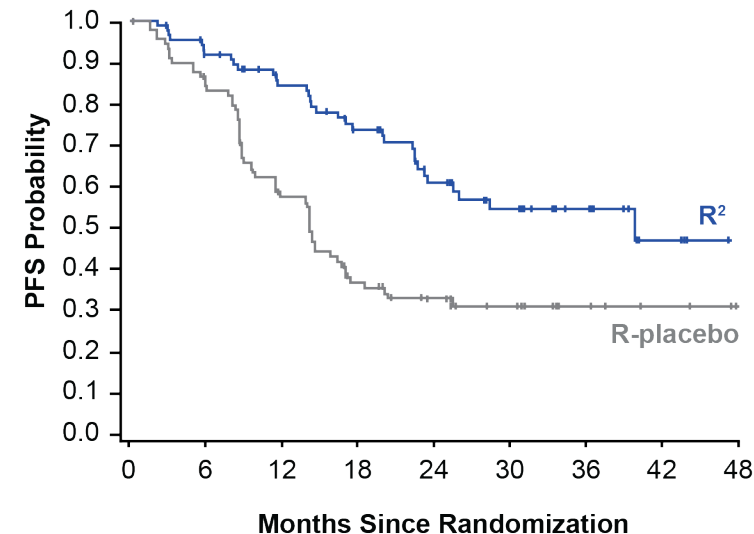
No. at Risk
 147 128 105 79 53 36 19 7 0

POD24 Patients



No. at Risk
 56 50 38 27 16 11 6 3 0

No POD24 Patients



No. at Risk
 89 76 65 50 35 24 13 4 0

Median PFS, mo (95% CI) (n R ² /n R-placebo)	All FL Patients (n = 147/148)	POD24 (n = 56/57)	No POD24 (n = 89/89)
R²	39.4 (23.1-NR)	30.4 (16.8-NR)	39.4 (22.9-NR)
R-placebo	13.9 (11.2-16.0)	13.8 (6.7-16.9)	13.9 (11.2-16.6)
HR (95% CI)	0.40 (0.29-0.56)	0.41 (0.24-0.68)	0.43 (0.28-0.65)
P value	< 0.0001	0.0004	< 0.0001

Nova terapia incorporada ao SUS

← All News

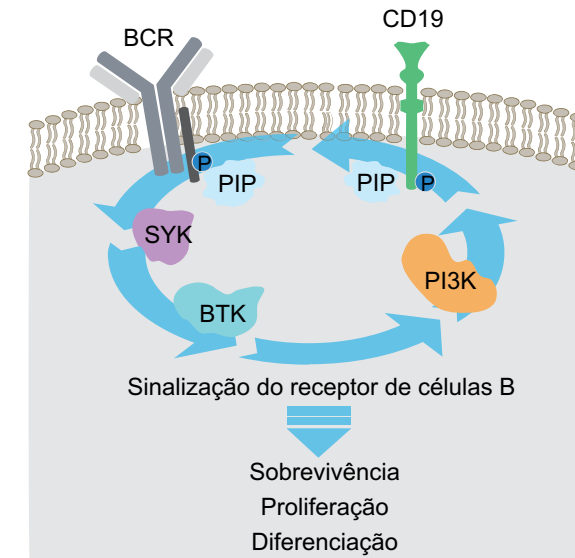
Conitec emite parecer favorável pela incorporação de lenalidomida com rituximabe para tratamento de linfoma folicular no SUS





CD19 como um Alvo na Membrana da Célula B

- CD19 é uma glicoproteína transmembrana do tipo I com expressão restrita às células B¹
- CD19 desempenha uma função principal no/na:²
 - Desenvolvimento e diferenciação de células B
 - Proliferação de células B
 - Sinalização de células B
- CD19 potencializa a sinalização do BCR e a proliferação de células tumorais³
- CD19 modula a sinalização do BCR em múltiplos estágios do desenvolvimento das células B^{1,2}

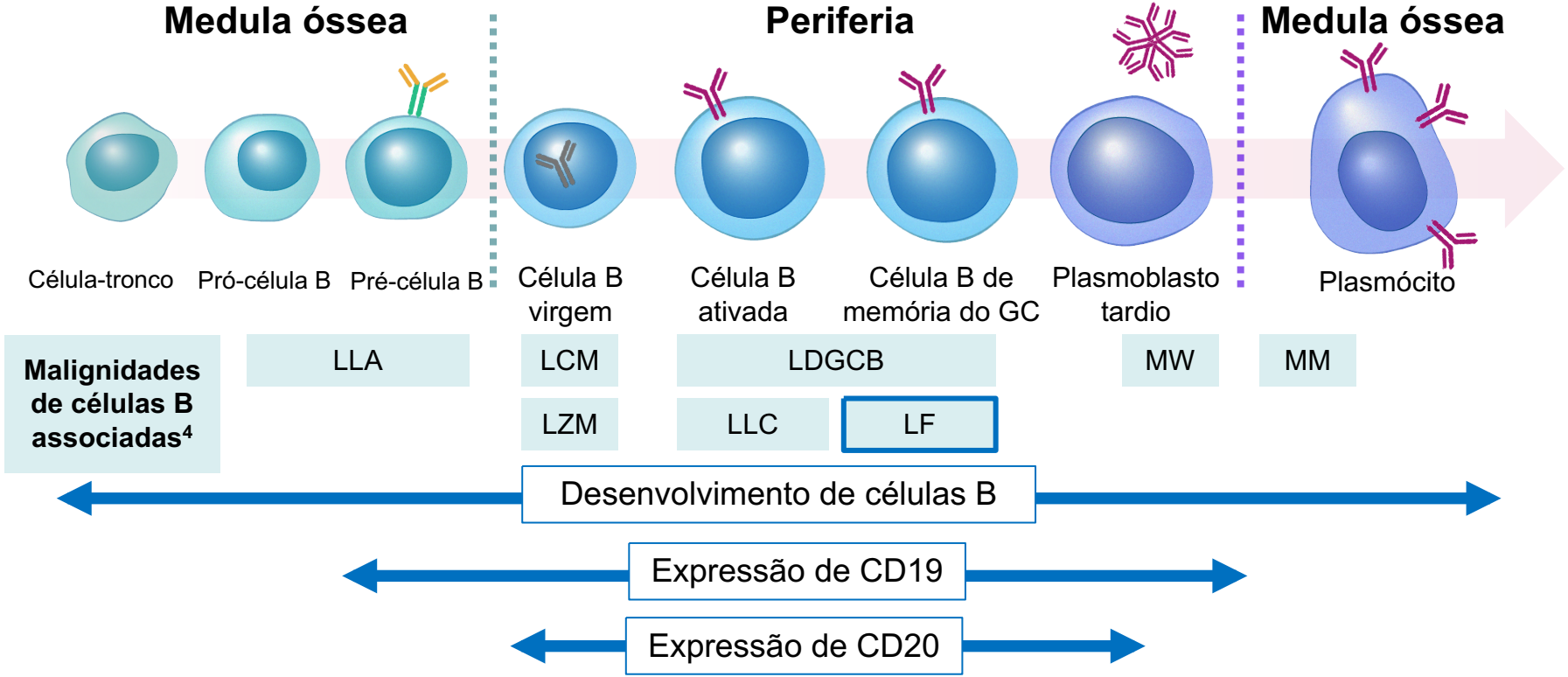


BCR, receptor de células B; BTK, tirosina quinase de Bruton; PI3K, fosfoinositídeo 3-quinase; PIP, fosfato de fosfatidilinositol; SYK, tirosina quinase do baço.

1. Del Nagro CJ, et al. *Immunol Res.* 2005;31:119-131. 2. Katz B, Herishanu Y. *Leuk Linfo.* 2014;55:999-1006. 3. Poe JC, et al. *J Immunol.* 2012;189:2318-2325.

CD19 é Expressa em Células B em Vários Estágios de Desenvolvimento

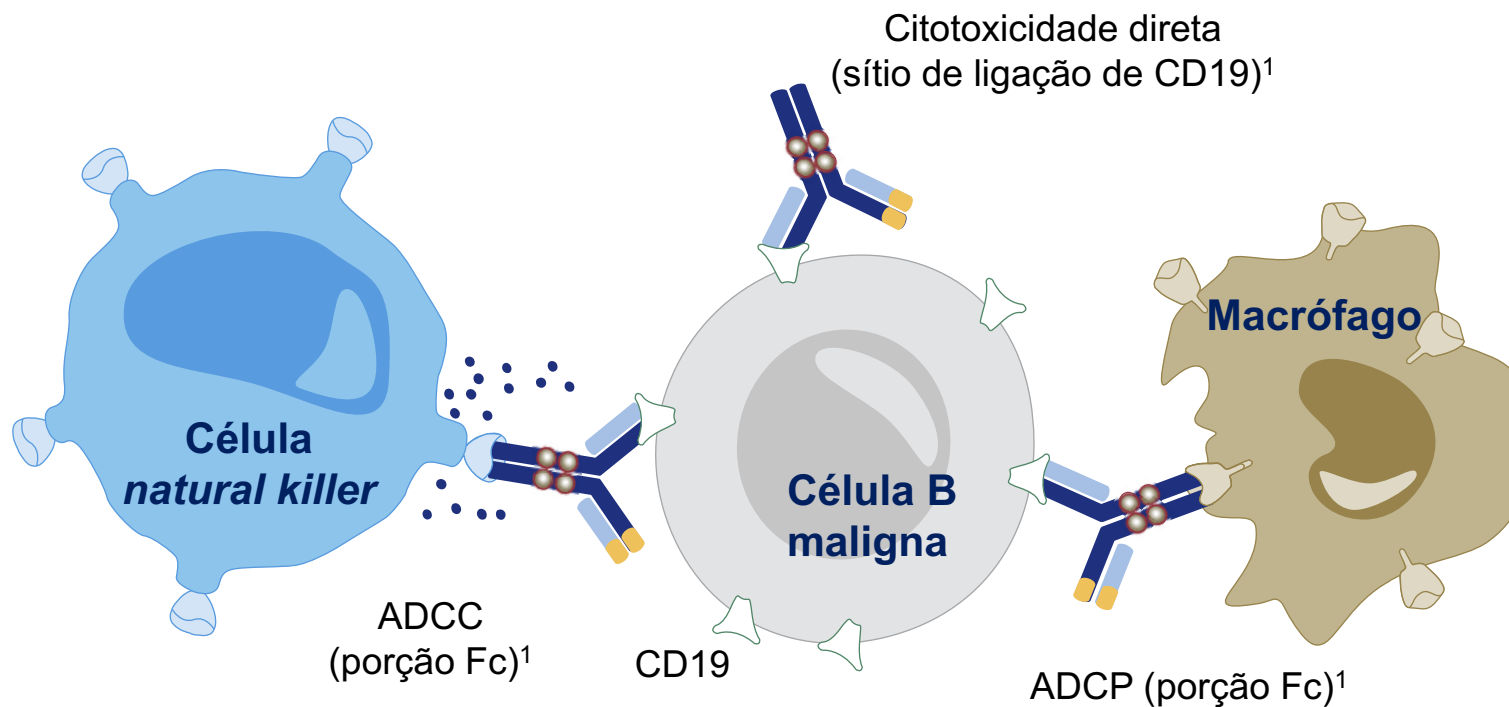
- CD19 é expressa em uma maior variedade de subtipos de células B do que CD20¹
- *In vitro* e *in vivo*, a expressão de CD19 nas células B é preservada durante a exposição ao rituximabe^{2,3}
- Isso reforça a justificativa para o alvo em CD19 em malignidades de células B, inclusive em combinação com terapias anti-CD20, como rituximabe



LLA, leucemia linfoblástica aguda; MM, mieloma múltiplo; MW, macroglobulinemia de Waldenström;
1. Fortshuber TG et al. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1-13. Figure reproduced under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<http://www.creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). 2. Hiraga J, et al. *Blood.* 2009;113:4885-4893. 3. Kamburova EG, et al. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1130-1131. 4. Raufi A, et al. *Cancer Manag Res.* 2013;27:225-233.

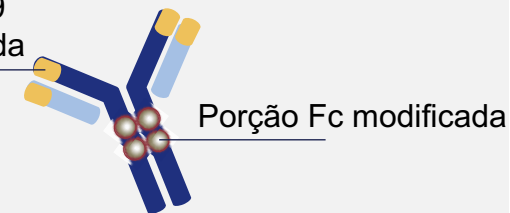
Tafasitamabe é um mAb Direcionado à CD19

A Ligação de Tafasitamabe à CD19 Desencadeia a Morte de Células B



Tafasitamabe (mAb anti-CD19 modificado com Fc)

Sítio de ligação de CD19
com afinidade amadurecida



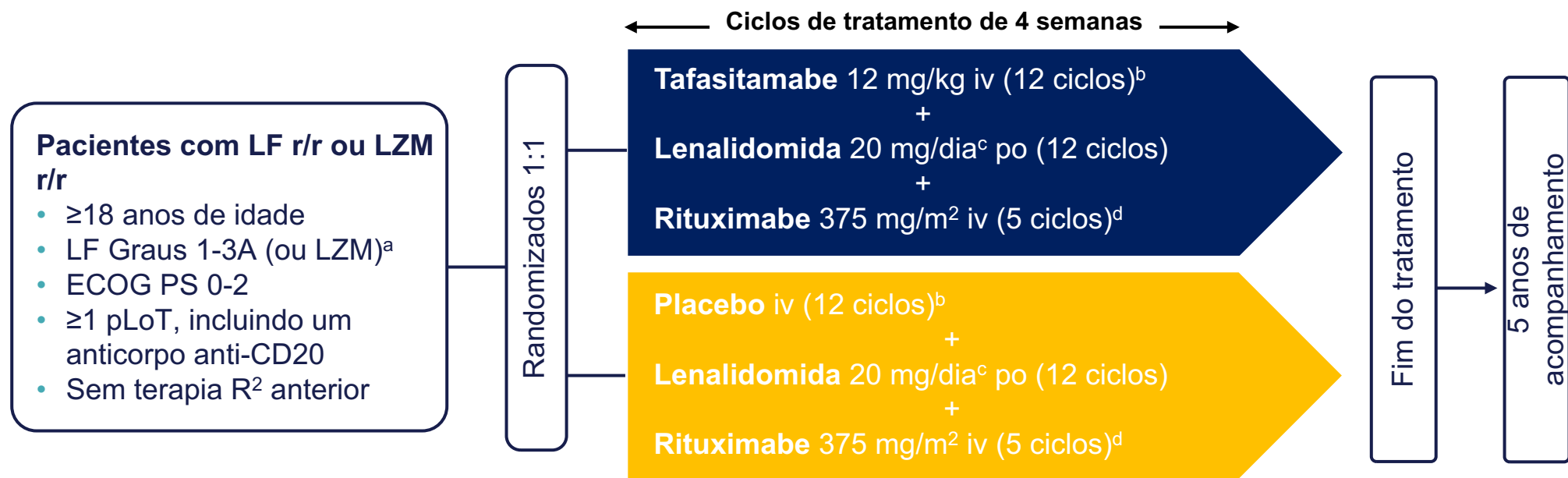
Modos de ação sugeridos:¹⁻⁴

- ADCC ↑
- ADCP ↑
- Morte celular direta

ADCC, citotoxicidade celular dependente de anticorpos; ADCP, fagocitose celular dependente de anticorpos, mAb, anticorpo monoclonal.

1. Horton HM, et al. *Cancer Res* 2008;68:8049-8057. 2. Woyach JA, et al. *Blood* 2014;124:3553-3560. 3. Jurczak W, et al. *Ann Oncol* 2018;29:1266-1272. 4. Awan FT, et al. *Blood*. 2010;115:1204-1213.

inMIND: Estudo Randomizado, Duplo-cego, Controlado por Placebo e de Fase 3



Desfechos do estudo na população LF (avaliado pelo investigador, salvo indicação em contrário)

- **Primário:** PFS
- Principais secundários: taxa de PET-CR na população ávida por FDG, OS
- Outros secundários seleccionados: PFS por IRC, ORR, DoR, segurança, QoL, MRD
- Exploratórios: TTNT, recuperação de células B, níveis de Ig, expressão de CD19

Fatores de estratificação (pacientes com LF)

- POD24 (sim ou não)
- Refratariedade a mAb direcionados a CD20 anteriores (sim ou não)
- Número de pLoTs (1 ou ≥2)

^a Um número limitado de pacientes com LZM foi incluído, mas o estudo não tinha poder estatístico suficiente para esta população; os dados dos pacientes com LZM serão apresentados separadamente. ^b Ciclos 1-3: 1x/semana; ciclos 4-12: 1x/2semanas. ^c Dias 1-21. ^d Ciclo 1: 1x/dia; ciclos 2-5: 1x/4semanas. CR, resposta completa; DoR, duração da resposta; ECOG, Grupo Cooperativo de Oncologia do Leste; FDG, fluorodesoxiglicose; IRC, comitê de revisão independente; Ig, imunoglobulina; iv, intravenoso; MRD, doença residual mínima; ORR, taxa de resposta global; OS, sobrevida global; pLoT, linha de tratamento anterior; po, via oral; PET, tomografia por emissão de pósitrons; POD24, progressão da doença dentro de 24 meses do diagnóstico inicial (de acordo com o protocolo); QoL, qualidade de vida; 1x/dia, uma vez ao dia; 1x/2semanas, uma vez a cada 2 semanas; 1x/4semanas, uma vez a cada 4 semanas; R², rituximabe mais lenalidomida; TTNT, tempo até o próximo tratamento.

1. Sehn LH, et al. ASH 2024. Oral presentation LBA-1. 2. ClinicalTrials.gov. inMIND. Accessed Nov 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04680052>.

Características Básicas dos Pacientes

População com LF

Características, n (%)	Tafa-R ² (n=273)	Plc-R ² (n=275)	Total (N=548)
Idade mediana, anos (intervalo)	64,0 (36-88)	64,0 (31-85)	64,0 (31-88)
≥75	54 (19,8)	54 (19,6)	108 (19,7)
Sexo masculino	150 (54,9)	149 (54,2)	299 (54,6)
Tempo mediano desde o diagnóstico inicial de LF, anos (intervalo)	5,2 (0-34)	5,5 (1-33)	5,3 (0-34)
ECOG PS na triagem			
0	181 (66,3)	192 (69,8)	373 (68,1)
1-2	92 (33,7)	83 (30,2)	175 (31,9)
Estágio de Ann Arbor			
I ou II	52 (19,0)	50 (18,2)	102 (18,6)
III ou IV	221 (81,0)	225 (81,8)	446 (81,4)
Grau do LF			
1 ou 2	203 (74,4)	203 (73,8)	406 (74,1)
3A	67 (24,5)	71 (25,8)	138 (25,2)
Sintomas B	63 (23,1)	67 (24,4)	130 (23,7)
Pontuação FLIPI			
0 ou 1	57 (20,9)	57 (20,7)	114 (20,8)
2	79 (28,9)	67 (24,4)	146 (26,6)
3-5	137 (50,2)	150 (54,5)	287 (52,4)
Critérios GELF			
Diagnóstico de LF confirmado por patologia central	256 (93,8)	259 (90,5)	505 (92,2)

Sehn LH, et al. ASH 2024. Oral presentation LBA-1

Histórico de Tratamento dos Pacientes

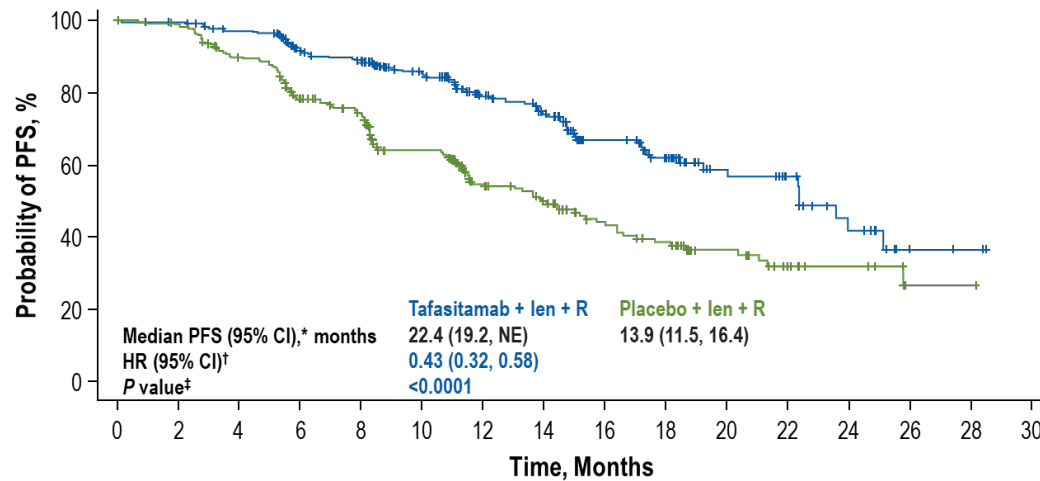
População com LF

Variável, n (%)	Tafa-R ² (n=273)	Plc-R ² (n=275)	Total (N=548)
Número mediano de pLoTs (intervalo)	1,0 (1-7)	1,0 (1-10)	1,0 (1-10)
1	147 (53,8)	153 (55,6)	300 (54,7)
2	66 (24,2)	71 (25,8)	137 (25,0)
3	39 (14,3)	30 (10,9)	69 (12,6)
≥4	21 (7,7)	21 (7,6)	42 (7,7)
Tempo desde a última terapia antilinfoma			
≤2 anos	147 (53,8)	157 (57,1)	304 (55,5)
>2 anos	126 (46,2)	118 (42,9)	244 (44,5)
POD24, n (%)	85 (31,1)	88 (32,0)	173 (31,6)
Recidiva/refratário em relação à última terapia			
Recidiva	148 (54,2)	164 (59,6)	312 (56,9)
Refratário	112 (41,0)	97 (35,2)	209 (38,1)
Indeterminado	13 (4,8)	14 (5,1)	27 (4,9)
Refratário à terapia anterior direcionada à CD20	118 (43,2)	115 (41,8)	233 (42,5)

- A mediana do número de pLoTs foi 1 e 45,3% dos pacientes receberam ≥2 pLoTs
- 42,5% dos pacientes eram refratários a uma terapia anterior direcionada à CD20

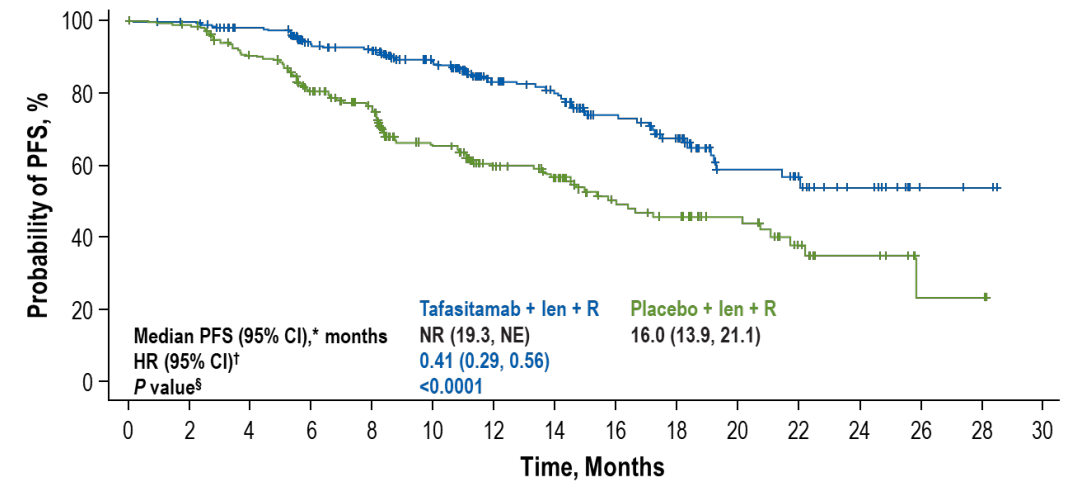
PFS in the Overall Population

INV assessment (primary endpoint)



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Tafasitamab + len + R	273	261	250	212	200	164	119	103	71	57	30	22	12	3	2	0
Placebo + len + R	275	265	235	192	173	126	82	70	48	40	26	16	10	2	2	0

IRC assessment (secondary endpoint)



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Tafasitamab + len + R	273	260	246	210	200	162	113	98	72	58	28	20	12	3	2	0
Placebo + len + R	275	260	230	193	170	120	79	67	44	38	26	15	8	2	2	0

- Median follow-up at primary analysis was 14.1 months

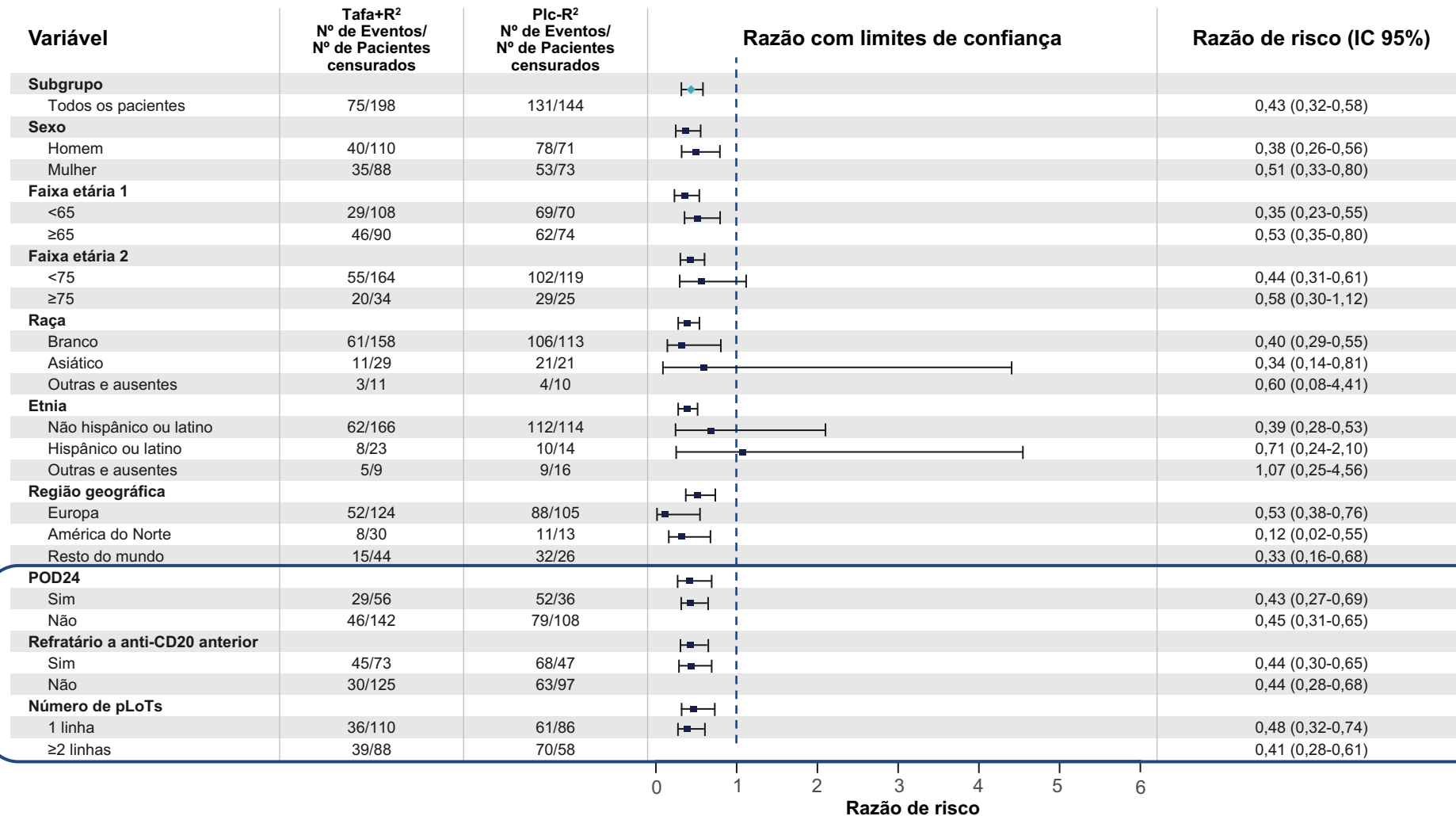
Significant improvement in PFS observed with tafasitamab

ITT population. *Estimated using Kaplan-Meier method. †Estimated using a stratified Cox proportional hazard model. ‡Stratified log-rank test with a 2-sided significance level of 5%. §Nominal P value; stratified log-rank test with a 2-sided significance level of 5%.

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; INV, investigator; IRC, independent review committee; ITT, intent-to-treat; Len, lenalidomide; NE, not evaluable; PFS, progression-free survival; R, rituximab.

PFS por Subgrupos

População com LF

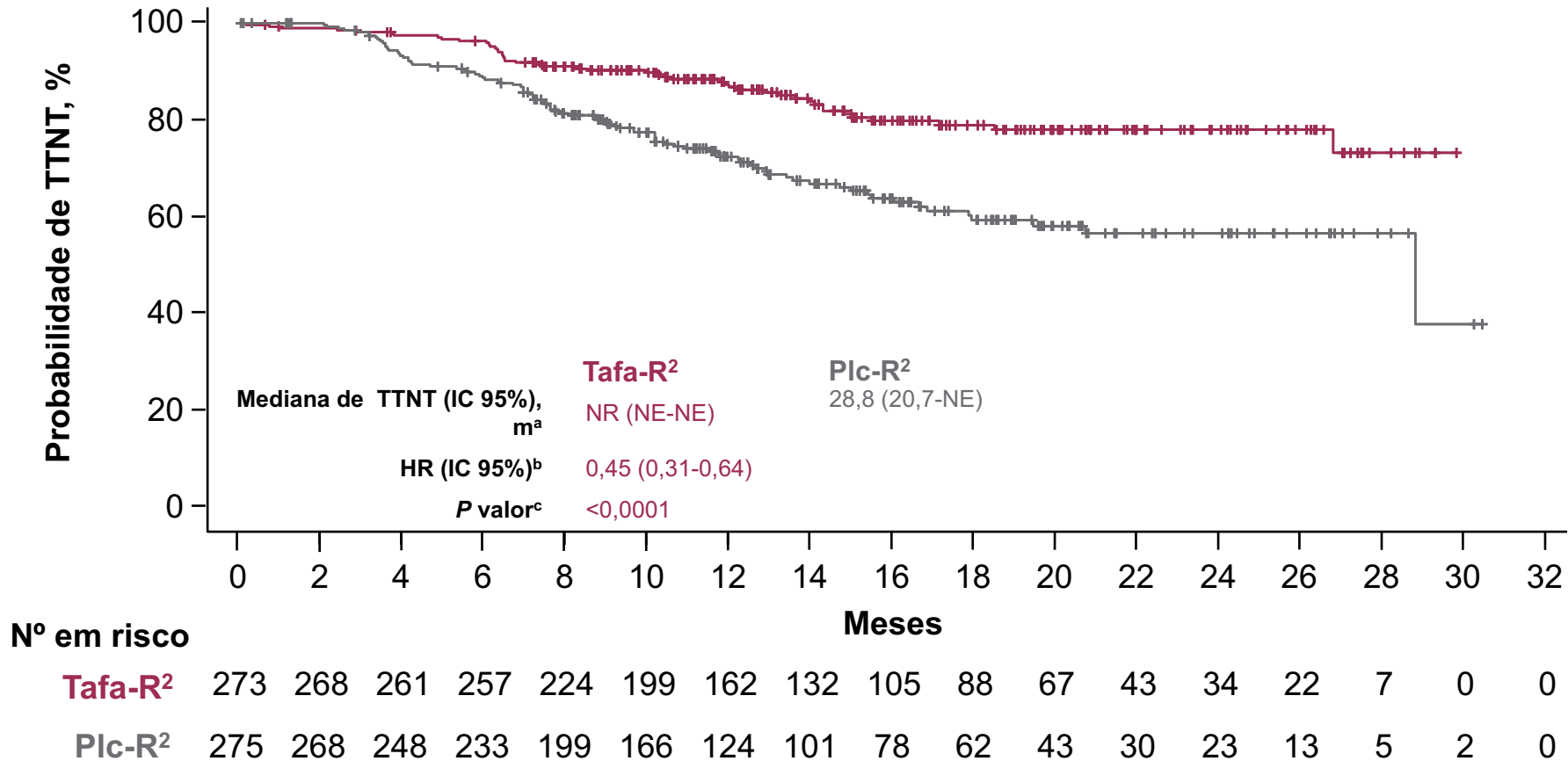


Uma melhora na PFS com tafa-R² vs plc-R² foi relatada em todos os subgrupos analisados, incluindo:

- POD24
- *Status* refratário
- Número de pLoTs

Tempo até o Próximo Tratamento

População com LF

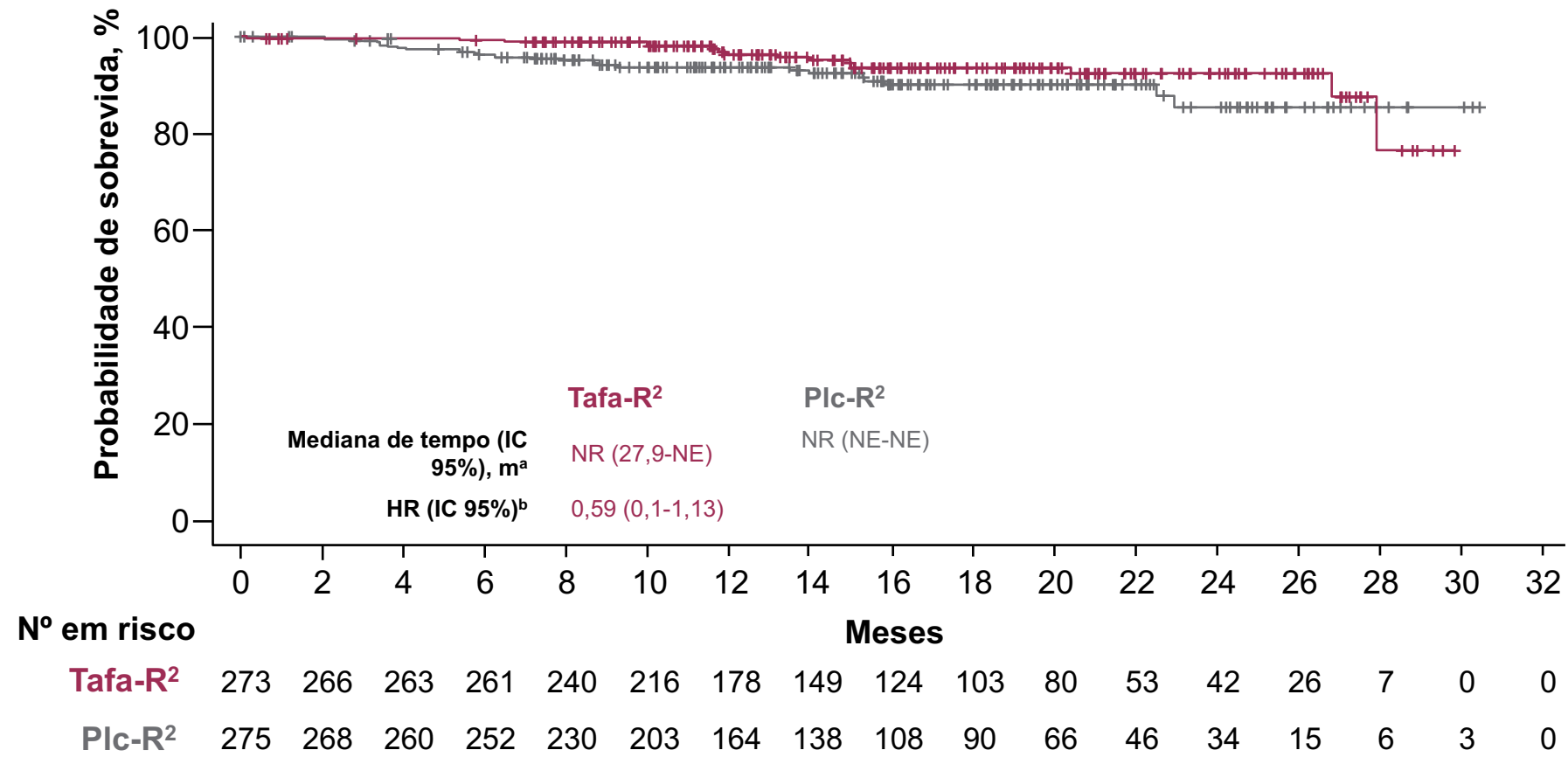


A mediana de tempo até o próximo tratamento não foi alcançada com tafa-R² e foi de 28,8 meses com plc-R²

^a Estimado pelo método de Kaplan-Meier. ^b Estimado usando um modelo de risco proporcional de Cox estratificado. ^c P valor nominal; teste log-rank estratificado com nível de significância bilateral de 5%. Sehn LH, et al. ASH 2024. Oral presentation LBA-1.

Sobrevida Global

População com LF



- A OS foi testada apenas quanto à futilidade no momento da análise primária
- Após um acompanhamento mediano de 15,3 meses, o limite de futilidade não foi ultrapassado e observou-se uma tendência positiva em favor de tafa-R²

^a Estimado pelo método de Kaplan-Meier. ^b Estimado usando um modelo de risco proporcional de Cox estratificado. Sehn LH, et al. ASH 2024. Oral presentation LBA-1.



Segurança

EADTs de Grau 3 ou 4 Mais Comuns ($\geq 5\%$ em Qualquer Grupo) na População com LF

Termo preferido, n (%)	Tafa-R ² (n=274) ^a	Plc-R ² (n=272) ^b	Total (N=546)
Neutropenia	109 (39,8)	102 (37,5)	211 (38,6)
Pneumonia	23 (8,4)	14 (5,1)	37 (6,8)
Trombocitopenia	17 (6,2)	20 (7,4)	37 (6,8)
Diminuição da contagem de neutrófilos	16 (5,8)	18 (6,6)	34 (6,2)
Anemia	12 (4,4)	16 (5,9)	28 (5,1)
COVID-19	16 (5,8)	6 (2,2)	22 (4,0)
Pneumonia por COVID-19	13 (4,7)	3 (1,1)	16 (2,9)

^a Um paciente randomizado para o grupo placebo + len + R está incluído na população de segurança de tafasitamabe-R² porque recebeu tafasitamabe erroneamente. ^b Três pacientes randomizados para o grupo placebo-R2 não foram incluídos na população de segurança porque receberam tafasitamabe erroneamente (n=1), ou não receberam nenhum tratamento do estudo devido à confirmação de hipersensibilidade ao rituximabe (n=1) ou o paciente foi retirado do estudo (n=1).
Sehn LH, et al. ASH 2024. Oral presentation LBA-1.

Segurança

EADTs Fatais na População com LF

Variável, n (%)	Tafa-R ² (n=274) ^a	Plc-R ² (n=272) ^b	Total (N=546)
Todos os óbitos	15 (5,5)	23 (8,5)	38 (7,0)
Devido à progressão da doença	5 (1,8)	17 (6,3)	22 (4,0)
Evento adverso com resultado fatal	6 (2,2)	6 (2,2)	12 (2,2)
COVID-19	2 (0,7)	0	2 (0,4)
Pneumonia por COVID-19	0	2 (0,7)	2 (0,4)
Sepse	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Adenocarcinoma gástrico	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Tumor carcinoide (intestino grosso)	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Óbito ^c	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Aspergilose broncopulmonar	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Insuficiência cardíaca	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Pneumonia	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Óbitos relatados após intervalo de acompanhamento de 90 dias	4 (1,5)	0	4 (0,7)
Insuficiência cardíaca	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Infecção pulmonar	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Pneumonia	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Insuficiência respiratória	1 (0,4)	0	1 (0,2)

^a Um paciente randomizado para o grupo placebo + len + R está incluído na população de segurança de tafasitamabe-R² porque recebeu tafasitamabe erroneamente. ^b Três pacientes randomizados para o grupo placebo-R2 não foram incluídos na população de segurança porque receberam tafasitamabe erroneamente (n=1), ou não receberam nenhum tratamento do estudo devido à confirmação de hipersensibilidade ao rituximabe (n=1) ou o paciente foi retirado do estudo (n=1). ^c Este é um caso de óbito inexplicável, não relacionado a qualquer EADT ou outro evento.

Sehn LH, et al. ASH 2024. Oral presentation LBA-1.

Resumo de inMIND

- inMIND é um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego e de Fase 3 avaliando tafa-R² vs plc-R² em pacientes com LF r/r ou LZM r/r^{1,2}
- O estudo alcançou seu desfecho primário de prolongar a PFS em pacientes com LF r/r¹
 - Adição de tafasitamabe com R² resultou em uma melhora significativa na PFS, representando uma redução de 57% no risco de progressão, recidiva ou óbito
- O benefício da PFS foi observado em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo pacientes com POD24, refratários a mAbs direcionados à CD20 anteriores e que receberam múltiplas linhas de terapia anteriores¹
- Embora os dados da OS ainda fossem imaturos, observou-se uma tendência favorável de tafa-R²¹
- O perfil de segurança foi consistente com a toxicidade esperada destes agentes
 - Os EADTs mais comuns, de qualquer grau, observados em qualquer grupo foram neutropenia, diarreia, COVID-19, constipação, erupção cutânea e fadiga
- Este estudo é o primeiro a validar a abordagem de combinar um mAb direcionado a CD19 e um mAb direcionado a CD20 no tratamento do LF

1. Sehn LH, et al. ASH 2024. Oral presentation LBA-1. 2. ClinicalTrials.gov. Accessed Nov 2024. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01996865>

Linfoma Folicular: NCCN – Versão 3.2026

REGIMES DE TRATAMENTO SUGERIDOS

TERAPIA DE SEGUNDA LINHA¹

Preferidos (em ordem alfabética)

- Bendamustina + Obinutuzumabe ou Rituximabe (não recomendado se tratado anteriormente com Bendamustina)
- CHOP + Obinutuzumabe ou Rituximabe
- CVP + Obinutuzumabe ou Rituximabe
- Lenalidomida + Rituximabe + Epcoritamabe-bysp (categoria 1)
- **Lenalidomida + Rituximabe + Tafasitamabe (≥1 terapia sistêmica anterior, incluindo um mAb anti-CD20) (categoria 1)**

Outros recomendados (em ordem alfabética)

- Lenalidomida (se não candidato para terapia com mAb anti-CD20)
- Lenalidomida + Obinutuzumabe ou Rituximabe
- Obinutuzumabe
- Rituximabe

TERAPIA DE SEGUNDA LINHA PARA IDOSOS OU ENFERMOS

(se não for esperada tolerabilidade de nenhuma das terapias no parecer do médico responsável pelo tratamento)

Preferidos

- Rituximabe (375 mg/m² semanalmente por 4 doses)
- Tazemetostate (independentemente do status de mutação *EZH2*)

TERAPIA ESTENDIDA DE SEGUNDA LINHA (opcional)

Preferidos

- Manutenção com Rituximabe 375 mg/m², uma dose a cada 12 semanas por 2 anos (categoria 1)
- Manutenção com Obinutuzumabe para doença refratária a Rituximabe (1 g a cada 8 semanas por um total de 12 doses)

Tratamento do LF: mensagens

- **A imunoterapia definitivamente modificou a expectativa de vida dos pacientes com LF avançado**
 - Pacientes com LF tendem a viver >10 anos com as terapias atuais
- **Pacientes de “alto risco” (POD24) ainda representam uma necessidade não atendida**
- **Novas tecnologias (Tafasitamabe) estão mudando o curso do LF R/R**
 - **Combinação com Imunomoduladores (Lenalidomida) --> TafaR²**

Viadutos de Brasília



https://www.instagram.com/dr.jorgevaz_/?hl=pt_BR



<https://goo.su/EQs3tGD>

Obrigado(a)!

 **SINTOMA26**
14 A 16 DE MAIO HOTEL INTERCONTINENTAL | SÃO PAULO

PARCERIA  **soho**
Systems of Hematology Oncology

APOIO INSTITUCIONAL Faculdade  **bp**



DR. JORGE VAZ
Hematologia, Hemoterapia
e Terapia Celular
CRM 9883 RQE 4596