

I Simpósio Internacional de Onco-Hematologia

8 A 1 0 MARÇO DE 2018

Hotel Pullman São Paulo Vila Olímpia



# LINFOMA FOLICULAR TRATAMENTO DE 1º. LINHA

DANIELLE LEÃO SP - 2018

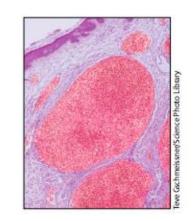
#### Conflito de Interesses

 De acordo com a Resolução 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e RDC 96/08 da ANVISA, declaro que:

Honorarios para esta palestra	Nenhum
Empregador	EBSERH HC-UFG, Secretaria Mun. Saúde de Goiânia
Investimento em ações	Não
Patrocínio de Pesquisa Clínica	Novartis, Pfizer, GSK, Janssen, Bristol, Millenium, Celltrion, Boehringer, ABBVIE, Takeda
Consultoria	IDMC RTXM83 Libbs
Patentes & Royalties	Nenhum
Palestrante	Roche, Janssen, Novartis, Takeda, BMS
Membro de Advisory Board	Janssen, Novartis, Takeda, AMGEM, BMS
Outros	Nenhum

### AVALIAÇÃO DO LINFOMA FOLICULAR

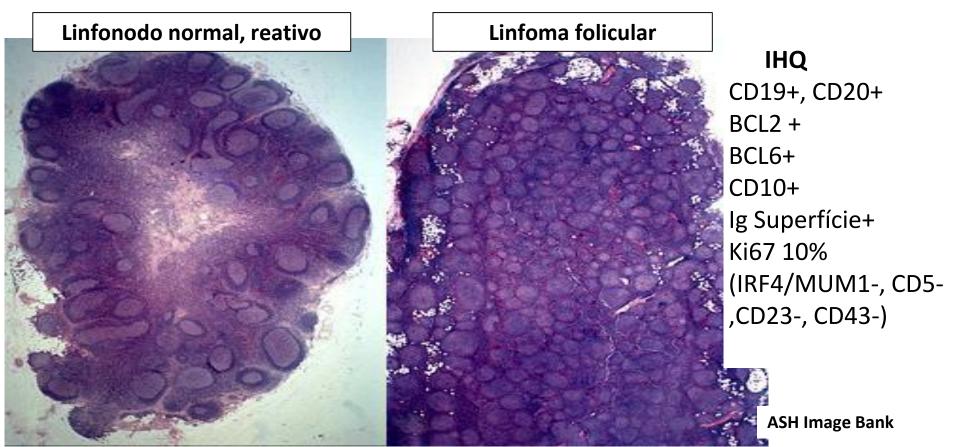
- 1A) CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA
- 2) GRAU HISTOLÓGICO (1,2, 3A, 4A)



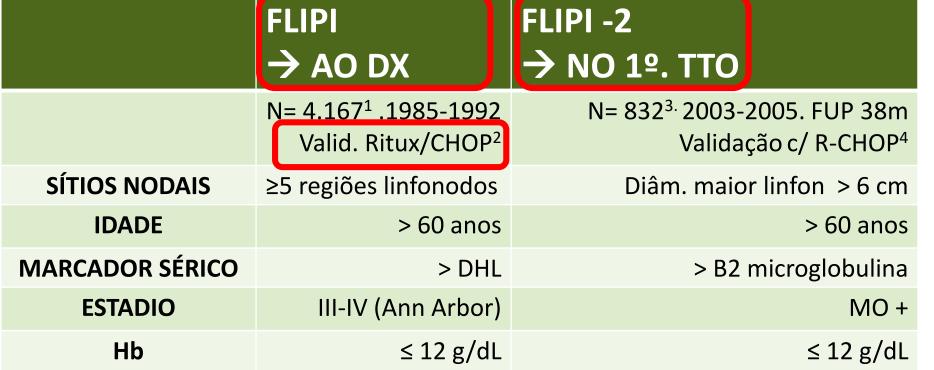
- 3) ESTADIAMENTO CLÍNICO (ANN ARBOR MODIF. COTSWOLDS)
- 4) CLASSIFICAÇÃO PROGNÓSTICA FLIPI
- 5) CLASSIFICAÇÃO POR MASSA TUMORAL (TUMOR BURDEN)
  - Necessidade de tratamento

Freedman, Am J Hematol 2015 e 2018 Gribben & La Casce, 2006 Dreyling Ann Onc, 2011 Feuerlein Leuk Lymph 2009

### LNH FOLICULAR: ANÁTOMO-PATOLÓGICO



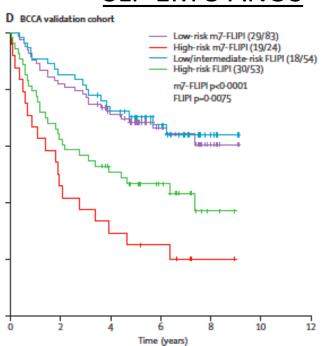
### L. FOLICULAR- ESCORES PROGNÓSTICOS

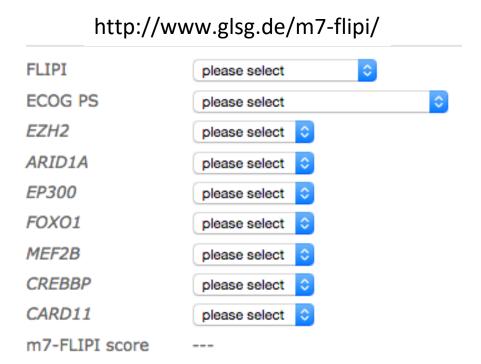


1- Solal-Celigny et al. Blood 2004; 104: 1258 2-Buske et al., . Blood 2006;108(5):1504e8 3- Federico M et al. J Clin Oncol 2009; 27: 4555–4652 4- Numata et al. J Clin Exp Hematop. 2012; 52:77

### Escore Prognóstico – m7 - FLIPI

#### **SLP EM 5 ANOS**





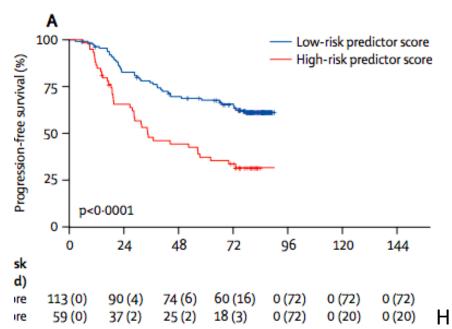
Pastore et al, Lancet Oncol 2015

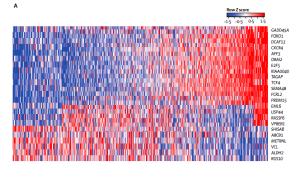
#### GADD45A FOXO1 DCAF12 CXCR4 AFF3 ORAI2 E2F5 KIAA0040 TAGAP TCF4 SEMA4B FCRL2 PRDM15 EML6 USP44 RASSF6 VPREB1 SHISA8 ABCB1 METRNL VCL. ALDH2

RG510

### GEP escore p/ LF 1a linha

- N=160 LF 1<sup>a</sup> linha
- PRIMA trial, SPORE Project (Univ. Iowa-Mayo clinic) e Barcelona Hosp. Clinic

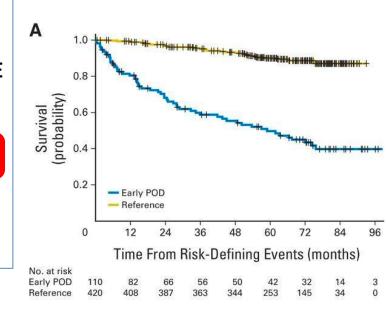




Huet et al. Lancet Onc 2018 Feb 20

### RECAÍDA PRECOCE (≤2 anos)

- 20% PACIENTES (APÓS R-CHOP/CVP/F) REFRATÁRIOS
- NENHUM DOS ESCORES PROGNÓSTICOS CONSEGUE SEPARAR AO DIAGNÓSTICO
- SG 5 anos 50% rec. precoce x 90% tardia
- REC. PRECOCE E ÓBITO: R-CHOP: HR 6,44 /R-CVP: 3,66
- MANUTENÇÃO NÃO ALTEROU ESTA %.



Casulo et al. J Clin Onc 2015; 22(23):2516

## Estadiamento: Ann Harbor CLASSIFICAÇÃO DE LUGANO (modif. Costwolds) Cheson, 2014

ESTADIO	ÁREA ENVOLVIDA
1	Simples grupo nodal
II	Múltiplos sítios nodais no mesmo lado do diafragma
III	Múltiplos sítios nodais em ambos os lados do diafragma
IV	Múltiplos sítios extranodais ou linfonodos acometidos e um sítio extranodal
$\times$	Bulky > 7 cm (DESCREVER O TAMANHO DA MAIOR LESÃO na TC, não escrever "X") – (ERA 10 CM)
E	Extensão extranodal ou sítio extranodal isolado
A/B	Sintomas B: perda de peso, febre e sudorese noturna

### $DEFINITE \tilde{\Lambda} \cap DEFINITE ADDAL ELEVADA$

	DEI	HINIÇA	40 L	E CAF	KGA IU	IVI	ORAL I	:LE\	/Al	JA -LH	1
	Original	Modifie	d BNLI		GLSG		East German	Study	ECO	G	
	GELF	GELF					Group		(mo	dified	
		(PRIMA)	)						GELI	F)	
		sites, each with a diameter of >3 cm	nodal sites, each with a diameter of >3 cm	organ involvement	symptoms	mani	ifestation	each with a di of >3 cm	ameter		
<b>GELF</b>	ORIG.	Any B symptom	Systemic symptoms	Renal or macroscopic liver	Rapidly progressive disease	(dou	pid tumor growth bling of the product of the	Systemic syr or any B sym		ECOG	ŗ
Bric	e et al.			infiltration		meas	to-end diameters surable lymphoma within onths)			(modif	f
J Cli	n Oncol	Splenic enlargement with	Symptomatic splenic	Bone lesions	Cytopenia (hemoglobin level	<1.0	topenia (granulocyte count × 10 <sup>9</sup> /L and/or platelets 0 × 10 <sup>9</sup> /L)	• Splenomegal >16 cm by Cl		GELF)	):
19	997;	inferior margin below the umbilicus line	enlargement		<10.0 g/L, ANC <1.5 × 10 <sup>9</sup> /L, and/or platelets <100 × 10 <sup>9</sup> /L)	<100	) × 10-/L)			Kahl BS	S.
15(3	):1110	Compression syndrome	Organ compression	Systemic symptoms or pruritus		(e.g.,	munologic phenomena , hemolytic anemia or	Compression vital organ (e.	g.,	Clin Lym	nph
`	,	(ureteral, orbital, GI) • Pleural or	Pleural or	Cytopenia		ımm	une thrombocytopenia)	Leukemic pl		Myel	_
		peritoneal serous effusion	peritoneal serous effusion	(Hgb < 10 g/L or WBC < 3.0 × 10 <sup>9</sup> /L o	r			(>5.0 × 10 <sup>9</sup> /L circulative ma		2006;	
		Leukemic phase	• BCOG	platelet counts < 100 × 10 <sup>9</sup> /L	)			• Cytopenia (I	Uah	6(5):42	
		<ul> <li>Leukemic phase</li> <li>(&gt;5.0 × 10<sup>9</sup>/L</li> <li>circulative</li> </ul>	performance status 2–4					<10.0 g/L, gra <1.5 × 10 <sup>9</sup> /L,	nulocyte	0(3).12	
		malignant cells)						plate lets <100 × 10 <sup>9</sup> /L)			

Adapt. Kritharis et al. Ca Treat Res 2015;165:197

Cytopenia

or platelets

<1.0 × 109/L and/

<100 × 10<sup>9</sup>/L)

(ANC

Serum LDH

microglobulin

above normal

or β2-

# Critérios ECOG/GELF modif. de grande massa tumoral

**GELF:** Group pour Létude d Lymphome Folliculaire

- Massa com diâmetro ≥ 7cm (nodal ou extranodal)
- > 3 sítios nodais com diâmetro > 3 cm
- Sintomas B
- Esplenomegalia (Baço > 6cm RCE ou ≥ 16cm na TC)
- Ascite ou derrame pleural significativos
- Compressão ou comprometimento de órgãos

# Critérios ECOG/GELF modif. de grande massa tumoral

GELF: Group pour Létude d Lymphome Folliculaire

FXAMFS:

- Citopenias por comprometimento medular
   (Hb<10g/dL, Neutr:<1500/mm³ ou plaquetas< 100.000/mm³)</li>
- Leucemização (fase circulante) (>5.000/mm<sup>3</sup>)

#### LINFOMA FOLICULAR

### ESTADIO CLÍNICO, CARGA TUMORAL E

### INDICAÇÃO DE TRATAMENTO

LINFOMA FOLICULAR 1a. LINHA

**ESTADIO PRECOCE I/II** 

ESTADIO AVANÇADO III/IV

Freedman, Am J Hemat 2018 Umakanthan et al. Best Pr Res Clin Haem 31 (2018) 23e30 **ESTADIO PRECOCE I/II PEQUENA CARGA TUMORAL** 

**LINFOMA** FOLICULAR 1a. **LINHA** 

> **ESTADIO AVANÇADO** II-X, III/IV







LINFOMA FOLICULAR 1a. LINHA

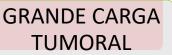


ESTADIO AVANÇADO II-X, III/IV

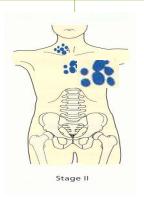
#### PEQUENA CARGA TUMORAL

GRANDE CARGA TUMORAL

PEQUENA CARGA TUMORAL

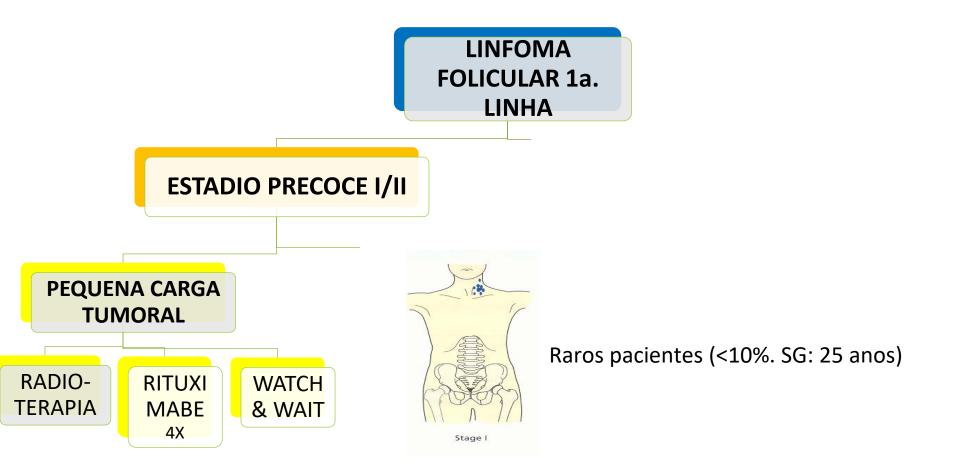






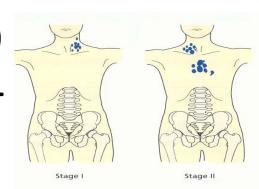






### LF- ESTADIO PRECOCE (I/II) PEQUENA CARGA TUMORAL

- RxT 24 Gy, campo envolvido
- 20 anos (SEER: 6.000 pacientes; 1973-2004 Pugh, Cancer 2010):
  - Somente 34% fazem Rxt → vida real
  - > SLD  $\rightarrow$  20 anos: Rxt (63%) x W&W (51%)
- Com Rxt: SG 10 anos: 60-80%, mediana SG 19 anos. SLP 10a: 44%
- Radio-sensível. Cura?????
- Ev. adversos
- S/ benefício Rxt + Qt Freedman, Am J Hemat 2015 e 2018 Dreyling, ESMO Guidelines, Ann Oncol 2016;, Pavanello, Med J Hem Inf Dis 2016



### LF- ESTADIO PRECOCE (I/II) PEQUENA CARGA TUMORAL 1a linha

RITUXIMAB MONOTERAPIA (1x semana 4 doses)

**ESTUDO PROSPECTIVO: Estudo RESORT** 

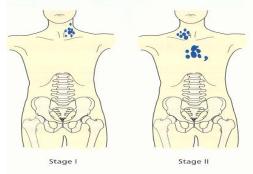
- R/Manut 2a x R/R retratamento
  - Similares: Tempo para falha de tratamento, transf. Histológ e SG
  - Braço da manutenção: 4,5X + doses de R

MAS > tempo para QT (3anos: 84% x 95% manut)

Freedman, Am J Hemat 2015 e 2018 Dreyling, ESMO Guidelines, Ann Oncol 2016;, Pavanello, Med J Hem Inf Dis 2016

## LF- ESTADIO PRECOCE (I/II) PEQUENA CARGA TUMORAL

- WATCH AND WAIT (OBSERVAÇÃO)
  - Após 7 anos: 63% sem tratamento (Advani, JCO 2004)
  - Mediana sobrevida 19 anos (= Rxt).



Freedman, Am J Hemat 2015 e 2018 Dreyling, ESMO Guidelines, Ann Oncol 2016;, Pavanello, Med J Hem Inf Dis 2016

LINFOMA FOLICULAR 1a. LINHA

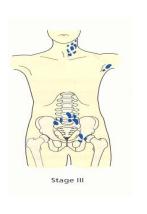






# LF- DÇ AVANÇADA (II-X, III/IV ) PEQUENA CARGA TUMORAL

- Sem tratamento padrão. Sem cura.
- Regressão espontânea- 10 a 20%
- Abordagem: sem protocolo:
- Considerar: fatores de risco clínicos, sintomas e opção do paciente.



Freedman, Am J Hemat 2015 e 2018 ; Pavanello, Med J Hem Inf Dis 2016, Armitage, Blood 2016; Freedman, Am J Hemat 2015, Ardeshna, Lancet Oncol 2014 (fase 3); Kahl, JCO 2014 Dreyling, ESMO Guidelines, Ann Oncol 2016, Solal-Céligni, JCO 2012

# LF- DÇ AVANÇADA (II-X, III/IV ) PEQUENA CARGA TUMORAL

Stage III

- Watch & wait (consultar a cada 3-4 meses)
- Rituximab monoterapia (1x sem. p/ 4 semanas)
  - RG 70%, SLP 3a: 82% x 36%,m SLP 23,5 m
  - QOL maior, SG similar

Freedman, Am J Hemat 2015 e 2018 ; Pavanello, Med J Hem Inf Dis 2016, Armitage, Blood 2016; Freedman, Am J Hemat 2015, Ardeshna, Lancet Oncol 2014 (fase 3); Kahl, JCO 2014 Dreyling, ESMO Guidelines, Ann Oncol 2016, Solal-Céligni, JCO 2012

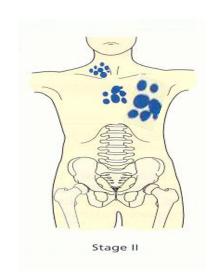
LINFOMA FOLICULAR 1a. LINHA

#### **ESTADIO PRECOCE I/II**

GRANDE CARGA TUMORAL

> R-QT G-QT

MANUTENÇÃO R OU G (≥RP)



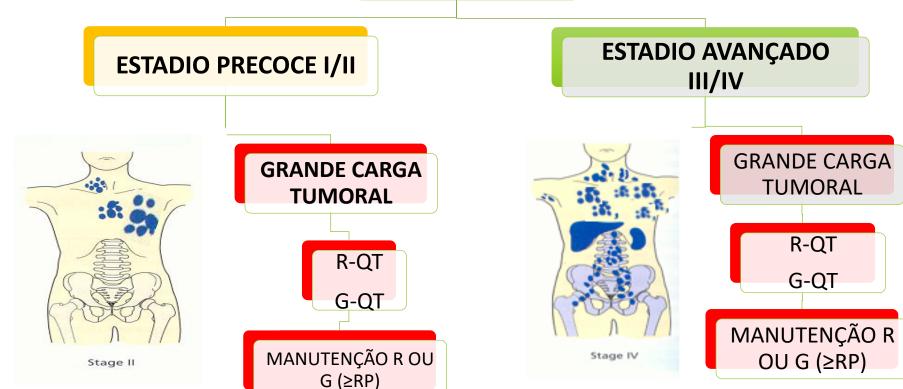
LINFOMA FOLICULAR 1a. LINHA

### ESTADIO AVANÇADO II-X, III/IV



GRANDE CARGA TUMORAL R-QT G-QT MANUTENÇÃO R OU G (≥RP)

LINFOMA FOLICULAR 1a. LINHA



### INDICAÇÃO DE TRATAMENTO — LF 1a LINHA

ANTI-CD20 + QT → ≥ RP : MANUTENÇÃO COM ANTI-CD20

#### **QUESTÕES A DISCUTIR:**

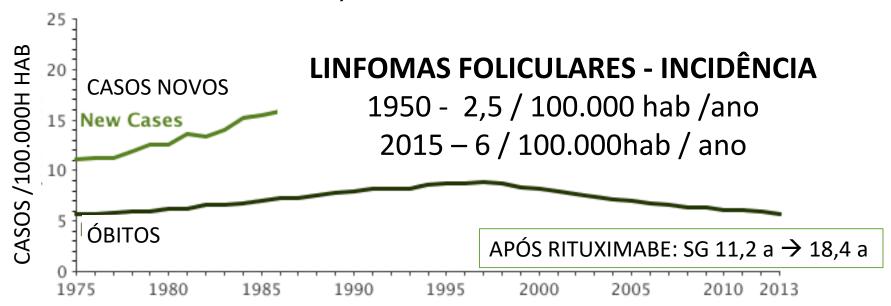
- 1) ESCOLHA DO ANTI-CD20 RITUXIMABE OU GAZYVA
- 2) ESCOLHA DA QT BENDA, CHOP, CVP
- 3) USO DE MANUTENÇÃO: SIM/NÃO, 2/4 ANOS
- 4) AVALIAÇÃO DE RESPOSTA

### 1) ESCOLHA DO ANTI-CD20

TRATAMENTO DO LE 1º LINHA

### AUMENTO DA INCIDÊNCIA DE LNH (todos subtipos)

#### DADOS SEER – SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY AND END RESULTS PROGRAM



RITUXIMABE + QT x QT = HR 0,63 (N=1480 pacientes) Schulz et al. J Natl Cancer Inst 2007;99:706-14

#### R-QUIMIOTERAPIA: RITUXIMABE SC

#### Estudo SABRINA

- Fase 3, 113 centros, 30 países: 410 pacientes
- L. Folicular (histologia 1/2 e 3A)
- Grande carga tumoral
- $\rightarrow$  Rituximabe IV (375 mg/m2) x SC (1.400 mg; 1a. Dose IV)
- R-CVP ou R-CHOP → manutenção R
- Objetivo primário: RG ao fim da indução A

  Davies et al., Lancet Hematol 2014

  Davies et al., ASH 2016 # 1

# RESULTADOS: Segurança e eficácia similares (Não inferioridade)

Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial

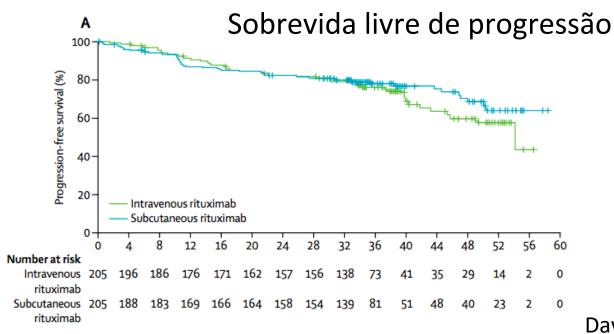
Andrew Davies, Francesco Merli, Biljana Mihaljević, Santiago Mercadal, Noppadol Siritanaratkul, Philippe Solal-Céligny, Axel Boehnke, Claude Berge, Magali Genevray, Artem Zharkov, Mark Dixon, Michael Brewster, Martin Barrett, David MacDonald

	Intravenous rituximab* (n=210)	Subcutaneous rituximab (n=197)
Adverse events	199 (95%)	189 (96%)
Serious adverse events	72 (34%)	73 (37%)
Grade ≥3 adverse events	116 (55%)	111 (56%)
Administration-related reaction	73 (35%)	95 (48%)

Data are n (%). \*Includes adverse events from six patients in the subcutaneous rituximab group who withdrew after cycle 1 (intravenous rituximab for all patients) and were analysed in the intravenous group in the safety-analysis population.

Davies et al. Lancet 2017; 4 (6) e272–e282

### RITUXIMABE SC - SABRINA



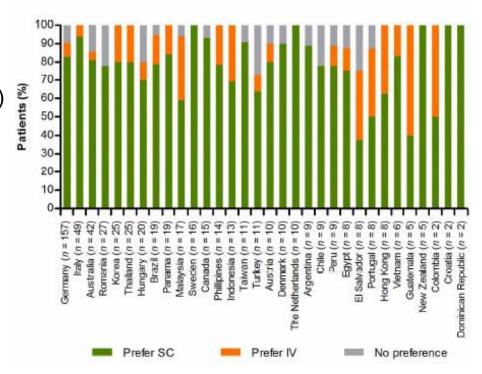
Não – inferioridade Curvas similares

Davies, Lancet Hematol 2014 Davies, ASH 2016 # 1

### PrefMab – Estudo prospect., randomizado

#### Questionários:

- 1) Patient Preference Questionnaire (PPQ)
- 2) Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire (CTSQ)
- 3) Rituximab Administration Satisfaction Questionnaire (RASQ).



# OBINUTUZUMABE (GAZYVA) EM LF 1º LINHA

APROVADO NO BRASIL JAN18

### **BULA BRASIL**

- 1a linha G-QT + manutenção (Fase 3- GALLIUM) –
   HR 0,66
- Recaídos G-BENDA + manutenção (Fase 3 GADOLIN)
   –HR 0,62

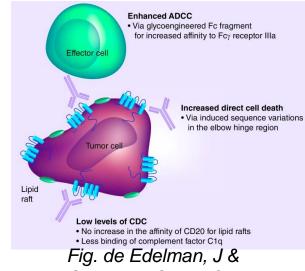


Fig. de Edelman, J & Gribben, JG. Fut Onc 2016 Aug;12(15):1769-81

### **ESTUDO GALLIUM**

#### ORIGINAL ARTICLE

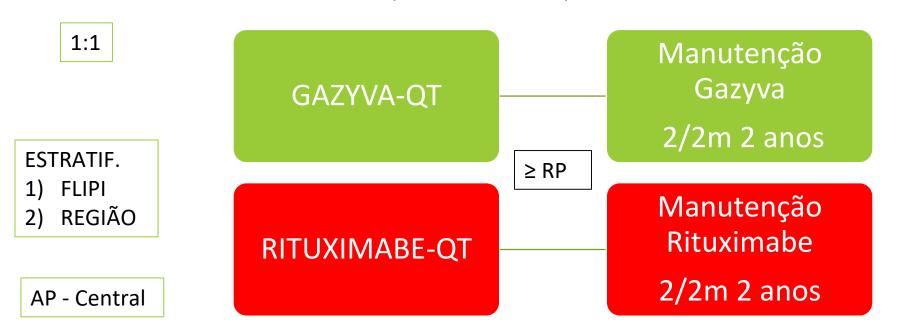
### Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma

R. Marcus, A. Davies, K. Ando, W. Klapper, S. Opat, C. Owen, E. Phillips, R. Sangha, R. Schlag, J.F. Seymour, W. Townsend, M. Trněný, M. Wenger, G. Fingerle-Rowson, K. Rufibach, T. Moore, M. Herold, and W. Hiddemann

- FASE III aberto, multicêntrico, randomizado
- N= 1202
- LF 1ª linha: Estadio clínico IIx, III e IV; histologia 1/2 e 3a
- Endpoint 1º.: SLP
- Endpoint 2º.: Tx resp. global (fim indução), SLE, SLD, Dur. Resposta, SG, TTNT, Segurança

Marcus et al. Blood. 2016;128(22):6

#### ESTUDO GALLIUM (BO21223)

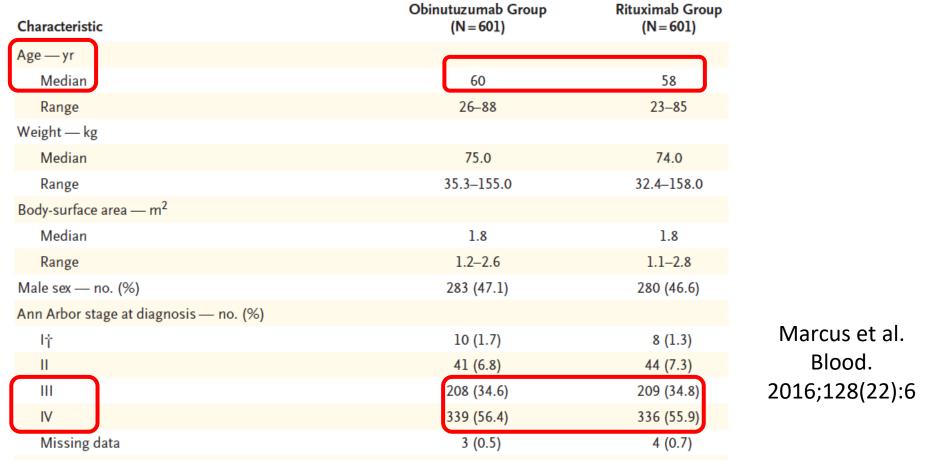


- QT: CHOP, CVP, Benda (escolha do PI)
- Sem cross-over

## ESTUDO GALLIUM: ESQUEMAS DE QT

GAZYVA		RHUXIIVIABE			OBS: LL	C – Diferente!	
1.000 mg/dose		375 MG/	/M²/dose			o: D1 <b>,D2</b> ,D8 e D15	
CICLO1: D1, D8 e D15	)	CICLOS 1 A 6 (		1 Λ		a 6: D1	
CICLOS 2 A 6 OU CICLOS 2 A 8: D1			D1	IA	1) Susp. anti-hipertensivos 2) Pré-medicação (dexa+.		
			NO. CICLOS	FR	EQUÊNCIA	DOSE	
	BEI	NDAMUSTINA	6		28 DIAS	90 mg/m2/dia D1 e D2 de cada ciclo	
Marcus et al. Blood.		СНОР	6		21 DIAS	PADRÃO	
2016;128(22):6		CVP	8		21 DIAS	PADRÃO	

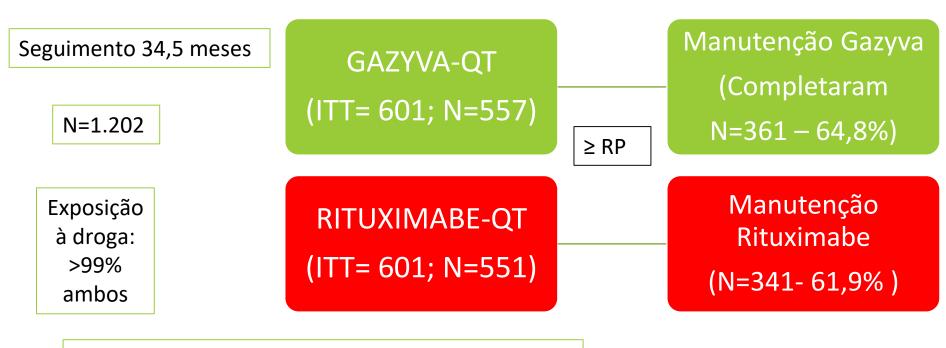
## ESTUDO GALLIUM – POPULAÇÃO DO ESTUDO



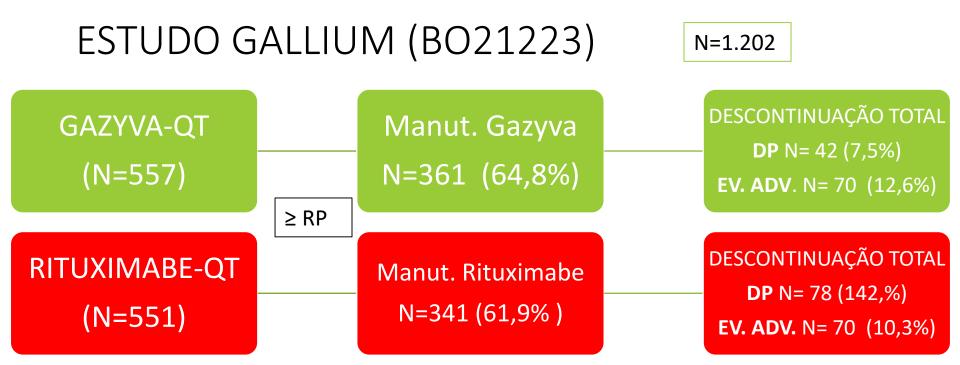
# ESTUDO GALLIUM – POPULAÇÃO DO ESTUDO

Characteristic	Obinutuzumab Group (N = 601)	Rituximab Group (N=601)
FLIPI risk status — no. (%);		
Low risk	128 (21.3)	125 (20.8)
Intermediate risk	224 (37.3)	223 (37.1)
High risk	249 (41.4)	253 (42.1)
B symptoms — no./total no. (%)∫	201/601 (33.4)	206/600 (34.3)
Bone marrow involvement — no./total no. (%)	318/592 (53.7)	295/598 (49.3)
Extranodal involvement — no. (%)¶	392 (65.2)	396 (65.9)
Bulk disease — no./total no. (%)	255/600 (42.5)	271/600 (45.2)

## ESTUDO GALLIUM (BO21223)



• QT: CHOP, CVP, Benda (escolha do PI)



#### ESTUDO GALLIUM – QT ESCOLHIDA

N=1.202

**GAZYVA-QT** 

RITUXIMABE-QT

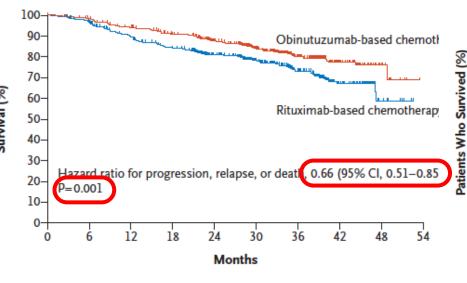
ITT	GAZYVA	RITUXIMABE			
BENDAMUSTINA	57,4%	56,7%			
СНОР	32,4%	33,8%			
CVP	10,1%	9,5%			

Seguimento 34,5 meses (0 - 54,5 meses)

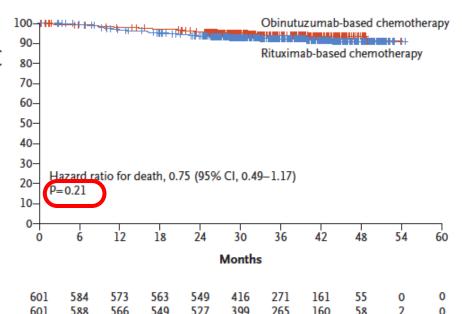
505

Marcus et al. Blood. 2016;128(22):6





#### SOBREVIDA GLOBAL



Seguimento 34,5 meses	G-QT	R-QT		
SLP 3 anos	73%	80%	0,66 F (0,51-0,85) 0,0	D= 001

- GAZYVA EM 1<sup>a</sup> LINHA LINFOMA FOLICULAR + QT
- Reduz em 34% o risco de progressão ou óbito
- \* Aumenta SLP em 2.5 a 3 anos > que rituximabe

* Aumenta SIP em 25 a 3 anos > rituximahe

Seguimento 34,5 meses	G-QT	R-QT		
SLP 3 anos	73%	80%	0,66	P=
SEF 5 allos	75/0	8070	(0,51-0,85)	0,001
RC PET FIM INDUÇÃO				
Dispon. 50% pcts	62,3%	56,7%		
(= braços)				

Seguimento 34,5 meses	G-QT	R-QT		
SLP 3 anos	73%	80%	0,66 (0,51-0,85)	P= 0,001
RC PET FIM INDUÇÃO *Dispon. 50% pcts (= braços)	62,3%	56,7%	~ 7% ganho de resposta	
RESP. GLOBAL (TC = *PFT-CT)	88,5%	86,9%	=	P =NS

ESTUDO	GALLIUM	- RESULIADOS

	32% meno	32% menor risco de precisar de novo tto.				
Seguimento 34,5 meses	G-QT	R-QT	1			
SLP 3 anos	73%	80%		0,66 (0,51-0,85)	P= 0,00	

Seguimento 34,5 meses	ָ ט	N-Q1		
SLP 3 anos	73%	80%	0,66 (0,51-0,85)	P= 0,00
~				

62,3%

88,5%

13,3%

Dispon. 50% pcts

(= braços)

**RESP. GLOBAL** 

(TC = \*PET-CT)

Início novo tto para LNH

,				
SLP 3 anos	73%	80%	0,66 (0,51-0,85)	P= 0,00
DC DET EIM INDLICÃO				

2 28 31111 2112 2 1,2 1112 2 2				
SLP 3 anos	73%	80%	0,66 (0,51-0,85)	P= 0,00
RC PET FIM INDUÇÃO	62.20/	F.C. 70/	′ 7% ganho	

56,7%

86,9%

18,5%

de resposta

0,68

(0,51-0,91)

P = NS

P=

0,009

56,7%

86,9%

18,5%

92,1%

P=

0,001

P = NS

P = NS

P=

0,009

P=NS

.68

(0,5,0,91)

óbito

(0,49-1,17)

	o, (==, o , )			
		SG SIMILA	AR_	
Seguimento 34,5 meses	G-QT	R-QT	1	
SLP 3 anos	73%	80%		0,66 (0,51-0,85)
RC PET FIM INDUÇÃO				

62,3%

88,5%

13,3%

94%

Dispon. 50% pcts

(= braços)

**RESP. GLOBAL** 

(TC = \*PET-CT)

Início novo tto para LNH

SOBREV. GLOBAL EM 3

**ANOS** 

#### ESTUDO GALLIUM: SEGURANÇA

Seguimento 34,5 meses

Ev. Adversos mais comuns G1-5:

- 1) Reações infusionais
- 2) Náuseas (G 46,9% x R
- 46,6%)
- 3) Neutropenia

GAZYVA: 7% mais EV ADV. GRAUS 3-4 sem > EV.ADV. FATAIS

ESTUDO	GALLIUM: SEGURANÇA
	No. of events
	Patients with ≥1 adverse event — no. (%)

Patients with ≥1 serious adverse event — no. (%)

Event leading to withdrawal of treatment

Serious adverse event leading to withdrawal of treat-

Serious adverse event leading to dose reduction —

Grade 3 to 5 event, according to chemotherapy regi-

men — no./total no. (%)

Treatment-related adverse event — no. (%)

Event leading to any dose reduction

ment — no. (%)

no. (%)

Event of grade 3 to 5

Event of grade 5 1:

Any event

Any event

10,311

Obinutuzumab

Group

(N = 595)

592 (99.5)

444 (74.6)

24 (4.0) 274 (46.1) 564 (94.8)

44 (7.4)

12 (2.0)

75 (12.6) 103 (17.3)

65 (10.9) 89 (14.9)

10 (1.7)

36 (6.0)

547 (91.6)

Marcus et al. Blood.

**2016**;128(22):6

- 20 (3.4) 238 (39.9)
- 587 (98.3) 405 (67.8)

Rituximab

Group

(N - 597)

9343

#### GALLIUM – SEGURANÇA

Seguimento 34,5	meses		Maintenance and Phas		Follow	-up
Grade 3 to 5 event, accordi men — no./tota		Rituximab Group (N = 597)	Obinutuzumab Group (N = 548)	Rituximab Group (N = 535)	Obinutuzumab Group (N = 427)	Rituximab Group (N = 428)
Bendamustine	73/338 (21.6)	87/338 (25.7)	49/312 (15.7)	29/305 (9.5)	6/270 (2.2)	1/263 (0.4)
CHOP	124/193 (64.2)	103/203 (50.7)	36/179 (20.1)	26/187 (13.9)	2/128 (1.6)	0
CVP	24/61 (39.3)	13/56 (23.2)	5/57 (8.8)	2/43 (4.7)	0	0

## GALLIUM – SEGURANÇA

Seguimento 34,5 meses	Induction	Phase	Maintenance an Phas		Follow	-up
Grade 3 to 5 event, according to che men — no./total no. (%)	Group	Group	Obinutuzumab Group	Rituximab Group	Obinutuzumab Group	Rituximab Group
Neutropenia	(N – 595)	(N <b>–</b> 597)	(N – 548)	(N-535)	(N-427)	(N – 428)
Bendamustine	73/338 (21.6)	87/338 (25.7)	49/312 (15.7)	29/305 (9.5)	6/270 (2.2)	1/263 (0.4)
CHOP	124/193 (64.2)	103/203 (50.7)	36/179 (20.1)	26/187 (13.9)	2/128 (1.6)	0
CVP	24/61 (39.3)	13/56 (23.2)	5/57 (8.8)	2/43 (4.7)	0	0
Infection¶		<b>†</b>				
<u>Bendamustine</u>	27/338 (8.0)	26/338 (7.7)	52/312 (16.7)	39/305 (12.8)	25/270 (9.3)	6/263 (2.3)
СНОР	14/193 (7.3)	13/203 (6.4)	7/179 (3.9)	11/187 (5.9)	2/128 (1.6)	2/143 (1.4)
CVP	3/61 (4.9)	4/56 (7.1)	5/57 (8.8)	1/43 (2.3)	1/44 (2.3)	2/45 (4.4)

#### GALLIUM – SEGURANÇA

Marcus et al. Blood. 2016;128(22):6

Seguimento 34,5 mese	S Induction	Induction Phase		nd Observation ses	Follow-up	
Second neoplasm	Obinutuzumab Group	Rituximab Group (N = 597)	Obinutuzumab Group (N = 548)	Rituximab Group (N=535)	Obinutuzumab Group (N=427)	Rituximab Group (N – 428)
Bendamustine	0	0	21/312 (6.7)	18/305 (5.9)	14/270 (5.2)	2/263 (0.8)
СНОР	0	0	8/179 (4.5)	8/187 (4.3)	1/128 (0.8)	1/143 (0.7)
CVP	0	0	0	1/43 (2.3)	0	0

NÃO HÁ DISCUSSÃO NO CLL11!

#### GALLIUM: EV. ADVERSOS DE INTERESSE ESPECIAL

Category	All Adverse Events		Adverse Events	of Grade 3 to 5	Serious Adverse Events		
	Obinutuzumab Group (N=595)	Rituximab Group (N=597)	Obinutuzumab Group (N = 595)	Rituximab Group (N = 597)	Obinutuzumab Group (N=595)	Rituximab Gro (N=597)	
			number of t	patients (percent)			
Infection*	460 (77.3)	418 (70.0)	119 (20.0)	93 (15.6)	108 (18.2)	86 (14.4)	
Neutropenia	301 (50.6)	269 (45.1)	273 (45.9)	236 (39.5)	50 (8.4)	44 (7.4)	
Infusion-related event							
Any event	406 (68.2)	349 (58.5)	74 (12.4)	40 (6.7)	33 (5.5)	14 (2.3)	
Antibody-related event	353 (59.3)	292 (48.9)	63 (10.6)	30 (5.0)	28 (4.7)	12 (2.0)	

OBS: SIMILAR REDUÇÃO DAS IGS

GALLIUM: EV. ADVERSOS DE INTERESSE ESPECIAL							
Category	All Adverse	Events	Events Adverse Events of Grade		rade 3 to 5 Serious Adver		
	Obinutuzumab Group (N=595)	Rituximab Group (N=597)	Obinutuzumab Group (N = 595)	Rituximab Group (N = 597)	Obinutuzumab Group (N=595)	Rituximab Group (N=597)	
			number of p	oatients (percent)			
Infection*	460 (77.3)	418 (70.0)	119 (20.0)	93 (15.6)	108 (18.2)	86 (14.4)	
Neutropenia	301 (50.6)	269 (45.1)	273 (45.9)	236 (39.5)	50 (8.4)	44 (7.4)	
Infusion-related event†							
Any event	406 (68.2)	349 (58.5)	74 (12.4)	40 (6.7)	33 (5.5)	14 (2.3)	
Antibody-related event	353 (59.3)	292 (48.9)	63 (10.6)	30 (5.0)	28 (4.7)	12 (2.0)	
		RITUXIMABI					
	G1-2	0=0/					

2014; 55(10):

2335-2340)

			number of po	atients (percent)	
Infection*	460 (77.3)	418 (70.0)	119 (20.0)	93 (15.6)	108 (18.2)
Neutropenia	301 (50.6)	269 (45.1)	273 (45.9)	236 (39.5)	50 (8.4)
Infusion-related event†					
Any event	406 (68.2)	349 (58.5)	74 (12.4)	40 (6.7)	33 (5.5)
Antibody-related event	353 (59.3)	292 (48.9)	63 (10.6)	30 (5.0)	28 (4.7)
		RITUXIMABE			
		MITOMINIADE			
LF e LDGCB 1ª	G1-2 (CICLO 1)	37%			

0,2%

39,6%

Infusão 90 min

≥ ciclo 2

(N=425)

Ev. Adv. Sérios

(CICLO 1)

**TODOS** 

#### GALLIUM: EV. ADVERSOS DE INTERESSE ESPECIAL

Category		All Adverse Events			Adverse Events	of Grade 3 to 5	Serious Adv	Serious Adverse Events	
		Obinutuzumab Group R (N=595)	Rituximab Group (N=597)		tuzumab Group (N=595)	Rituximab Group (N = 597)	Obinutuzumab Group (N = 595)	Rituximab Gro (N=597)	
					number of	f patients (percent)			
Infection <sup>1</sup>	*	460 (77.3)	418 (70.0)	1	119 (20.0)	93 (15.6)	108 (18.2)	86 (14.4)	
Neutrope	enia	301 (50.6)	269 (45.1)	7	273 (45.9)	236 (39.5)	50 (8.4)	44 (7.4)	
Infusion-	related event†								
Any e	vent	406 (68.2)	349 (58.5)		74 (12.4)	40 (6.7)	33 (5.5)	14 (2.3)	
Antib	ody-related event	353 (59.3)	292 (48.9)		63 (10.6)	30 (5.0)	28 (4.7)	12 (2.0)	
			GAZYVA	R	RITUXIMABE				
	LLC : CLL11 G/CL x CL N=781	1 G3-4 (Todos ciclos)	21%		4%	Goede et al.N Er J Med 2014; 370:1101-1110)			
	LF R/R GADOLIN N=396 G/Benda x	G3-4 (Todos ciclos)	11%		6%	Sehn et al. Lanc Oncol. 2016; 17(8):1081–109			

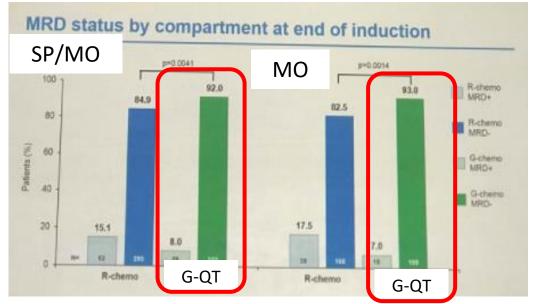
#### GALLIUM: EV. ADVERSOS DE INTERESSE ESPECIAL

ODITOC NÃO	SIMILARES				
OBITOS NÃO RELACIONADOS A RECAÍDA	GAZYVA	RITUXIMABE			
BENDAMUSTINA	5,6%*	4,4%			
СНОР	1,6%	2,0%			
CVP	1,6%	1,8%			
TOTAL -ITT	(N=35) 5,8%	(N=46) 7,7%			
SOBREV. GLOBAL EM 3 ANOS (p NS)	94%	92,1%			

<sup>\*</sup>todas as fases do estudo

#### DRM no GALLIUM

- DRM Neg > com G-QT que com R-QT.
- Pacientes mais frágeis considerar QT menos intensiva + Gazyva



Pott et al. Blood 2016; 128: Suppl: 613. ASH 2016 # 613

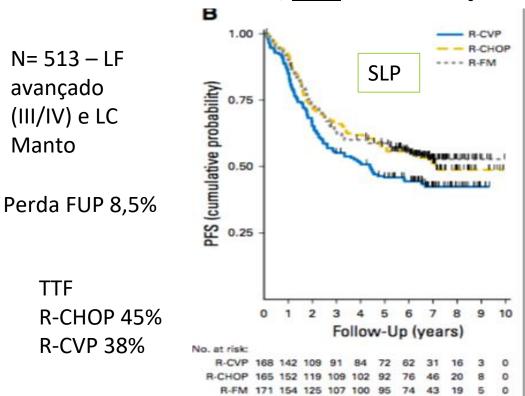
# TRATAMENTO DO LF 1º LINHA 2) ESCOLHA DA QUIMIOTERAPIA

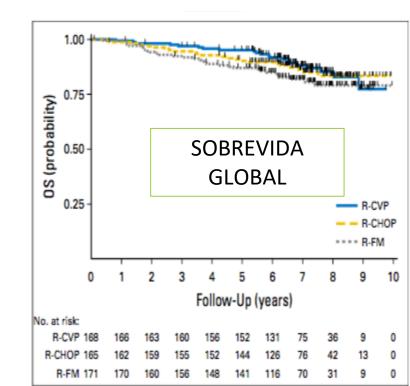
- QT: BENDAMUSTINA, CHOP OU CVP
- FLUDARABINA, BLEOMICINA OU MITOXANTRONE MUITO TÓXICOS

#### FOLLO5 – ATUALIZAÇÃO DE 8 ANOS

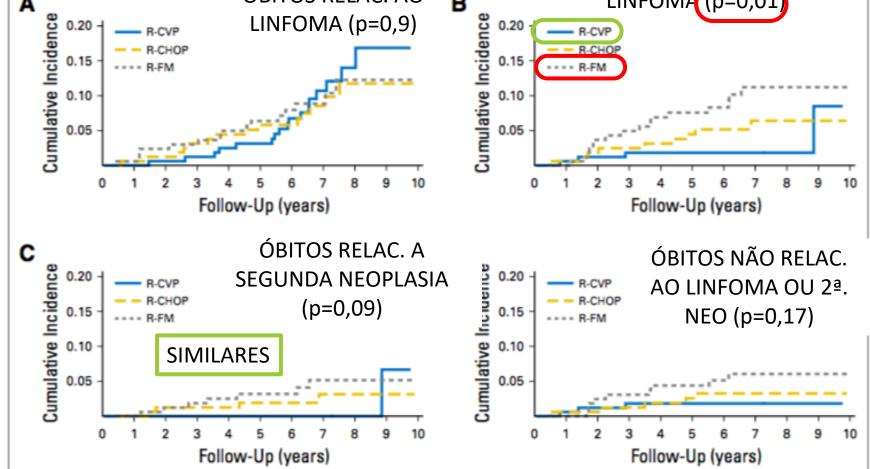
Luminari et al J Clin Oncol 2018, 37(7):689

. R-CVP x R-CHOP x R-FM; **SEM** MANUTENÇÃO





Luminari et al J Clin Oncol 2018, 37(7):689 ÓBITOS NÃO RELAC. AO ÓBITOS RELAC. AO LINFOMA (p=0,01)В Α LINFOMA (p=0,9) Cumulative Incidence Cumulative Incidence 0.20 0.20 R-CVP R-CHOF 0.15 0.15 - - R-FM 0.10 0.10 0.05 0.05 Follow-Up (years) Follow-Up (years) ÓBITOS RELAC. A ÓBITOS NÃO RELAC. 0.20 SEGUNDA NEOPLASIA 0.20 AO LINFOMA OU 2º.



SG 84%. SLP 48%

**SLP** 

HR PARA DÇ PROG

(AJUST. FLIPI-2)

**NECES. 2º. TRATAM.** 

2ª NEOPL EM 33 MESES

TRANSF. HISTOLÓG.

18, 37(7):689

**R-CVP** 

55% (43% maior)

6%

3%

R-FMC HR 0,67 MAS NÃO SIGN

**R-FCM** 

9,6%

1,7%

P=0,03

P = 0.09

NS

p<0,001

P=0,03

NS

FOLLOS — ATUALIZA	CAO DE 8 ANOS
	Luminari et al J Clin Oncol 202

R-CHOP HR = 0.73

27% MENOR RISCO DE PROGRESSÃO

**QUE R-CVP** 

**R-CHOP** 

38%

12%

(HR 2,59(

2,4%

#### BR - RITUXIMABE + BENDAMUSTINA

- Estudos randomizados, fase 3,1º linha: LF avançado (III/IV) e LC Manto
- StiL: N= 513 (BR x R-CHOP); BRIGHT: N=447 (BR, R-CHOP/CVP)

		BR	R-CHOP	Р
	STil Study	93%	91% R-CHOP	=
ORR	BRIGHT Study	97%	91% R-CHOP /CVP	P=0,01 Não inferior
RC	STil Study	40%	30%	0,02
	BRIGHT Study	31%	25%	0,02
med. SLP	STil Study- 45 meses	Não alcançada	40,9 meses	p=0,007
	BRIGHT Study- 60 meses	70,3	62%	HR=0,7, p=0,05

(STIL) Rummel et al. Lancet 2013;381(9873):1203e10; (BRIGHT) Flinn et al. Blood 2014 May 8;123(19):2944e52.

Umakanthan et al. Best Pract Res Clin Haem 31 (2018) 23e30

**Table 2**Comparison of hematological toxicity between R-CHOP & BR between BRIGTH and STiL studies.

Hematological Toxicity	STiL		BRIGHT	
	R-CHOP	BR	R-CHOP	BR
Leucocytopenia	181 (72%)	98 (37%)	71 (72%)	33 (32%)
Neutropenia	173 (69%)	77 (29%)	85 (87%)	40 (39%)
Lymphocytopenia	106 (43%)	196 (74%)	32 (33%)	63 (61%)
Anaemia	12 (5%)	8 (3%)	3 (3%)	0
Thrombocytopenia	16 (6%)	13 (5%)	12 (12%)	10 (10%)

R-CHOP=CHOP plus rituximab; BR = bendamustine plus rituximab.

Table 3
Most common non-hematological toxicity (Grade: 3/4) between BR & R-CHOP in BRIGHT study.

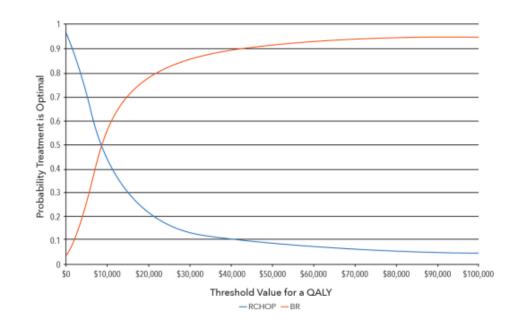
most common non-nematorogical toxicity (Grade: 5/1) between by the R error	in bladin stady.	
Non-hematologic AE (grade $\geq$ 3) occurring in $\geq$ 3% of patients	R-CHOP (n = 98), n (%)	BR (n = 103), n (%)
Infection	5 (5)	12 (12)
Nausea/Vomiting	0	8 (8)
Infusion-related reaction	4 (4)	6 (6)
Fatigue	2 (2)	4 (4)
Drug hypersensitivity	0	3 (3)

(STiL) Rummel et al. Lancet 2013;381(9873):1203e10 (BRIGHT) Flinn et al. Blood 2014 May 8;123(19):2944e52. Umakanthan et al. Best Pract Res Clin Haem 31 (2018) 23e30

#### BR - RITUXIMABE + BENDAMUSTINA

Life expectancy and quality-adjusted lifeyears (QALYs) - Canadá

R-BENDA SUPERIOR AO
 R-CHOP



Aw et at. Blood 2016 128:1186;

#### ANTI-CD20 + BENDAMUSTINA

PRÓS	NEUTRO	CONTRAS
RG > ELEVADA	SG SIMILAR A CHOP E CVP	>% NEO SECUNDÁRIAS (CA pele não melanoma)* (Não no Estudo STIL)
SLP > ELEVADA	D1 E D2, MAS 4/4 SEMANAS	MAIS INFECÇÕES
MAIOR TTP	NÃO EVITA TRANSFORMAÇÃO PARA ALTO GRAU	
MENOS NEUTROPENIA		
SEM ALOPÉCIA		
QUALY + X R-CHOP	(STiL) Rummel et al. Lancet 2013;381(9873):12 *(BRIGHT) Flinn et al. Blood 2014 May 8;123(19):294	

\*(BRIGHT) Flinn et al. Blood 2014 May 8;123(19):2944e52.

\*(GALLIUM) Marcus et al. Blood. 2016;128(22):6

Umakanthan et al. Best Pract Res Clin Haem 31 (2018) 23e30

#### ANTI-CD20 + CHOP

PRÓS	NEUTRO	CONTRAS	
< % NEO SECUNDÁRIAS (CA pele não melanoma)	SG SIMILAR A BENDA E CVP	DOSE MÁX ALCANÇADA EM 1 LINHA P/ DÇ <b>INCURÁVEL</b>	
MENOS INFECÇÕES QUE BENDA	D1, MAS 3/3 SEM.	TTP < BENDA SLP < BENDA RG < BENDA	
SLP > QUE CVP (27% MENOR RISCO PROGRESSÃO) (mas < BENDA)	NÃO EVITA TRANSFORMAÇÃO PARA ALTO GRAU	> TX ÓBITOS NÃO RELACIONADOS AO LINFOMA QUE CVP	
43% < NECESSIDADE DE 2º. TTO QUE CVP EM 8 ANOS		QUALY < R-BENDA	
(STiL) Rummel et al. Lancet 2013;381(9873):1203e10 (BRIGHT) Flinn et al. Blood 2014 May 8;123(19):2944e52.  (FOLL05) Federico et al J Clin Oncol 2018, 37(7):689			

(GALLIUM) Marcus et al. Blood. 2016;128(22):6

Umakanthan et al. Best Pr Res Clin Haem 31 (2018) 23e30

#### ANTI-CD20 + CVP

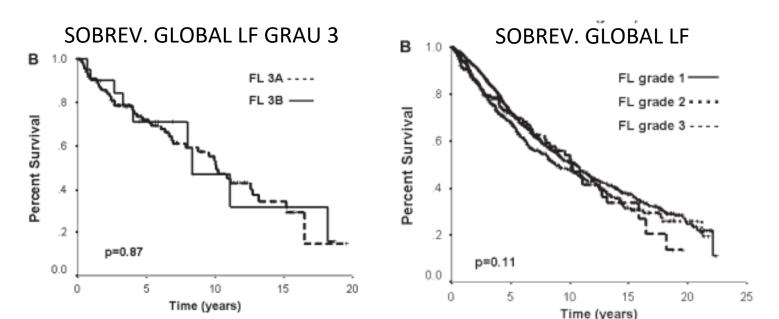
PRÓS	NEUTRO	CONTRAS	
< % NEO SECUND.	SG SIMILAR A	SLP < CHOP e BENDA	
(BENDA E CHOP (CA pele)	BENDA E CVP	321 (31131 6 321137)	
MENOS INFECÇÕES QUE	D1, MAS 3/3 SEM.		
BENDA E CHOP	DI, IVIAS S/S SEIVI.	RG < BENDA	
SLP > QUE CVP	NÃO EVITA TRANSFORMAÇÃO	TTP < BENDA	
mas < BENDA	PARA ALTO GRAU		
MENOS NEUTROPENIA		43% > NECESSIDADE DE 2º.	
		TTO QUE CHOP EM 8 ANOS	
SEM TOXICIDADE CARDÍACA			
PASSÍVEL DE			
SEM ALOPÉCIA	(STiL) Rummel et al. Lancet 2013;381(9873):1203e10 (BRIGHT) Flinn et al. Blood 2014 May 8;123(19):2944e52. (FOLL05) Federico et al J Clin Oncol 2018, 37(7):689 (GALLIUM) Marcus et al. Blood. 2016;128(22):6		
< TX ÓBITOS			
NÃO RELACIONADOS AO			

LINFOMA QUE CHOP

Umakanthan et al. Best Pr Res Clin Haem 31 (2018) 23e30

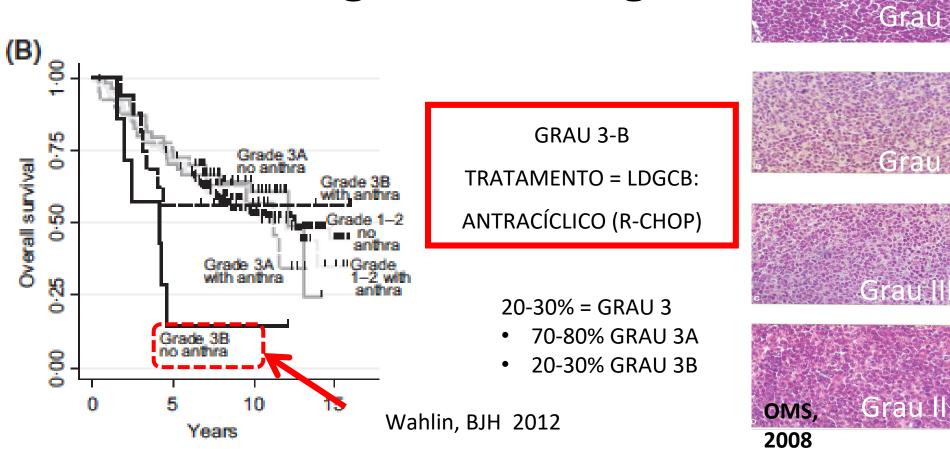
#### DIFERENÇAS LF 3A E 3B

- Recaída 3A 40% e 3B 80% SEM influência de antracíclicos
- Incurabilidade do Grau 3B
- Curvas SIMILARES SG
- Estudo sem poder estatístico p/ antracíclicos em 3B (22/161 PCT)



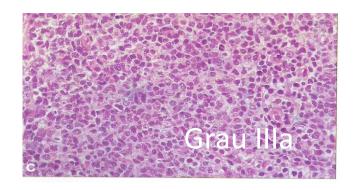
Shustik et al.
Annals of Oncology
22: 1164–1169,
2011 (Canadá,
equipe Connors)

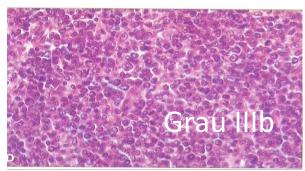
# L. Folicular: grau histológico



#### TEM CERTEZA QUE É 3A? OU 3B??

- 30% DISCREPÂNCIA ENTRE HEMATOPATOLOGISTAS SOBRE 3A e 3B!!
- Umakanthan et al. Best Pr Res Clin Haem 31 (2018) 23e30





OMS, 2008

The Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. Blood 1997; 89:3909–3918.

Metter et al. J Clin Oncol 1985; 3: 25–38

Shustik et al. Annals of Oncology 22: 1164–1169, 2011





#### Best Practice & Research Clinical Haematology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/beha

## Management of untreated advanced stage follicular lymphoma: Role of patient discernment

Jayadev Manikkam Umakanthan, Mathew A. Lunning\*

Division of Hematology & Oncology, Fred & Pamela Buffett Cancer Center, University of Nebraska Medical Center, 986840, Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-7680, United States

"(...) Paradigma de tratamento de LF Grau 3 (A ou B) deve incluir antracíclicos."

# TRATAMENTO DO LF 1ª LINHA 3) DEFINIÇÃO DA MANUTENÇÃO

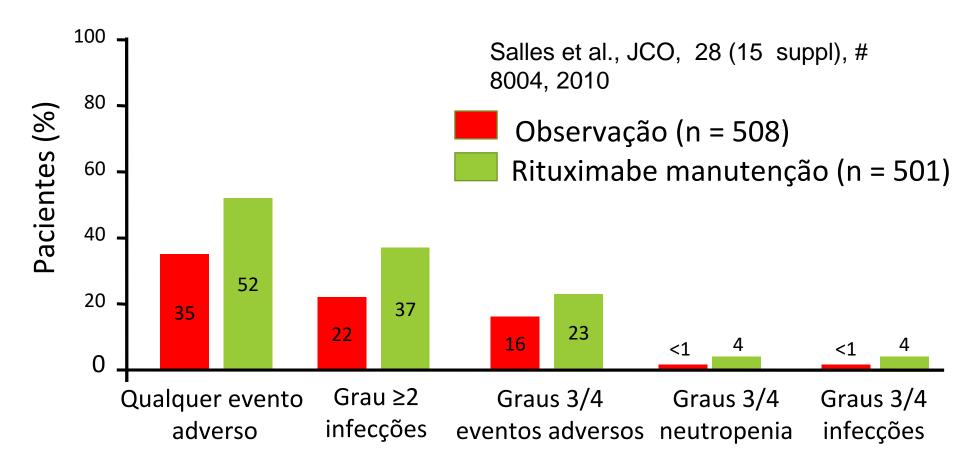
## L. Folicular - Manutenção

#### Rituximab – ESTUDO PRIMA

- Salles G et al. (PRIMA fase 3) Lancet, 2011;377:42-51
- Seymour et al. Blood 2013;122:509
- Salles G et al. Blood 2017 130:486;
- 1.018 pacientes;
- 1a linha ≥ RP R-QT (CVP, CHOP ou FCM)
- RITUXIMABE 2/2 meses por 2 anos OU Placebo

LF 1 linha 60-75 a FCM/Manut s/ benefício. Vitolo et al. J Clin Oncol. 2013;31:3351–3359.

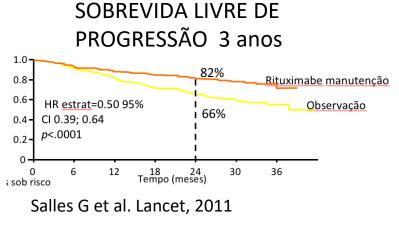
#### SEGURANÇA - MANUTENÇÃO COM RITUXIMABE

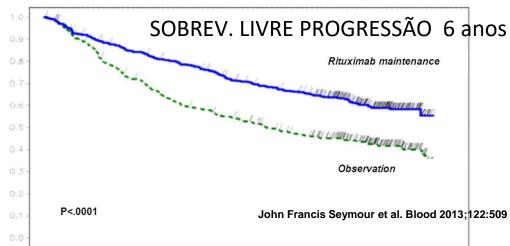


#### Atualização 10 anos - PRIMA

Salles G et al. Blood 2017 130:486;

- SIMILARES:
  - SG em 10 anos 80%
  - Transformação histológica
  - Resposta a segunda terapia similar (79% obs x 76%)
- Óbitos: 2ª. Neopl na OBSERV. 4,7% e MANUT 1,2% → artigo não discute!



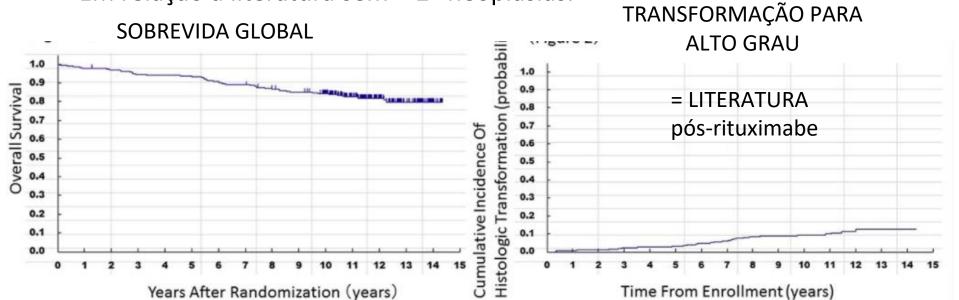


#### L. Folicular - ESTUDO PRIMA Manutenção

	COM MANUT.	SEM MANUT.	
Mediana SLP	10,5 anos	4,1 anos	p<0,0001
SLP 3 a	75%	58%	p*
SLP 10 a	51%	35%	P*
RC 24 m	72%	52%	p<0,0001
Tempo p/ novo ttt	Não alcanç.	6,1 anos	p<0,0001
% s/ novo ttt	53%	41%	P<0,001

#### JCOG0203 Trial 10 ANOS DE R-CHOP 1º LINHA

- Japão. **Sem manut**. com rituximabe. N=300 (2002 2007)
- R-CHOP 14 = 21 p/ SG e SLP SG =, mas SLP inferior ao PRIMA em 10 anos.
- Em relação a literatura sem > 2ª neoplasias.



#### E MANUTENÇÃO COM RITUXIMABE PÓS RB?

- Rummel et al. ASH 2017 #483 MAINTAIN Trial
  - 6 RB + 2 R → ≥ RP: OBS X Manut. c/ Rituximabe por 2 x 4 anos
     BENEFÍCIO DA MANUTENÇÃO:
  - SLP 4 anos > 2 anos > observação (histórico)
  - Manutenção 4 x 2 anos: HR 0,63 (37% menor chance DP)
  - Manut x obs: HR 0,78 (22% menor chance DP)

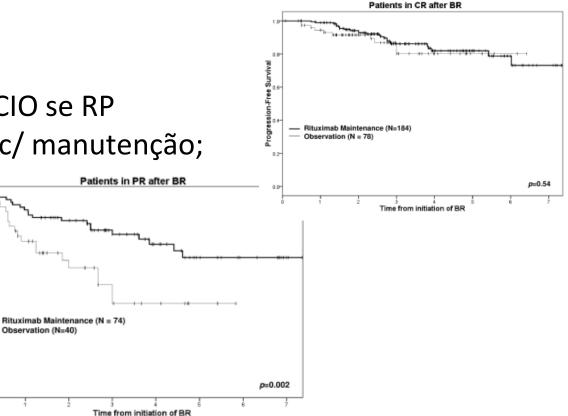
## MANUT. RITUX PÓS R-BENDA

Hill et al., # 2779 - ASH 2017 **VIDA REAL** 

- → BENEFÍCIO se RP
- → SLP >> c/ manutenção;

Observation (N=40)

- SG c/ manut similar (= PRIMA)
- Segur e ev. Adv
- = GALLIUM



**SEGUIMENTO 36 meses** 

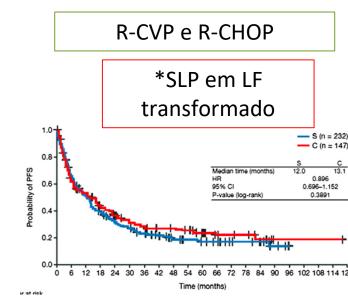
#### O GRANDE BENEFÍCIO DA MANUTENÇÃO É:

#### REDUÇÃO DO RISCO DE TRANSFORMAÇÃO EM LNH DE ALTO GRAU (HR 0,65)

(\*Wagner-Johnston et al,Lymphocare, Blood 2015)

- Taxa de transformação: 2-3% ao ano (Link, JCO 2013)
- 20 a 30% ao longo da vida (até 45% Kahl 2016)
- SG (2015) pós-transformação 5 anos
  - Dados históricos SG 1-2 anos

N= 2.652 pacientes Manutenção x Observação: HR, 0.67; 95% CI, 0.46-0.97



₩agner-Johnston et al,Lymphocare, Blood 201513;126(7):851-7.

## ÚLTIMO UPDATE....

## IMPORTÂNCIA DO PET-CT AO FIM DA INDUÇÃO

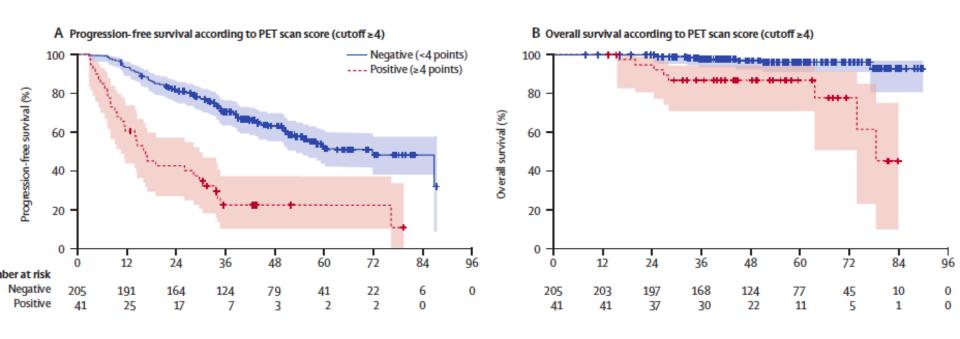
- ANÁLISE AGRUPADA –Rituximabe/QT para LF 1ª linha:
- (PRIMA, FOLLO5 e PET-Folliculaire)
- PET-CT feitos entre 62-79 dias (med. 69d) após última dose de QT

	PET NEG (DEAUVILLE 1-3)	PET + (DEAUVILLE 4-5)	
APÓS INDUÇÃO	83%	17%	
PFS 4 anos	63%	23%. (mPFS 17 meses)	
SG 4 anos	97%	87%	

(HR 6,7 - P<0,0001)

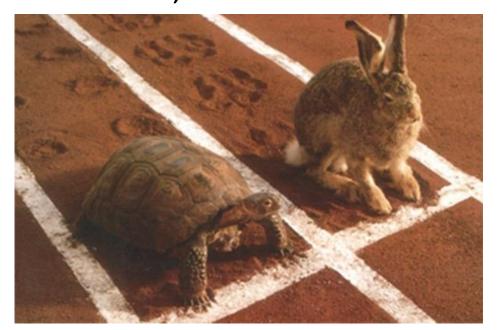
Trotman et al. Lancet Haem. 2014 Oct;1(1):e17-27

### IMPORTÂNCIA DO PET-CT AO FIM DA INDUÇÃO



Trotman et al. Lancet Haem. 2014 Oct;1(1):e17-27

#### PARA FINALIZAR..... LEMBRAR-SE SEMPRE: O TRATAMENTO DO LINFOMA FOLICULAR É UMA MARATONA, NÃO UMA CORRIDA DE 100 METROS!!



Obrigada!

danileao10@gmail.com

- Freedman, Am J Hemat 2018
- Umakanthan et al. Best Pr Res
   Clin Haem 31 (2018) 23e30

LINFOMA FOLICULAR 1a. LINHA

