



Especial
American Society of Hematology - ASH

**MOSUNETUZUMABE INDUZ
REMISSÃO COMPLETA EM
PACIENTES PORTADORES
DE LINFOMA NÃO HODGKIN
COM MAU PROGNÓSTICO**

COMISSÃO CIENTÍFICA



Carla Boquimpani
Hematologista
Centro de Excelência Oncológica - RJ



Evandro Fagundes
Hematologista
Hematológica e Oncobio - MG



Jacques Tabacof
Hematologista
Centro Paulista de Oncologia - SP



Rosa Arcuri Vasconcelos
Hematologista
Multihemo Oncologia e Hematologia - PE

COLABORARAM NESTA EDIÇÃO



Alexandre Barbosa Sotero Caio
Hematologista
Instituto OncoVida - DF



Rosa Arcuri Vasconcelos
Hematologista
Multihemo Oncologia e Hematologia - PE

MOSUNETUZUMABE INDUZ REMISSÃO COMPLETA EM PACIENTES PORTADORES DE LINFOMA NÃO HODGKIN COM MAU PROGNÓSTICO

Mesmo aqueles que se mostraram resistentes ou recidivantes após tratamento com as CAR-T cells foram beneficiados com essa nova abordagem. Os dados do estudo que comprovam esse efeito foram apresentados durante o congresso da ASH no fim de 2019.

Os pacientes com linfomas não Hodgkin de mau prognóstico são tratados habitualmente, em primeira linha, com protocolos de poliquimioterapia (CHOP, R-CHOP, DA-EPOCH, R-DAEPOCH etc.). Contudo, conforme explica Alexandre Barbosa Sotero Caio, hematologista da Oncovida, Grupo Oncoclínicas no Distrito Federal, “lamentavelmente nesses casos a resposta ao tratamento é desalentadora”.

O tratamento de pacientes refratários e que apresentam recidivas também é feito com poliquimioterapia de segunda linha (ICE, DHAP, ESHAP, GDP, entre outras) seguida de quimioterapia de altas doses e transplante autólogo de medula, em caso de boa resposta. “Mas, ainda assim, somente metade desses pacientes obtém respostas de longa duração e eventualmente cura”, ressalta.

Nesse contexto, os pacientes refratários ao salvamento de segunda linha têm poucas oportunidades de cura, já que uma terceira linha de tratamento costuma ter uma resposta ainda mais desalentadora. Caio lembra que esse foi o destino de Andie Whitfield, ator da série *Spartacus* que faleceu em decorrência de um linfoma não Hodgkin refratário.

Nos últimos anos o tratamento dos linfomas ganhou uma nova aliada, as CAR-T cells, que trouxeram fôlego e renovaram a esperança dos pacientes. No entanto, nem todos são candidatos a essa abordagem, que deve ser “fabricada” individualmente para cada pessoa, já que a manipulação genética das células não está prontamente disponível. É preciso levar em conta também o alto custo desse tratamento, o que restringe o acesso dos pacientes.



Caio argumenta que a incorporação de novas drogas com mecanismo de ação diferente da quimioterapia convencional oferece uma oportunidade de resgate de resposta através de um caminho inovador. “Em 8 de dezembro de 2019, na sessão plenária científica do ASH, foi apresentado o estudo de fase I/II em que pacientes refratários e recidivados foram submetidos ao tratamento inovador com mosunetuzumabe em diversas doses”, conta.

Rosa Arcuri Vasconcelos, hematologista da Multihemo, Grupo Oncoclínicas em Recife, comenta que o estudo com mosunetuzumabe foi capaz de demonstrar que essa droga é extremamente ativa como agente único: “Trata-se de um anticorpo IgG biespecífico tanto para o antígeno CD3 como para o CD20, apresentando resultados bastante animadores,

induzindo remissões em pacientes com linfoma não Hodgkin com mau prognóstico, linfomas de alto grau, linfomas células B recidivados extremamente refratários, incluindo os pacientes que são resistentes ou que recidivaram após terapia com CAR-T cell”. Caio lembra que esse medicamento é capaz de ativar as células T direcionando-as para destruir as células tumorais.

O estudo envolveu 72 pacientes portadores de linfoma folicular, difuso de grandes células e linfoma folicular transformado. Sobre a eficácia no linfoma indolente, foram obtidas taxas de resposta de 62,7% e remissão completa de 43,3%, enquanto para o perfil agressivo as taxas foram 37,1% e 19,4%, respectivamente. A duração mediana da remissão completa foi de 5,8 meses, atingindo 28,9 meses. O medicamento foi bem

tolerado, sendo raros os eventos relacionados a toxicidade neurológica e síndrome de lise tumoral. Rosa comenta que a síndrome de liberação de citocinas ocorreu em 28,4% dos pacientes, sendo a maioria grau 1 (21,1% ou grau 2; 6,0%). Os eventos neurológicos ocorreram em 44,7% dos indivíduos, manifestados principalmente como cefaleia (14,7%), insônia (10,1%) e tonturas (9,2%).

Caio concorda com a opinião dos autores de que os dados preliminares sustentam a possibilidade de retratamento com o mosunetuzumabe e que ele possui um bom perfil de tolerabilidade. “Esse medicamento certamente será estudado em associação com outras drogas, em outras linhas de tratamento. Possivelmente quando a resposta imunológica das células T, CD3 positivas estiver mais preservada talvez tenha uma eficácia maior que no salvamento”, diz. “Contudo, a resposta mediana de 5,8 meses de duração nos indica que esse tratamento oferece uma oportunidade de ser uma ponte para o transplante de medula óssea, com baixa toxicidade”, acrescenta.

Outros medicamentos com mecanismos diversos, como o polatuzumabe (anticorpo monoclonal anti-CD79b conjugado com quimioterápico vedotin), poderiam ser associados ao medicamento de forma sequencial e/ou simultânea. “Essas diversas

combinações oferecem oportunidades para estudo e tratamento de pacientes que seriam considerados para cuidado paliativo exclusivo”, explica Caio.

Rosa destaca que a molécula é muito promissora como agente único, principalmente para os linfomas não Hodgkin agressivos e pré-tratados. “A expectativa em relação ao mosunetuzumabe está muito alta e gerou um grande impacto nos ouvintes que assistiram à plenária no ASH 2019. É um medicamento bem tolerado e com menor manejo das toxicidades. Precisamos aguardar os resultados dos novos estudos e sua aprovação no Brasil”, continua. Entretanto, ela lembra que em nosso país a aprovação de terapias inovadoras acessíveis é muito demorada, o que ainda levará a muitas demandas judicializadas.

REFERÊNCIA DESTA EDIÇÃO

VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Mosunetuzumab Induces Complete Remissions in Poor Prognosis Non-Hodgkin Lymphoma Patients, Including Those Who Are Resistant to or Relapsing After Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapies, and Is Active in Treatment through Multiple Lines. Stephen J Schuster, MD et al. Presented at ASH 2019.

<https://doi.org/10.1182/blood-2019-123742>



EXPEDIENTE

PRODUÇÃO DE CONTEÚDO E CURADORIA:

Equipe Iaso Editora

ESTUDOS EM DESTAQUE

Estudo randomizado de fase 3 de blinatumomabe vs. quimioterapia como terapia pós-reindução em risco alto e intermediário (HR/IR). Primeira recaída da leucemia linfoblástica aguda B (B-ALL) em crianças e adolescentes/adultos jovens (AYAs) demonstra eficácia e tolerabilidade superiores do blinatumomabe: relatório de Estudo do Grupo de Oncologia Infantil AALL131.

A primeira recidiva de leucemia linfoblástica aguda B (B-ALL) em crianças e jovens adultos (AYAs) é um problema de saúde pública que preocupa, pois apresenta altas taxas de mortalidade. O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é considerado o tratamento de escolha para essa população, mas muitos pacientes recidivados não conseguem prosseguir com o TCTH devido a eventos adversos (EAs) da quimioterapia e/ou incapacidade de alcançar a segunda remissão negativa para DRM, conhecido por estar associado aos melhores resultados do TCTH. O blinatumomabe CD3-CD19 BIT, segundo os autores, tem eficácia de agente único em B-ALL recidivada/refratária (pediatria e adultos) e B-ALL com MRD positivo (adultos) e um perfil de toxicidade favorável. Nesse estudo clínico randomizado, que reuniu 2.018 pacientes com primeira recidiva de FC/IR de B-ALL, o blinatumomabe se mostrou superior à quimioterapia padrão como consolidação pós-reindução antes do TCTH, resultando em toxicidades cada vez menos graves, taxas mais altas de resposta à DRM, maior probabilidade de prosseguir para o TCTH e melhora da sobrevida global e livre de doença. Os pacientes permanecem em acompanhamento, e análises prospectivamente definidas de resultados a longo prazo serão realizadas.

Patrick A. Brown, Xinxin Xu, Meenakshi Devidas, Laura Hogan, Michael J. Borowitz, MD PhD, Elizabeth A. Raetz, Gerhard Zugmaier, Elad Sharon, MPH/Lia Gore, James A. Whitlock, Michael A. Pulsipher, Stephen P. Hunger, Mignon L. Loh. A Randomized Phase 3 Trial of Blinatumomab Vs. Chemotherapy As Post-Reinduction Therapy in High and Intermediate Risk (HR/IR) First Relapse of B-Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) in Children and Adolescents/Young Adults (AYAs) Demonstrates Superior Efficacy and Tolerability of Blinatumomab: A Report from Children's Oncology Group Study AALL131. Blood (2019) 134 (Supplement_2): LBA-1.

https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_2/LBA-1/428839/A-Randomized-Phase-3-Trial-of-Blinatumomab-Vs

Pacientes do Medicare que recebem terapia com células T do receptor quimérico de antígeno para linfoma não Hodgkin: um primeiro exame no mundo real das características do paciente, utilização e custos com assistência médica.

Historicamente, existem poucas opções de tratamento curativo para a maioria dos pacientes com DLBCL que apresentam recidiva ou doença refratária. Recentemente, foram aprovadas terapias autólogas de células T do receptor de antígeno quimérico anti-CD19 (CAR-T) para o tratamento de pacientes com linfoma de células B grandes recidivadas ou refratárias com \geq duas terapias sistêmicas anteriores. Com base nisso, os autores optaram por descrever as características demográficas e clínicas dos pacientes do Medicare que recebem terapia CAR-T (axicabtageno cileleucel ou tisagenlecleucel) e comparar a utilização, os custos e os resultados dos cuidados com a saúde antes e após a terapia CAR-T. Os resultados desse estudo indicam que pacientes mais velhos com múltiplas comorbidades podem ser tratados com sucesso com a terapia CAR-T e que os cuidados pós-índice foram associados a menores taxas de hospitalização, menos consultas de emergência e menores custos totais.

Iman Mohammadi, Amy Schroeder, Christie Teigland, Anna Purdum, Gunjan L. Shah. Medicare Patients Receiving Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Non-Hodgkin Lymphoma: A First Real-World Look at Patient Characteristics, Healthcare Utilization and Costs. Blood (2019) 134 (Supplement_1): 793.2019.*

https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/793/426989/Medicare-Patients-Receiving-Chimeric-Antigen?searchresult=1

Quebrando os paradigmas de idade para transplante em casos de mieloma múltiplo.

O transplante autólogo de células hematopoiéticas (AHCT) é um tratamento eficaz para alcançar remissão profunda e durável no mieloma múltiplo (MM). O trabalho compara os resultados do AHCT inicial em todas as faixas etárias para MM recém-diagnosticado na era de novas terapias. O destaque está em ser uma grande coorte – 15.999 pacientes. Foi feita análise multivariada para mortalidade sem recidiva (NRM), recaída/progressão (REL), sobrevida livre de progressão (PFS) e com idade sobrevida global (OS). Os resultados confirmam que pacientes com 70 anos ou mais podem ser submetidos a transplante com segurança e obter benefícios semelhantes aos dos pacientes de 60 a 69 anos. Os resultados também sugerem que o melfalano 200 mg/m² pode ser administrado com segurança na população \geq 70 anos. A análise confirma também que o AHCT apresenta benefícios semelhantes em termos de controle da doença (REL e PFS) em pacientes jovens e idosos com MM. Esse benefício é visto mesmo em uma era contemporânea em que inibidores de proteassoma e/ou medicamentos imunomoduladores são usados no tratamento inicial. Assim, o AHCT continua sendo uma terapia de consolidação segura para todas as faixas etárias de pacientes com MM.

Parameswaran Hari, David H. Vesole, Artur Jurczynski, Jan Zaucha, Omar Davila, Shaji K. Kumar, Nina D. Shah, Muzaffar H, Qazilbash, Anita D'Souza. Breaking the Glass Ceiling of Age in Transplant in Multiple Myeloma. Blood (2019) 134 (Supplement_1): 782.*

https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/782/427180/Breaking-the-Glass-Ceiling-of-Age-in-Transplant-in



Uma terapia celular CAR-T biospecífica direcionada a BCMA e CD38 para mieloma múltiplo recidivado ou refratário (RRMM): resultados atualizados de um estudo de fase 1 de escalada de dose.

A terapia com células T do receptor antigênico quimérico (CAR) do antígeno de maturação das células B (BCMA) traz resultados promissores em uma série de ensaios clínicos. No entanto, afirmam os autores, a sobrevida livre de progressão (PFS) precisa ser investigada. Essa é a premissa desse estudo. Eles criaram um BM38 CAR de duplo alvo incorporando o fragmento variável de cadeia única anti-CD38 e anti-BCMA e conduziram assim o primeiro ensaio clínico em humanos (ChiCTR1800018143) com mieloma múltiplo refratário ou recidivado (RRMM) para avaliar segurança, eficácia e duração das células T BM38. É um estudo de fase 1, que demonstra uma eficácia aprimorada com a terapia bivalente BM38 CAR-T para RRMM com alta ORR, especialmente uma taxa mais alta e uma maior duração de sCR e eliminação eficaz de lesões extramedulares. Não foi observada neurotoxicidade. Esses dados iniciais fornecem fortes evidências para apoiar o desenvolvimento adicional da terapia CAR-T de alvo duplo para RRMM.

Chengong Li, Heng Mei, Yu Hu, Tao Guo, Lin Liu, Huiwen Jiang, Lu Tang, Yaohui Wu, Lisha Ai, Jun Deng, Dan Jin. A Bispecific CAR-T Cell Therapy Targeting Bcma and CD38 for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Updated Results from a Phase 1 Dose-Climbing Trial. *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 930.

https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/930/427103/A-Bispecific-CAR-T-Cell-Therapy-Targeting-Bcma-and



Sequenciamento transcriptômico e genômico integrado identifica constelações prognósticas de mutações de driver em leucemia mieloide aguda e síndromes mielodisplásicas.

Estudos recentes de sequenciamento genômico avançaram o entendimento sobre as patogêneses das neoplasias mieloides, incluindo leucemia mieloide aguda (LMA) e síndrome mielodisplásica (SMD), melhorando a classificação de subgrupos específicos. Infelizmente, observam os autores, esses estudos analisaram principalmente subtipos específicos e/ou usaram sequenciamento de DNA direcionado, limitando assim a descoberta de novos padrões mutacionais e agrupamentos de expressão gênica. Nesse estudo, busca-se atuar nesse gargalo. Para tanto, ele adota uma análise mutacional/transcriptômica integrada em todo o genoma de uma grande coorte de amostras adultas de LBC e MDS, para definir com precisão os subtipos de relevância diagnóstica, prognóstica e terapêutica. É uma coorte de 1.034 indivíduos adultos. Conclui-se que a integração de dados mutacionais e de expressão de uma grande coorte de casos de leucemia pan-mieloide adulta permite a definição de subtipos e constelações de mutações e tem significado prognóstico que transcende o esquema anterior de classificação baseado em painel genético.

Ilaria Iacobucci, Manja Meggendorfer, Niroshan Nadarajah, Stanley Pounds, Lei Shi, Chunxu Qu, Constance Baer, Claudia Haferlach, Wolfgang Kern, Charles G. Mullighan, Torsten Haferlach. Integrated Transcriptomic and Genomic Sequencing Identifies Prognostic Constellations of Driver Mutations in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Ash Annual Meeting, 2019. Blood* (2019) 134 (Supplement_2): LBA-4.

https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_2/LBA-4/428837/Integrated-Transcriptomic-and-Genomic-Sequencing



Ensaio de manutenção QUAZAR AML-001: resultados de um estudo internacional de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo do CC-486 (formulação oral de azacitidina) em pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) em primeira remissão.

Muitos pacientes idosos com leucemia mieloide aguda (LMA) respondem à quimioterapia de indução intensiva (IC), mas as respostas geralmente são de curta duração e a sobrevida global (OS) é baixa. O benefício do tratamento de manutenção pós-remissão (Tx) para pacientes com LMA não é claro, pois nenhuma terapia demonstrou melhorar significativamente a SG. Para trazer novas opções, os autores desenvolveram o QUAZAR AML-001 (NCT01757535), um estudo internacional de fase 3, randomizado, duplo-cego, placebo (PBO), que avaliou o CC-486 como terapia de manutenção em pacientes com 55 anos ou mais com LMA em primeira remissão após o IC. O CC-486 se mostrou a primeira terapia usada no cenário de manutenção a fornecer melhorias clinicamente significativas na sobrevida livre de progressão em pacientes com LMA em remissão após quimioterapia de indução, com ou sem consolidação. Além disso, viu-se que o CC-486 oral possui um perfil de segurança gerenciável e representa um novo padrão terapêutico para pacientes com LMA em remissão.

Andrew H. Wei*, Hartmut Döhner, Christopher Pocock, Pau Montesinos, Boris Afanashev, Hervé Dombret, Farhad Ravandi, Hamid Sayar, Jun Ho Jang, Kimmo Porkka, Dominik Selleslag, Irwindeep Sandhu, Mehmet Turgut*, Valentina Giai*, Yishai Ofran, Merih Kizil Cakar, Aida Botelho de Sousa*, Justyna Rybka, Chiara Frairia*, Lorenza Borin, Germana Beltrami, Jaroslav Cermak, Gert J. Ossenkoppele, Ignazia La Torre, Barry Skikne, Keshava Kumar*, Qian Dong, CL Beach, PharmD, Gail J. Roboz. The QUAZAR AML-001 Maintenance Trial: Results of a Phase III International, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of CC-486 (Oral Formulation of Azacitidine) in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission. *Blood* (2019) 134 (Supplement_2): LBA-3.

https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_2/LBA-3/428840/The-QUAZAR-AML-001-Maintenance-Trial-Results-of-a



Sobrevida de crianças com leucemia mieloide aguda recém-diagnosticadas baseada nas disparidades socioeconômicas: um relatório do Children's Oncology Group.

Nesse estudo, demonstrou-se que a distribuição de renda, a educação e o seguro de saúde influenciam no acesso a cuidados oncológicos adequados, afetando o diagnóstico e o tratamento. Os autores avaliam o impacto do status socioeconômico para as disparidades de resultados nos dois ensaios clínicos de fase 3 do Grupo de Oncologia Infantil (COG) mais recentes para leucemia mieloide aguda (AML), AAML0531 e AAML1031. A hipótese é que pacientes pediátricos com LBC de baixa renda e CEP com baixa escolaridade têm inferiores taxas de sobrevida global em cinco anos (OS) e sobrevida livre de eventos (EFS) em relação a pacientes de renda média e códigos postais com mais escolaridade. Foram incluídos mais de 2 mil pacientes. Baixas taxas de renda e educação foram associadas a EFS e OS significativamente inferiores entre os pacientes com LMA nos últimos dois estudos de fase 3 de COG. Por sua vez, estudos adicionais para entender os mecanismos das disparidades socioeconômicas observadas nos resultados do tratamento são necessários para indicar intervenções que possam mitigar essas iniquidades.

Kelly D Getz, Kira O Bona, Brian T. Fisher, Alan S Gamis, Alix E. Seif, Lillian Sung, Yi-Cheng Wang, Todd A. Alonzo, Richard Aplenc. Area-Based Socioeconomic Disparities in Survival of Children with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. Blood (2019) 134 (Supplement_1): 703.*

https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/703/426515/Area-Based-Socioeconomic-Disparities-in-Survival



Resultados do CARTITUDE-1: um estudo de fase 1b/2 do JNJ-4528, uma terapia celular CAR-T direcionada contra o antígeno de maturação de células B (BCMA), em pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário (R/R MM).

Estudo cujo objetivo é investigar se o JNJ-68284528 (JNJ-4528), uma terapia CAR-T, apresenta resposta e é seguro em pacientes com mieloma. Os pacientes elegíveis (a partir de 18 anos) foram diagnosticados com mieloma múltiplo (MM) e tinham doença mensurável. Os resultados demonstram que o JNJ-4528 em uma dose-alvo de 0,75 x 106 CAR + células /kg fornece respostas precoces e profundas, com um perfil de segurança gerenciável em pacientes com MM refratário. Os resultados de segurança e eficácia do estudo CARTITUDE-1, em andamento, são consistentes com o estudo LEGEND-2 e confirmam a dose de 0,75 x 106 CAR + células/kg como RP2D para posterior desenvolvimento clínico.

Saad Z. Usmani; Sundar Jagannath; Indrajeet Singh, Enrique Zudaire, Tzu-Min Yeh, Alicia J. Allred, Arnob Banerjee, Jenna D. Goldberg, Jordan M Schecter, Sen Zhuang, Jeffrey R. Infante, Syed Rizvi, Xiaohu Fan, Andrzej Jakubowski, Jesus G. Berdeja. Results from CARTITUDE-1: A Phase 1b/2 Study of JNJ-4528, a CAR-T Cell Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA), in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (R/R MM). Blood (2019) 134 (Supplement_1): 577.

https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/577/426449/Results-from-CARTITUDE-1-A-Phase-1b-2-Study-of-JNJ



As disparidades raciais na inscrição em um ensaio clínico de leucemia mieloide aguda (LMA) estão associadas a comorbidades e/ou disfunção orgânica?

Os autores partem da premissa de que as populações de pacientes minoritários estão sub-representadas em ensaios clínicos e que esse problema é mais acentuado entre os afro-americanos. O motivo estaria no fato de essas populações minoritárias de pacientes terem taxas mais altas de comorbidades e acabarem entrando em critérios restritivos de elegibilidade, sendo assim excluídos dos estudos. Para explorar a validade desse viés potencial em pacientes com LMA, os autores caracterizaram o perfil de comorbidades e compararam os resultados entre afro-americanos e pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA). Foram incluídos mais de mil pacientes. Nessa coorte, concluem os autores, os critérios de elegibilidade da função renal podem ser uma barreira importante para a inscrição de pacientes, especificamente na população de afro-americanos. Os autores destacam que estudos futuros que ampliem o critério de elegibilidade da função renal são necessários, pois têm o potencial de acumular populações mais diversas, o que pode reduzir as disparidades raciais de recrutamento e melhorar a generalização dos resultados dos estudos.

Abby Statler, Brian P. Hobbs, Tomas Radivoyevitch, Sudipto Mukherjee, Kimberly Bell, Anjali S. Advani, Aaron T. Gerds, Aziz Nazha, Bhumika J. Patel, Hetty E. Carraway, Mikkael A. Sekeres. Are Racial Disparities in Acute Myeloid Leukemia (AML) Clinical Trial Enrollment Associated with Comorbidities and/or Organ Dysfunction? Blood (2019) 134 (Supplement_1): 381.

https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/381/426080/Are-Racial-Disparities-in-Acute-Myeloid-Leukemia



A análise de quatro anos do estudo MURANO confirma a sustentação do benefício do venetoclax-rituximabe por tempo limitado na leucemia linfocítica crônica recidivante/refratária.

Dados de quatro anos do estudo MURANO de fase III demonstram benefícios sustentados de sobrevida livre de progressão (SFP) e sobrevida global (OS) com venetoclax-rituximabe em comparação com bendamustina-rituximabe (BR) na leucemia linfocítica crônica recidivante/refratária. A SFP após 24 meses de cessação do tratamento foi de 68,0% em pacientes que completaram dois anos de Ven. Para se chegar a essa importante conclusão, foram inscritos 389 pacientes que receberam VenR (n = 194) e BR (n = 195).

John FS, Thomas JK, Barbara FE. et al. *Four-Year Analysis of Murano Study Confirms Sustained Benefit of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Blood (2019) 134 (Supplement_1): 355.*

https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/355/426130/Four-Year-Analysis-of-Murano-Study-Confirms



Significado clínico do valor de captação no PET/CT F18-FDG e no grau histológico em 164 pacientes com linfoma folicular incluindo transformação – um estudo retrospectivo de centro único.

Esse estudo é uma análise retrospectiva feita com 275 pacientes que foram diagnosticados com linfoma folicular, incluindo a forma transformada da doença no Hospital Toranomon (Japão), entre janeiro de 2008 e novembro de 2018. Os autores, sabendo que o linfoma folicular é o linfoma não Hodgkin indolente mais comum, mas tem comportamento clínico heterogêneo, buscaram, a partir do exame PET-CT, determinar o estadiamento clínico. O destaque do trabalho foi mostrar que o exame foi eficaz ao avaliar a resposta. O PET-CT também desempenha, segundo o estudo, um papel significativo no estadiamento do linfoma folicular.

Mitsuhiro Y, Daisuke K. et al. *Clinical Significance of Uptake Value on F18-FDG PET/CT and Histological Grade in 164 Patients with Follicular Lymphoma Including Transformation – a Single Center Retrospective Study. Blood (2019) 134 (Supplement_1): 355.*

<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/2/327/440607/American-Society-of-Hematology-2020-guidelines-for-l>



A pioglitazona não afetou a expressão dos genes PPAR- γ , STAT5, HIF2 α e CITED2 em pacientes com leucemia mieloide crônica com resposta molecular profunda.

Autores da universidade de Campinas mostram que a pioglitazona não afetou a expressão dos genes STAT5, PPAR- γ , HIF2 α e CITED2 em pacientes com leucemia mieloide crônica com resposta molecular profunda. Por sua vez, o estudo ACTIM demonstrou uma redução na expressão de STAT5 nas células da medula óssea no período de seis meses após a exposição à pioglitazona. O trabalho ressalta que não houve diferença na expressão gênica nos grupos com ou sem recidiva molecular. As taxas de aumento de remissão sem tratamento permanecem semelhantes às relatadas em outros estudos de descontinuação de tratamento.

Ana BPL, Eliana CM. et al. *Pioglitazone Did Not Affect PPAR- γ , STAT5, HIF2 α and CITED2 Gene Expression in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Deep Molecular Response. Blood (2019) 134 (Supplement_1): 1637.*

https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/1637/427764/Pioglitazone-Did-Not-Affect-PPAR-STAT5-HIF2-and



A indução e a manutenção de lenalidomida maximizam o resultado para pacientes com mieloma elegível ao transplante, recém-diagnosticados, independentemente do status de risco: acompanhamento a longo prazo do estudo com mieloma XI

O mieloma XI é um estudo controlado randomizado, multicêntrico, para mieloma múltiplo recém-diagnosticado, com caminhos para pacientes elegíveis e não elegíveis ao transplante. Os pacientes foram randomizados entre lenalidomida ou talidomida mais ciclofosfamida e dexametasona (CRD X CTD) continuados por um período mínimo de quatro ciclos. Os autores concluíram que o impacto da CRD na sobrevida livre de progressão foi melhor em pacientes com doenças de risco alto e ultra alto. A manutenção da lenalidomida foi associada a sobrevida livre de progressão significativamente mais longa do que a observação em todos os grupos de risco.

Graham J, Charlotte P. et al. *Lenalidomide Induction and Maintenance Maximizes Outcome for Newly Diagnosed Transplant Eligible Myeloma Patients Irrespective of Risk Status: Long-Term Follow-up of the Myeloma XI Trial. ASH Blood (2019) 134 (Supplement_1): 1910.*

https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/1910/427860/Lenalidomide-Induction-and-Maintenance-Maximizes



Negatividade de doença residual mínima prolongada (MRD) em pacientes com mieloma múltiplo tratados com terapia de manutenção com lenalidomida: um estudo clínico e correlativo de fase 2.

Estudo clínico de fase 2 em braço único, fase 2, com 100 pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, com doença residual mínima negativa e previamente tratados com terapia de manutenção com lenalidomida. Ao todo, 86 pacientes completaram 12 ou mais ciclos, 57 pacientes completaram 24 ou mais ciclos e 29 pacientes completaram 36 ou mais ciclos. O teste de doença residual mínima sustentada a longo prazo (MRD) foi concluído pelo menos uma vez em todos os pacientes. Considerando todo o tempo de acompanhamento, desde a negatividade inicial da MRD até o último acompanhamento do estudo, foram encontrados 39 (de 85 testados; 46%) e 25 (de 57 testados; 44%) como evidência de um e dois anos de DRM sustentada. Entre os pacientes avaliados, foram feitas reduções de dose de lenalidomida devido a questões de toxicidade e tolerabilidade em 6 (6%) pacientes. O perfil de toxicidade estava de acordo com estudos anteriores.

Ola L, Donna M. et al. Long-Term Sustained Minimal Residual Disease (MRD) Negativity in Multiple Myeloma Patients Treated with Lenalidomide Maintenance Therapy: A Clinical and Correlative Phase 2 Study. *Blood* (2019) 134 (Supplement__1): 3127.

https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/3127/423848/LongTerm-Sustained-Minimal-Residual-Disease-MRD



Carfilzomibe, dexametasona e daratumumabe versus carfilzomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário (RRMM): resultados da análise primária do estudo fase 3, randomizado, aberto, CANDOR.

Análise primária do CANDOR, um estudo multicêntrico, fase 3, randomizado, comparando carfilzomibe, dexametasona e daratumumabe (KdD) versus carfilzomibe e dexametasona (Kd) em doses de RRMM. A sobrevida livre de progressão do KdD foi mantida em subgrupos clinicamente importantes pré-especificados, particularmente entre pacientes expostos e refratários a lenalidomida. Foi concluído que o KdD resultou em um benefício significativo de sobrevida livre de progressão sobre o Kd, com uma redução de 37% no risco de óbito.

Saad Z. Usmani, MD, MBBBS et Al. Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab Versus Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Primary Analysis Results from the Randomized, Open-Label, Phase 3 Study Candor (NCT03158688). *Blood* (2019) 134 (Supplement_2): LBA-6.

https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_2/LBA-6/428836/Carfilzomib-Dexamethasone-and-Daratumumab-Versus



Ibrutinibe-rituximabe ou quimioimunoterapia para leucemia linfocítica crônica.

Um total de 529 pacientes foi randomizado (354 pacientes tratados com ibrutinibe-rituximabe e outro grupo composto por 175 pacientes tratados com quimioimunoterapia). Os resultados da análise da sobrevida livre de progressão favoreceram o ibrutinibe-rituximabe em relação à quimioimunoterapia (89,4% vs. 72,9% em 3 anos. O regime ibrutinibe-rituximabe resultou em sobrevida livre de progressão e sobrevida global superiores àqueles com um regime quimioimunoterápico padrão entre os pacientes com 70 anos ou menos com leucemia linfocítica crônica não tratada previamente.

Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381(5):432–443. doi:10.1056/NEJMoa1817073

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1817073>



Brentuximabe vedotina com quimioterapia para linfoma de células T periférico CD30 positivo (ECHELON-2): um estudo de fase 3, duplo-cego, randomizado.

O ECHELON-2 é um estudo de fase 3, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, que reuniu adultos elegíveis de 132 locais em 17 países. São pacientes com linfomas periféricos de células T CD30 positivos não tratados previamente. Foram comparadas a eficácia e a segurança de brentuximabe vedotina, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona (A + CHP) versus ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (CHOP). O tratamento de linha de frente com A + CHP é superior ao CHOP para pacientes com linfomas periféricos de células T CD30 positivas, sendo demonstrado por meio de uma melhora significativa na sobrevida livre de progressão e sobrevida global e com um perfil de segurança gerenciável.

Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jan 19;393(10168):228]. *Lancet*. 2019;393(10168):229–240.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32984-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32984-2/fulltext)



Terapia com células Car-T Cell de tisagenlecleucel para adultos com linfoma difuso de células B (DLBCL): experiência de mundo real no “Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT)”.

A eficácia e a segurança demonstradas com o tisagenlecleucel (Kymriah), uma terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) para o tratamento de pacientes com linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), foram semelhantes aos resultados do estudo JULIET. Os dados de mundo real coletados mostraram uma taxa global média de resposta de 59,6% para 28 dos 47 pacientes com DLBCL e, desses pacientes, 38,3% alcançaram resposta completa (RC) (n = 18)

Jagłowski, Samantha et Al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Real World Experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. Blood (2019) 134 (Supplement_1): 766.

https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/766/426985/Tisagenlecleucel-Chimeric-Antigen-Receptor-CAR-T?searchresult=1



Terapia com Car-T Cell de tisagenlecleucel para crianças e adultos jovens com r/r ALL: experiência de mundo real no “Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT)”.

Nesse estudo foram analisados dados clínicos da terapia celular (CT) para obter informações básicas. Dados de eficácia e segurança foram apresentados entre pacientes com seguimento mínimo de três meses. As características de fabricação (viabilidade celular, potência, eficiência de transdução) não mostraram correlação com eficácia ou segurança, incluindo viabilidade celular com melhor resposta global. A terapia com tisagenlecleucel demonstrou eficácia e segurança semelhantes às do estudo ELIANA.

Grupp, Stephan et Al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Real World Experience from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) and Cellular Therapy (CT) Registry. Blood (2019) 134 (Supplement_1): 2619.

https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/2619/423298/Tisagenlecleucel-Chimeric-Antigen-Receptor-CAR-T?searchresult=1







TENHA ACESSO A MAIS CONTEÚDO CIENTÍFICO:
VIDEOAULAS, ENTREVISTAS E BANCO DE AULAS DO SIMPÓSIO.

www.simposiooc.com.br

Acesse também por meio
do QR Code ao lado:





Apoio:

AMGEN



NOVARTIS



SÃO PAULO

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 510

2º andar - Itaim Bibi - São Paulo - SP

CEP: 04543-906 - Tel.: 11 2678-7474

Responsável técnico: Dr. Bruno Lemos Ferrari | CRM-MG 26609