



LYMPHOMA Experience

ABRIL 11-12-13 · 2024

# Linfoma Folicular

## ■ Secuenciando tratamientos

Nicolás Triantafilo C  
[ntriantafilo@alemana.cl](mailto:ntriantafilo@alemana.cl)

@nico30f

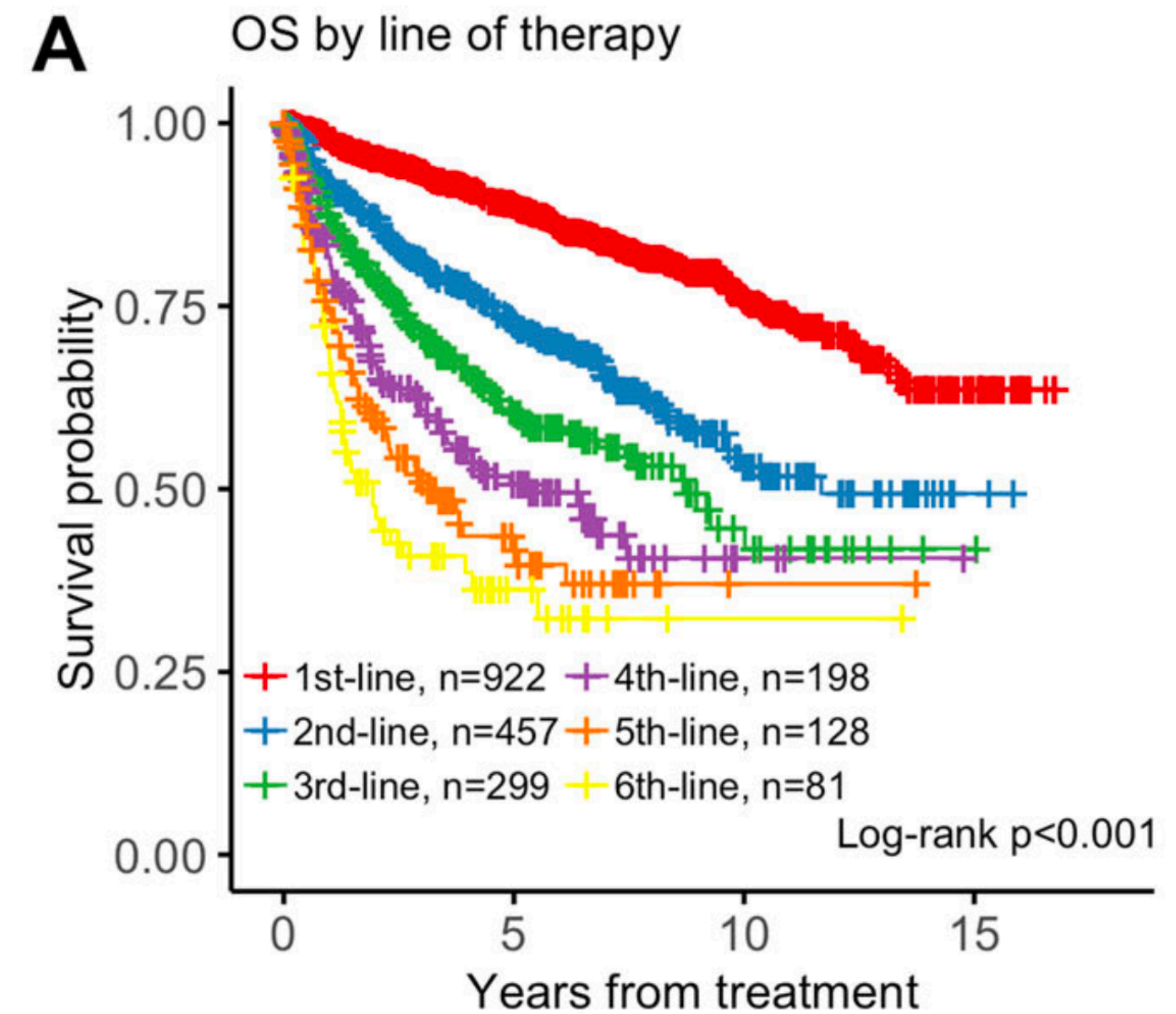
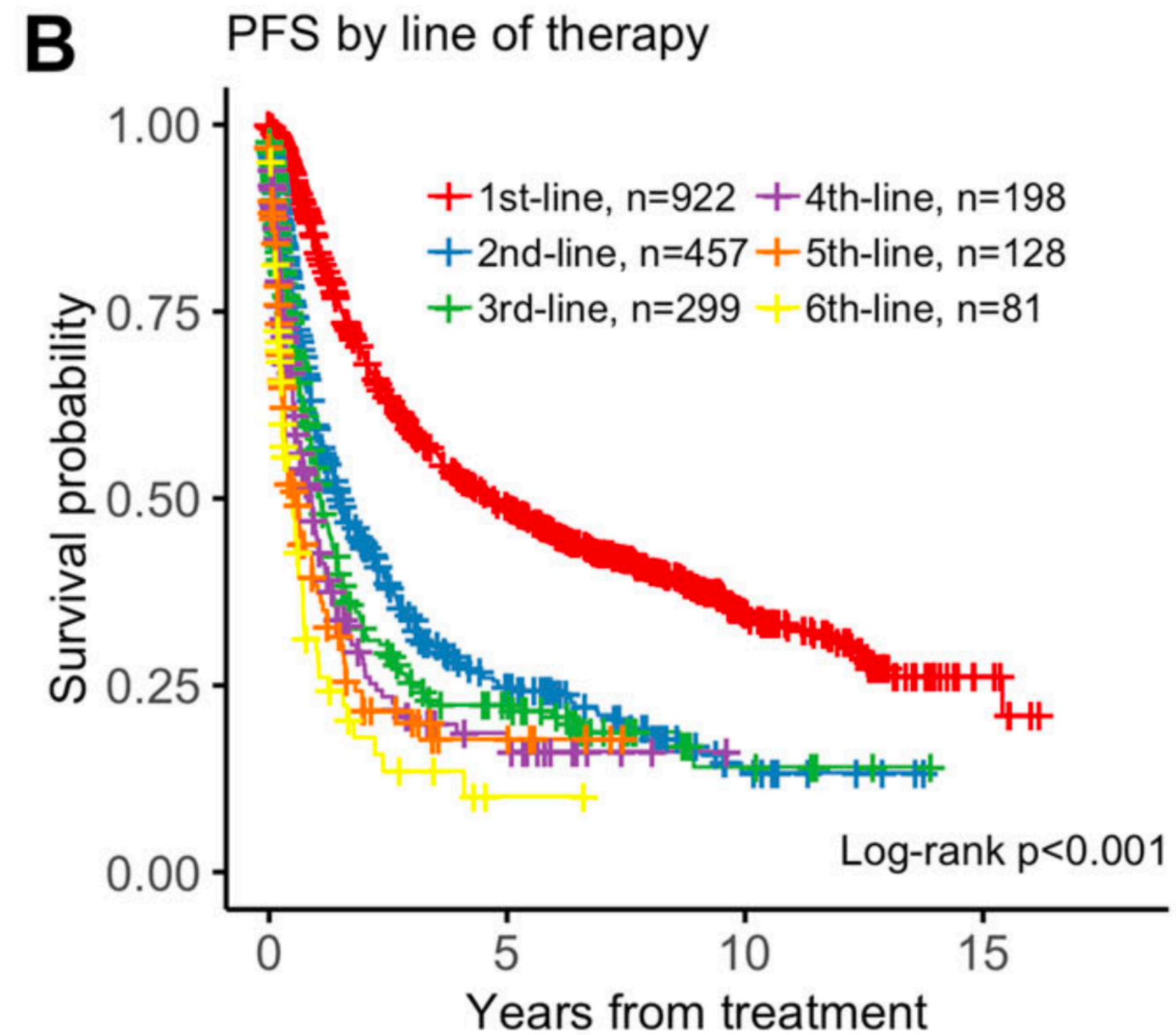
11/04/2024

# Conflictos de Interés

- Roche: Charlas, invitaciones a congresos
- MSD: Charlas
- Astrazeneca: Advisory boards
- Takeda: Advisory boards, Charlas



# Historia natural

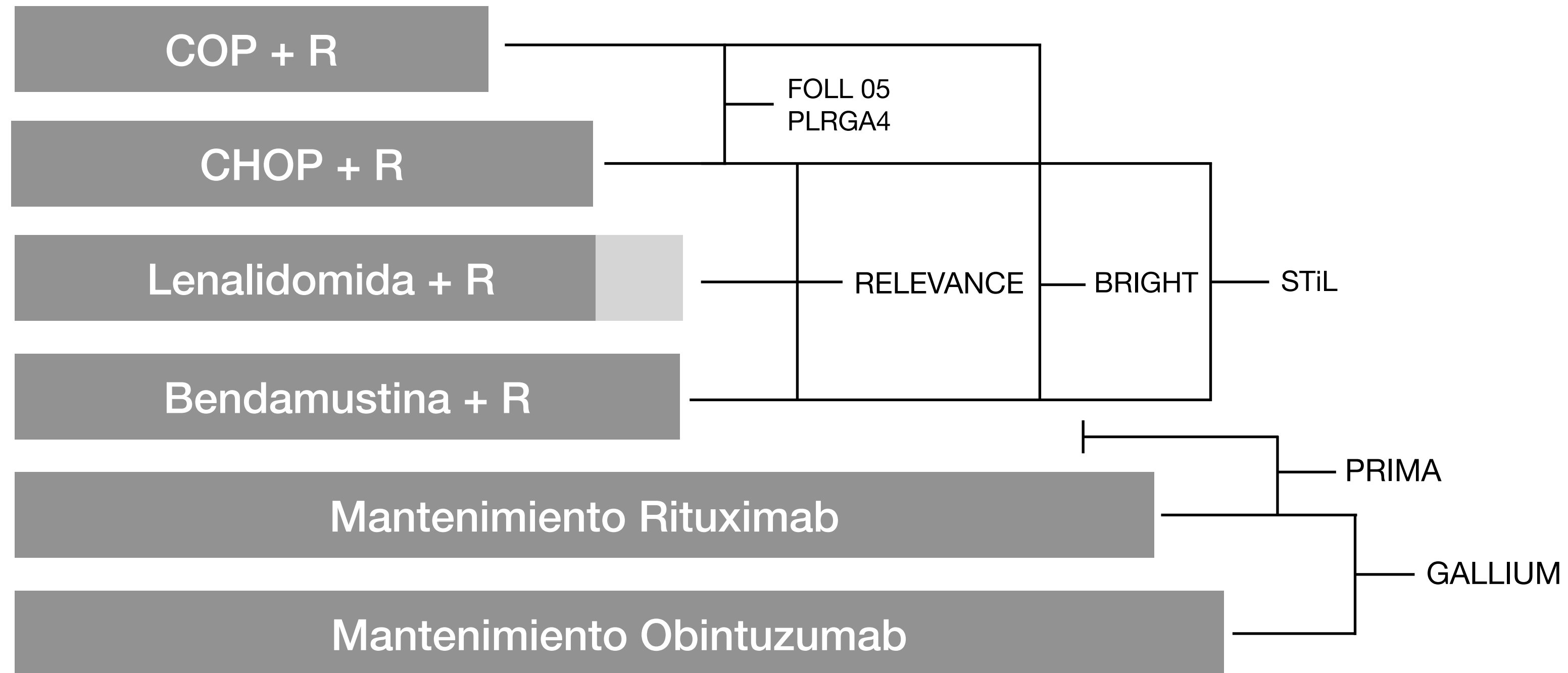


# Hoja de Ruta

- Conocimiento actual provenientes de ensayos clínicos randomizados F3
- Consideraciones particulares en 1era Línea
- Mantenimiento en 1era Línea
- Consideraciones particulares en 2da Línea
- Linfoma Folicular  $\geq$  3L: **Dr. Miguel Canales / Viernes 12/04 10 am**

# ¿Qué sabemos hoy?

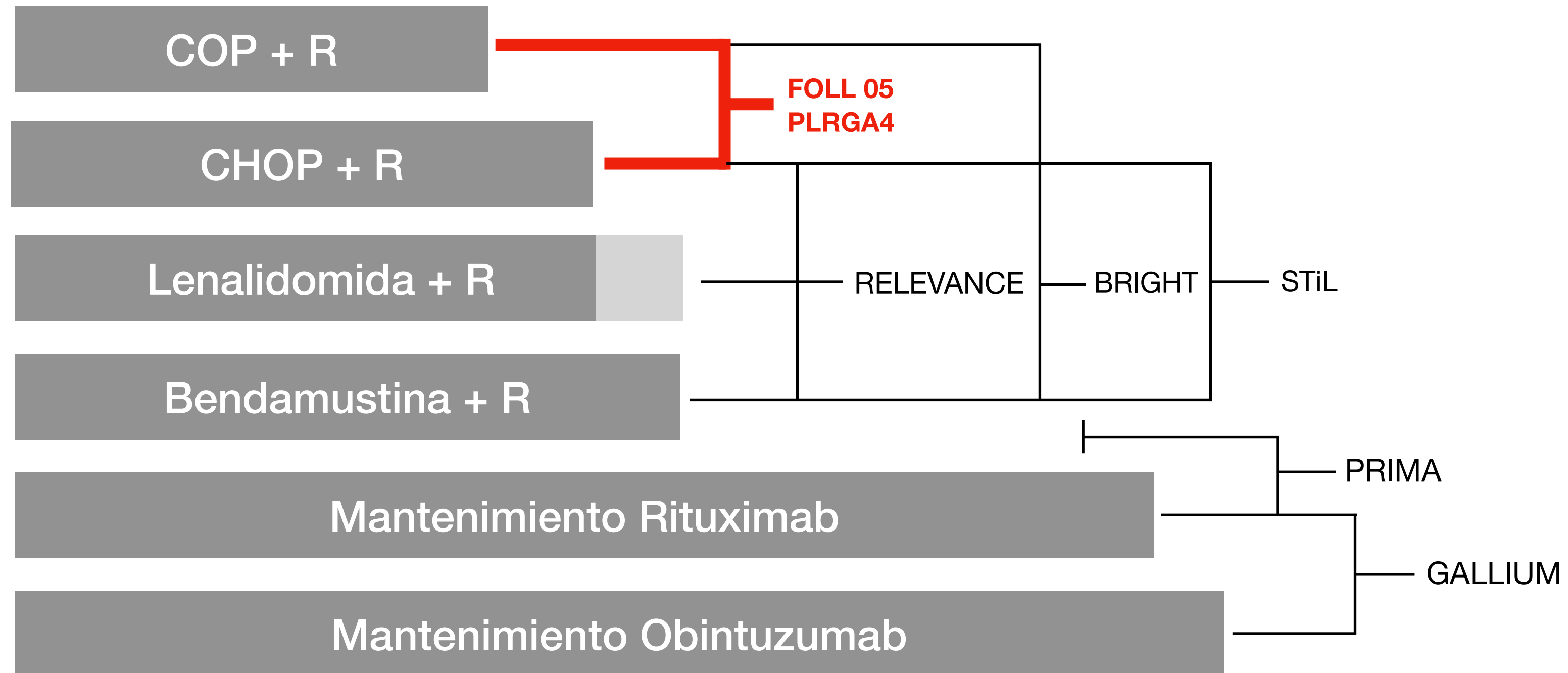
1L



Sobrevida libre de progresión

# ¿Qué sabemos hoy?

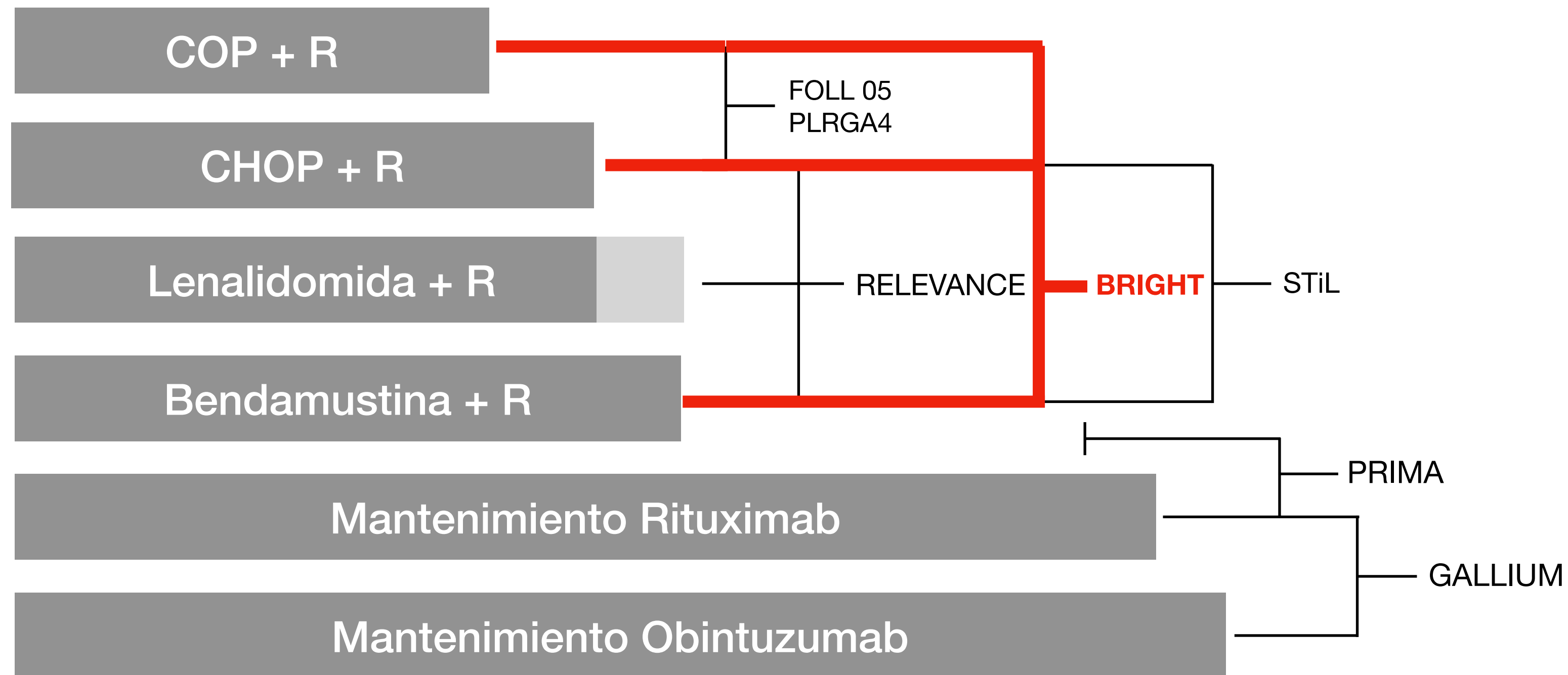
1L



Sobrevida libre de progresión

# ¿Qué sabemos hoy?

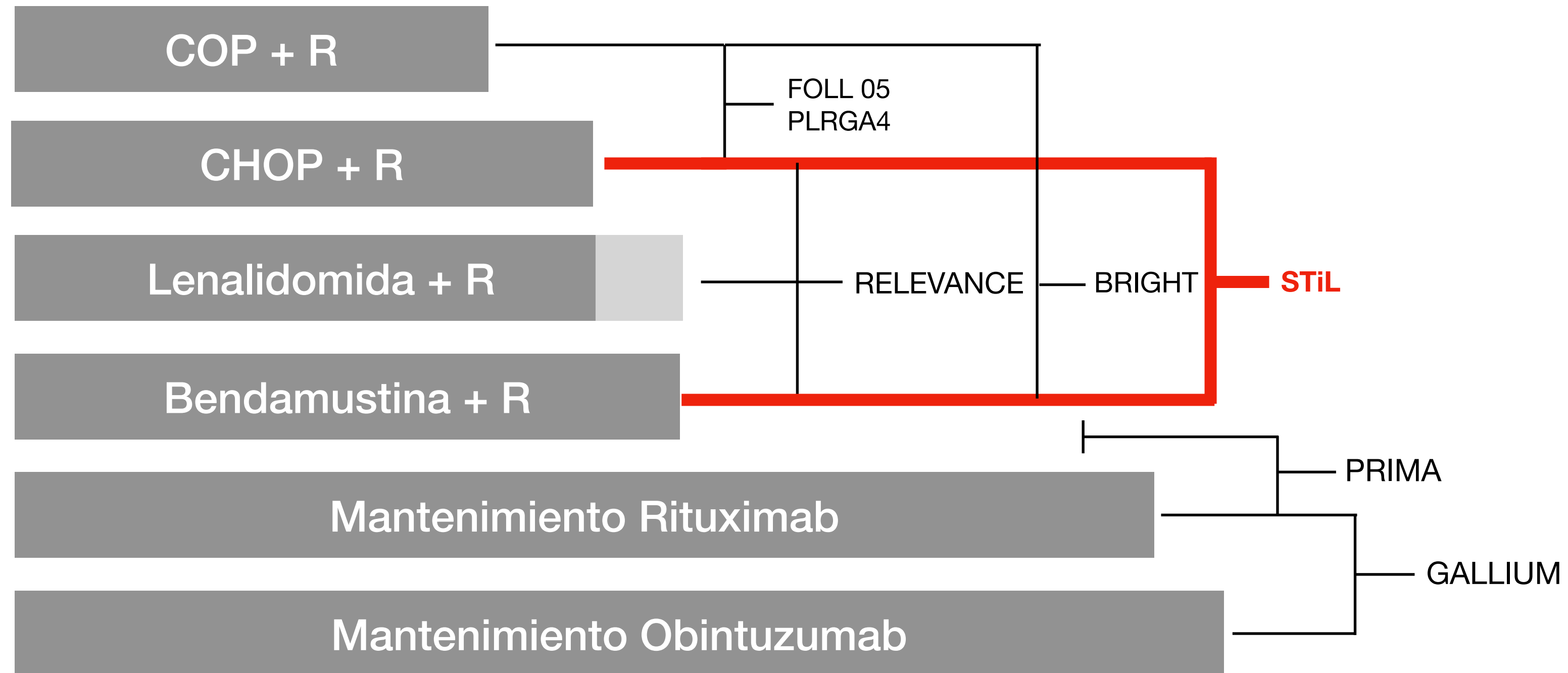
1L



Sobrevida libre de progresión

# ¿Qué sabemos hoy?

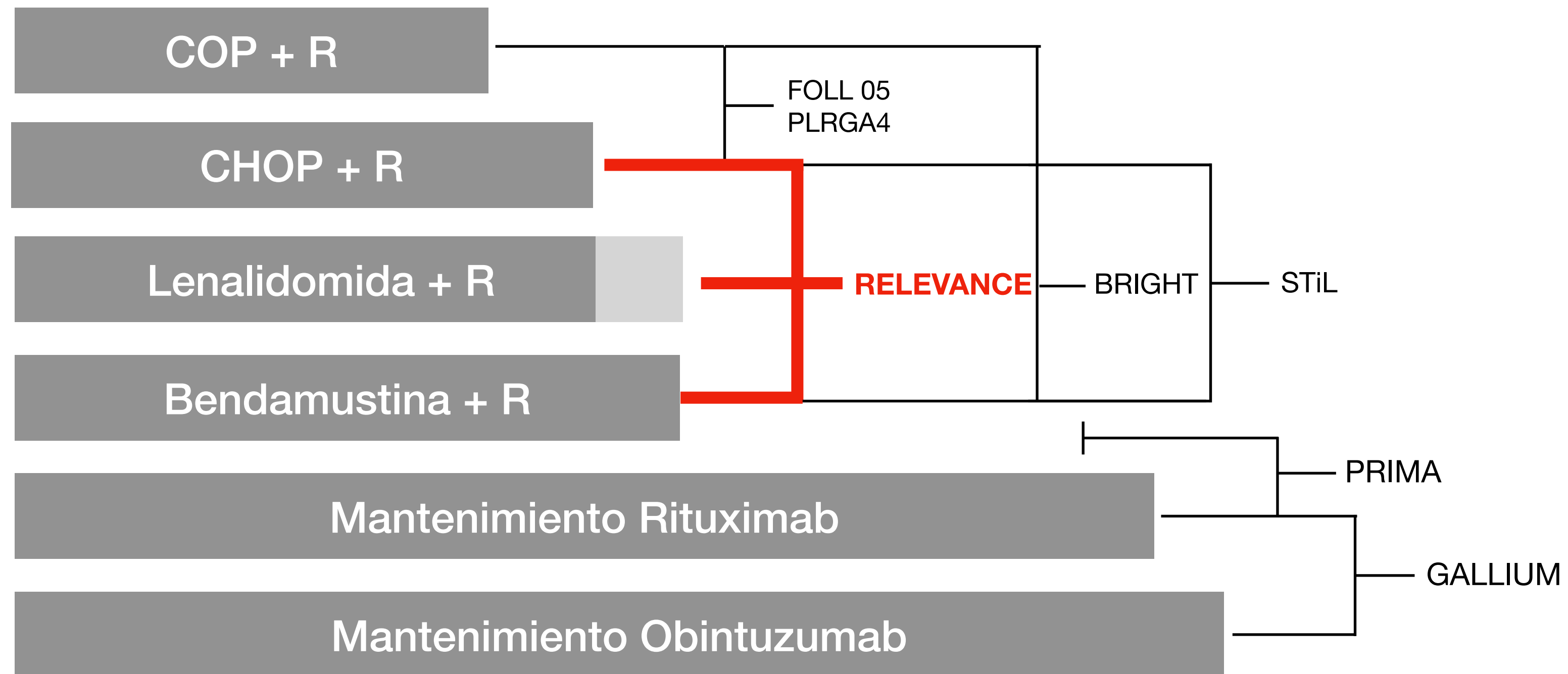
1L



Sobrevida libre de progresión

# ¿Qué sabemos hoy?

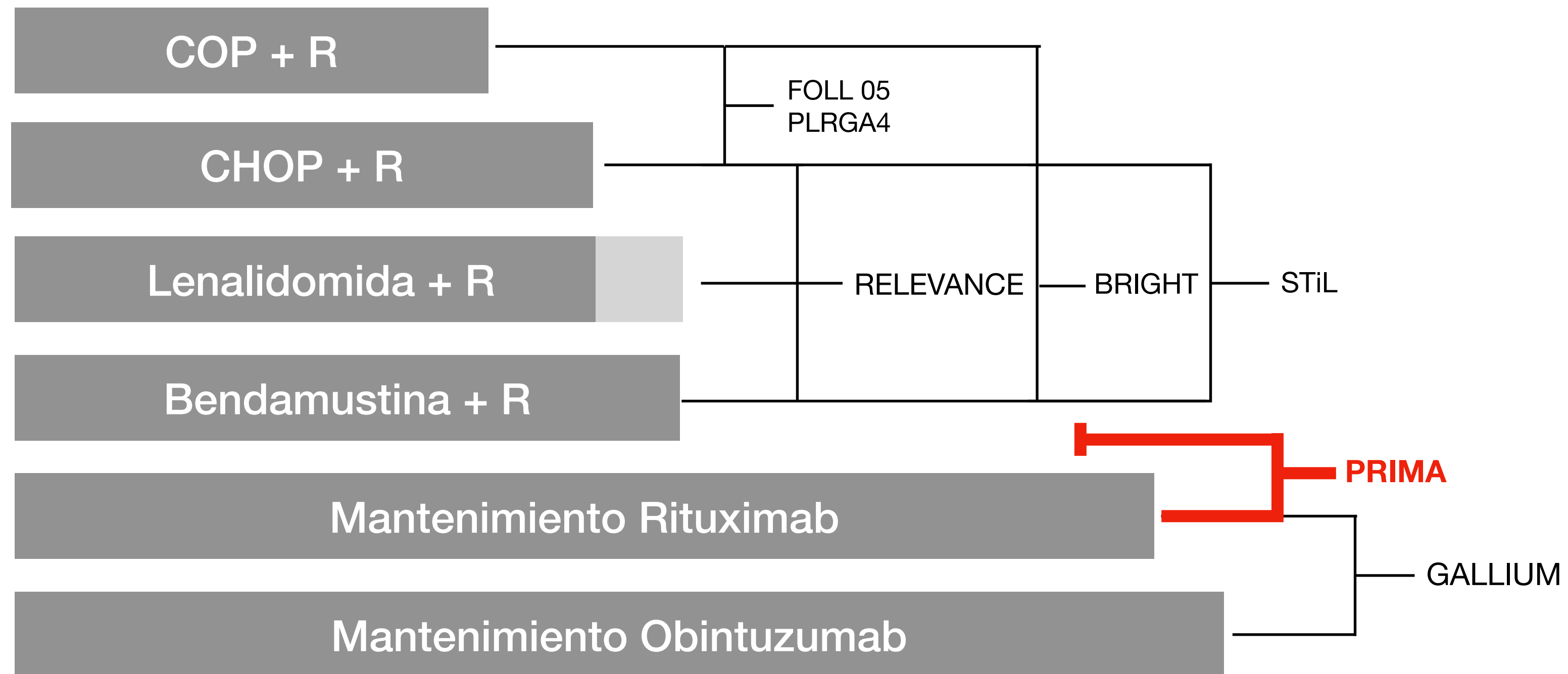
1L



Sobrevida libre de progresión

# ¿Qué sabemos hoy?

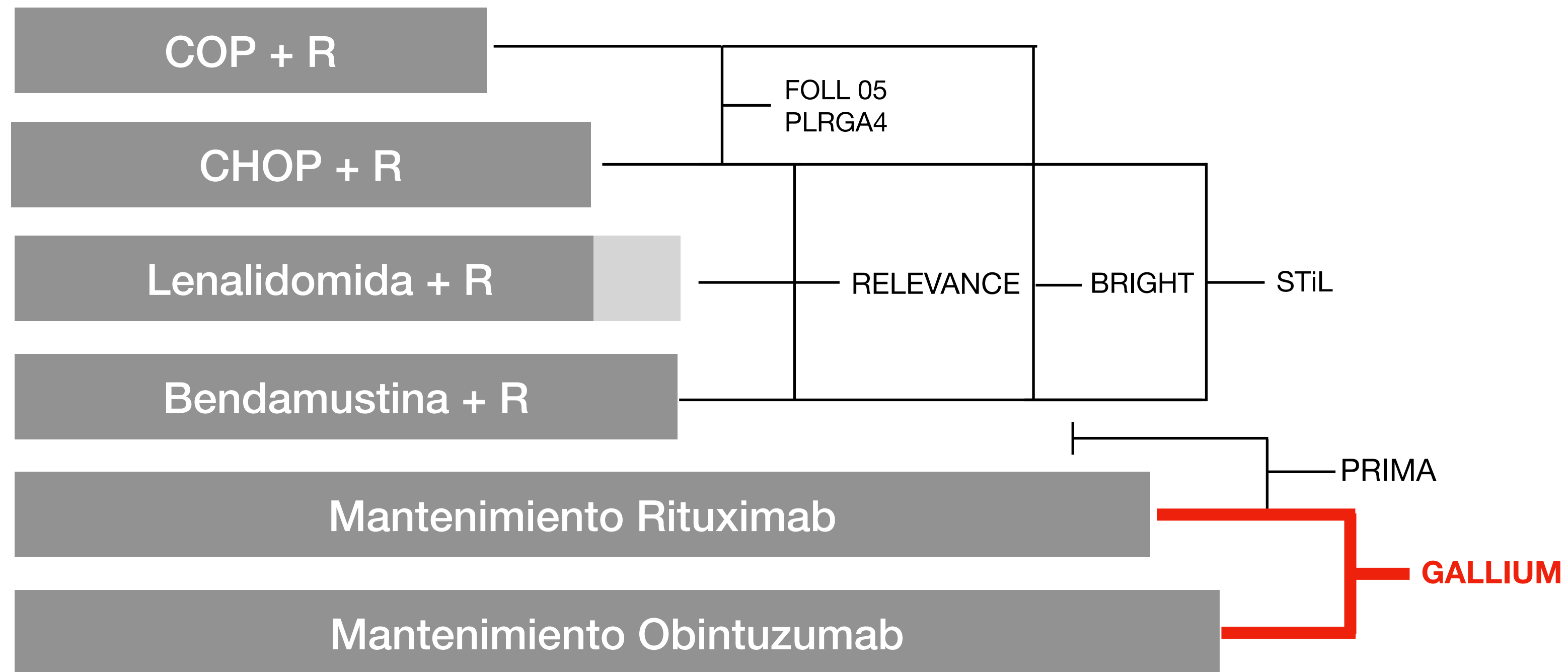
1L



Sobrevida libre de progresión

# ¿Qué sabemos hoy?

1L



Sobrevida libre de progresión

# ¿Qué sabemos hoy?

1L

COP + R

CHOP + R

Lenalidomida + R

Bendamustina + R

Mantenimiento Rituximab

Mantenimiento Obintuzumab

Sobrevida Global



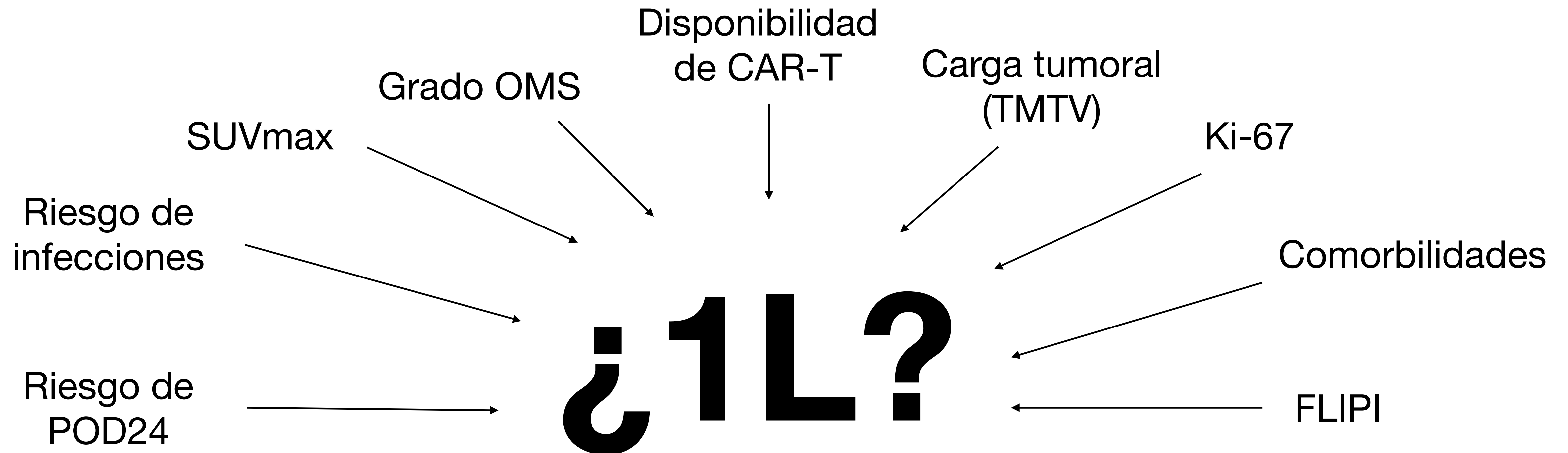
# ¿Qué es lo que usualmente le importa al doctor?

- La Sobrevida Libre de progresión
- El POD24
- Que el paciente no se complique

# ¿Qué es lo que más le importa al paciente?

- ¿La sobrevida libre de progresión?
- ¿La sobrevida libre un 2do tratamiento?
- ¿Tratamientos libres de quimioterapia?
- ¿Un tratamiento poco tóxico? (Que es tóxico para él versus para mi)
- ¿Un tratamiento que no cause alopecia?
- ¿La sobrevida global?

¿Qué factores pueden modificar nuestra elección en **1era línea**?



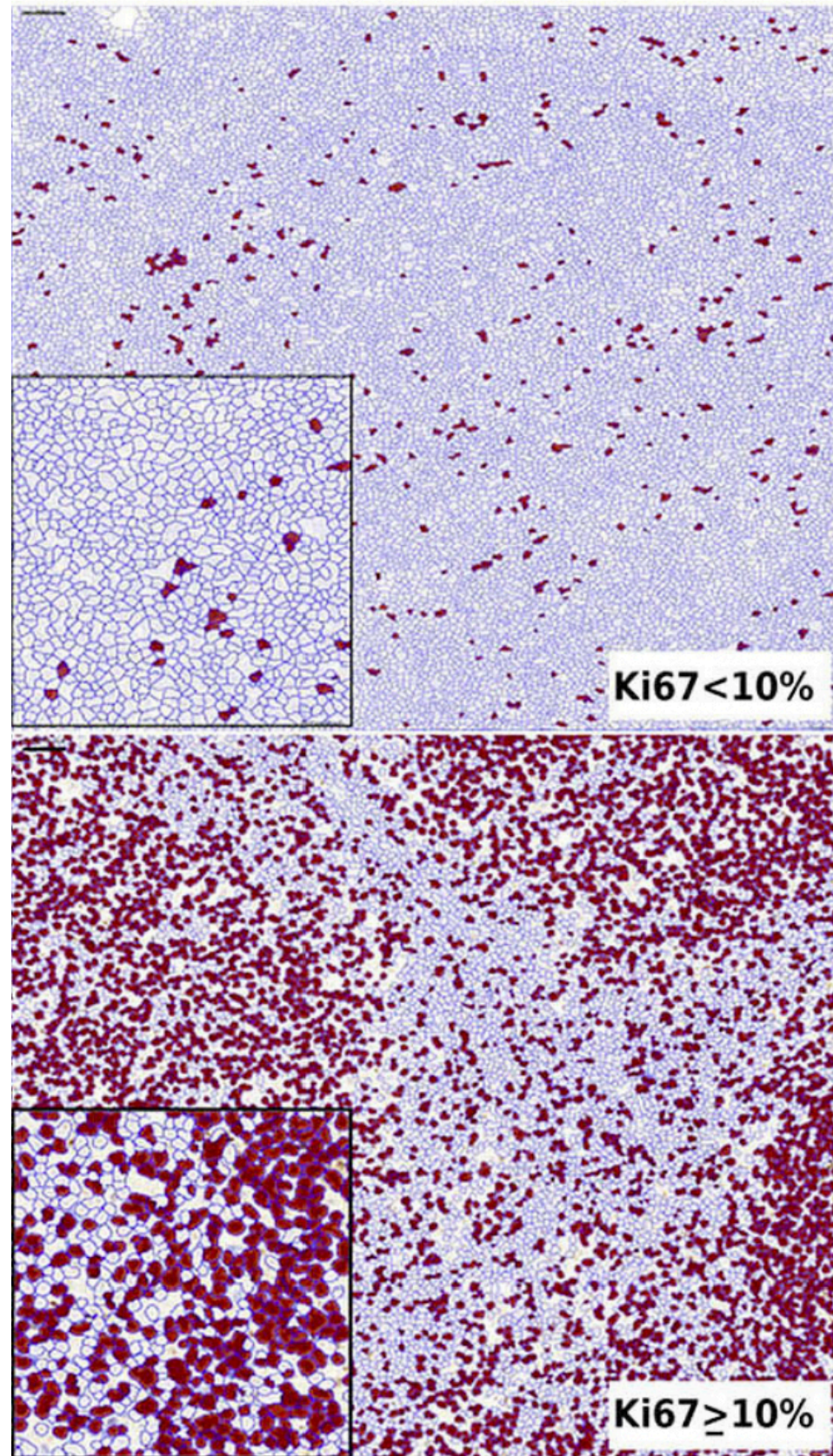
# SUVmax

- Intensidad de la captación del contraste FDG.
- Variable habitualmente sencilla
- Preocupación histórica por valores altos y su relación a enfermedad transformada o riesgo de transformación
- ¿Se relaciona más al microambiente inflamatorio o la proliferación?
- ¿Tiene sentido modificar la terapia?



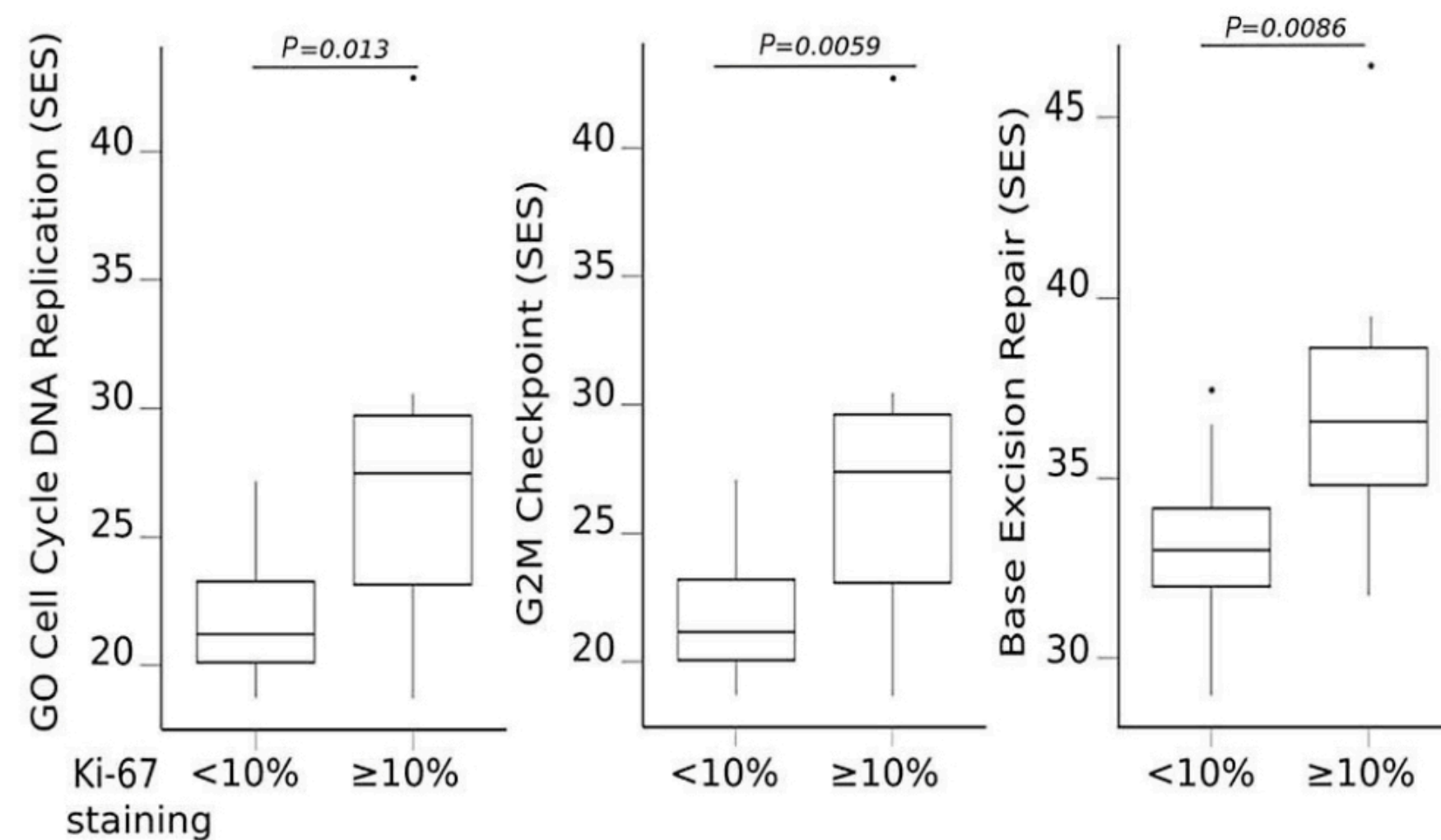
# SUVmax

El SUVmax basal en Linfoma folicular se relaciona a **proliferación celular**

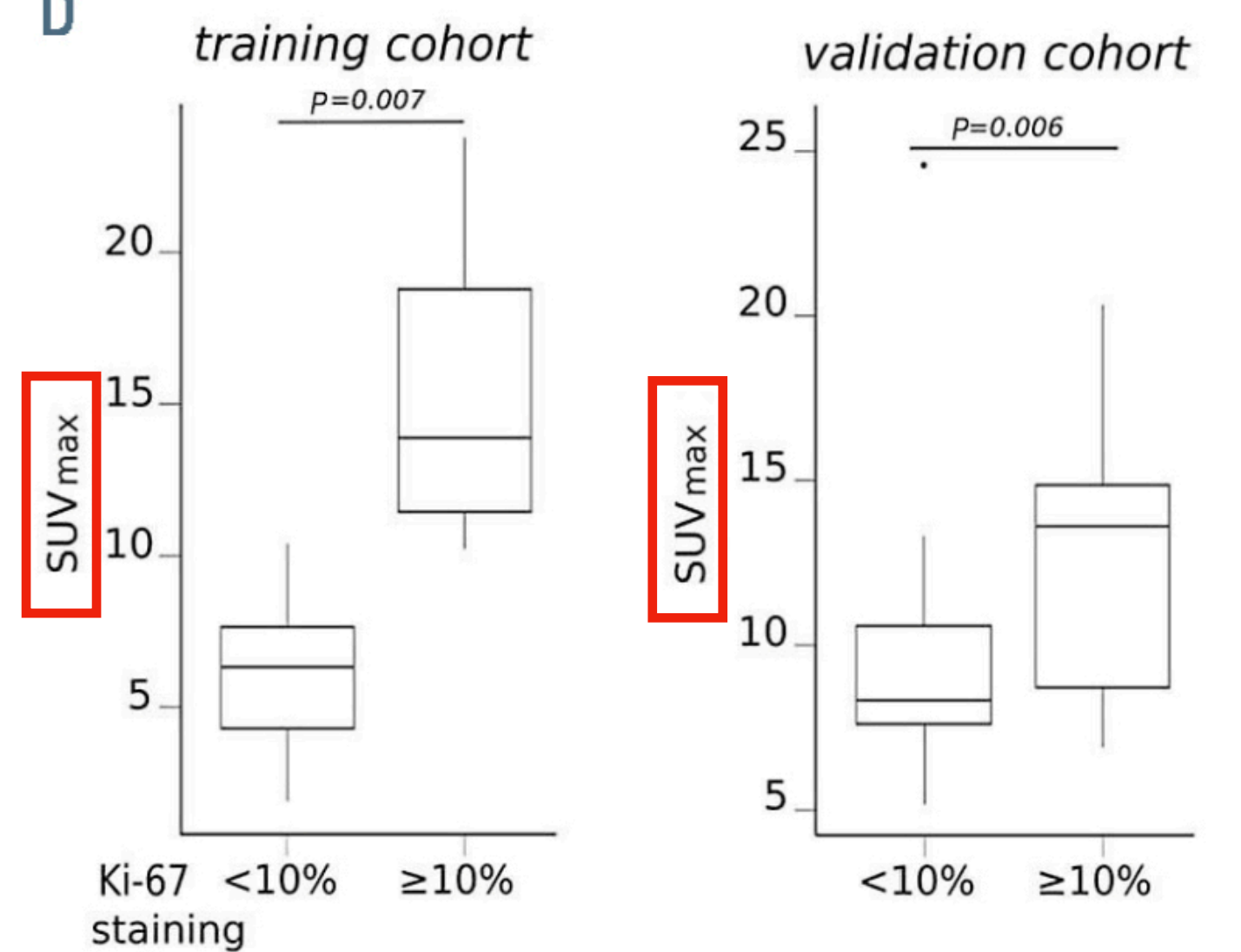


- 132 pacientes con LF no tratado (cohorte de entrenamiento y validación)
- SUVmax  $\geq 14.5$  se asoció a peor pronóstico (SLP)
- SUVmax sin asociación a infiltración inmune T ni expresión de de checkpoint inmunes
- SUVmax relacionado a Ki67  $> 10\%$  y enriquecimiento de marcadores de ciclo celular

C



D



## ¿Debemos ir a biopsiar el sitio más captante?

- Estudio Finlandés
- Pacientes con Linfoma Folicular 1 o R/R entre 2010 and 2020
- Pacientes con SUVmax > 10 fueron a biopsia dirigida

**Transformación en 24%**  
**(7/29) en SUVmax > 10 (Punto J curva ROC SUV 26)**

\*Ojo: estudio con LF novo y R/R

- Estudio EEUU (MD Anderson)
- Pacientes con Linfoma Folicular 1L 2001 and 2014
- Los 52 pacientes con SUVmax fueron a biopsia dirigida

**Transformación en 0%** de 52 biopsias realizadas en sitios de SUVmax>18

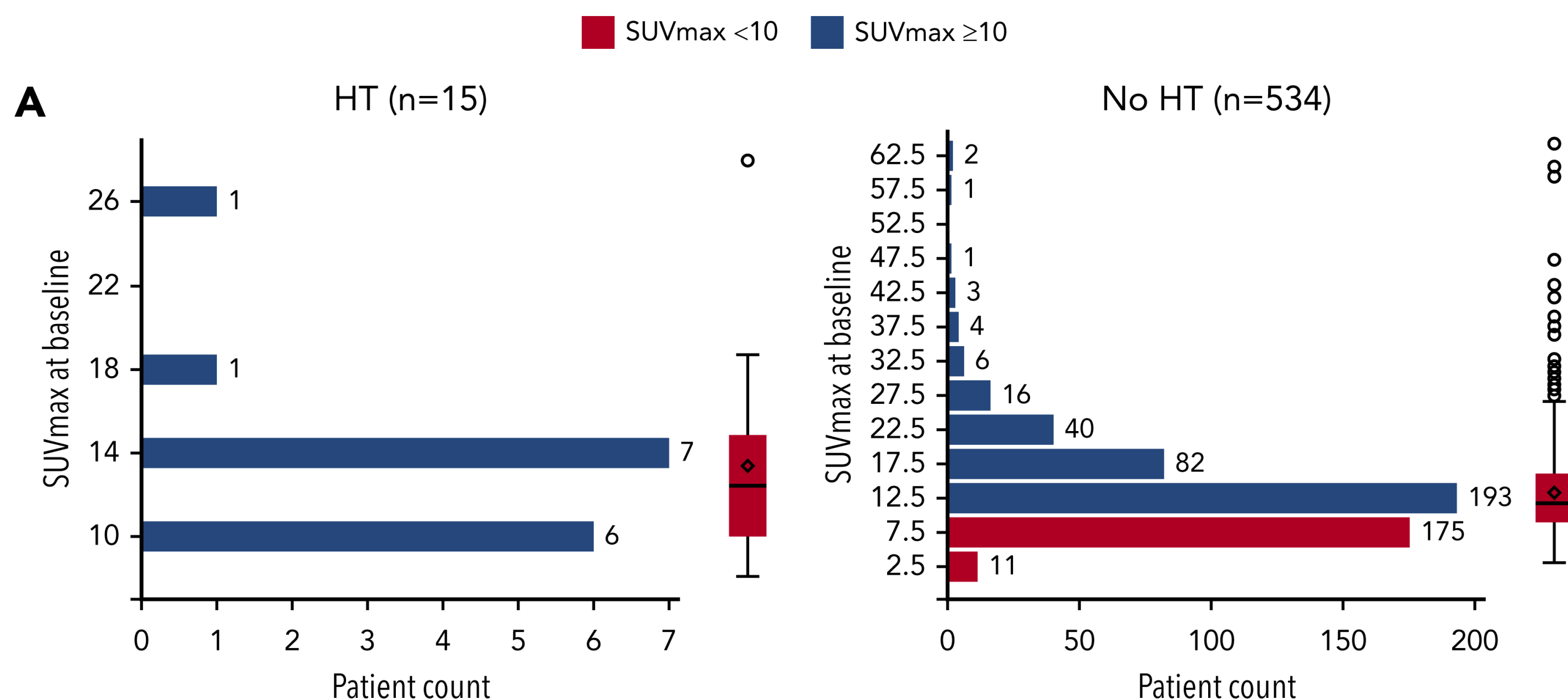
# SUVmax

## ¿Hay algún punto de corte de SUVmax?

### GALLIUM

- 559 pacientes con datos de PET
- 66% SUVmax > 10
  - **3,3%** se transformó en el camino
- 14% SUVmax > 20
  - **1,4%** se transformó en el camino
- SUVmax x HT: 12,42 vs no HT: 11,7
- **SUV max no fue pronóstico para transformación histológica para pacientes tratados con bendamustina / CHOP / CVP**

\*Ojo: no conocemos el número de pacientes rebiopsiados demostrando transformación (excluidos del estudio)

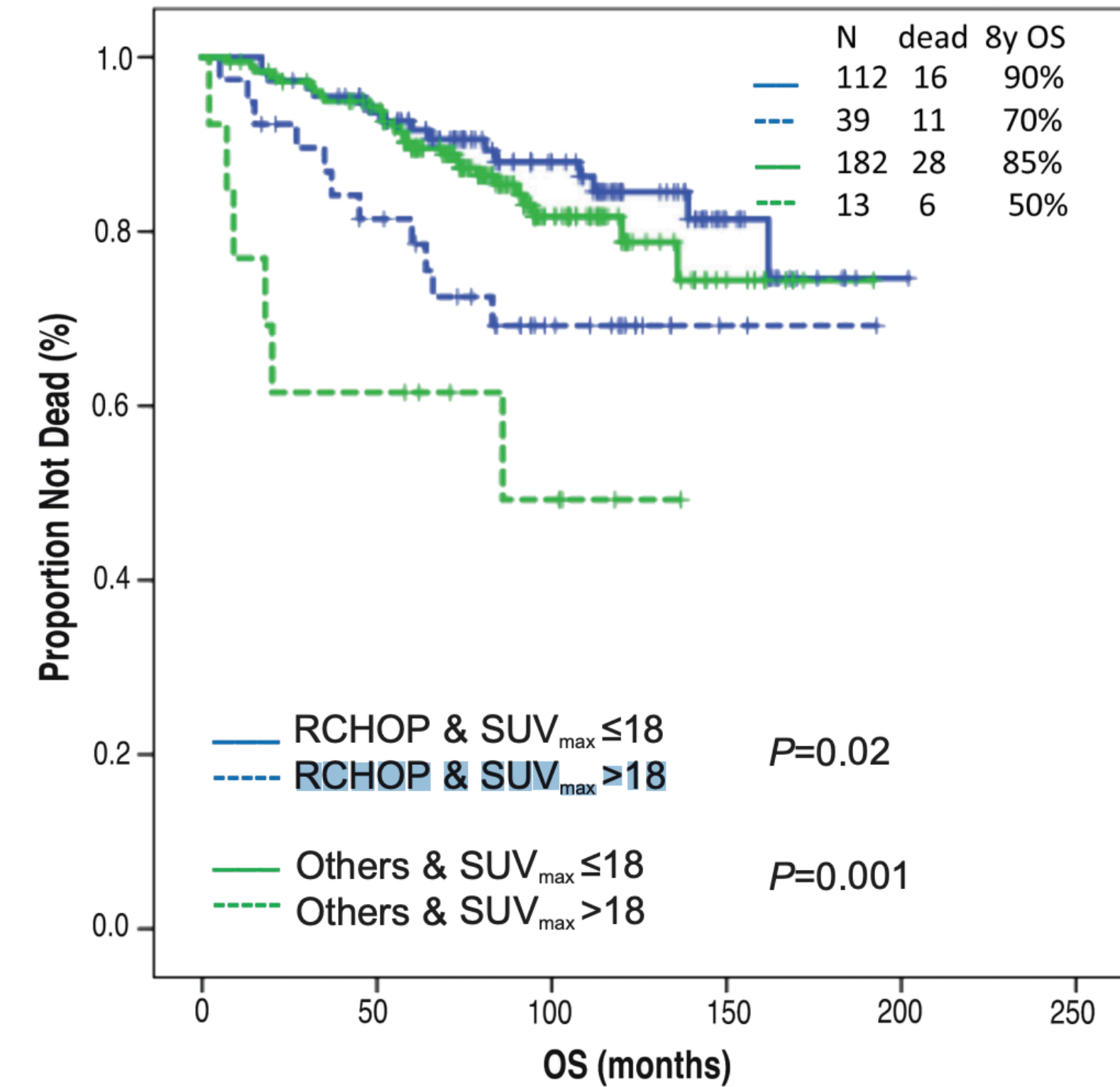
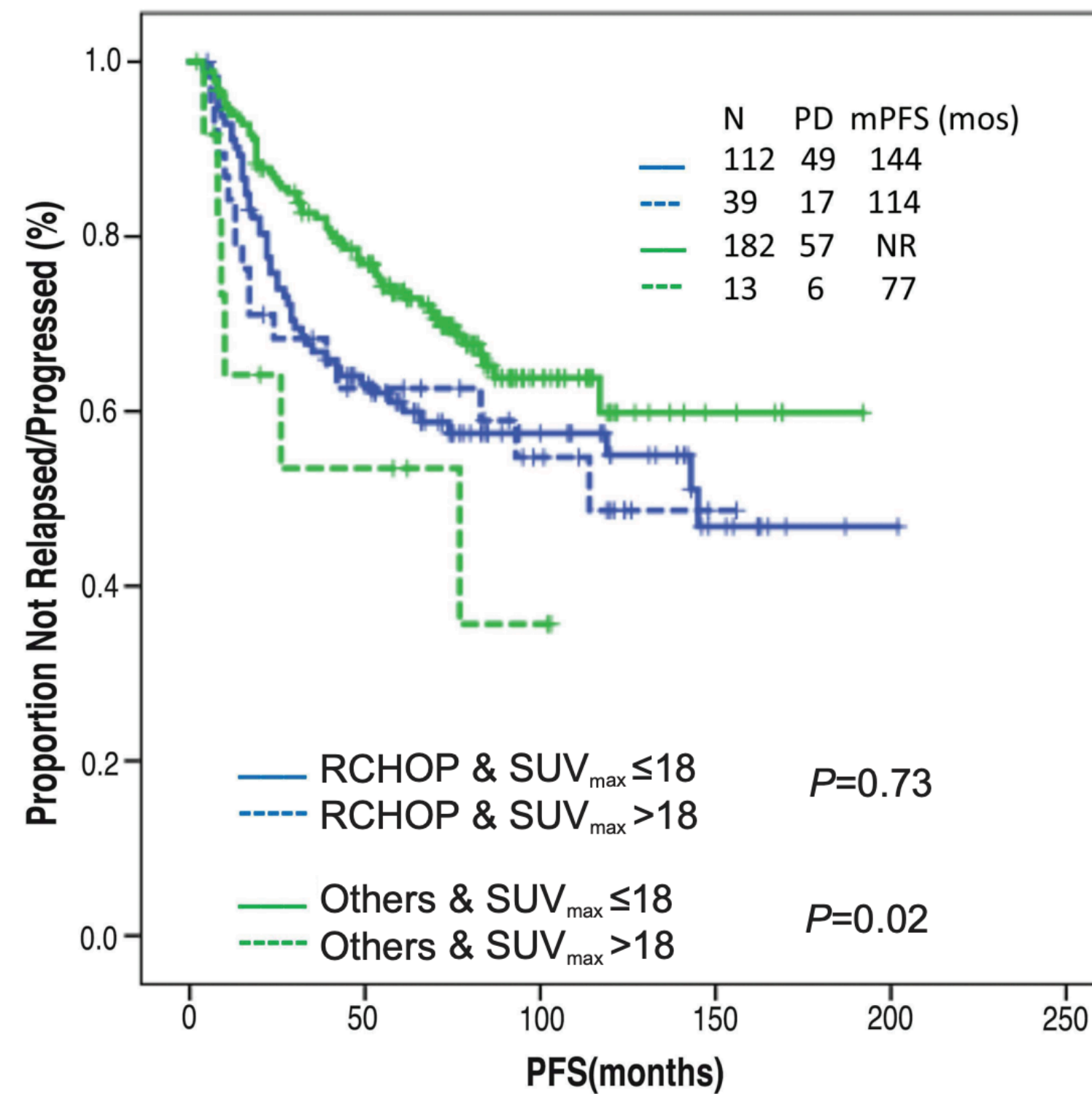
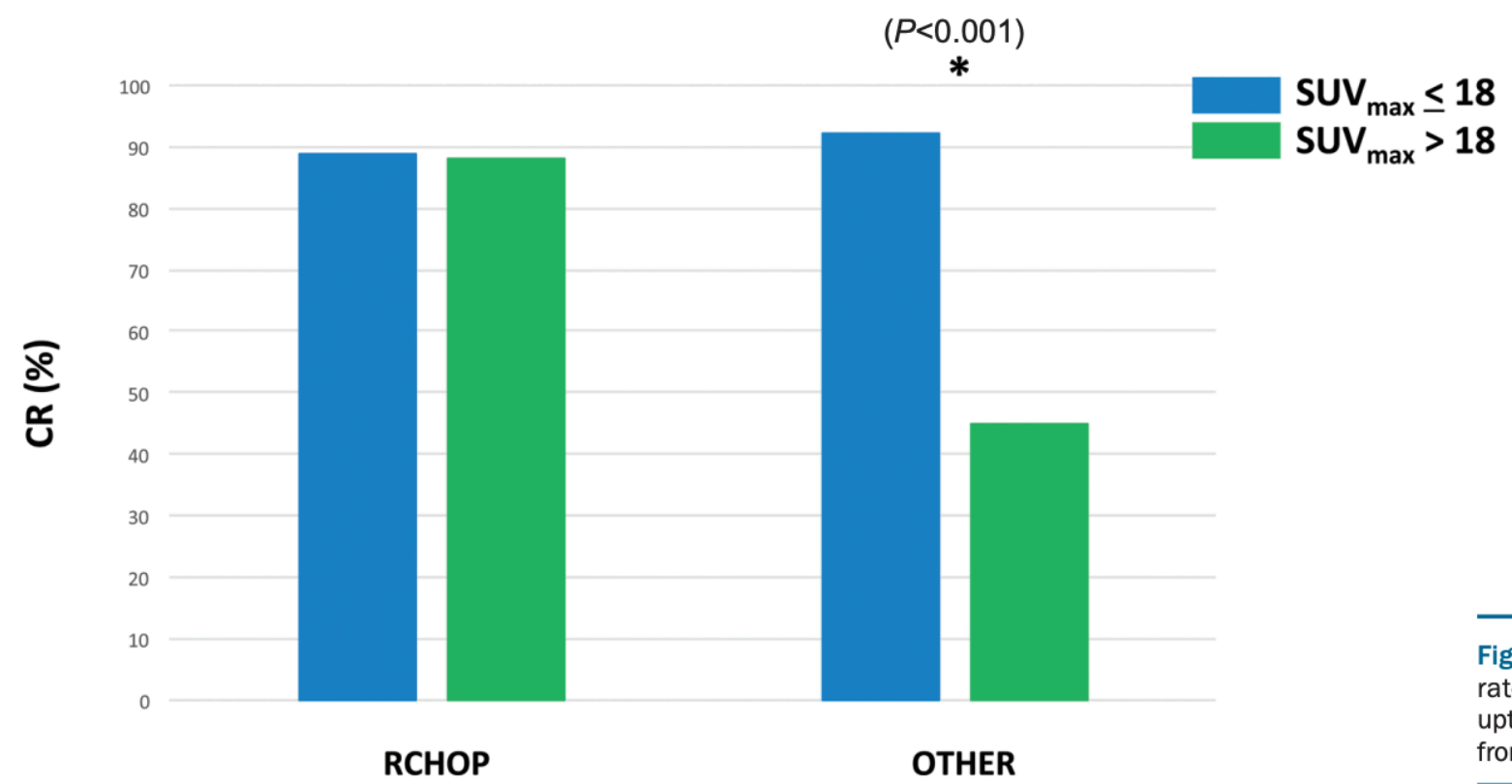


# SUVmax

¿Debemos modificar la terapia? ¿Antraciclinas o no antraciclinas?

## MD Anderson

- Estudio retrospectivo
- 346 pacientes entre 2001 y 2014
- Corte en **SUVmax 18**



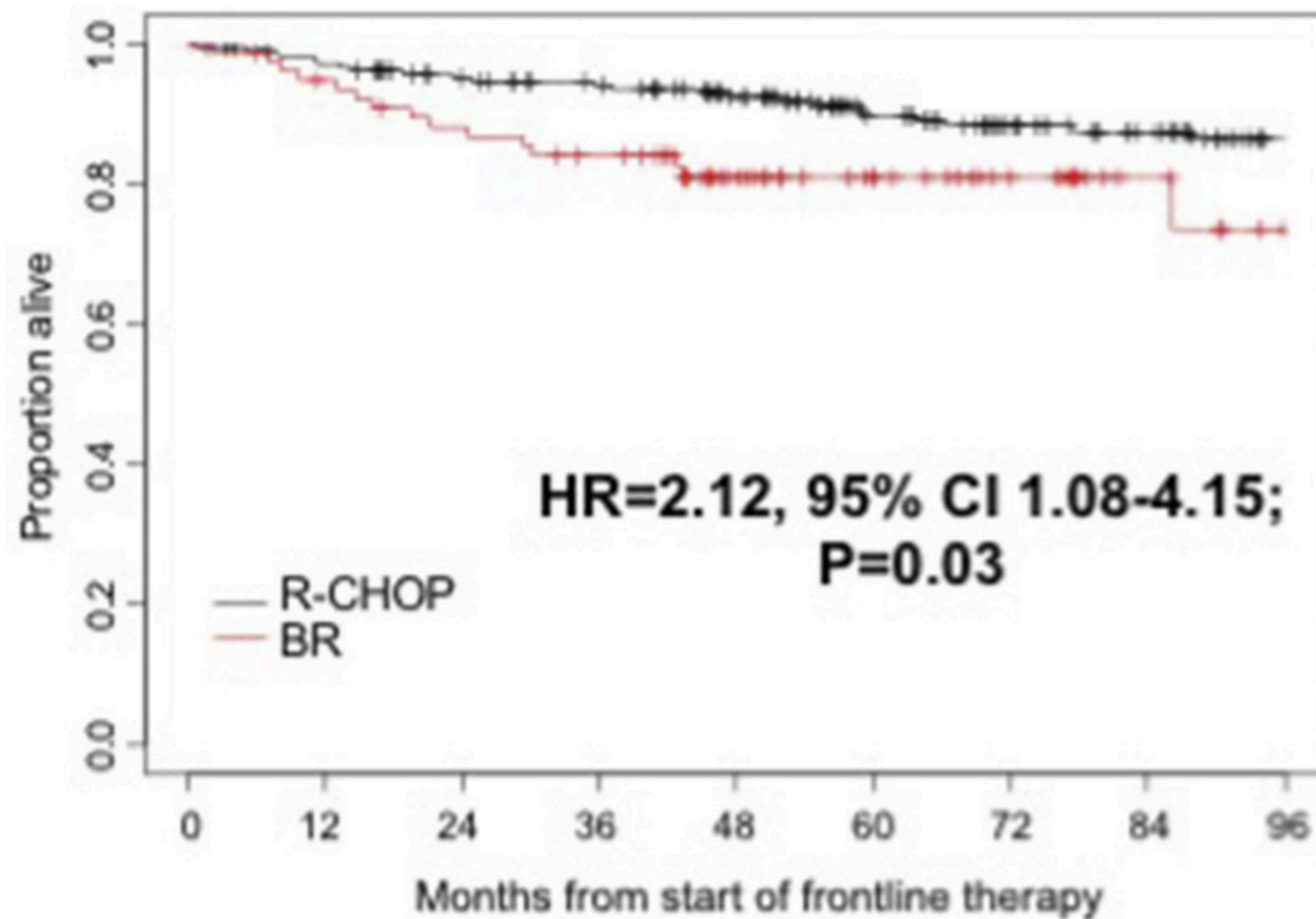
\*Ojo: población no ajustada a comorbilidades (paciente que no recibieron RCHOP pudieron haber sido más frágiles)

# SUVmax

¿Debemos modificar la terapia? ¿Antraciclinas o no antraciclinas?

## 7 centros US

- Estudio retrospectivo
- Corte en **SUVmax 13**
- > RC con RCHOP



## ¿Debemos modificar la terapia? ¿Antraciclinas o no antraciclinas?

- Cleveland Clinic from 2009 to 2016
- Retrospectivo

**Table 1.** Patient characteristics.

	All Patients (n=90)	BR Cohort (n=58)	R-CHOP Cohort (n=32)
Age (years)			
Median (range)	60.5 (36–85)	61 (40–85)	60 (36–79)
FLIPI			
Low – Intermediate (0–3)	76 (84.4%)	50 (86.2%)	26 (81.3%)
High (4–5)	9 (10%)	6 (10.3%)	3 (9.3%)
Missing*	5 (5.6%)	2 (3.4%)	3 (9.3%)
ECOG score			
0–1	78 (86.7%)	47 (81%)	31 (96.9%)
2	2 (2.2%)	2 (3.4%)	0
3	3 (3.3%)	2 (3.4%)	1 (3%)
Missing	7 (7.8%)	7 (12.1%)	0

## ¿Debemos modificar la terapia? ¿Antraciclinas o no antraciclinas?

- Cleveland Clinic from 2009 to 2016
- Retrospectivo

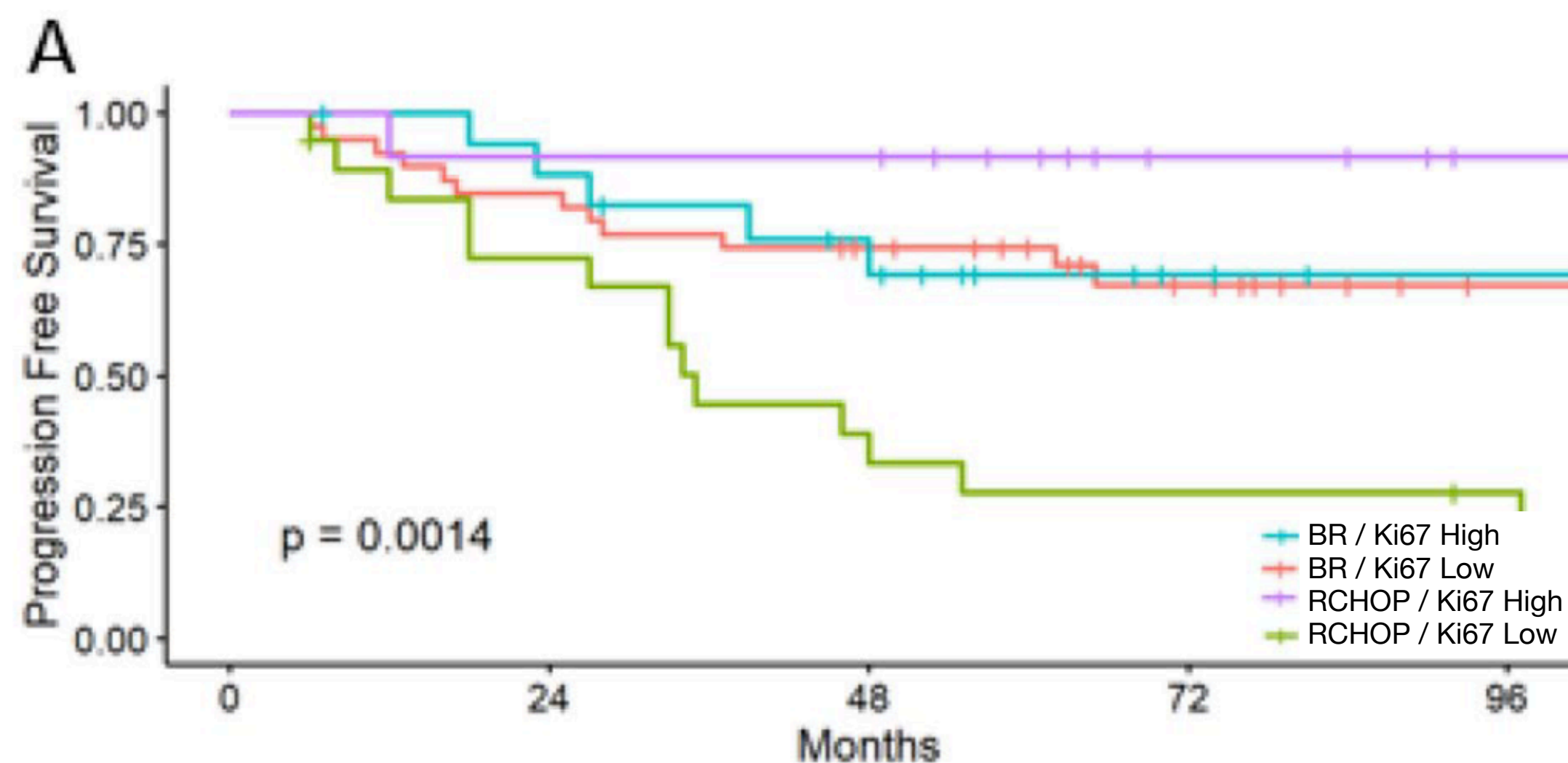
**Table 1.** Patient characteristics.

	All Patients (n=90)	BR Cohort (n=58)	R-CHOP Cohort (n=32)
Clinical stage			
I	5 (5.6%)	3 (5.2%)	2 (6.3%)
II	10 (11.1%)	9 (15.5%)	1 (3%)
III	37 (41.1%)	23 (39.7%)	14 (43.8%)
IV	37 (41.1%)	23 (39.7%)	14 (43.8%)
Missing	1 (1.1%)	0	1 (3%)
Bulky disease			
Yes	39 (43.3%)	23 (39.7%)	16 (50%)
No	51 (56.7%)	35 (60.3%)	16 (50%)
Rituximab maintenance			
Yes	53 (58.9%)	34 (58.7%)	19 (59.4%)
No	37 (41.1%)	24 (31.4%)	13 (30.6%)

# Ki-67

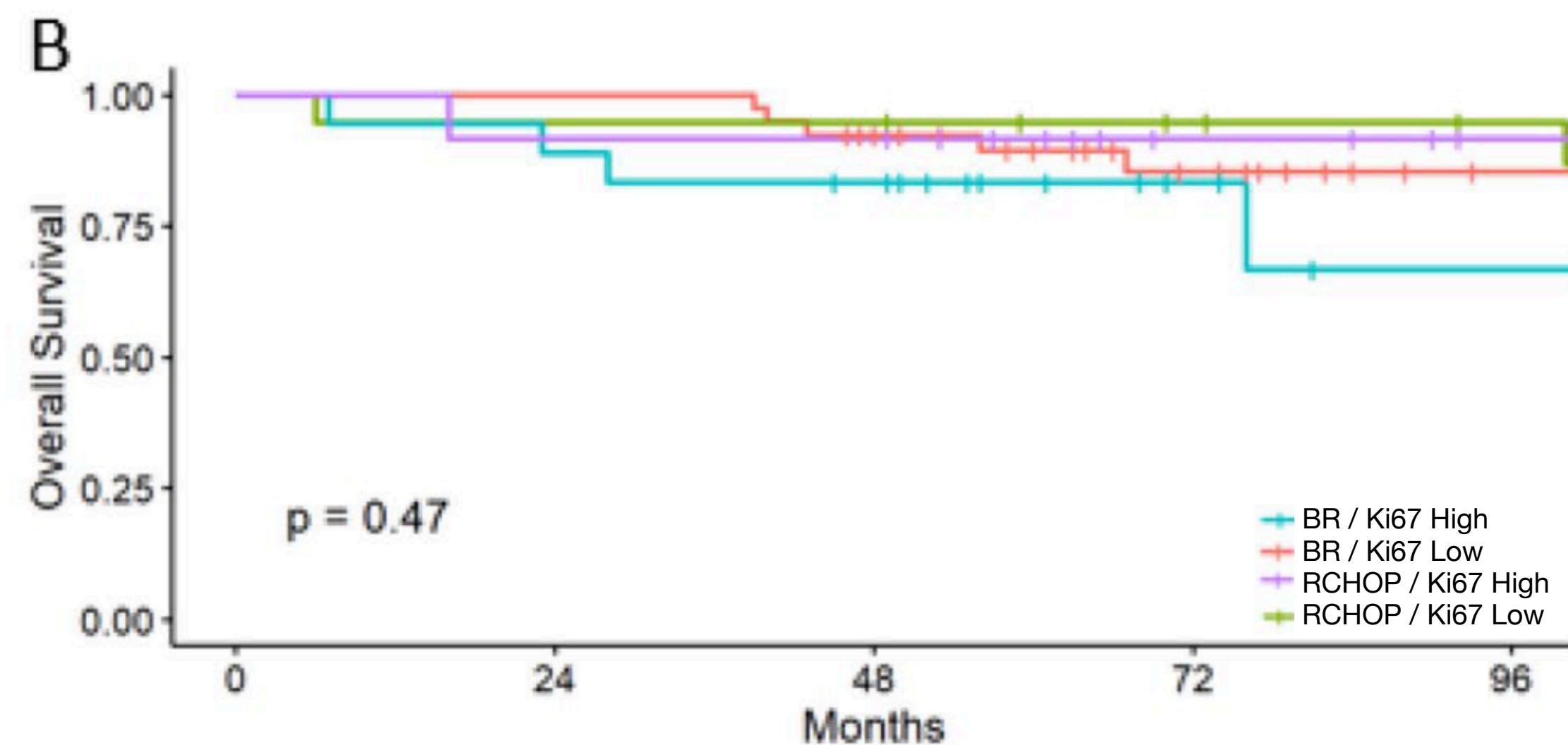
## ¿Debemos modificar la terapia? ¿Antraciclinas o no antraciclinas?

- Cleveland Clinic from 2009 to 2016 - Retrospectivo
- **Punto de corte High Ki67  $\geq 30\%$**



Number at risk

Group	0	24	48	72	96
BR / Ki67 High	39	33	26	17	9
BR / Ki67 Low	19	13	7	5	4
RCHOP / Ki67 High	18	15	11	4	2
RCHOP / Ki67 Low	12	11	11	4	1



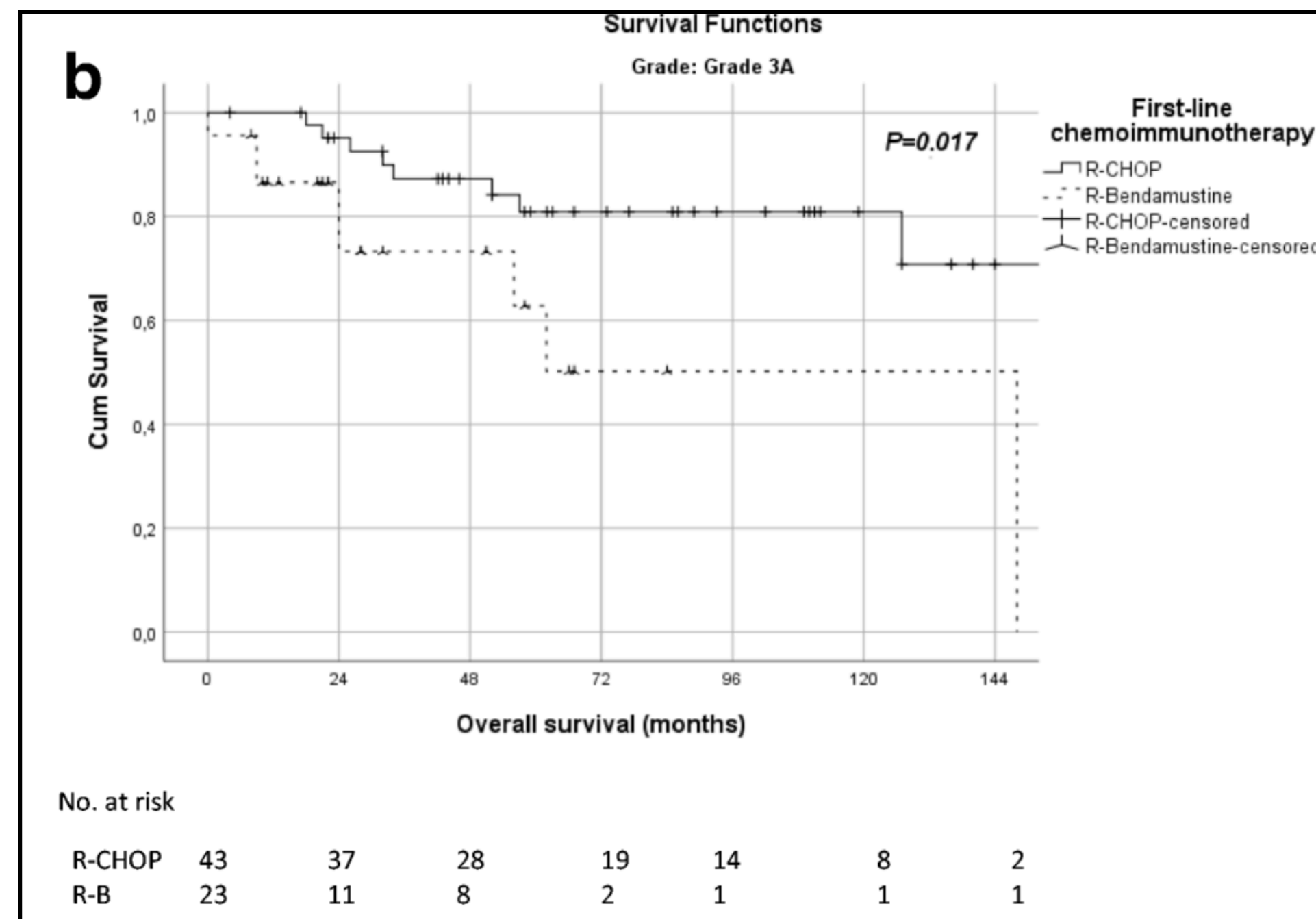
Number at risk

Group	0	24	48	72	96
BR / Ki67 High	39	39	34	21	11
BR / Ki67 Low	19	18	18	14	12
RCHOP / Ki67 High	18	16	14	6	2
RCHOP / Ki67 Low	12	11	11	4	1

# Grado OMS (3A)

¿Debemos modificar la terapia? ¿Antraciclinas o no antraciclinas?

- Historicamente ensayos clínicos han aceptado L Foliculares 1-3a

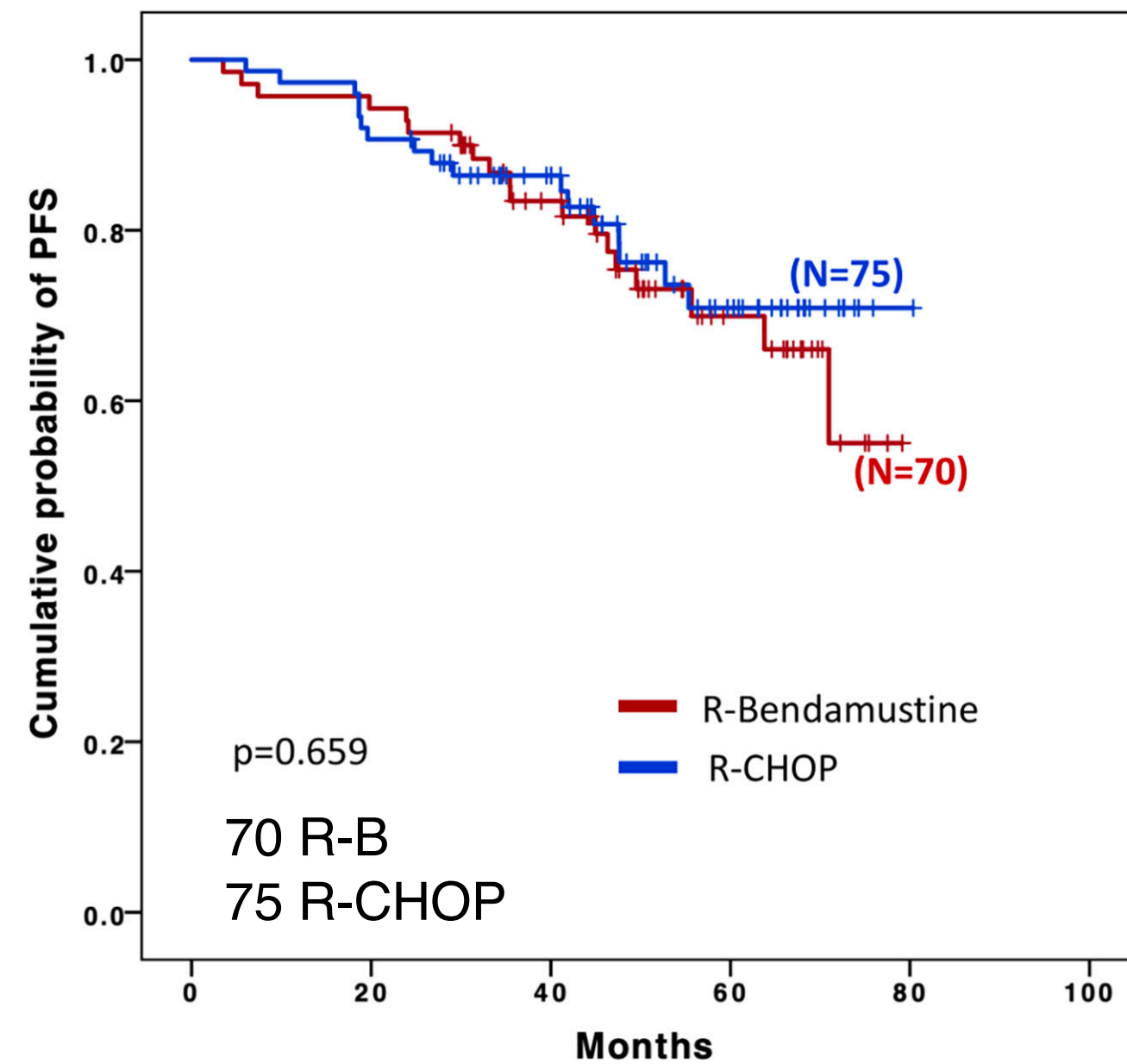


2001- 2017 East German Study Group for Hematology and Oncology (OSHO)

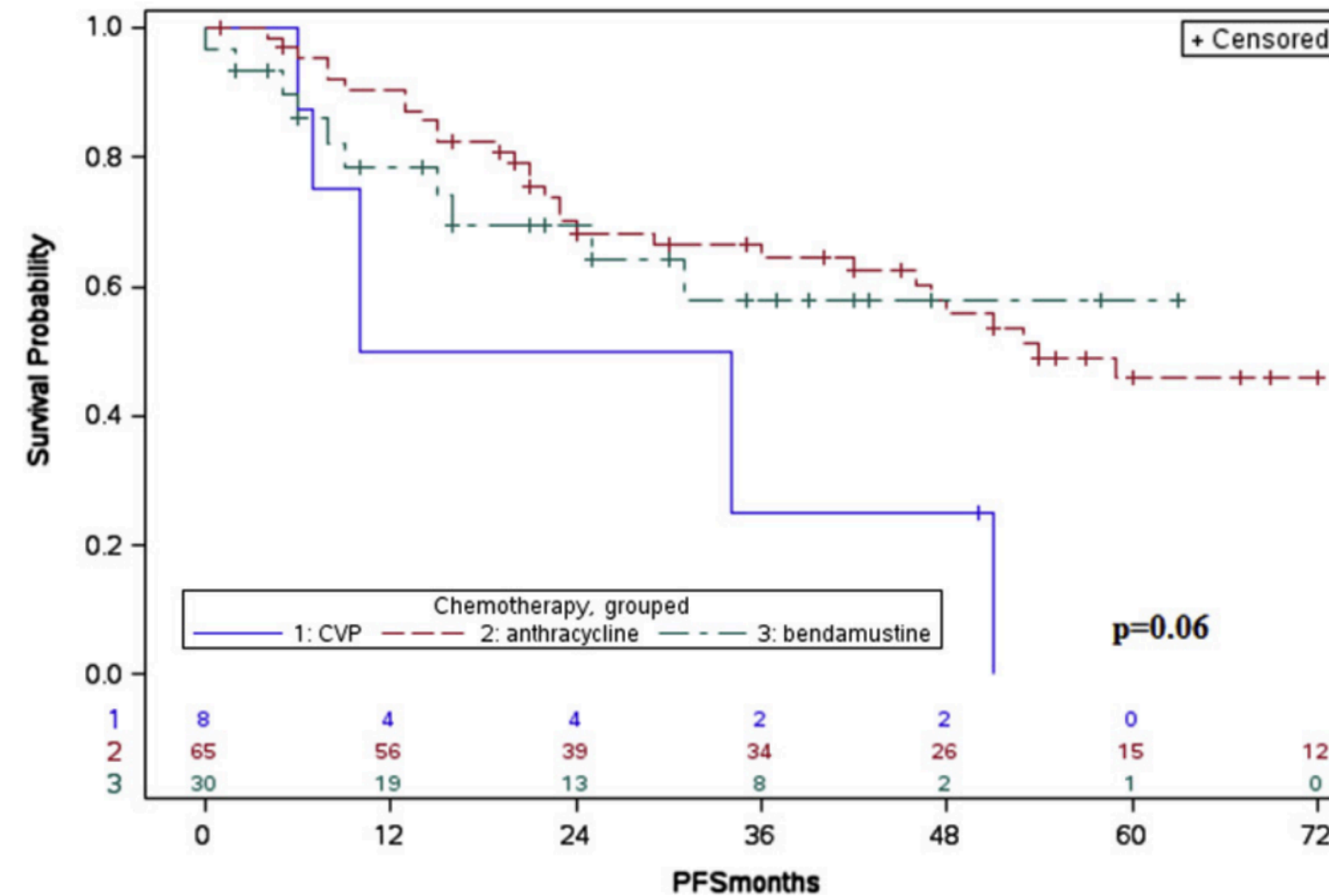
# Grado OMS (3A)

¿Debemos modificar la terapia? ¿Antraciclinas o no antraciclinas?

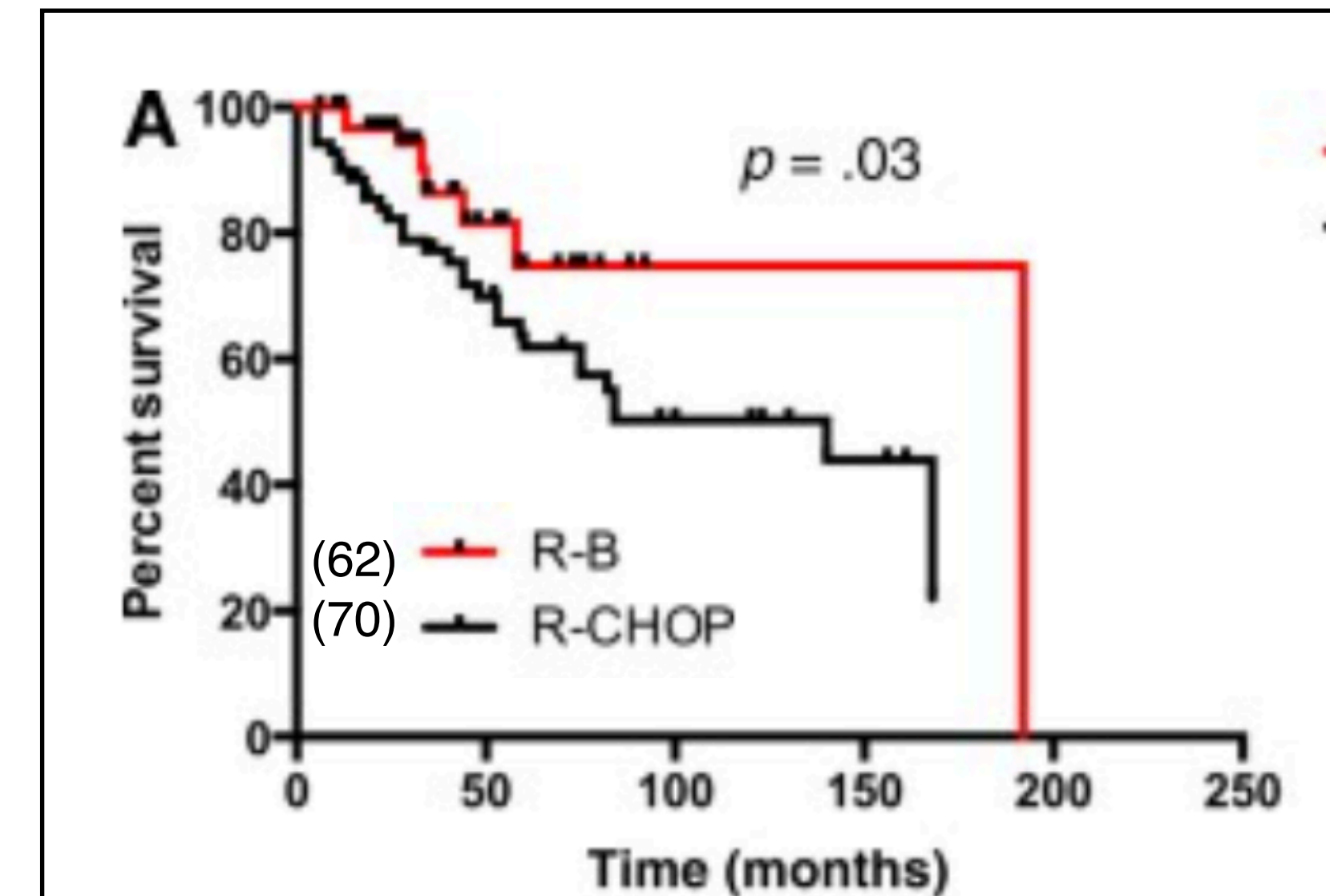
- Historicamente ensayos clínicos han aceptado L Foliculares 1-3a



2014 - 2018 Fondazione Italiana Linfomi (FIL) - 5 Italian centers



2006 - 2016 6 centros EEUU

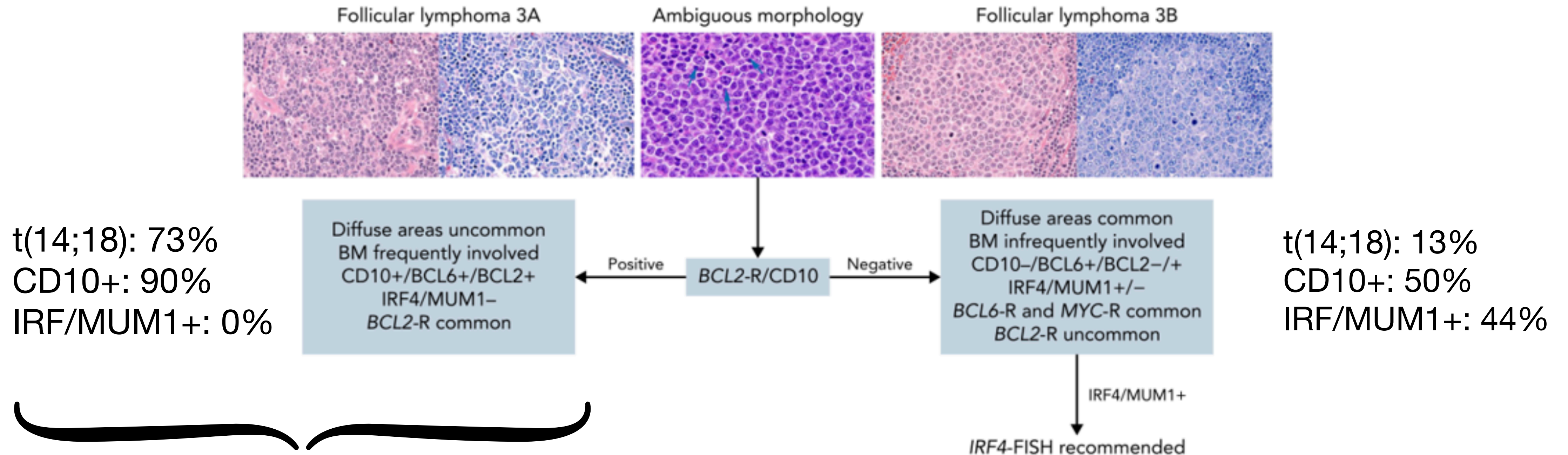


1997 - 2016 1 centro austriaco + 4 centros italianos

# Grado OMS (3A)

## Clasificación WHO-HAEM5:

- Graduación Linfoma Folicular 1-2-3 (cFL) es opcional
- Linfoma Folicular 3B = Large follicular B cell lymphoma



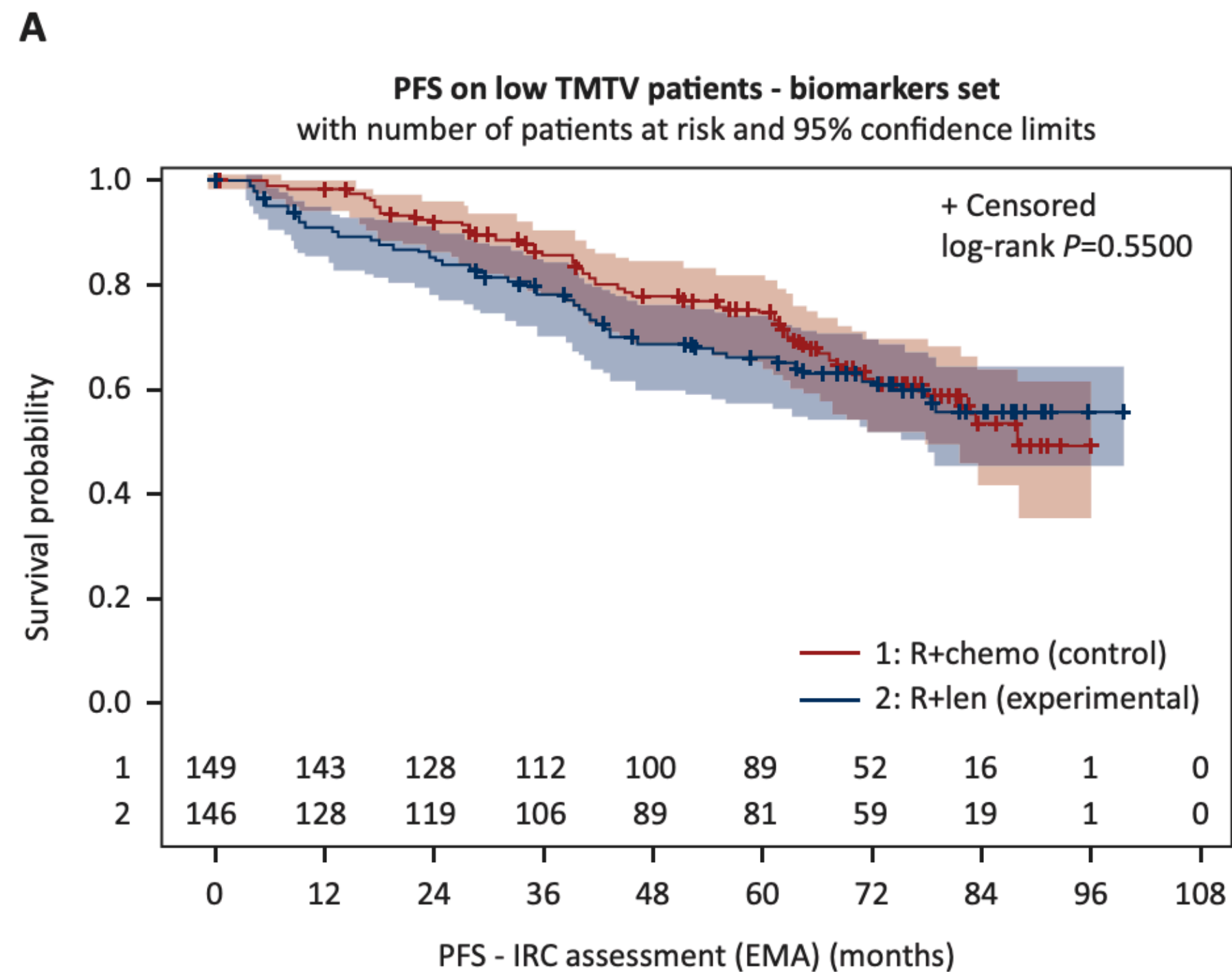
**Geneticamente y fenotípicamente se asemeja más a L folicular 1-2 (Hallmark t(14;18))**

# Carga Tumoral

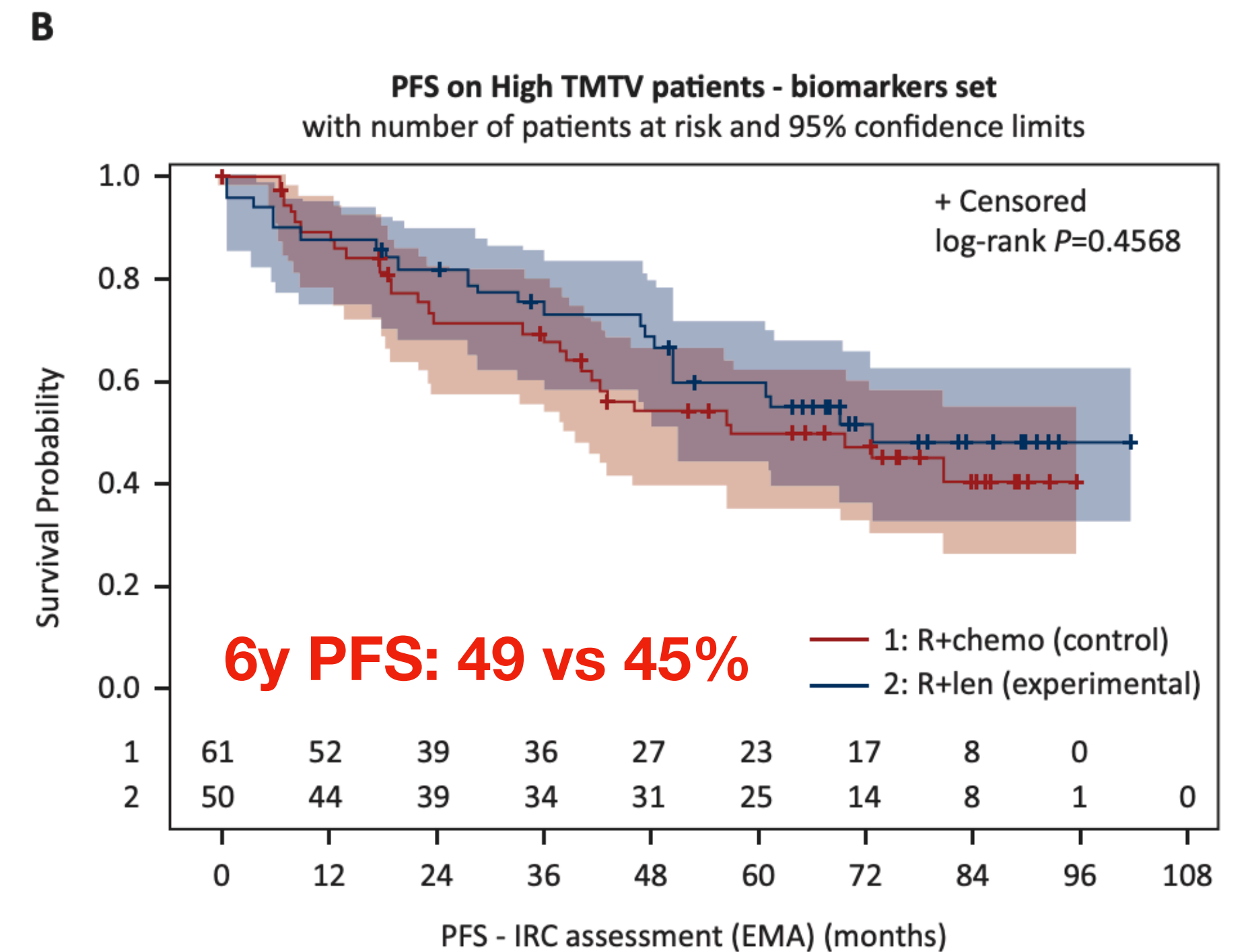
## ¿Es el esquema R2 suficiente para pacientes con alta carga tumoral?

### RELEVANCE

TMTV alto predictor de peor PFS en la rama R-chemo (p 0.0093, pero no en la rama R2 (p 0,696)



	No. of patients	Event	Censored	Median survival (95% CL)
R+chemo (control)	149	34.9% (52)	65.1% (97)	88 (77.9-NA)
R+len (experimental)	146	37.7% (55)	62.3% (91)	Not reached (78.4-NA)



	No. of patients	Event	Censored	Median survival (95% CL)
R+chemo (control)	61	49.2% (30)	50.8% (31)	68.6 (39.6-NA)
R+len (experimental)	50	46% (23)	54% (27)	71.4 (49.8-NA)

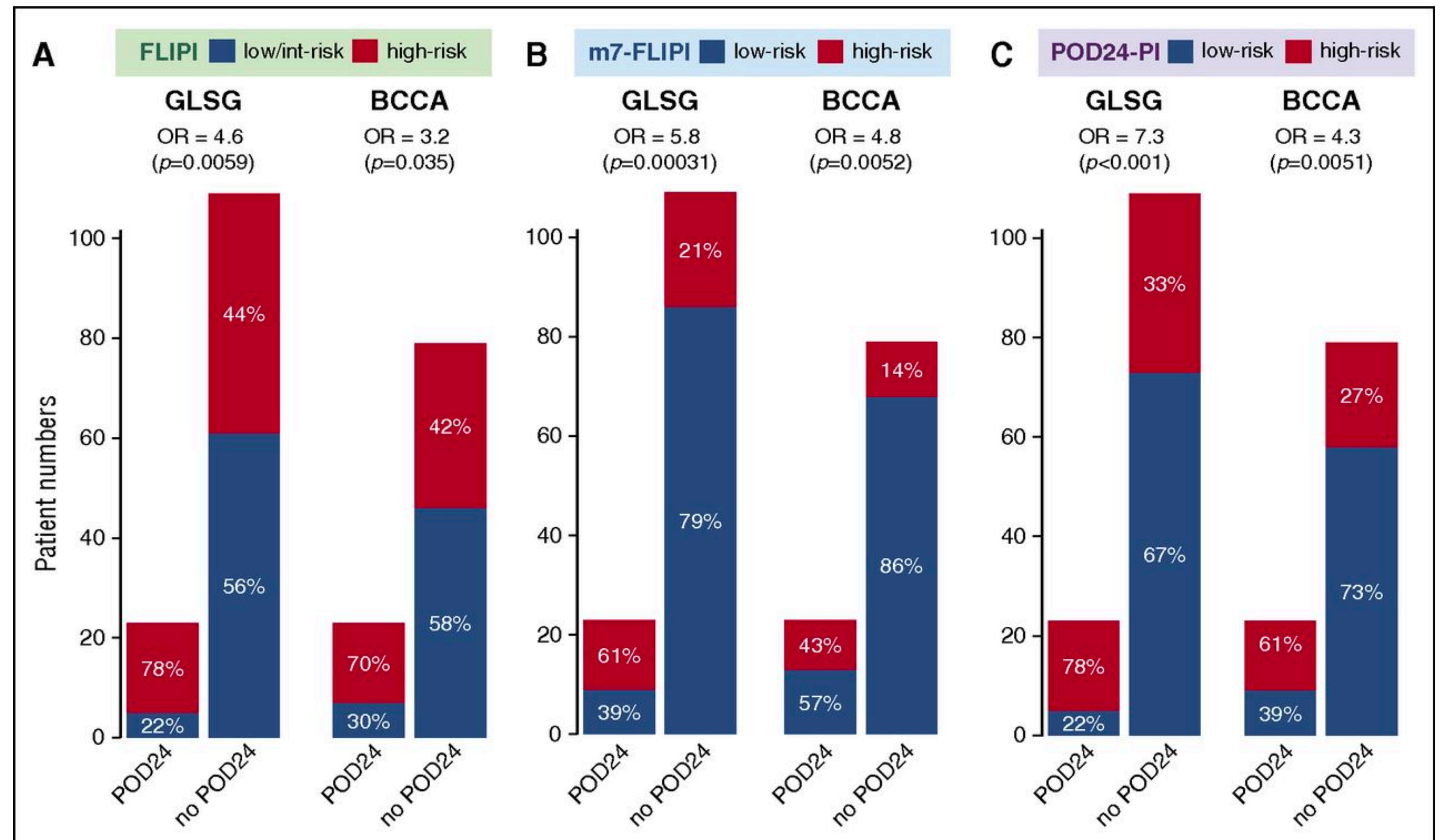
# Prevenir POD24

¿Podemos predecir el desarrollo de POD24?

No tan bien

151 patients from a German Low-Grade Lymphoma Study Group [GLSG] trial

107 patients from a population-based registry of the British Columbia Cancer Agency [BCCA]



# Prevenir POD24

¿Podemos predecir el desarrollo de POD24?

No tan bien

**Table 2. Outcomes according to the 4 risk scores**

	Complete remission		POD24	
	n/total (%)	<i>P</i>	n/total (%)	<i>P</i>
	<b>91/108 (84.5)</b>	<b>NA</b>	<b>22/108 (20.4)</b>	<b>NA</b>
<b>FLIPI score</b>		0.029		0.013
0-2	57/63 (90.5)		8/63 (12.7)	
3-5	30/41 (73.2)		14/41 (34.1)	
<b>FLIPI-2 score</b>		0.591		1
0-2	51/60 (85.0)		13/60 (21.7)	
3-5	32/40 (80.0)		9/40 (22.5)	
<b>PRIMA-PI score</b>		0.145		1
Low-intermediate	58/66 (87.9)		13/66 (19.7)	
High	24/32 (75.0)		7/32 (21.9)	
<b>m7-FLIPI score</b>		0.065		0.392
Low	70/80 (87.5)		15/80 (18.8)	
High	17/24 (70.8)		7/24 (29.2)	

# Prevenir POD24

¿Podemos predecir el desarrollo de POD24?

No tan bien

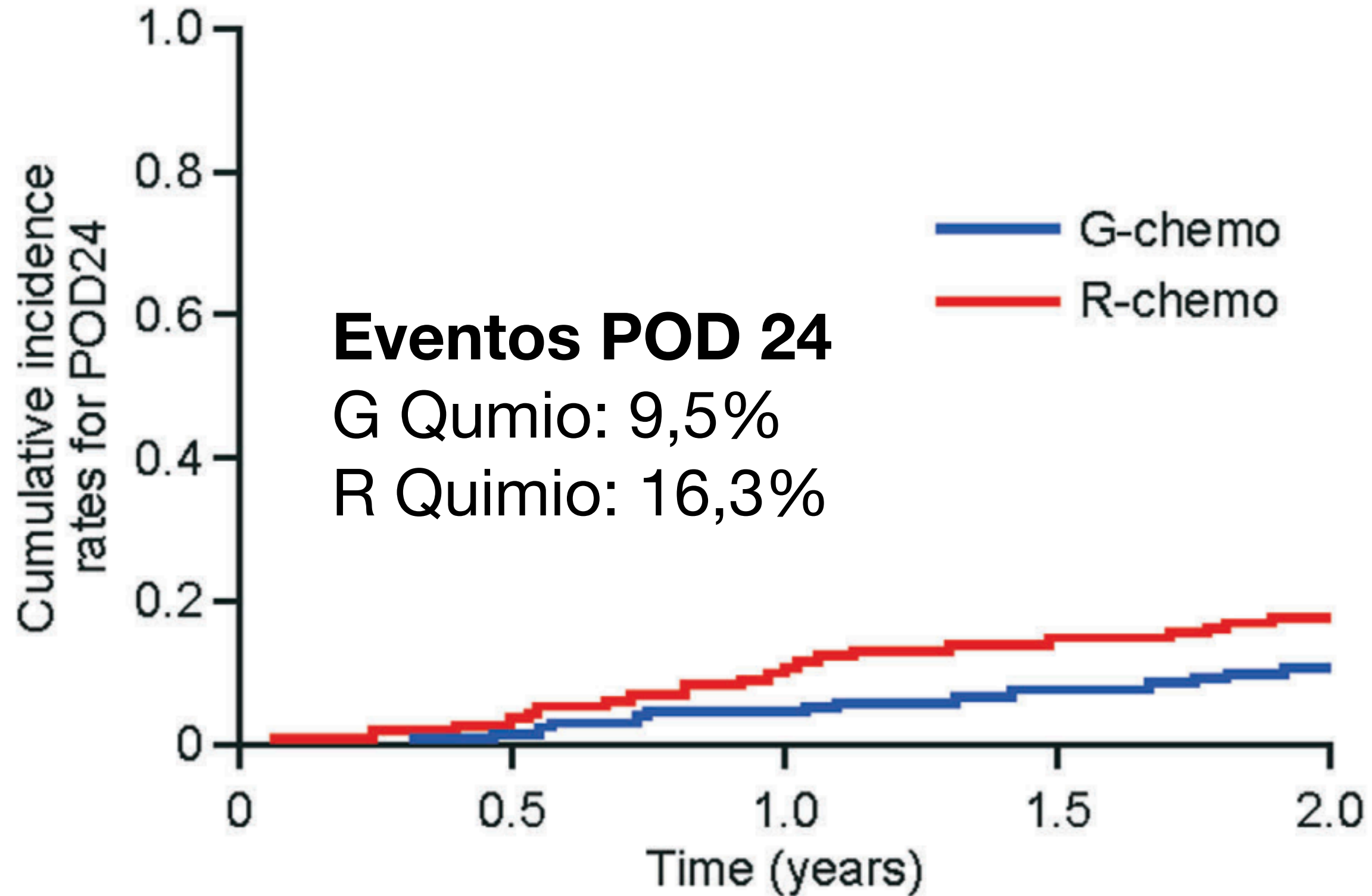
	Prediction of POD24		
	Sensitivity	Specificity	Accuracy
<b>FLIPI score</b>			
0-2/3-5	0.6364	0.6707	0.6635
<b>FLIPI-2 score</b>			
0-2/3-5	0.4091	0.6026	0.56
<b>PRIMA-PI score</b>			
Low-intermediate/high	0.3500	0.6795	0.6122
<b>m7-FLIPI score</b>			
Low/high	0.3182	0.7927	0.6923

# Prevenir POD24

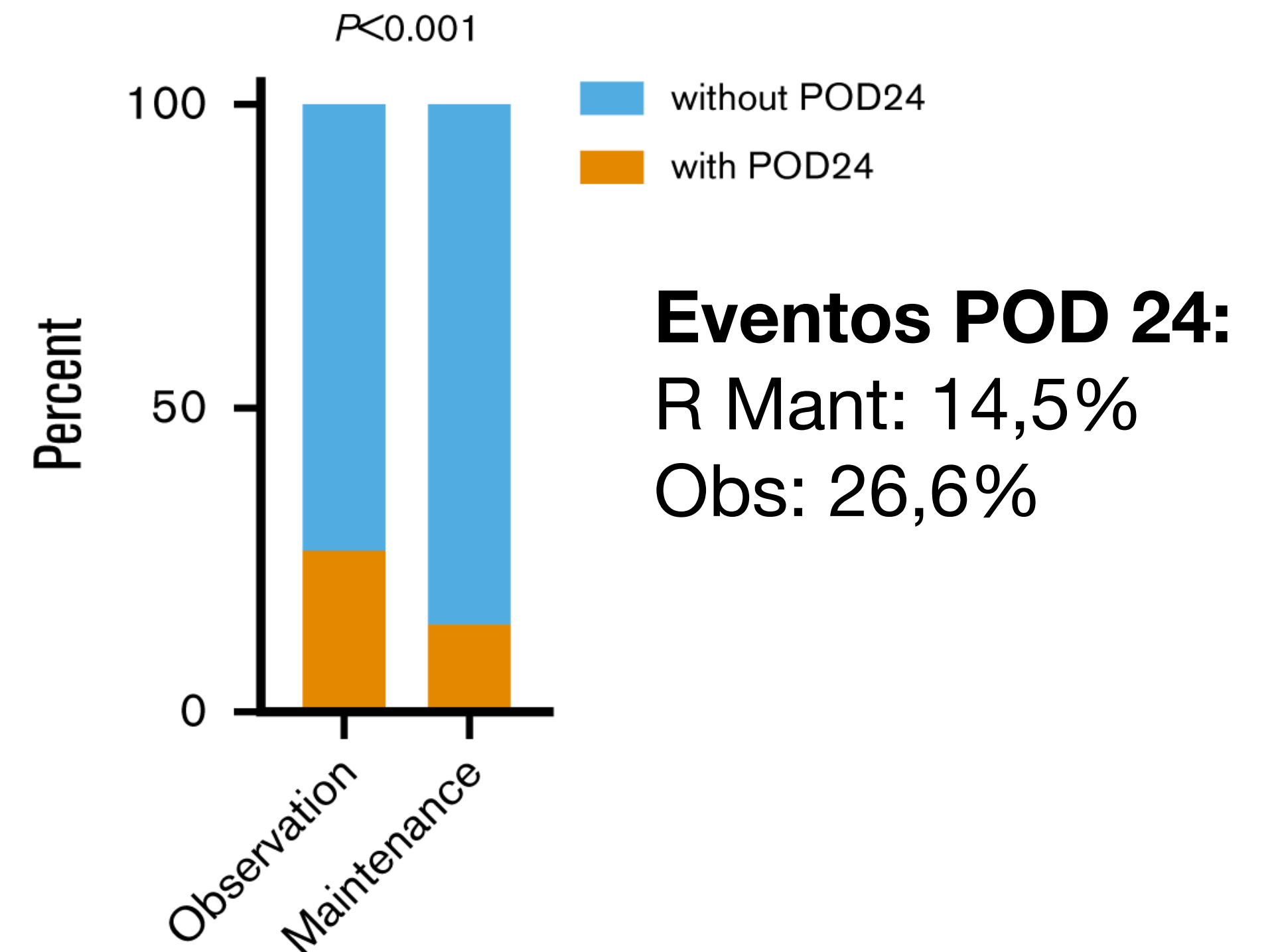
¿Podemos evitar el desarrollo de POD24?

Sí

## GALLIUM



## PRIMA

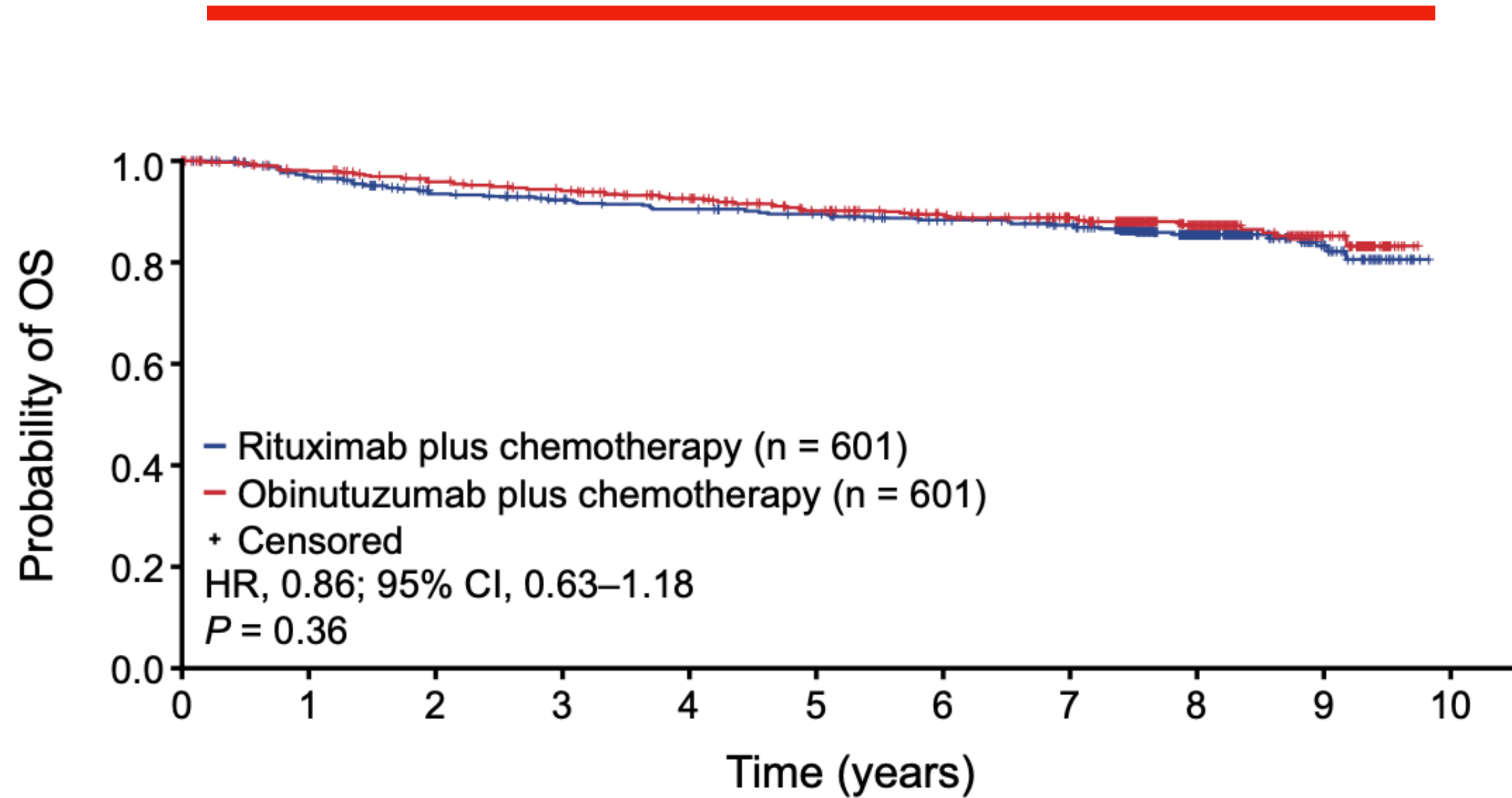


# Prevenir POD24

¿Basta disminuir los POD24 para mejorar la SG? ¿Es un subrogado?

NO

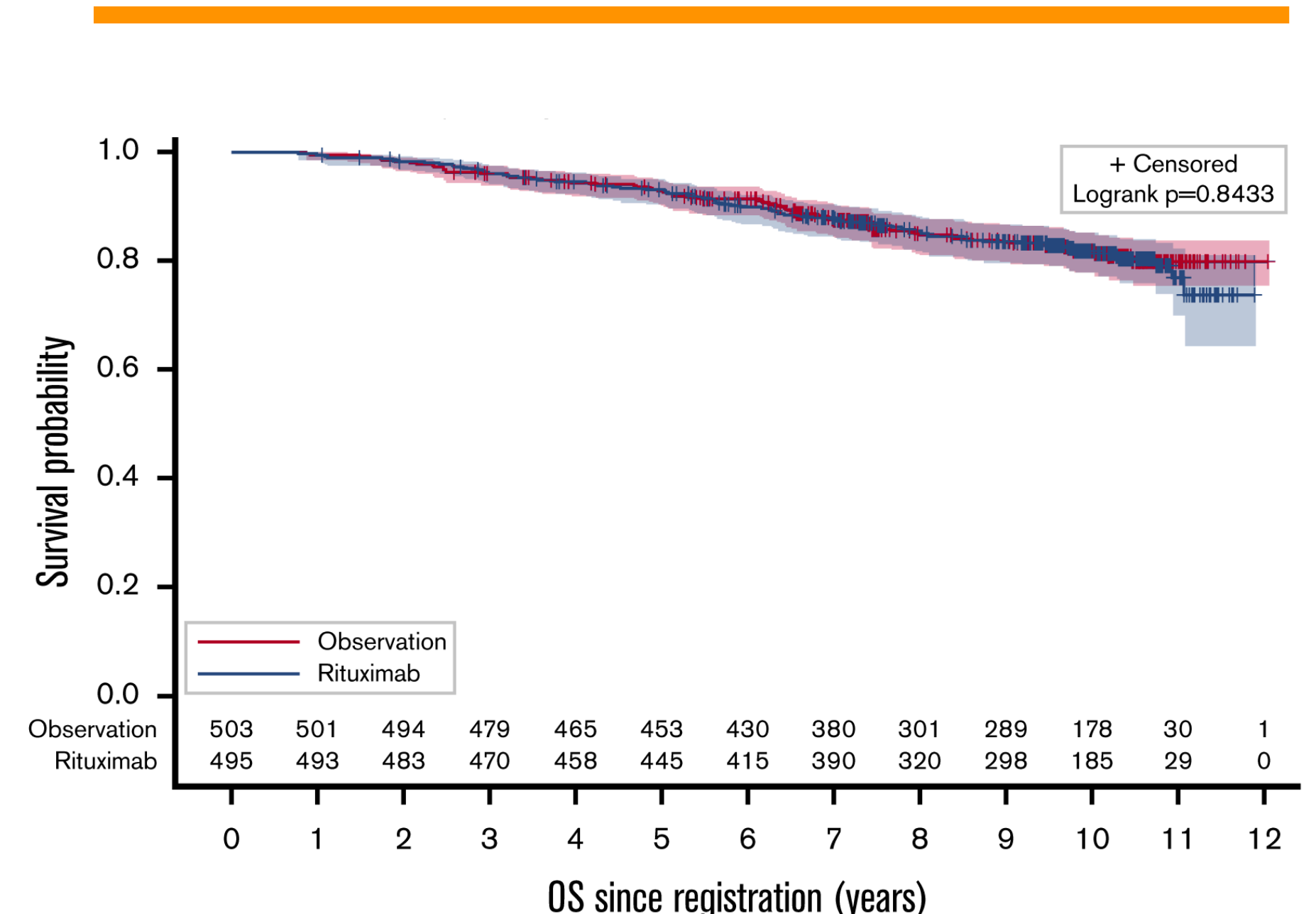
## GALLIUM



No. of patients at risk

—	601	588	566	550	533	527	517	510	504	495	489	479	473	468	452	375	260	163	80	20
—	601	584	573	564	551	542	533	524	518	504	495	489	482	474	444	372	257	146	64	13

## PRIMA

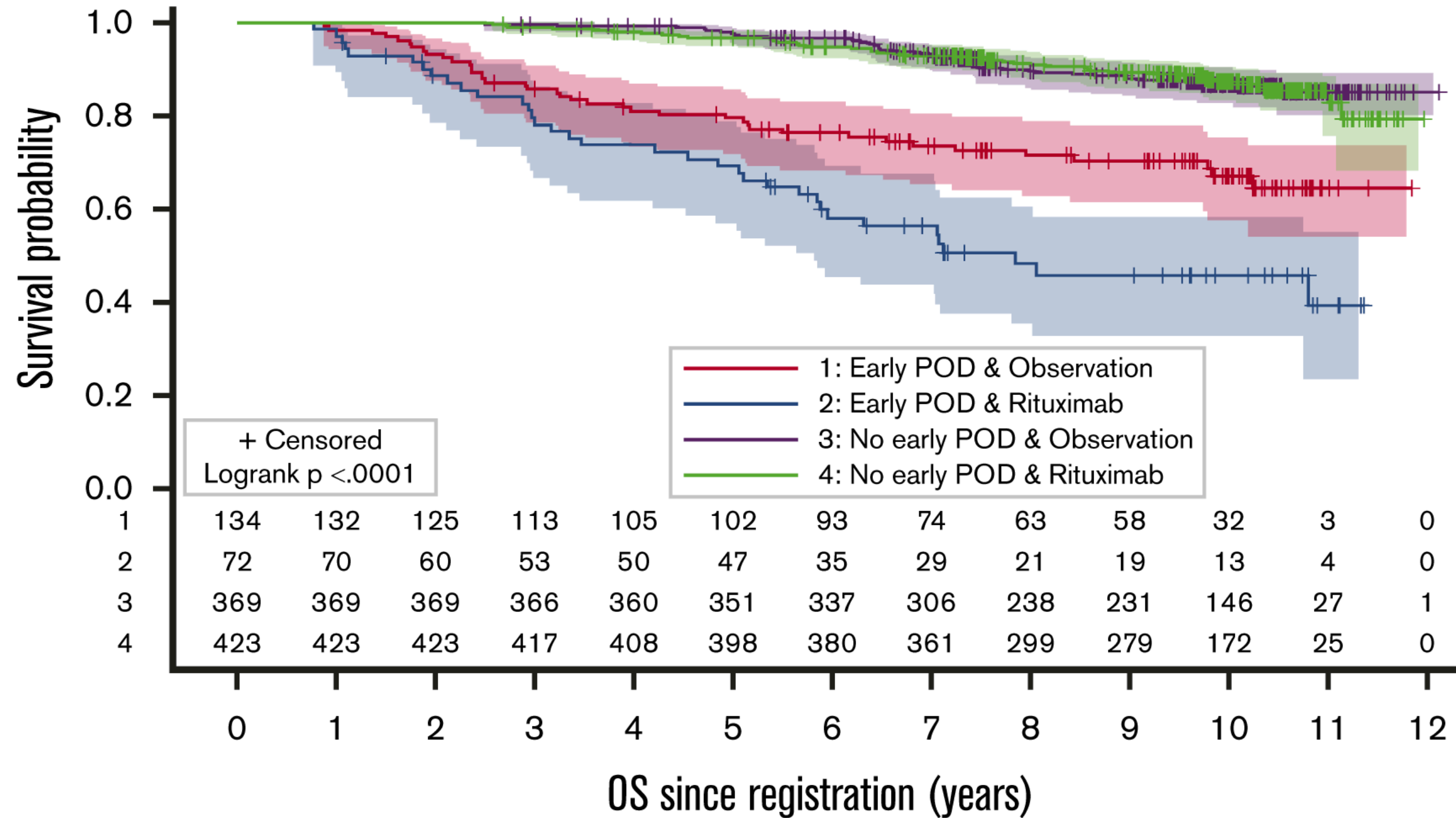


	NO. of Subjects	Event	Censored	Median Survival (95%CI)
Observation	503	16.5 % (83)	83.5 % (420)	Not reached
Rituximab	495	17.4 % (86)	82.6 % (409)	Not reached

# Prevenir POD24

¿Basta disminuir los POD24 para mejorar la SG? ¿Es un subrogado?

NO



~7-8% del total de cada rama

	No. of Subjects	Event	Censored	Median Survival (95% CI)
1	134	29.9 % (40)	70.1 % (94)	Not reached
2	72	48.6 % (35)	51.4 % (37)	7.8 (5.8 ; NA)
3	369	11.7 % (43)	88.3 % (326)	Not reached
4	423	12.1 % (51)	87.9 % (372)	Not reached

# Por eventual CAR-T en el futuro

## Vale la pena evitar bendamustina en 1L por un uso eventual de CAR-T

- Un % importante no requerirá nuevo tratamiento en 15 años

Ej. RCHOP    10-year PFS 36.1%  
**15-year PFS 28.5%**

Br J Haematol. 2024 Mar;204(3):849-860.

- Con Benda + antiCD20 s/Mantención un ~80% no requerirá tratamiento en 2 años

J Clin Oncol. 2019 Apr 20;37(12):984-991.

- Con Benda + antiCD20 + Mantención un 80-87% no requerirá tratamiento en 3 años

J Clin Oncol. 2018 Aug 10;36(23):2395-2404

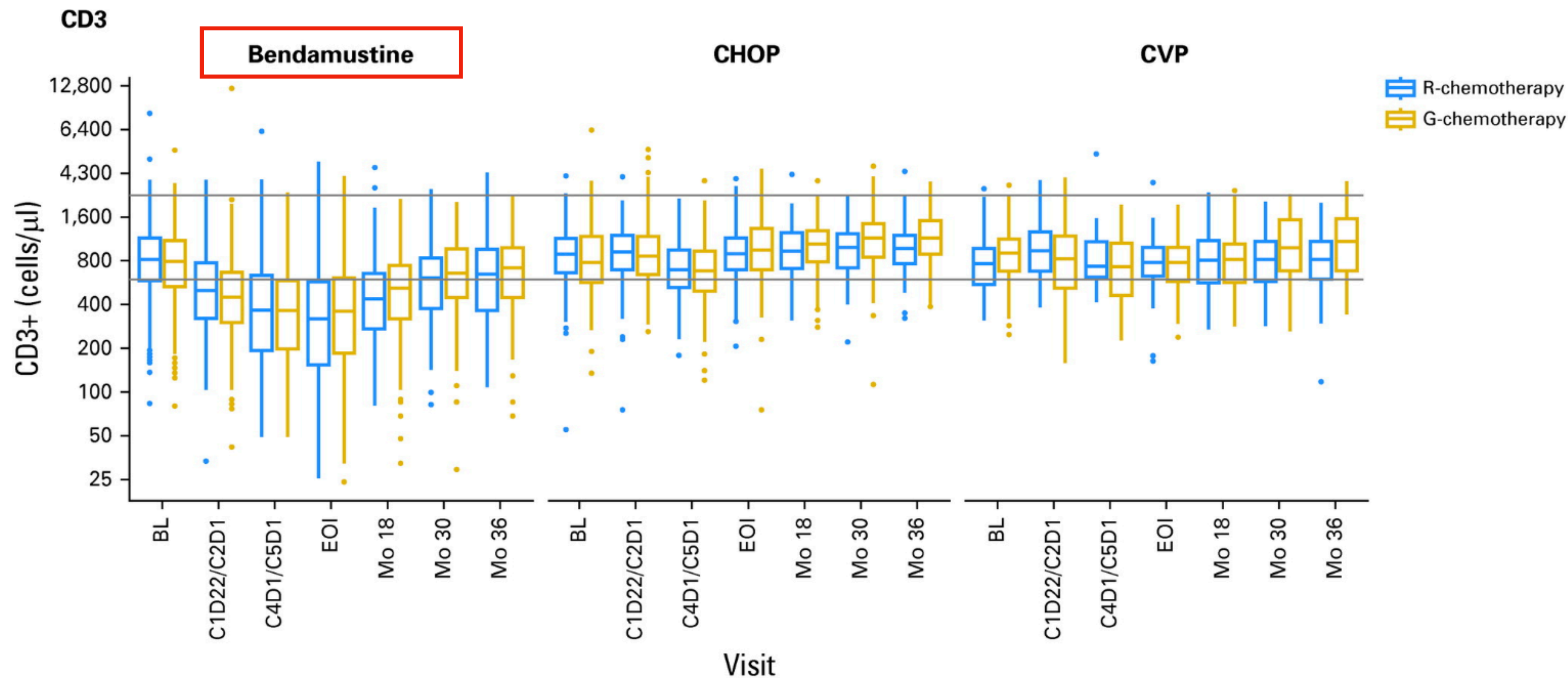
- Con Benda + antiCD20 + Mantención recuperación CD3 cercano a los 36m

J Clin Oncol. 2018 Aug 10;36(23):2395-2404

1L

# Por eventual CAR-T en el futuro

Vale la pena evitar bendamustina en 1L por un uso eventual de CAR-T



# Por eventual CAR-T en el futuro

## Vale la pena evitar bendamustina en 1L por un uso eventual de CAR-T

- Un % importante no requerirá nuevo tratamiento en 15 años

Ej. RCHOP    10-year PFS 36.1%  
**15-year PFS 28.5%**

Br J Haematol. 2024 Mar;204(3):849-860.

- Con Benda + antiCD20 s/Mantención un ~80% no requerirá tratamiento en 2 años

J Clin Oncol. 2019 Apr 20;37(12):984-991.

- Con Benda + antiCD20 + Mantención un 80-87% no requerirá tratamiento en 3 años

J Clin Oncol. 2018 Aug 10;36(23):2395-2404

- Con Benda + antiCD20 + Mantención recuperación CD3 cercano a los 36m

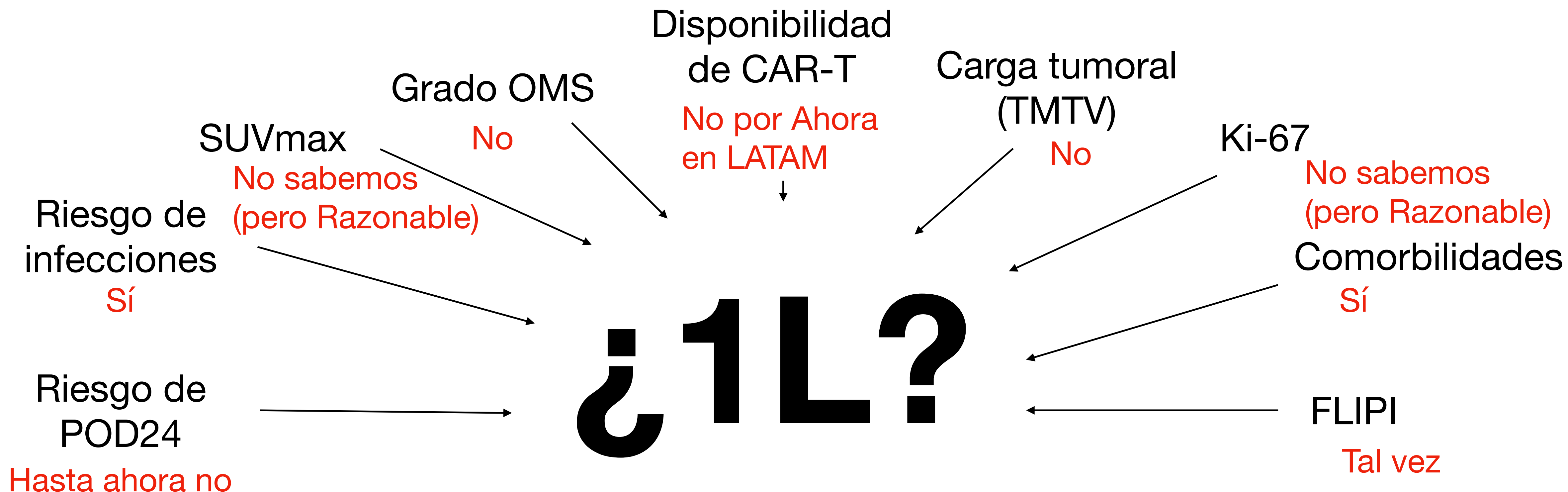
J Clin Oncol. 2018 Aug 10;36(23):2395-2404

- Sin aprobaciones aun de CAR-T en 2da línea

- Un problema principalmente para EEUU / EUROPA (ensayos clínicos)

# Conclusiones propias

¿Qué factores pueden modificar nuestra elección en **1era línea**?



# Mantenimiento

## ¿Magnitud del beneficio versus toxicidad?

Efficacy Result, year	9-Year Follow up	
	Observation (n = 513)	Rituximab Maintenance (n = 505)
PFS		
Median	4.1	10.5
HR (95% CI), <i>P</i>	↓	0.61 (0.52 to 0.73), < .001
TTNLT		
Median	6.1	NR
HR (95% CI), <i>P</i>		0.66 (0.55 to 0.78), < .001
TTNCT		
Median	9.3	NR
HR (95% CI), <i>P</i>		0.71 (0.59 to 0.86), < .001

Seguimiento a 9 años de estudio PRIMA

(Base RCHOP/RCVP):

**Aun sin beneficio en sobrevida global**

# Mantenimiento

## ¿Magnitud del beneficio versus toxicidad?

Efficacy Result, year	9-Year Follow up	
	Observation (n = 513)	Rituximab Maintenance (n = 505)
<b>PFS</b>		
Median	4.1	10.5
HR (95% CI), <i>P</i>		0.61 (0.52 to 0.73), < .001
<b>TTNLT</b>		
Median	6.1	NR
HR (95% CI), <i>P</i>		0.66 (0.55 to 0.78), < .001
<b>TTNCT</b>		
Median	9.3	NR
HR (95% CI), <i>P</i>		0.71 (0.59 to 0.86), < .001

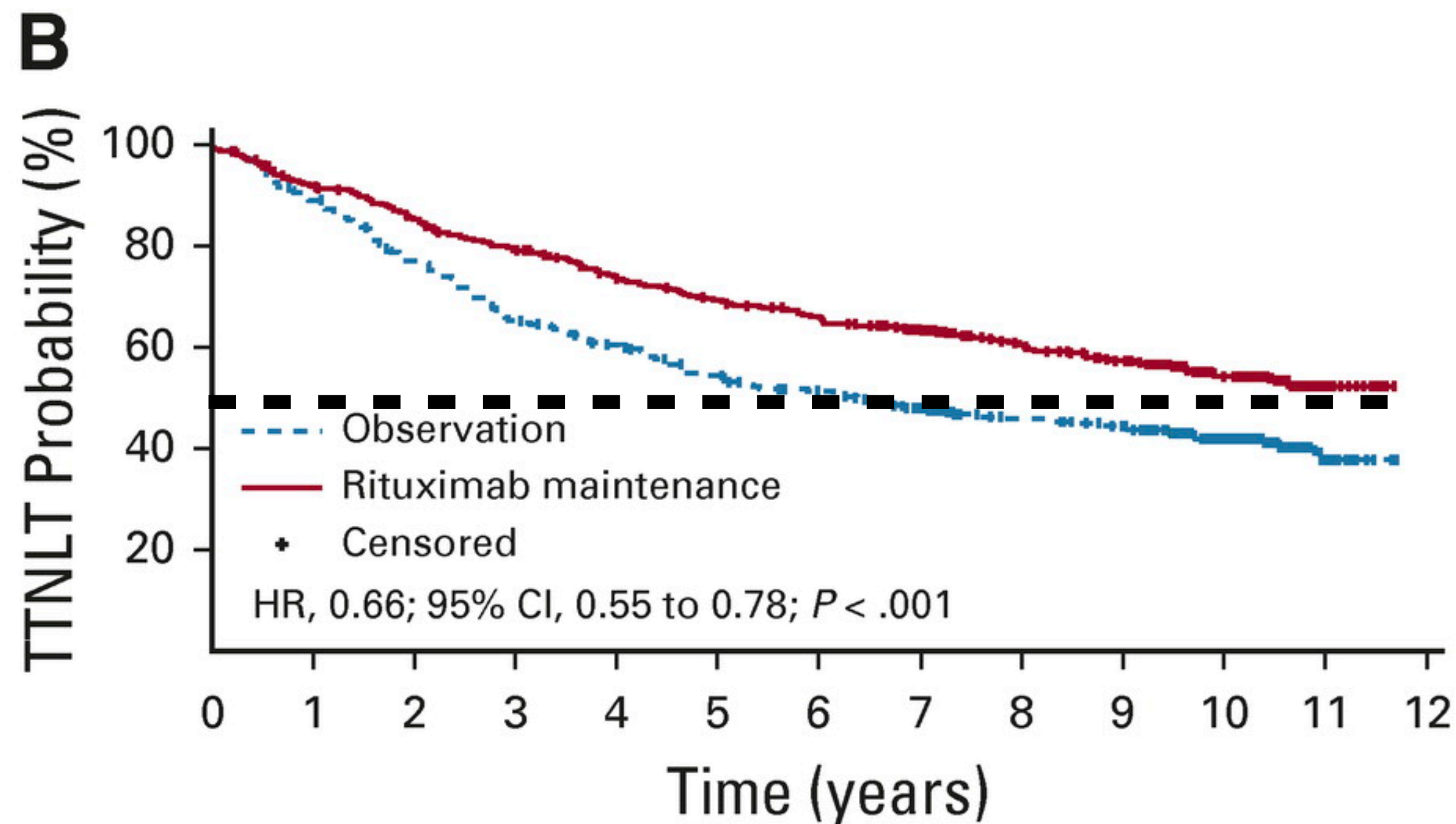
Seguimiento a 9 años de estudio PRIMA

(Base RCHOP/RCVP):

**Aun sin beneficio en sobrevida global**

# Mantenimiento

¿Magnitud del beneficio versus toxicidad?



No. at risk:

---	513	453	385	324	291	253	234	181	167	138	49	2	0
—	505	455	417	384	349	323	301	247	221	174	68	5	0

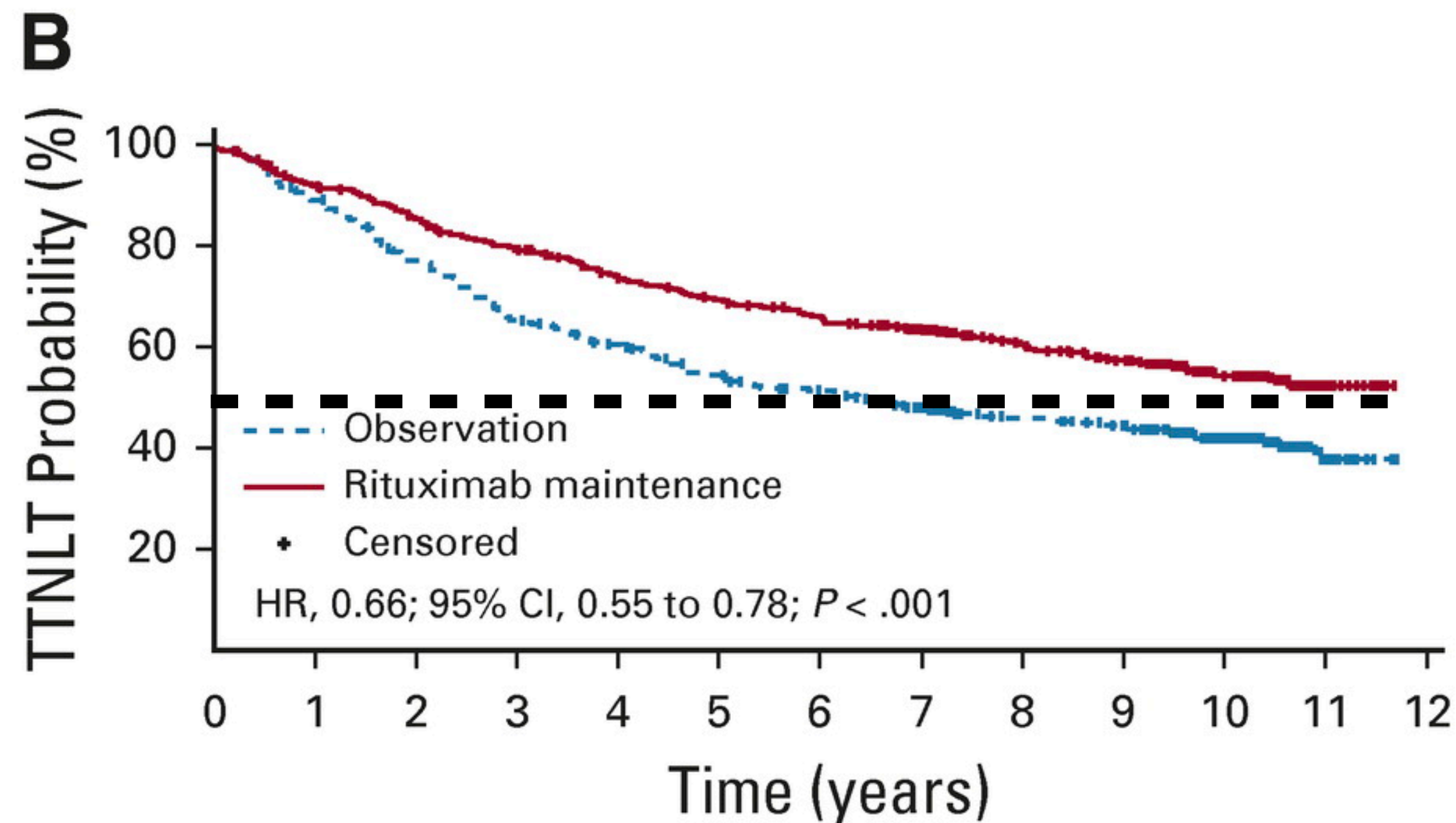
Seguimiento a 9 años de estudio PRIMA

(Base RCHOP/RCVP):

**Aun sin beneficio en sobrevida global**

# Mantenimiento

## ¿Magnitud del beneficio versus toxicidad?



No. at risk:

— - -	513	453	385	324	291	253	234	181	167	138	49	2	0
—	505	455	417	384	349	323	301	247	221	174	68	5	0

Seguimiento a 9 años de estudio PRIMA

(Base RCHOP/RCVP):

Aun **sin beneficio en sobrevida global**

Infecciones  $\geq G2$  **39 vs 24%**

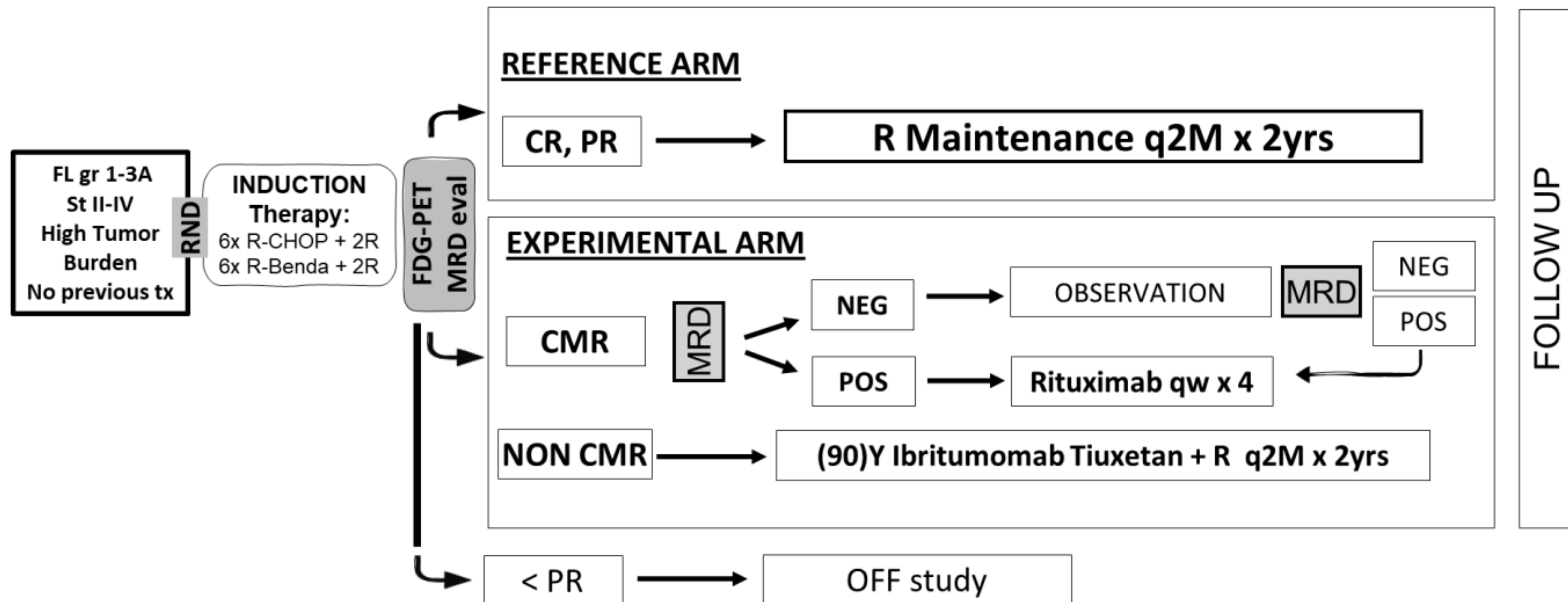
Infecciones  $\geq G3$  **4,4 vs 1%**

¿Volvemos a la discusión preCOVID?

# Mantenimiento

¿Podemos decidir en base a la respuesta de inducción?

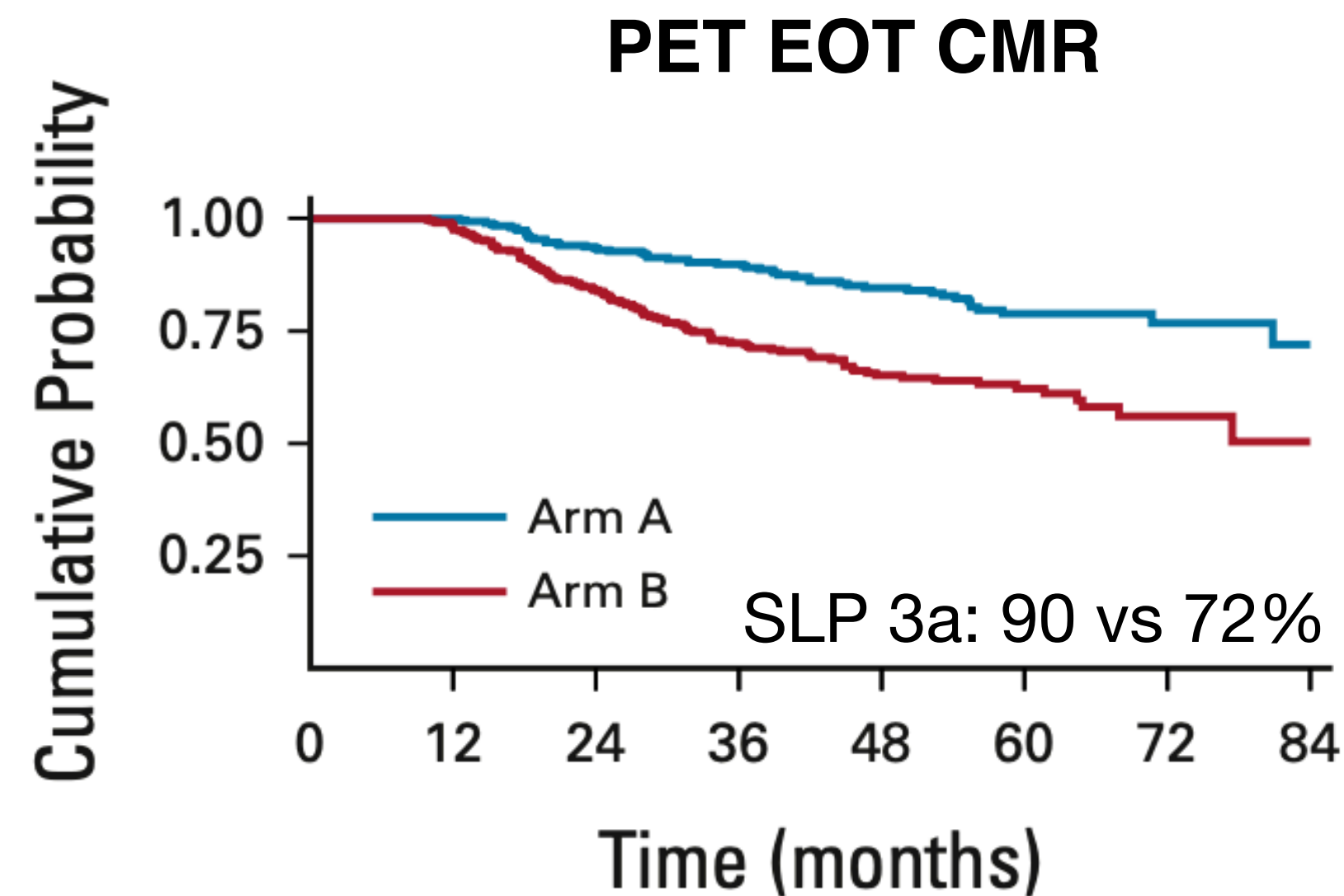
**Foll12:** Mantenimiento guiado por PET y PET + MRD



# Mantenimiento

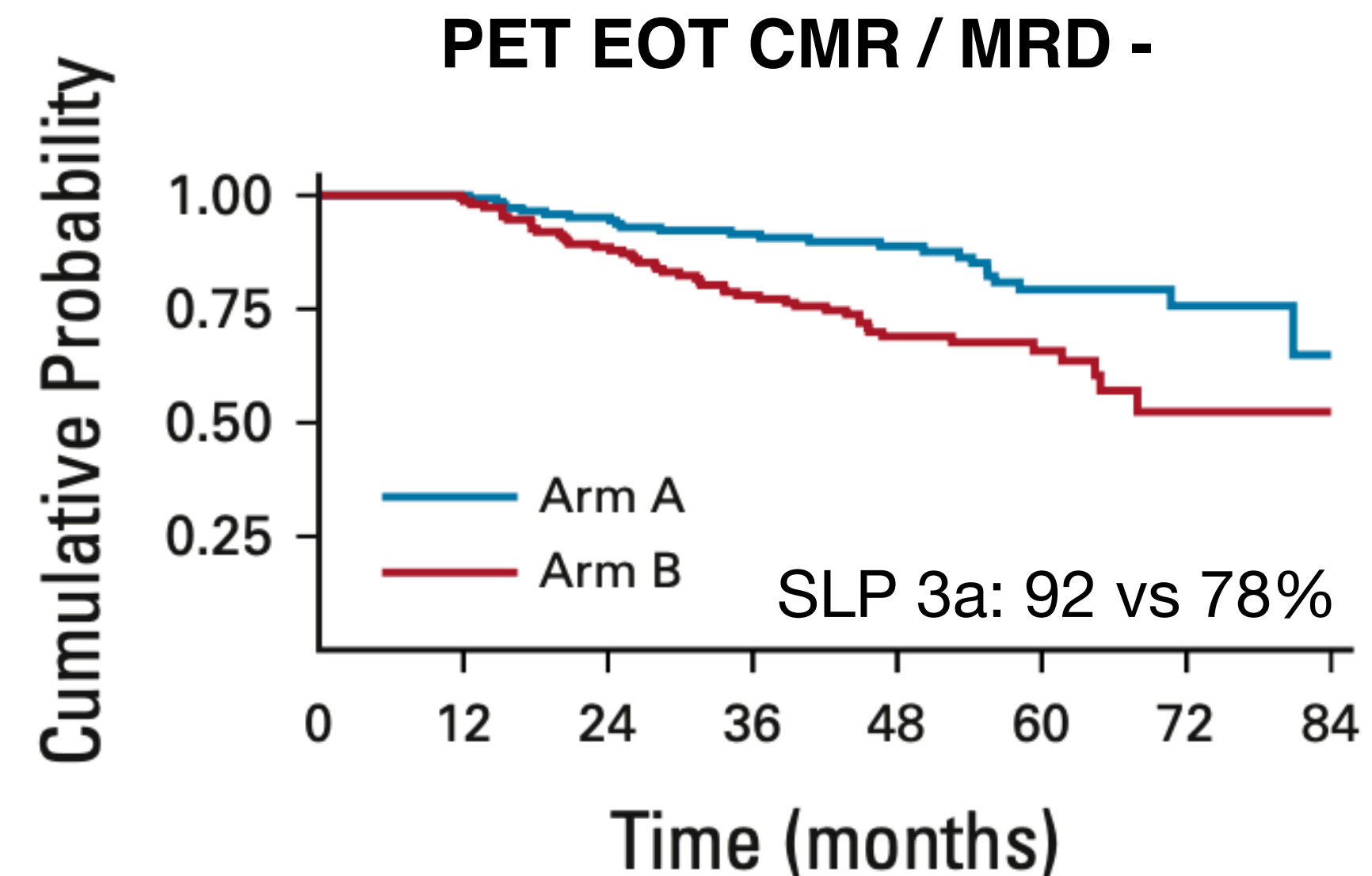
¿Podemos decidir en base a la respuesta de inducción?

**Foll12:** Mantenimiento guiado por PET y PET + MRD



No. at risk:

Arm A	304	301	277	230	162	92	34	5
Arm B	324	311	261	198	123	61	18	3



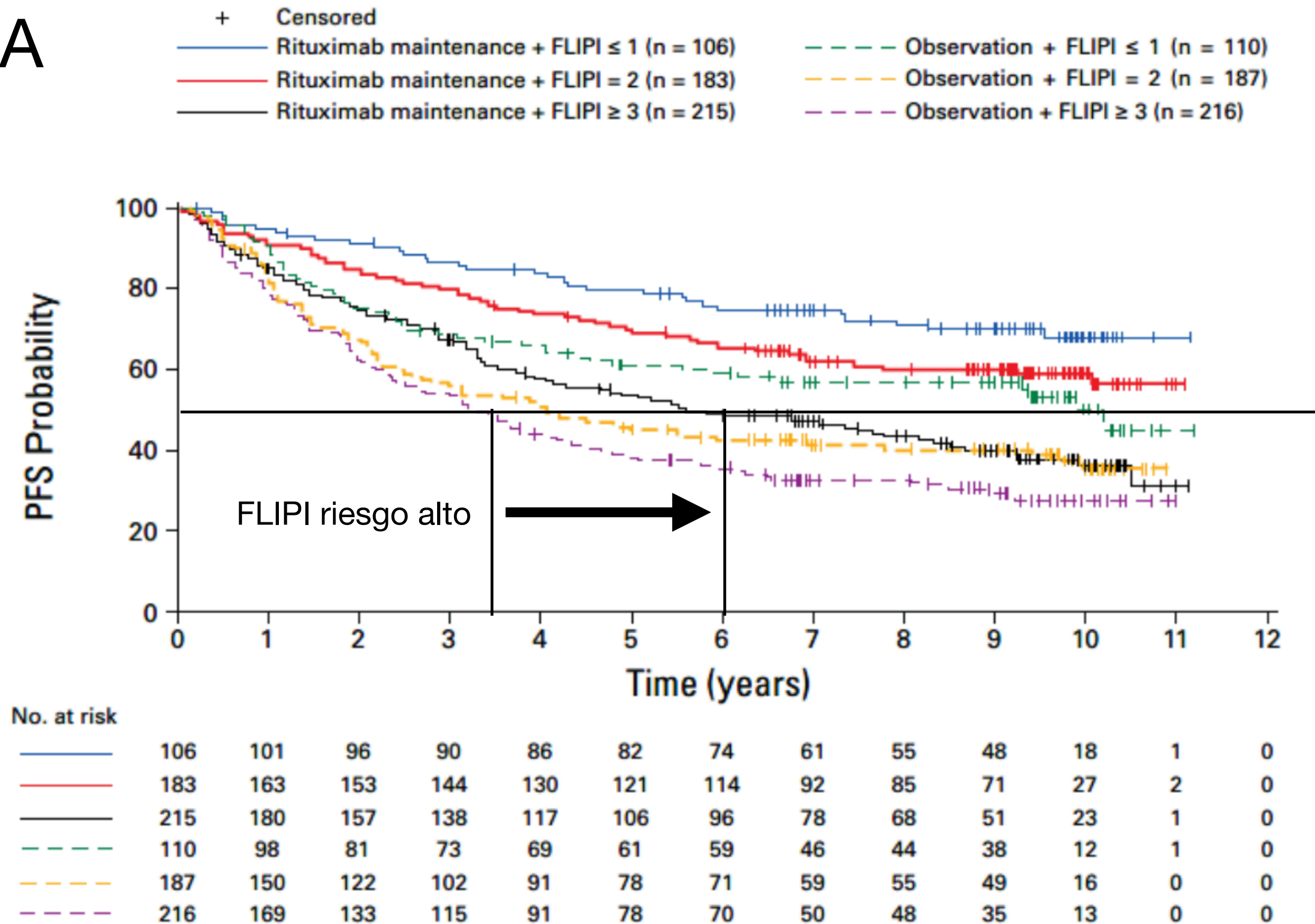
No. at risk:

Arm A	145	143	134	114	82	44	19	3
Arm B	154	149	131	104	66	33	7	1

# Mantenimiento

¿Podemos determinar su necesidad por riesgo?

PRIMA



# Mantenimiento

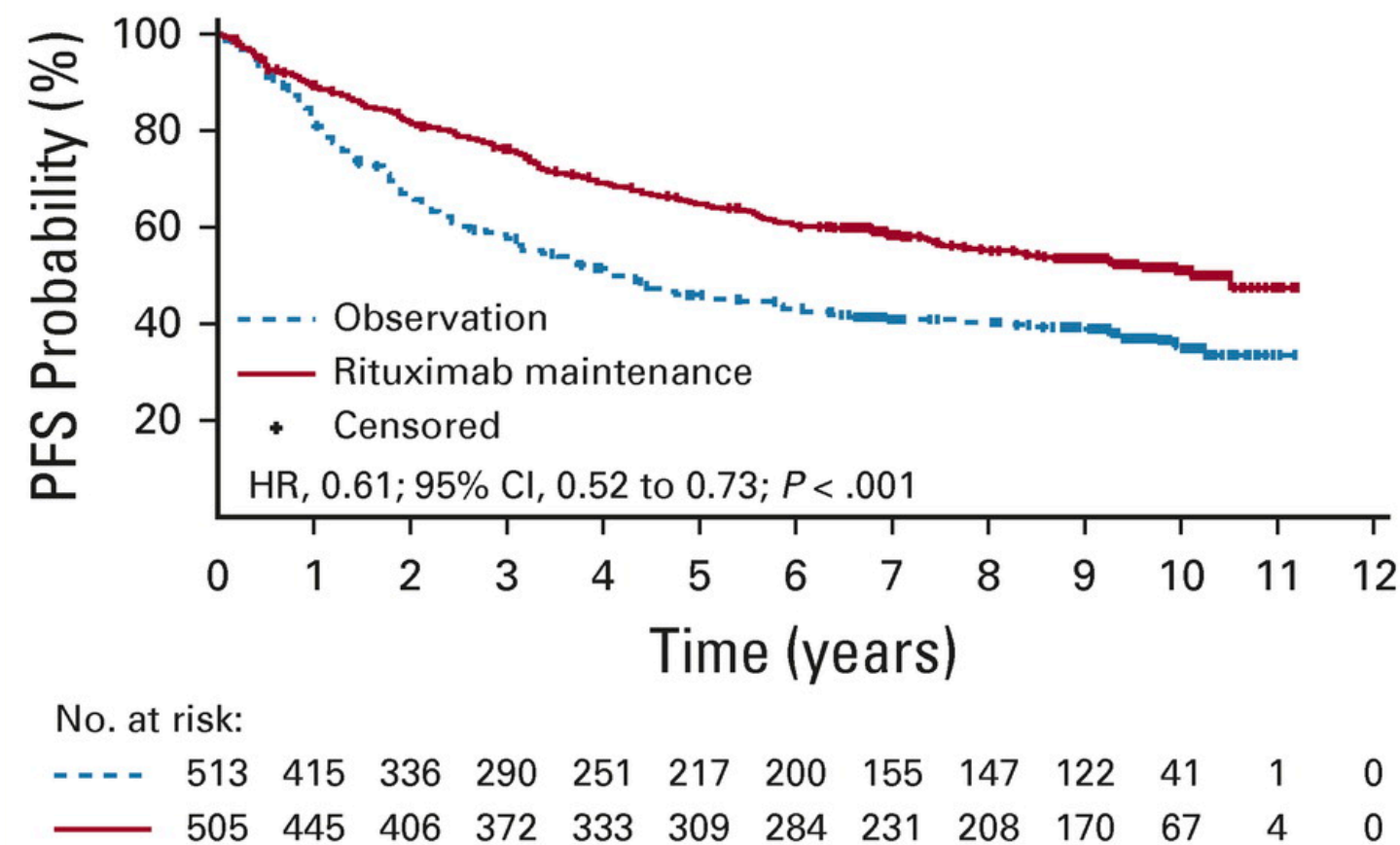
¿Podemos determinar su necesidad según la quimioterapia?

Era prePET

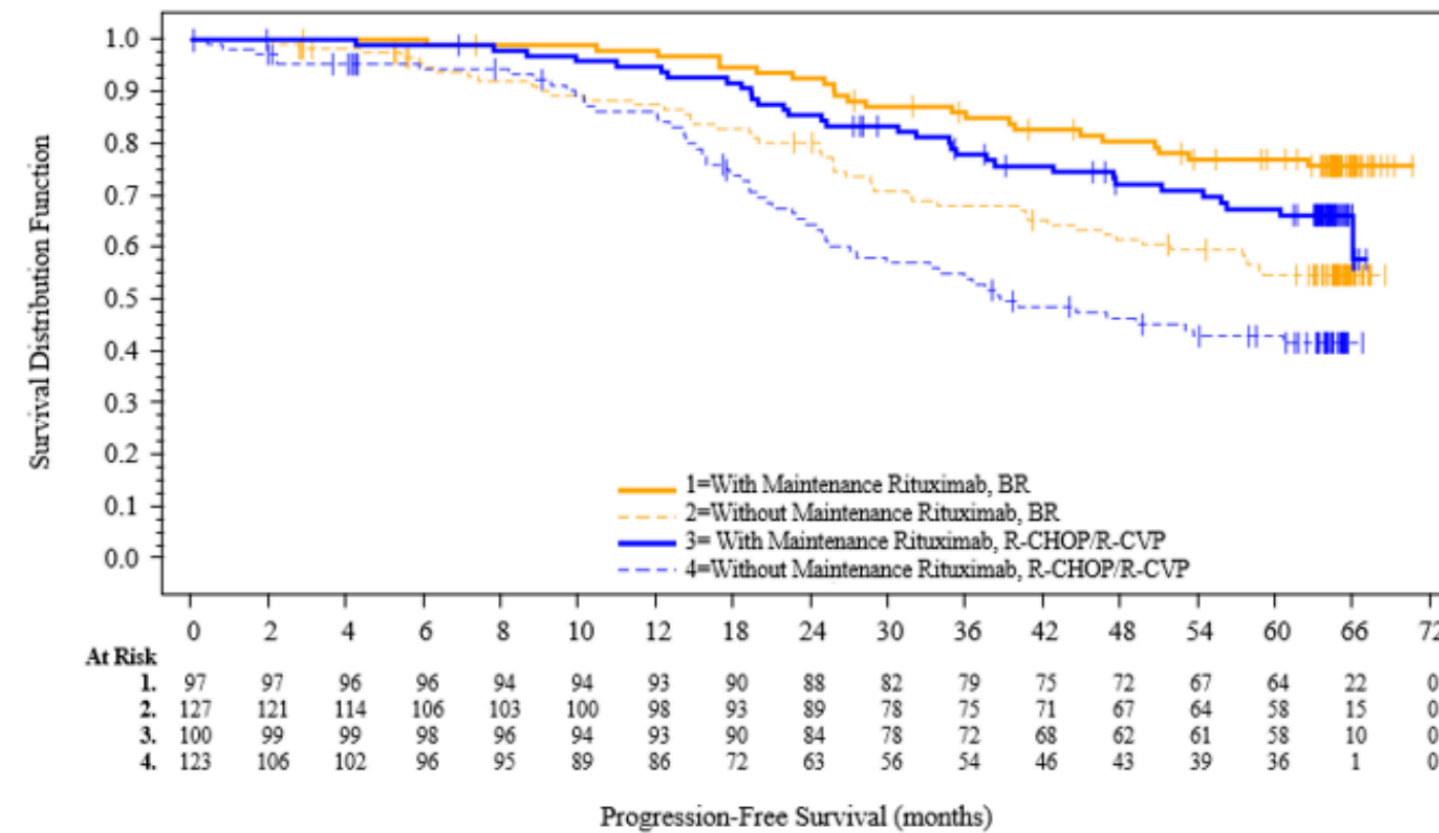
Era PET

**PRIMA  
(RCHOP/RCVP)**

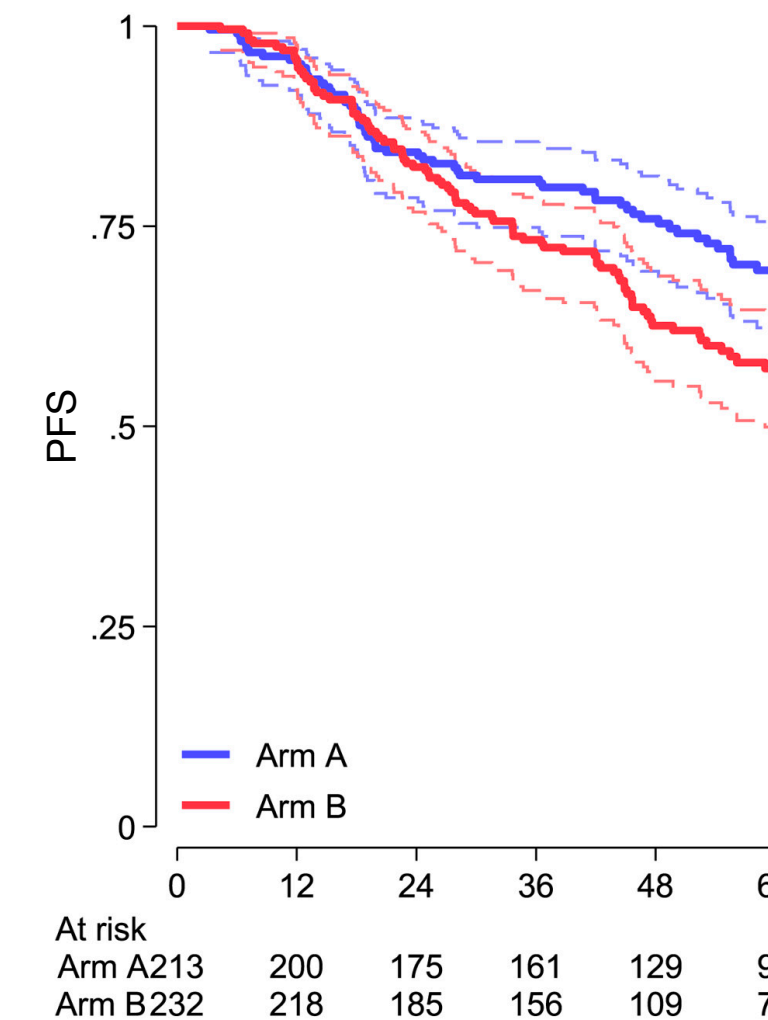
**A**



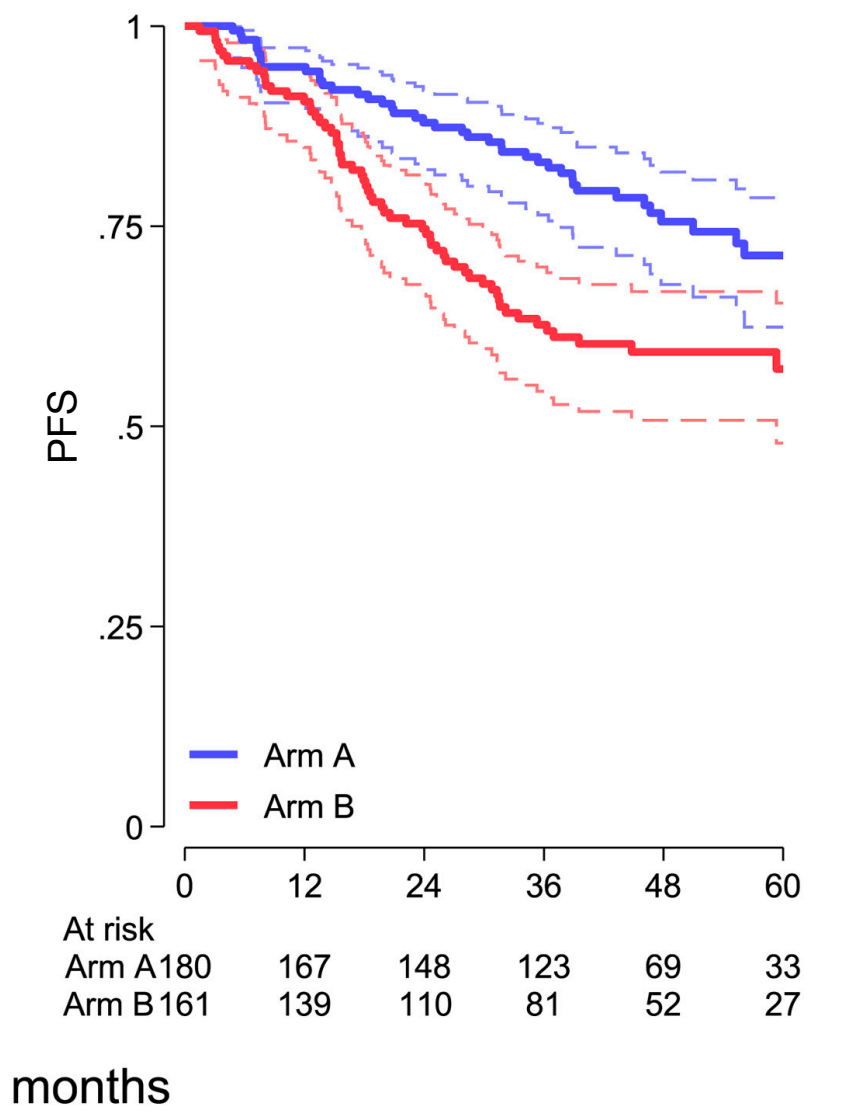
**BRIGHT  
(RCHOP/RCVP vs BR)**



**FOLL12  
(RCHOP)**



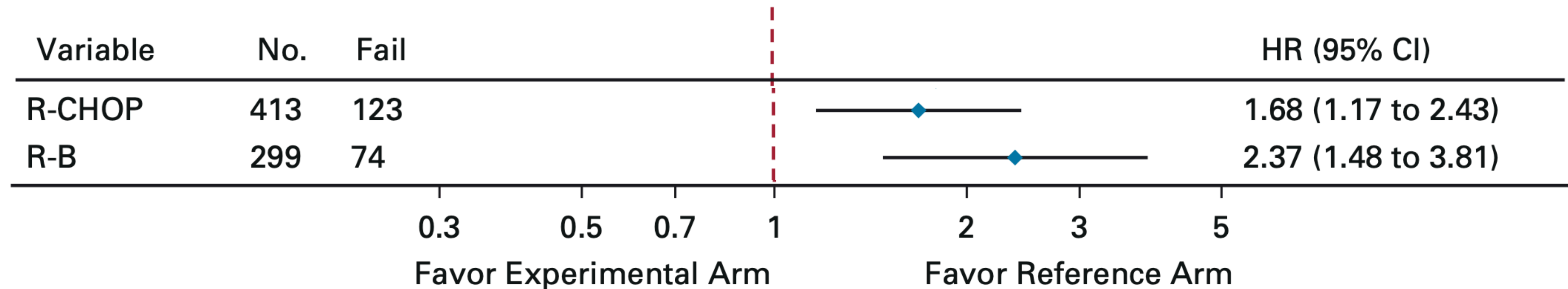
**FOLL12  
(BR)**



# Mantenimiento

¿Podemos determinar su necesidad según la quimioterapia?

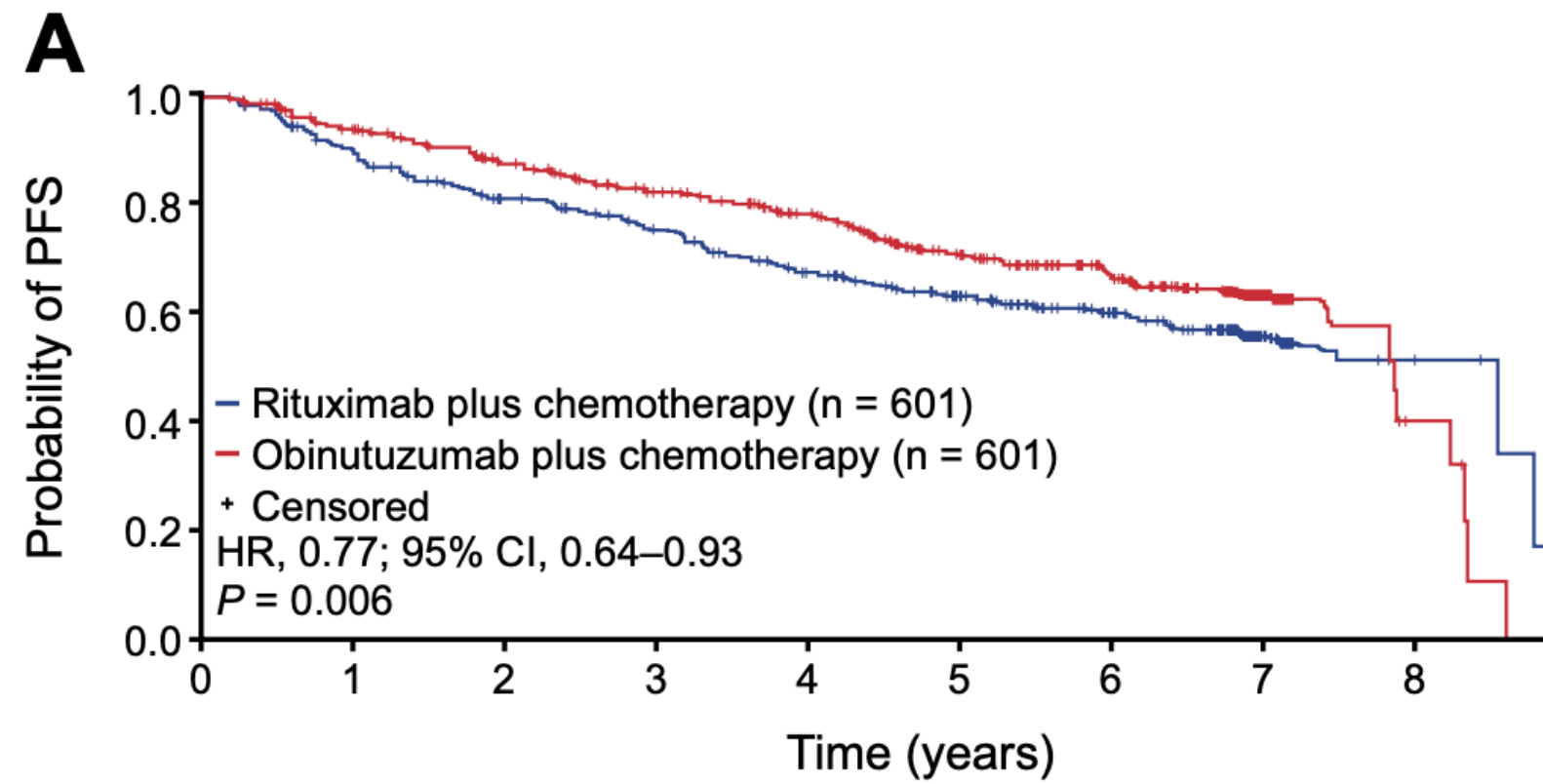
Era PET



# Mantenimiento

## ¿Rituximab u Obinutuzumab?

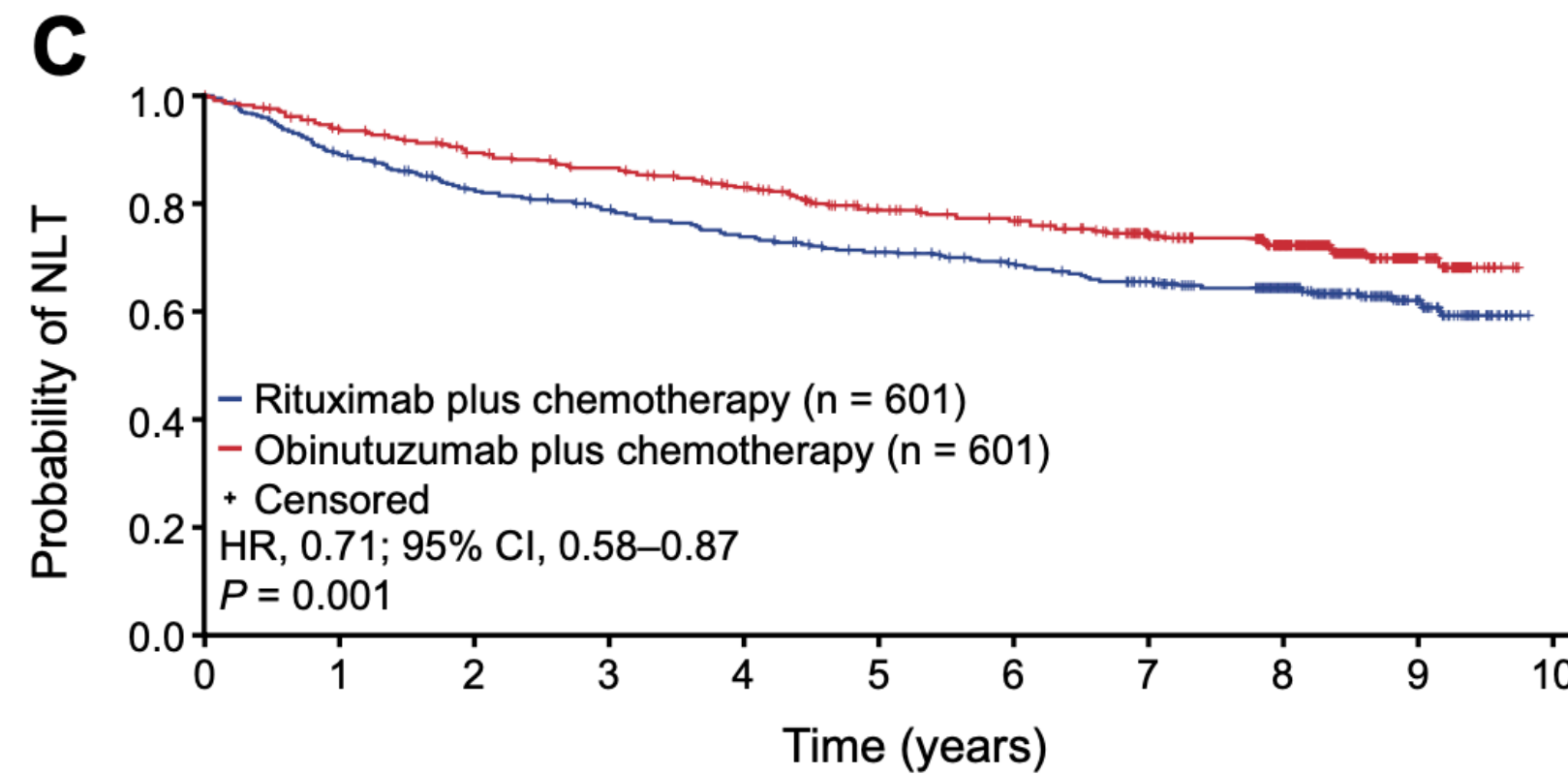
### GALLIUM



No. of patients at risk	
—	601 563 512 471 447 430 405 375 351 333 314 290 266 239 157 28 5 3
—	601 574 541 514 493 469 449 433 409 375 349 322 297 264 167 27 5 1

SLP 7a

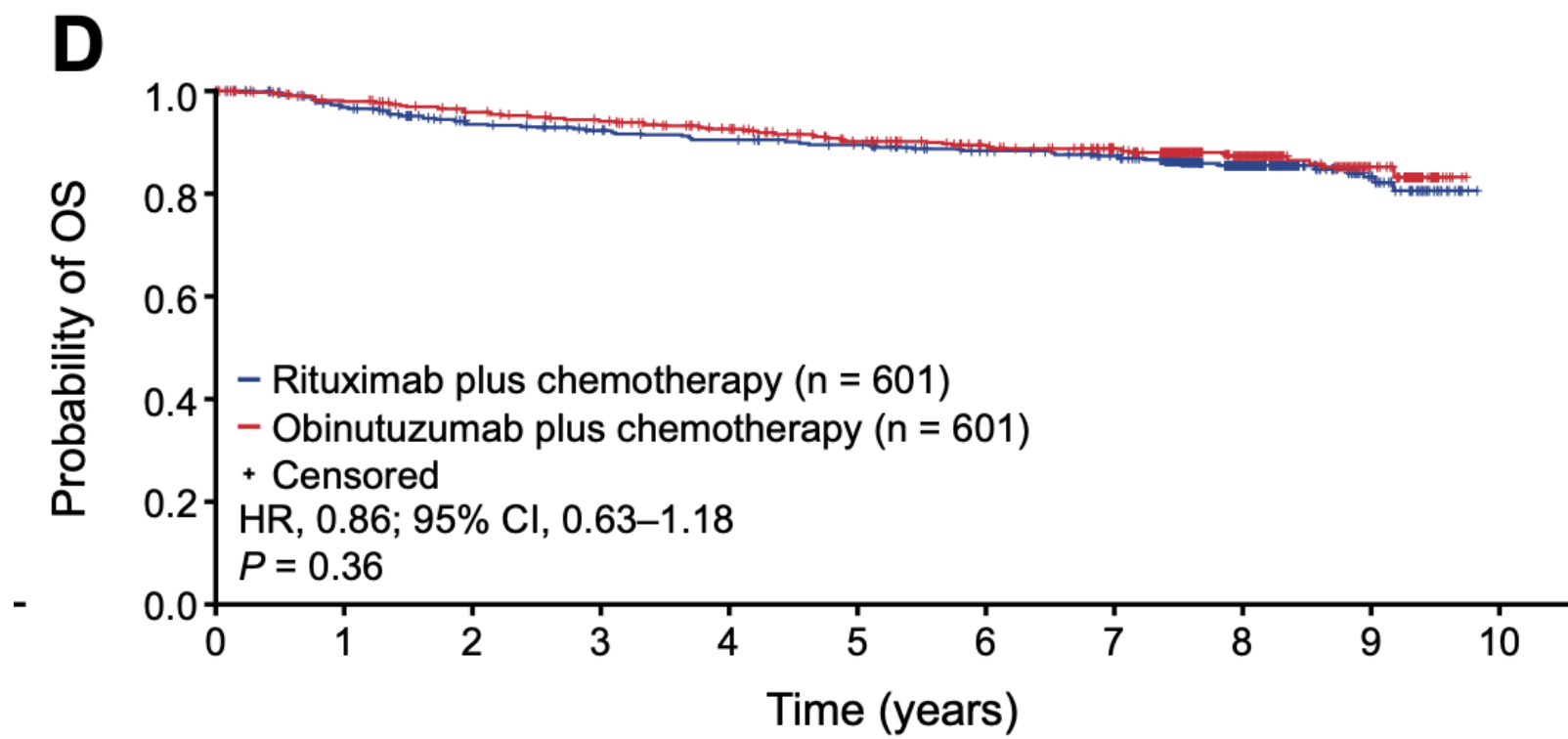
63,4 vs 55,7% (**7,7%**)



No. of patients at risk	
—	601 565 522 498 470 459 444 427 414 399 389 378 369 356 339 275 191 119 57 17
—	601 574 550 537 518 505 493 480 466 444 433 422 414 401 370 309 209 114 50 10

NLT 7a

74,1 vs 65,4% (**8,7%**)



No. of patients at risk	
—	601 588 566 550 533 527 517 510 504 495 489 479 473 468 452 375 260 163 80 20
—	601 584 573 564 551 542 533 524 518 504 495 489 482 474 444 372 257 146 64 13

SG a 7 a

88,5 vs 87,2 (**p 0.4**)

# Mantenimiento

## ¿Rituximab u Obinutuzumab?

### GALLIUM

	Induction Phase		Maintenance Phase	
	Obinutuzumab (N = 595)	Rituximab (N = 597)	Obinutuzumab (N = 540)	Rituximab (N = 526)
Any grade AEs, n (%)	589 (99.0)	585 (98.0)	517 (95.7)	479 (91.1)
Grade ≥3 AEs, n (%)	368 (61.8)	350 (58.6)	216 (40.0)	174 (33.1)
SAEs, n (%)	168 (28.2)	147 (24.6)	132 (24.4)	114 (21.7)
Most common AEs of particular interest, n (%)				
Neutropenia	270 (45.4)	257 (43.0)	114 (21.1)	79 (15.0)
Grade ≥3	241 (40.5)	223 (37.4)	100 (18.5)	63 (12.0)
Infections	309 (51.9)	294 (49.2)	382 (70.7)	317 (60.3)
Grade ≥3	45 (7.6)	45 (7.5)	65 (12.0)	54 (10.3)
IRR	410 (68.9)	354 (59.3)	45 (8.3)	45 (8.6)
Grade ≥3	72 (12.1)	43 (7.2)	4 (0.7)	2 (0.4)

AE = adverse event; FL = follicular lymphoma; IRR = infusion-related reaction; SAE = serious adverse event.

# Mantenimiento

## ¿Rituximab u Obinutuzumab?

### GALLIUM

	Induction Phase		Maintenance Phase	
	Obinutuzumab (N = 595)	Rituximab (N = 597)	Obinutuzumab (N = 540)	Rituximab (N = 526)
Any grade AEs, n (%)	589 (99.0)	585 (98.0)	517 (95.7)	479 (91.1)
Grade ≥3 AEs, n (%)	368 (61.8)	350 (58.6)	216 (40.0)	174 (33.1)
SAEs, n (%)	168 (28.2)	147 (24.6)	132 (24.4)	114 (21.7)
Most common AEs of particular interest, n (%)				
Neutropenia	270 (45.4)	257 (43.0)	114 (21.1)	79 (15.0)
Grade ≥3	309 (51.9)	294 (49.2)	382 (70.7)	317 (60.3)
Infections		<b>Vs</b>		<b>Vs</b>
Grade ≥3	45 (7.6)	45 (7.5)	65 (12.0)	54 (10.3)
IRRs	410 (68.9)	334 (55.9)	45 (8.3)	45 (8.6)
Grade ≥3	72 (12.1)	43 (7.2)	4 (0.7)	2 (0.4)

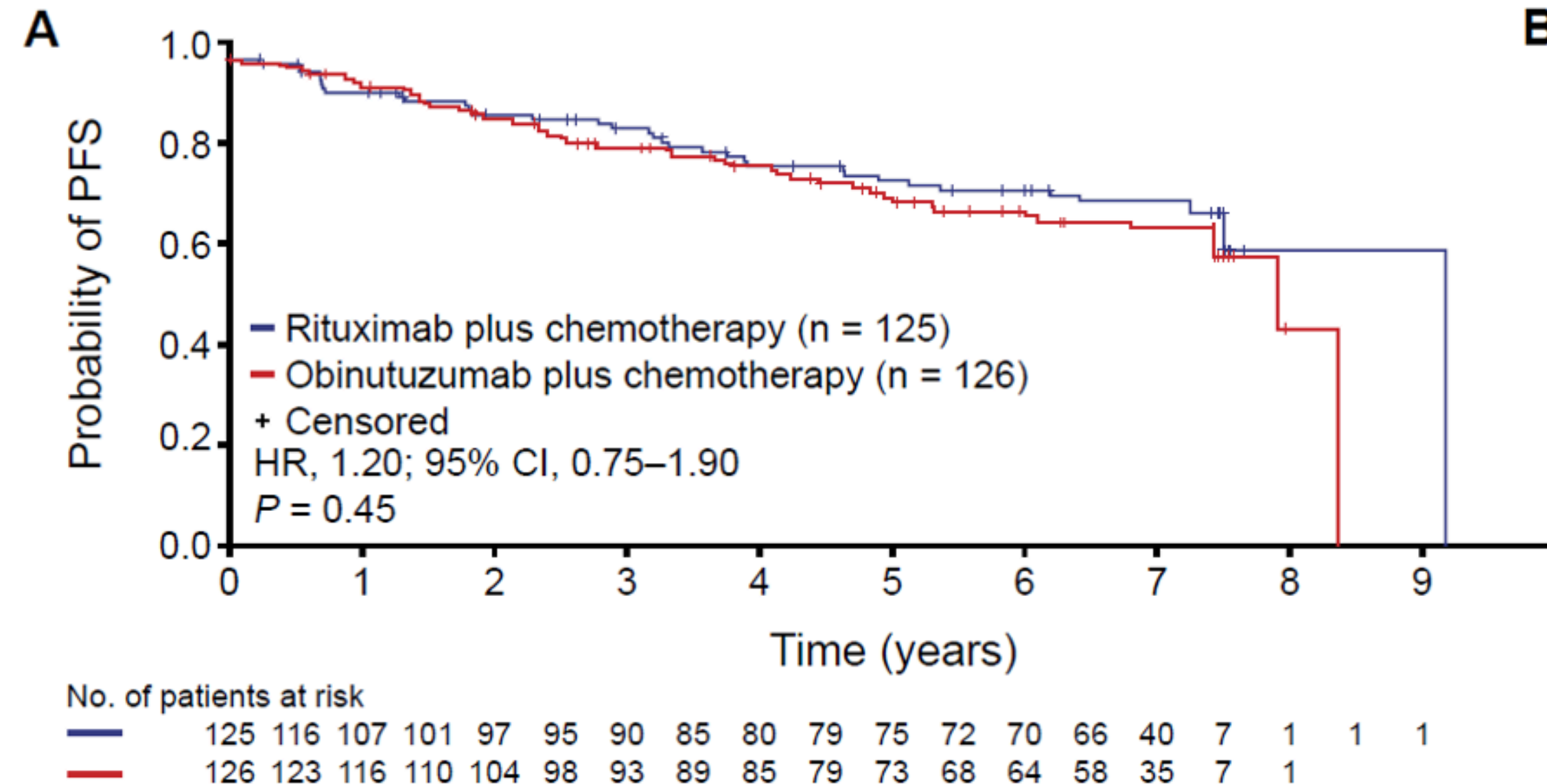
AE = adverse event; FL = follicular lymphoma; IRR = infusion-related reaction; SAE = serious adverse event.

# Mantenimiento

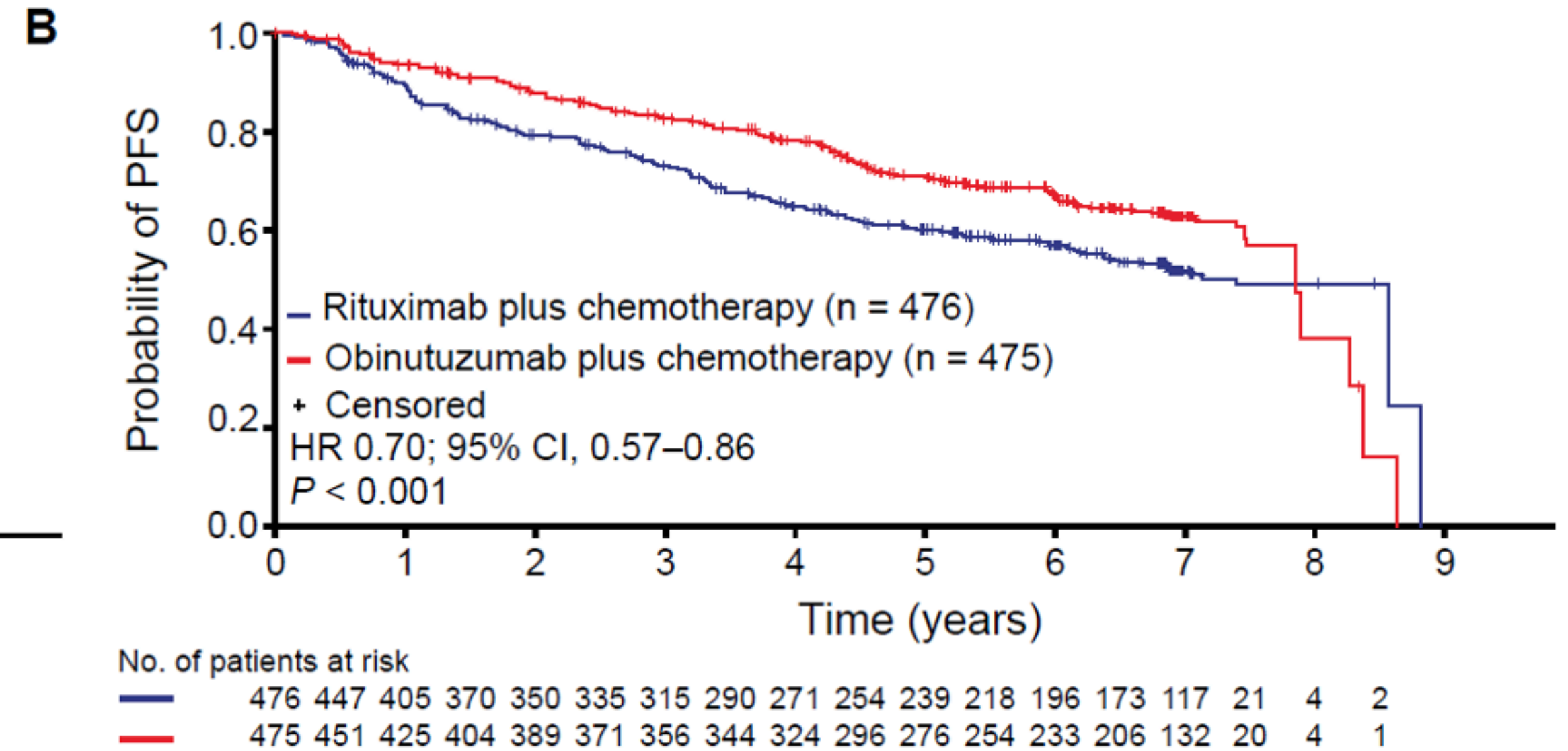
## ¿Rituximab u Obinutuzumab?

### GALLIUM

Riesgo Bajo = FLIPI 0-1



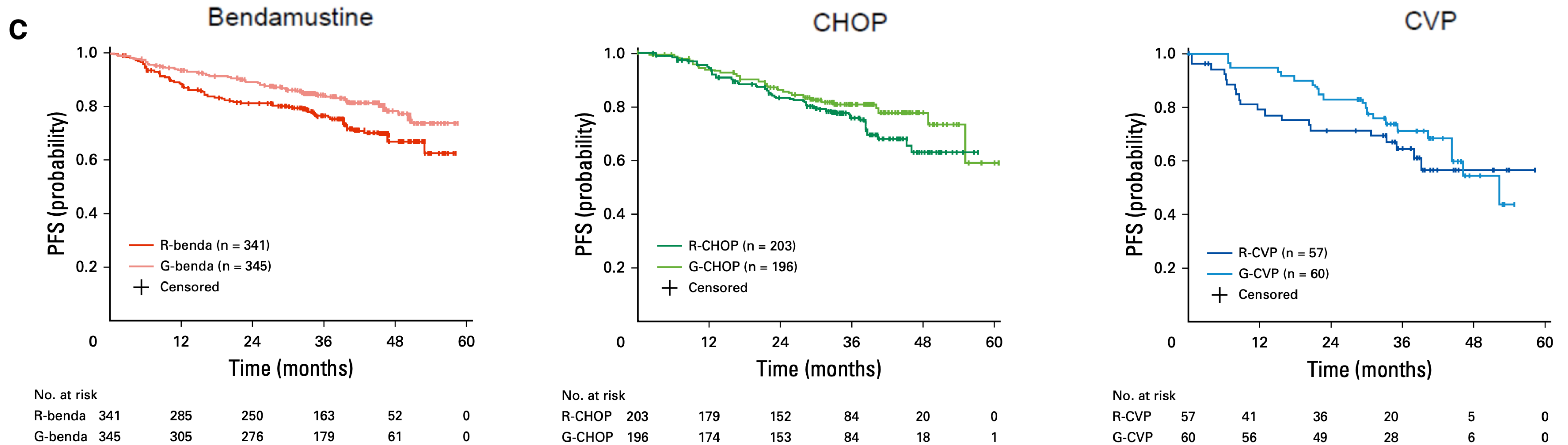
Riesgo Int - Alto = FLIPI ≥2



# Mantenimiento

¿Rituximab u Obinutuzumab? CHOP / CVP / BR / Lena

## GALLIUM

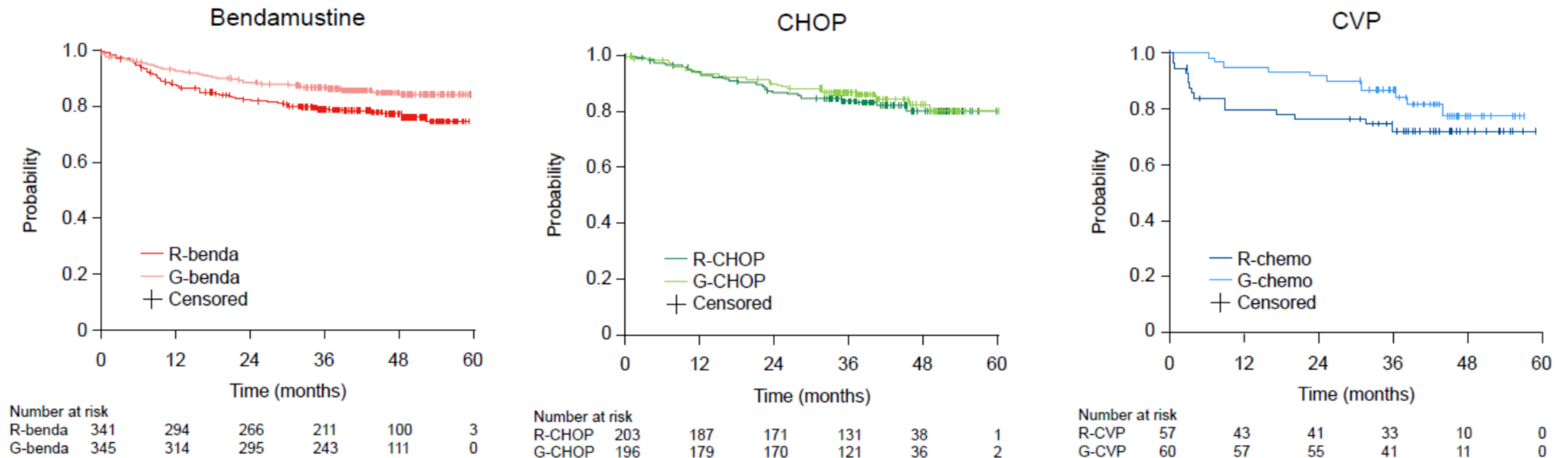


Sobrevida libre de progresión

# Mantenimiento

¿Rituximab u Obinutuzumab? CHOP / CVP / BR / Lena

## GALLIUM



Tiempo a 2do tratamiento de Linfoma

# Mantenimiento

¿Rituximab u Obinutuzumab? CHOP / CVP / BR / Lena

## GALLIUM

Number (%) of patients reporting $\geq 1$ AE	Obinutuzumab + bendamustine	Rituximab + bendamustine	Obinutuzumab + CHOP	Rituximab + CHOP
Grade 3–5 infections				
All study periods	89/338 (26)	66/338 (20)	23/193 (12)	25/203 (12)
Induction	27/338 (8)	26/338 (8)	14/193 (7)	13/203 (6)
Maintenance	51/305 (17)	39/300 (13)	7/178 (4)	11/186 (6)
Observation/follow-up	28/319 (9)	12/316 (4)	3/184 (2)	6/195 (3)

# Mantenimiento

¿Rituximab u Obinutuzumab? CHOP / CVP / BR / Lena

## GALLIUM

Number (%) of patients reporting $\geq 1$ AE	Obinutuzumab + bendamustine	Rituximab + bendamustine	Obinutuzumab + CHOP	Rituximab + CHOP
Grade 3–5 infections				
All study periods	89/338 (26)	66/338 (20)	23/193 (12)	25/203 (12)
Induction	27/338 (8)	26/338 (8)	14/193 (7)	13/203 (6)
Maintenance	51/305 (17)	39/300 (13)	7/178 (4)	11/186 (6)
Observation/follow-up	28/319 (9)	12/316 (4)	3/184 (2)	6/195 (3)

\* En >70a c/Bendamustina, **13%** eventos fatales previo a siguiente tratamiento  
 En >70a c/CHOP, **2%** eventos fatales previo a siguiente tratamiento

# ¿Qué factores pueden modificar nuestra elección en **2da línea**?

**1L**

RCHOP / RCVP

Benda + R

Lena + R

CHOP O

Benda O

Lena + O

**2L**

RCHOP

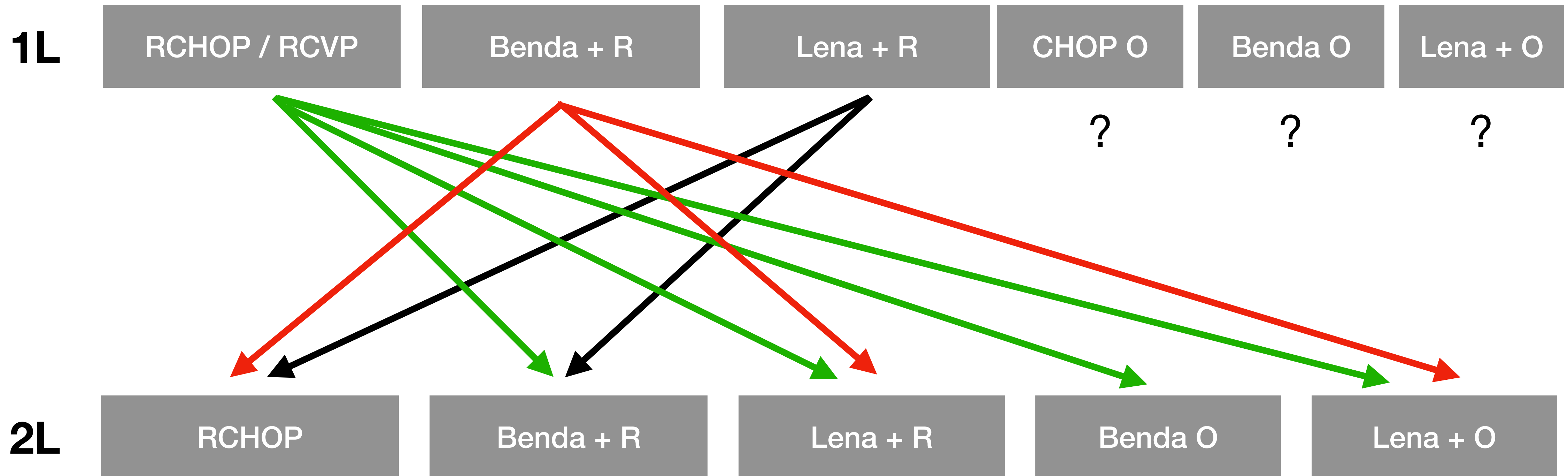
Benda + R

Lena + R

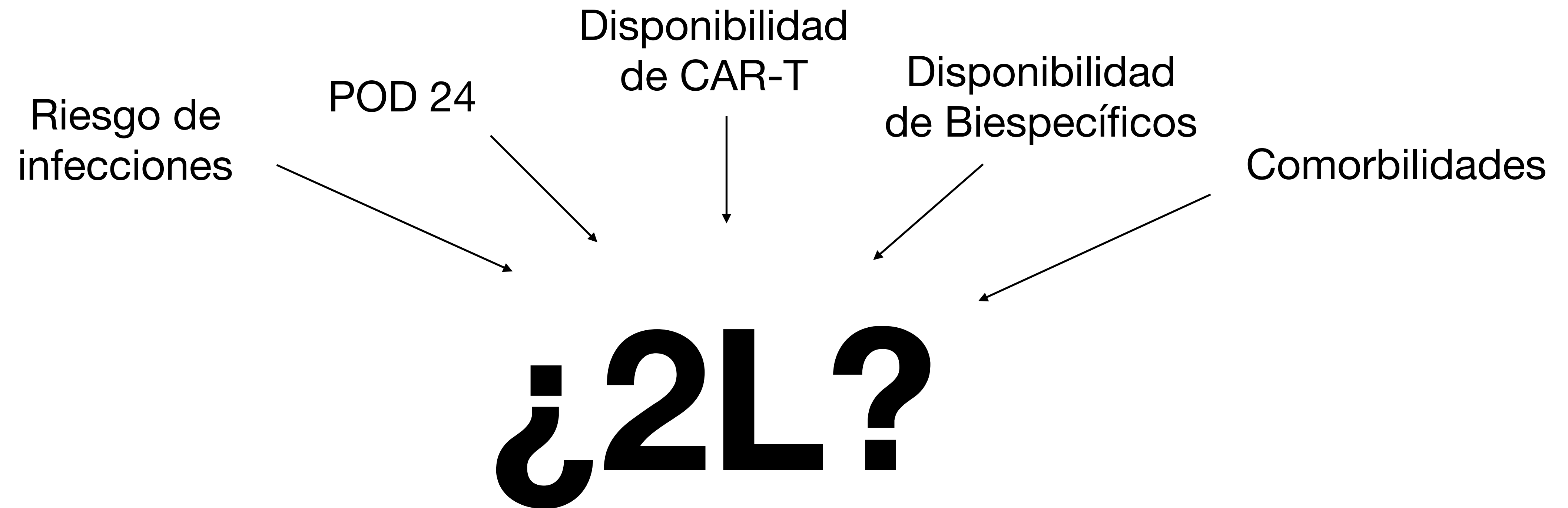
Benda O

Lena + O

# ¿Qué factores pueden modificar nuestra elección en **2da línea**?



# ¿Qué factores pueden modificar nuestra elección en **2da línea**?



CHOP / CVP + R/O

Benda + R/O

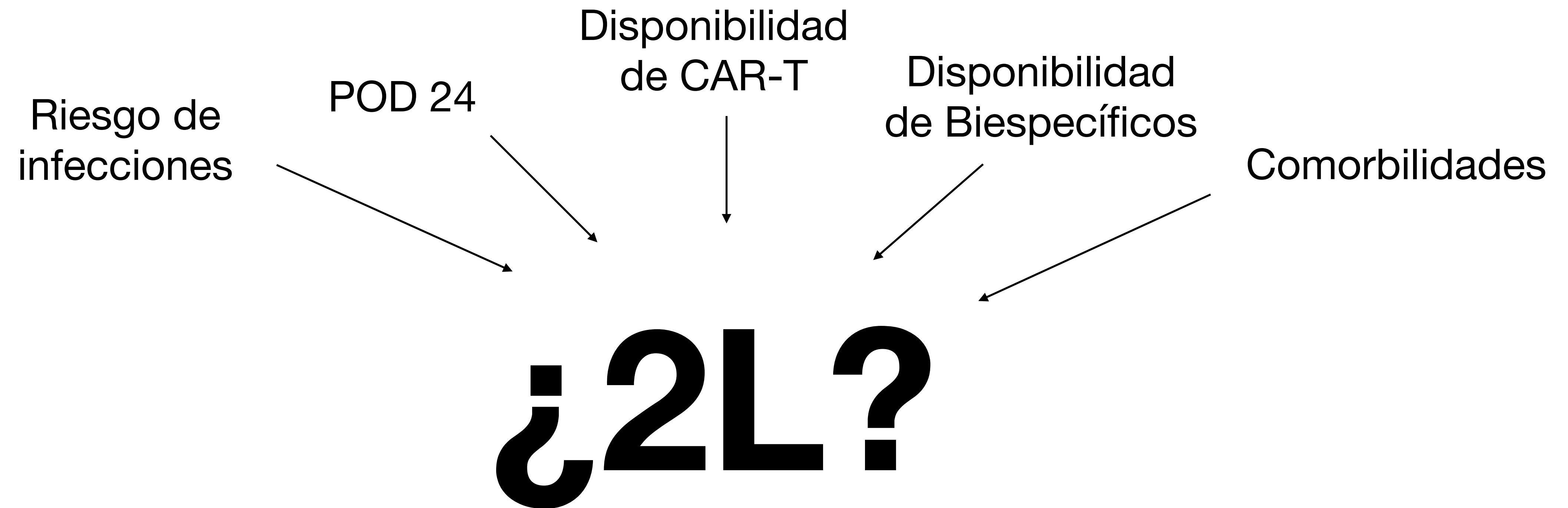
Lena + R/O

Trasplante

Biespecíficos

CAR-T

# ¿Qué factores pueden modificar nuestra elección en **2da línea**?



CHOP / CVP + R/O

Benda + R/O

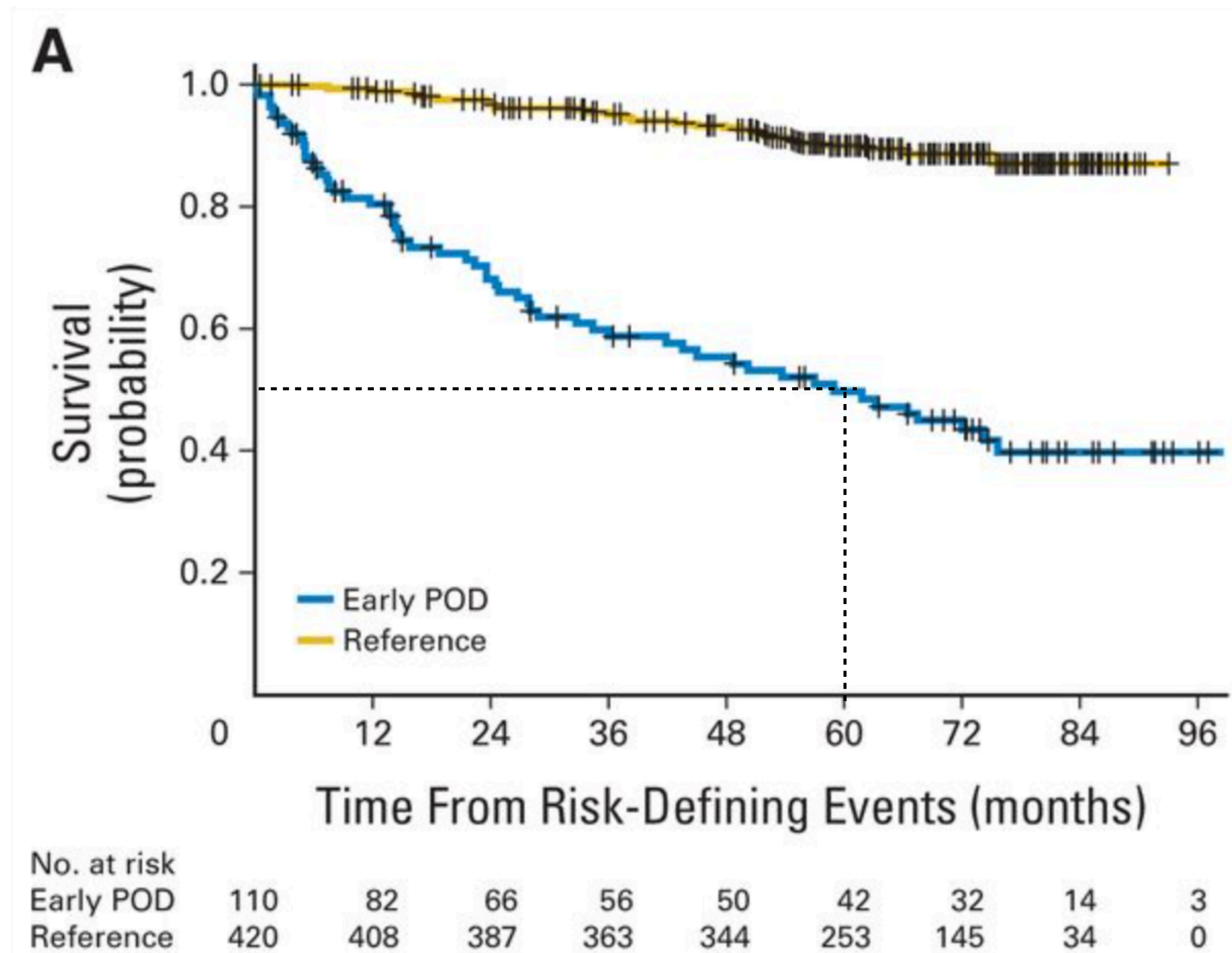
Lena + R/O

Trasplante

Biespecíficos

CAR-T

2015: Recaídas tempranas aprox 20% tras 1era Línea = Peor SG (90 vs 50% a 5 años)



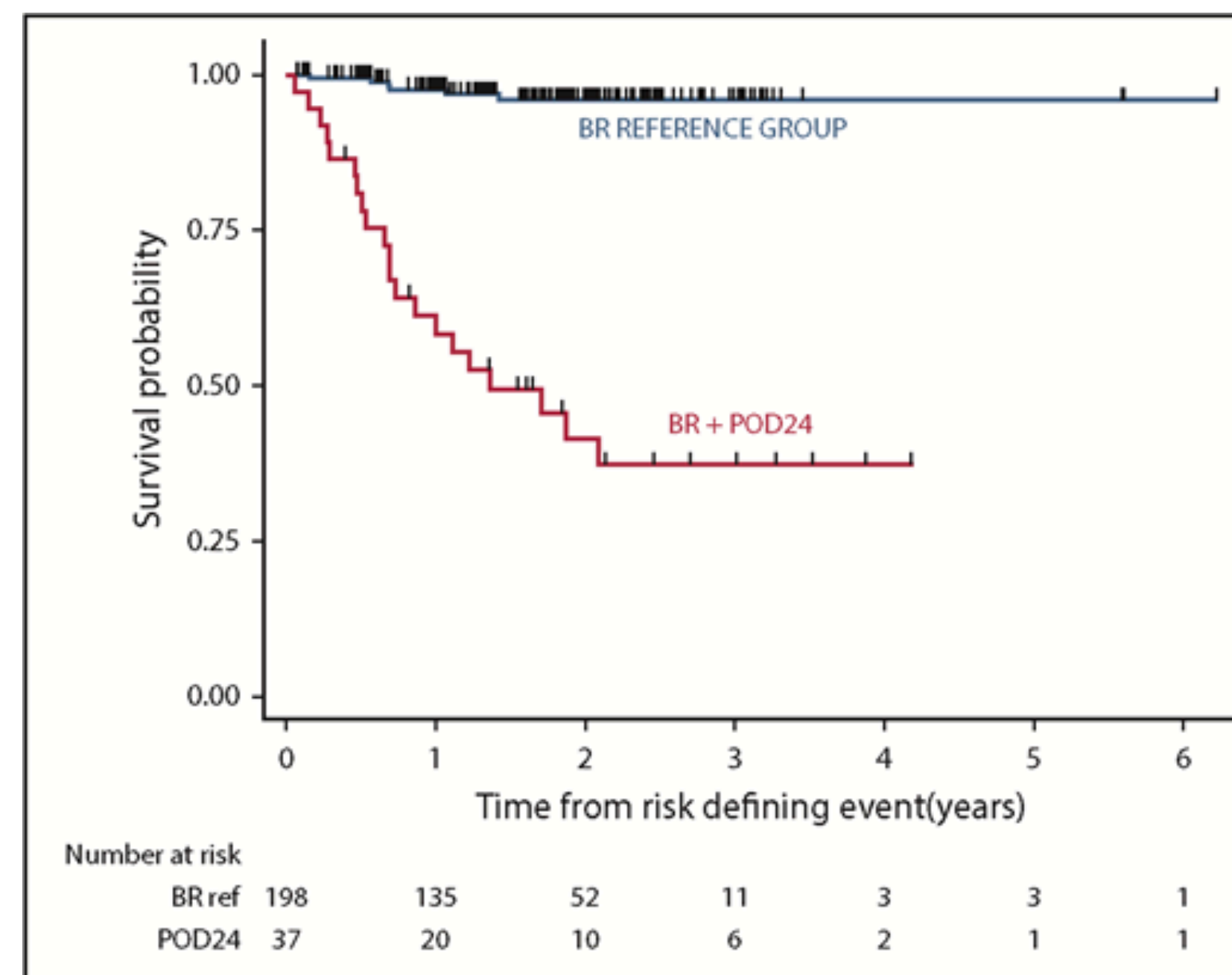
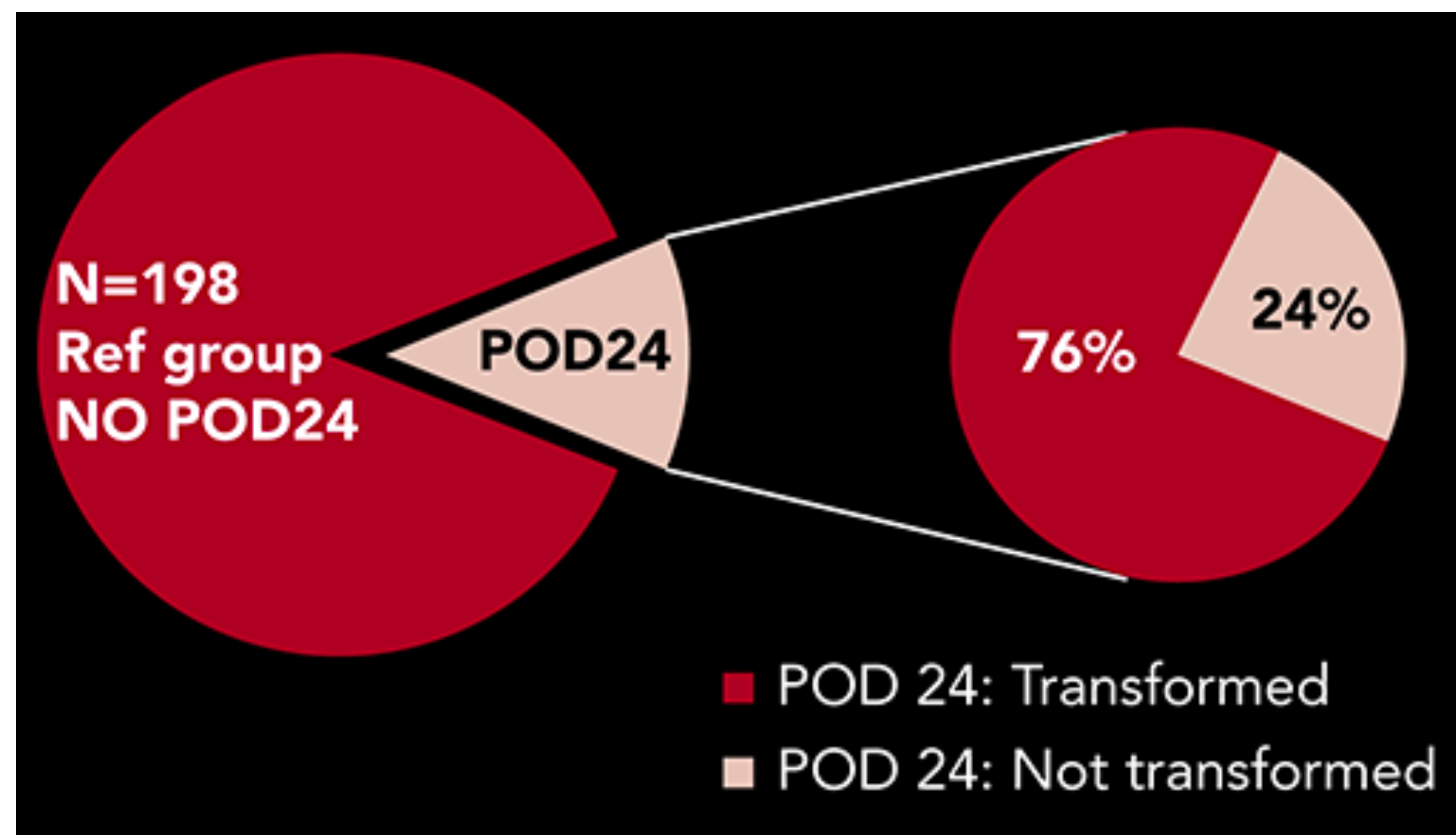
## ¿Eran sólo linfoma folicular?

Siempre Biopsiar

Transformaciones reportadas entre **13 - 70%**

Tratados con Bendamustina Rituximab en 1L

University of British Columbia Cancer Research The BC Cancer



¿Eran sólo linfoma folicular?

Siempre Biopsiar

Transformaciones reportadas entre **13 - 70%**

**GALLIUM: 19% de los POD24 vs 5,7% en los no POD24**

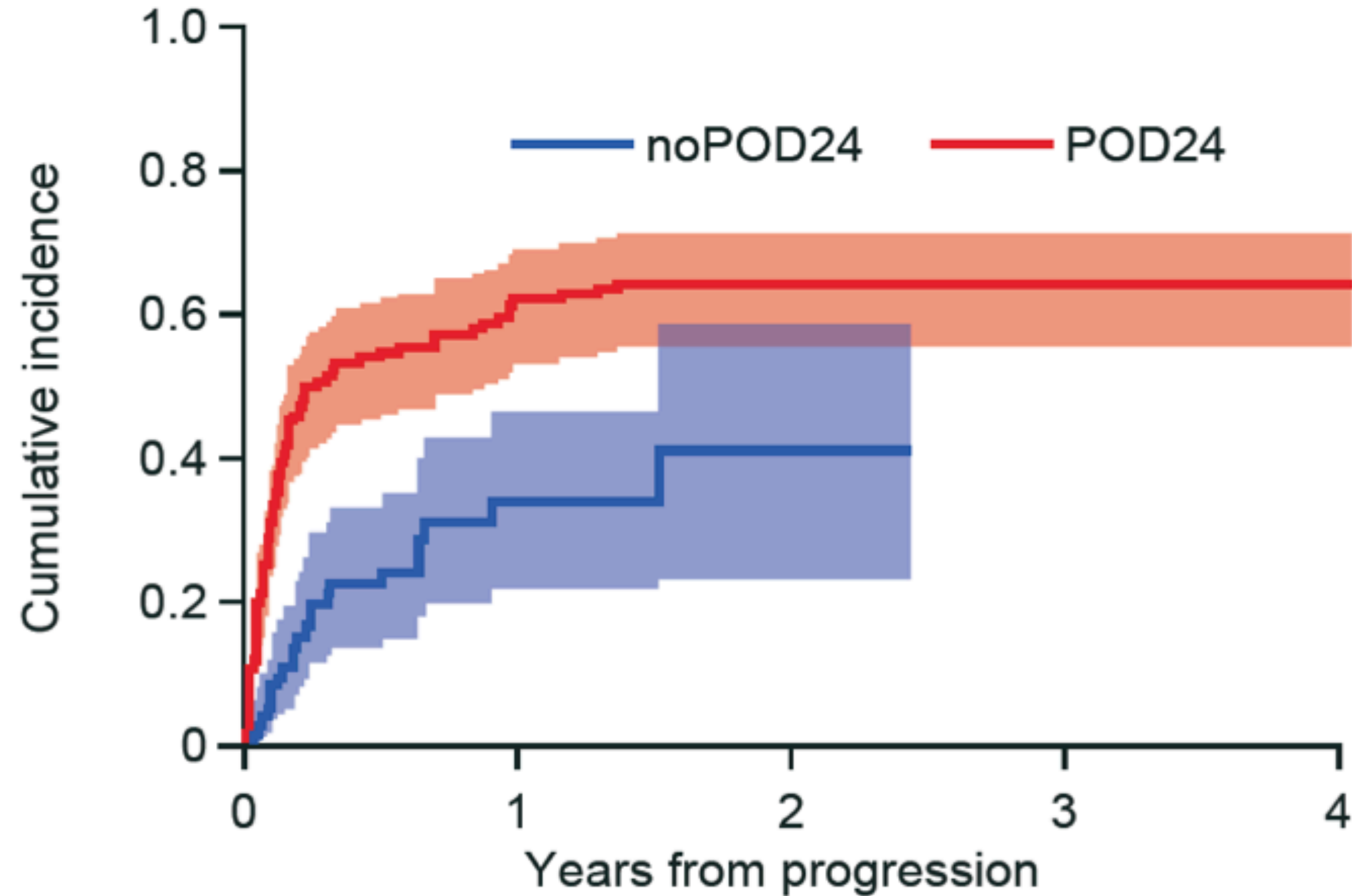
Supplementary Table 7. New lymphoma histology in patients with disease transformation at time of PD

	POD within 24 months of randomization		POD >24 months after randomization	
	G-chemo (n=57)	R-chemo (n=98)	G-chemo (n=40)	R-chemo (n=48)
<b>Any transformation, n</b>	11	19	2	3
<b>Diffuse large B-cell lymphoma</b>	9	14	0	1
<b>Other high-grade lymphoma</b>	2	2	0	0
<b>Follicular lymphoma grade 3b</b>	0	3	2	2

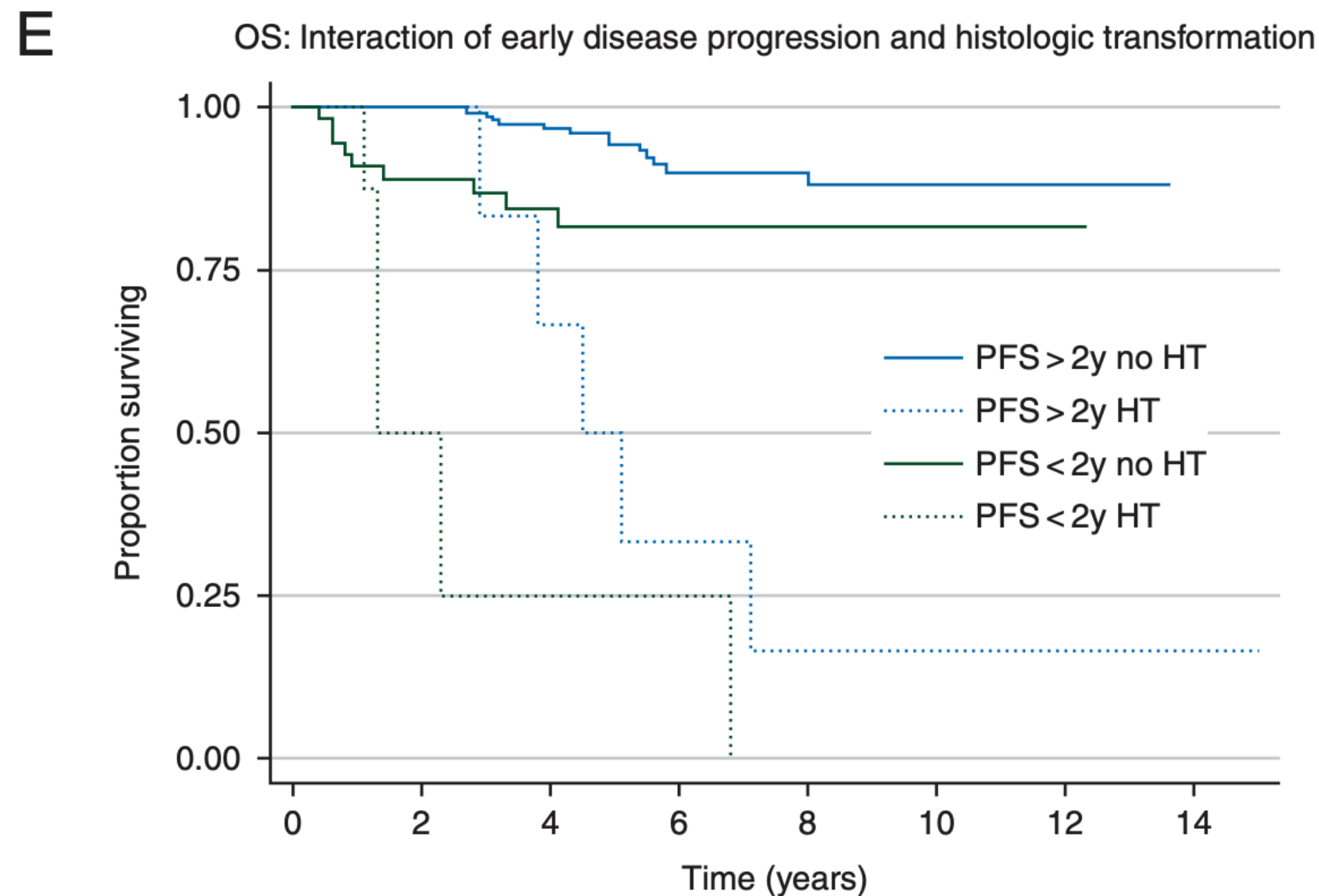
Abbreviations: G-chemo: obinutuzumab plus chemotherapy; PD: progressive disease; POD: progressive disease or death due to progressive disease; R-chemo: rituximab plus chemotherapy.

## ¿Eran sólo linfoma folicular?

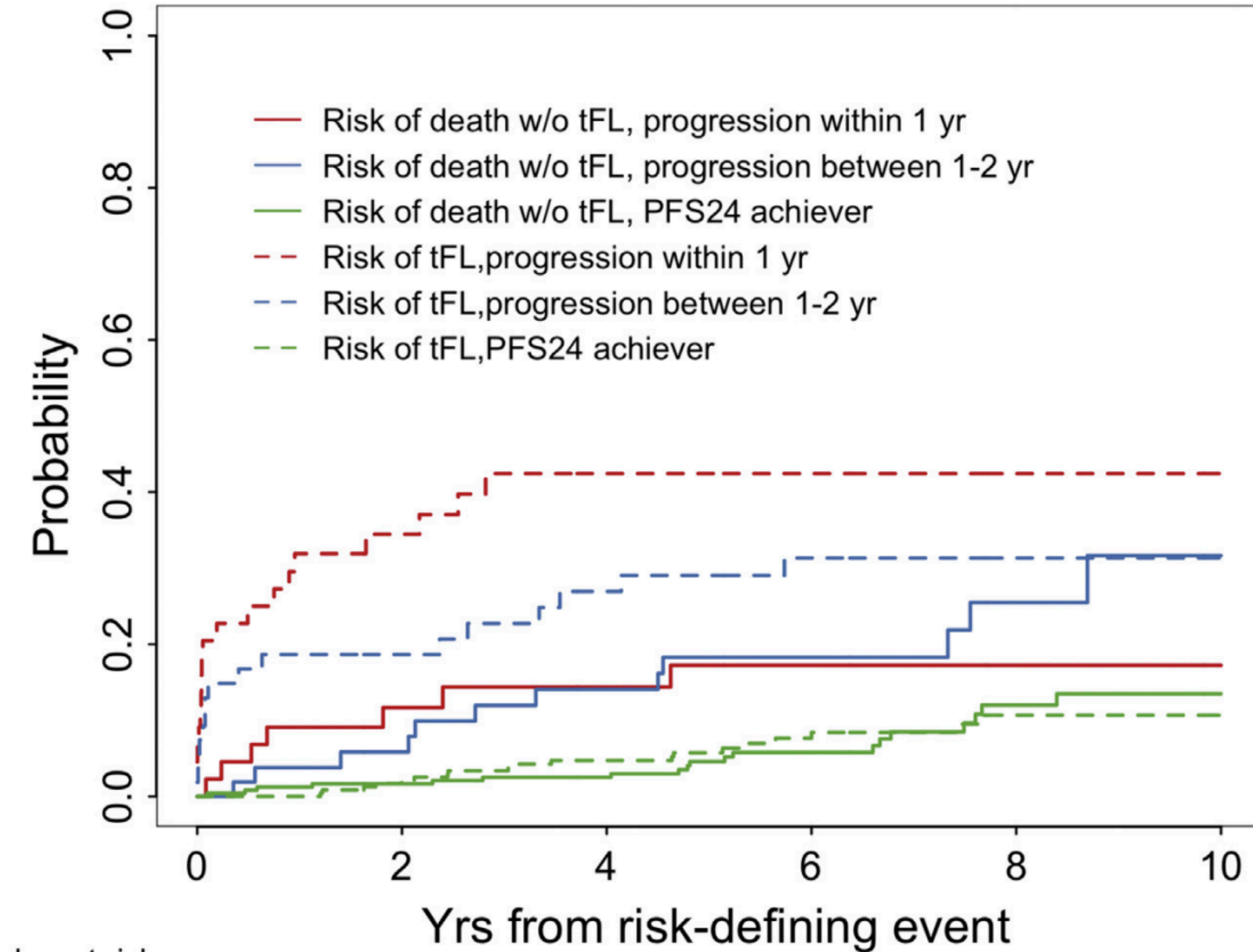
Mientras más precoz la recaída > el riesgo de transformación



## ¿Eran sólo linfoma folicular?



Number at risk		0	2	4	6	8	10	12	14
PFS > 2y no HT	287	236	139	74	50	28	8	0	
PFS > 2y HT	6	6	4	2	1	1	1	1	
PFS < 2y no HT	55	44	33	20	13	9	2	0	
PFS < 2y HT	8	4	1	1	0	0	0	0	

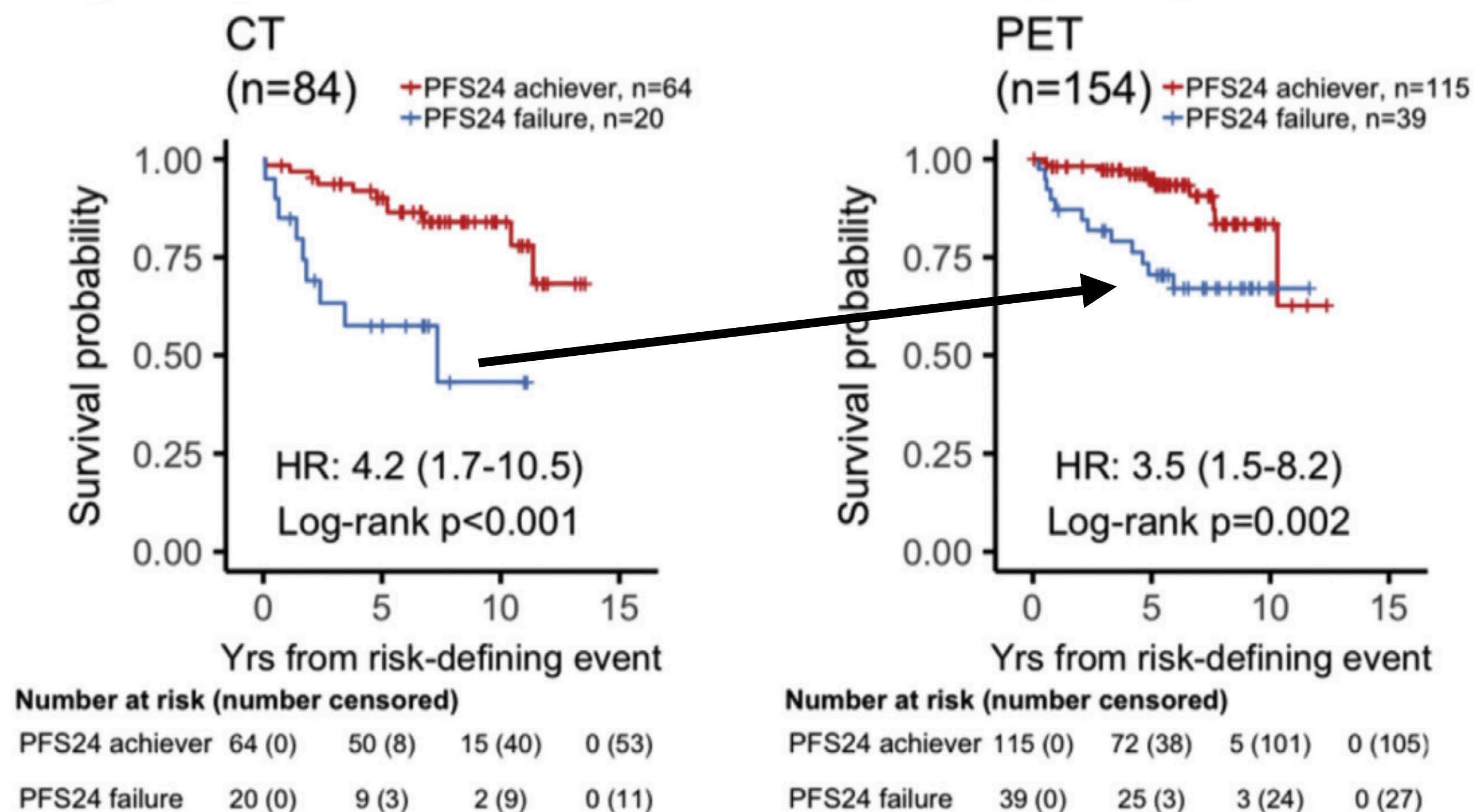


Number at risk		0	2	4	6	8	10
POD within 1y	44	21	15	13	7	2	
POD between 1-2y	54	37	28	20	10	3	
PFS24 achiever	248	229	193	114	59	25	

## ¿Eran sólo linfoma folicular?

Pacientes POD24 etapificados al diagnóstico con PET tienen mejor pronóstico

### A. MSKCC R-CHOP Event defining analysis

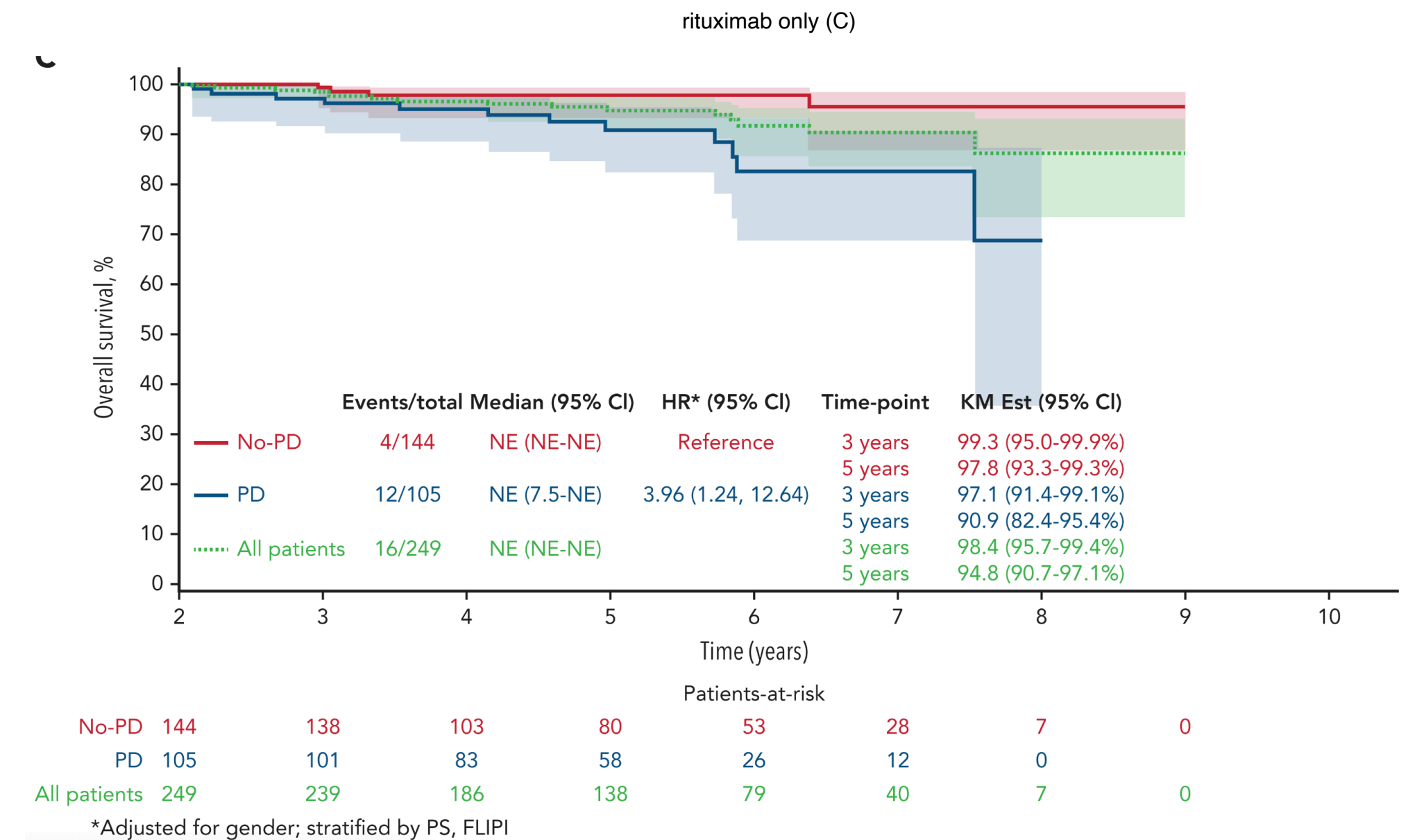
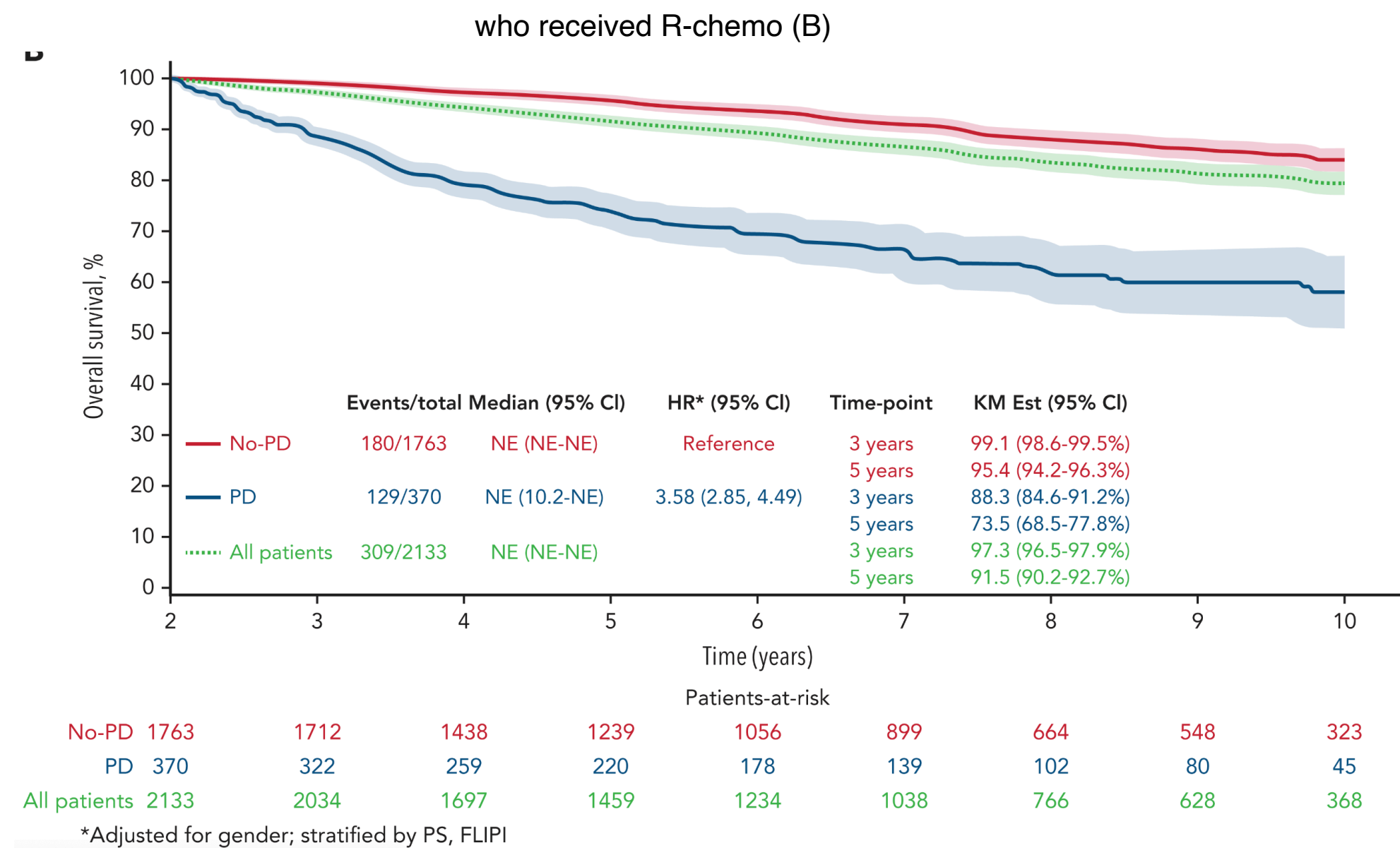


# POD24

- We validated POD24 as a significant prognostic marker among >5000 patients on 13 international clinical trials.

The Kaplan-Meier curve (Figure 1A) shows OS distribution in all patients by progressive disease status within 24 months after randomization. The 3- and 5-year (postregistration) survival probabilities of patients in whom the disease progressed within the first 24 months were 86.8% (95% CI, 84.8-88.8) and 71.2% (95% CI, 68.5-74.0), respectively. The 3- and 5-year survival probabilities of patients who were progression free at 24 months were 98.5% (95% CI, 98.0-98.9) and 93.6% (95% CI, 92.7-94.5), respectively.

As mentioned, in the entire cohort, patients who progressed early but remained alive at 24 months after randomization had 3- and 5-year survival probabilities of 86.8% and 71.2%, respectively

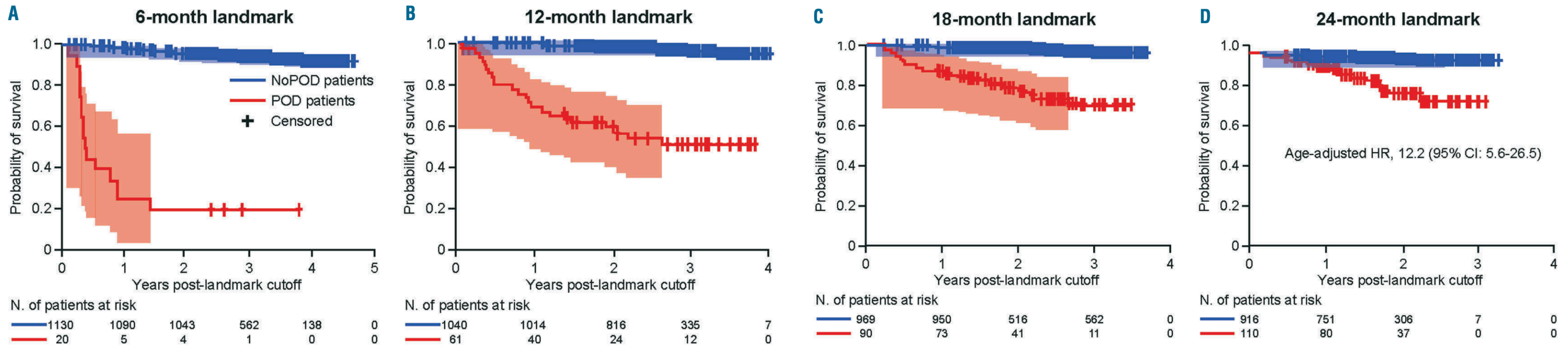


**Table A3. Survival Estimates using the definitions from the original NLCS paper**

Population Group	2-year Estimates	5-year Estimates
------------------	------------------	------------------

## ¿Son todos los POD24 iguales?

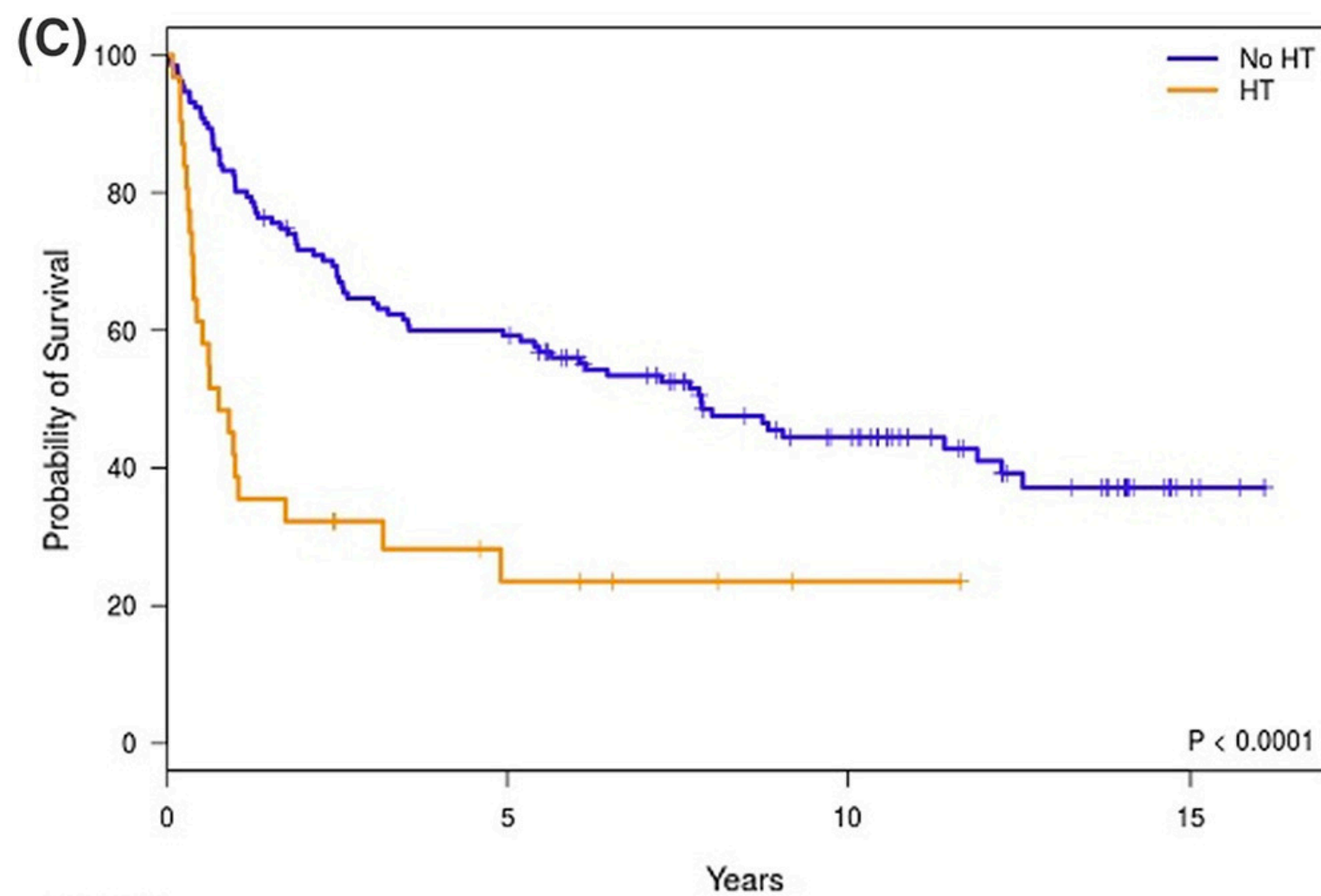
NO



¿Son todos los POD24 iguales?

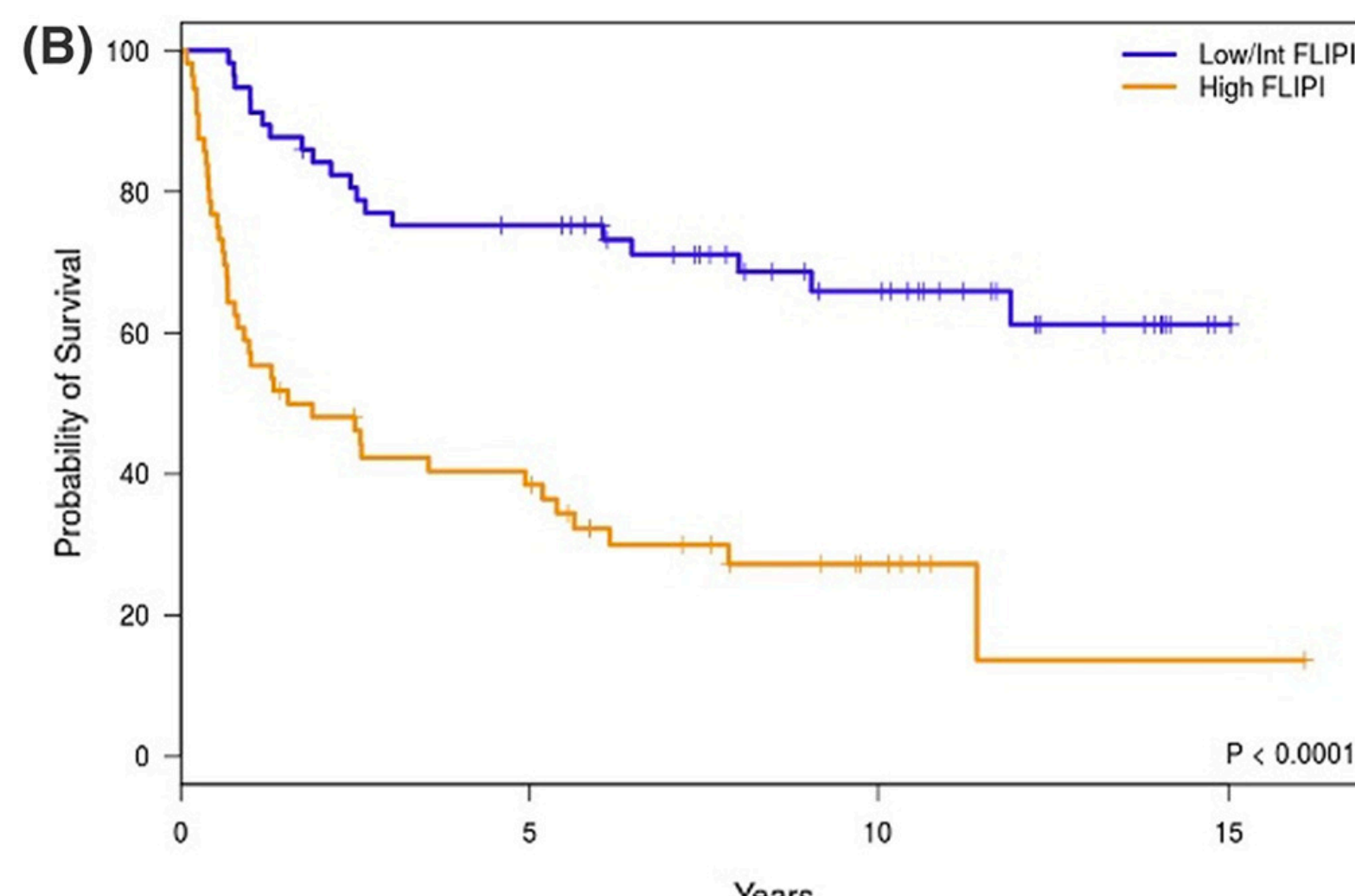
NO

Transformación



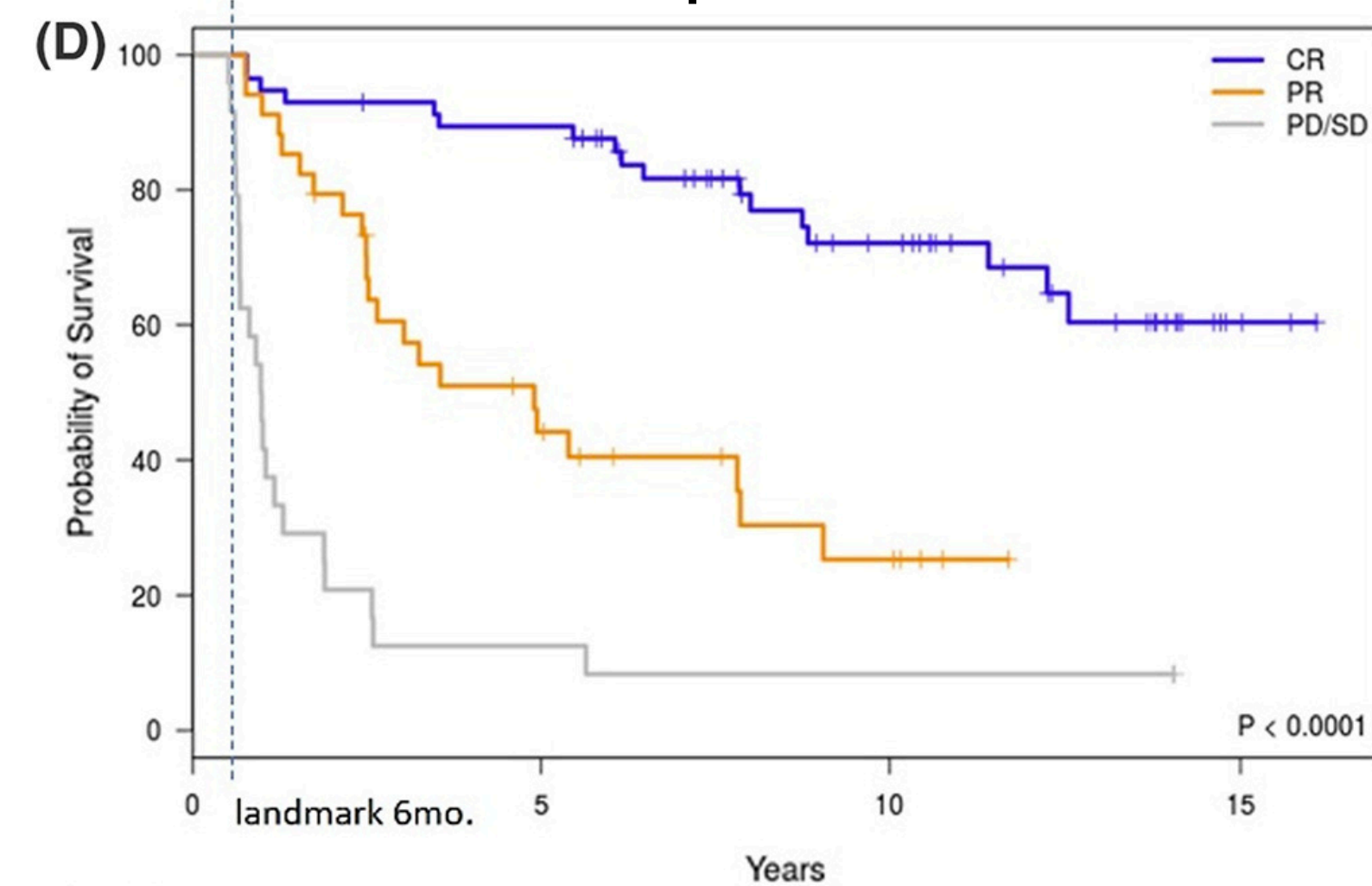
No. at risk:  
No HT 131  
HT 31

FLIPI



No. at risk:  
Low/Int FLIPI 57  
High FLIPI 56

Respuesta



No. at risk:  
CR 57  
PR 34  
PD/SD 24

# POD24

¿Son todos los POD24 iguales?

NO

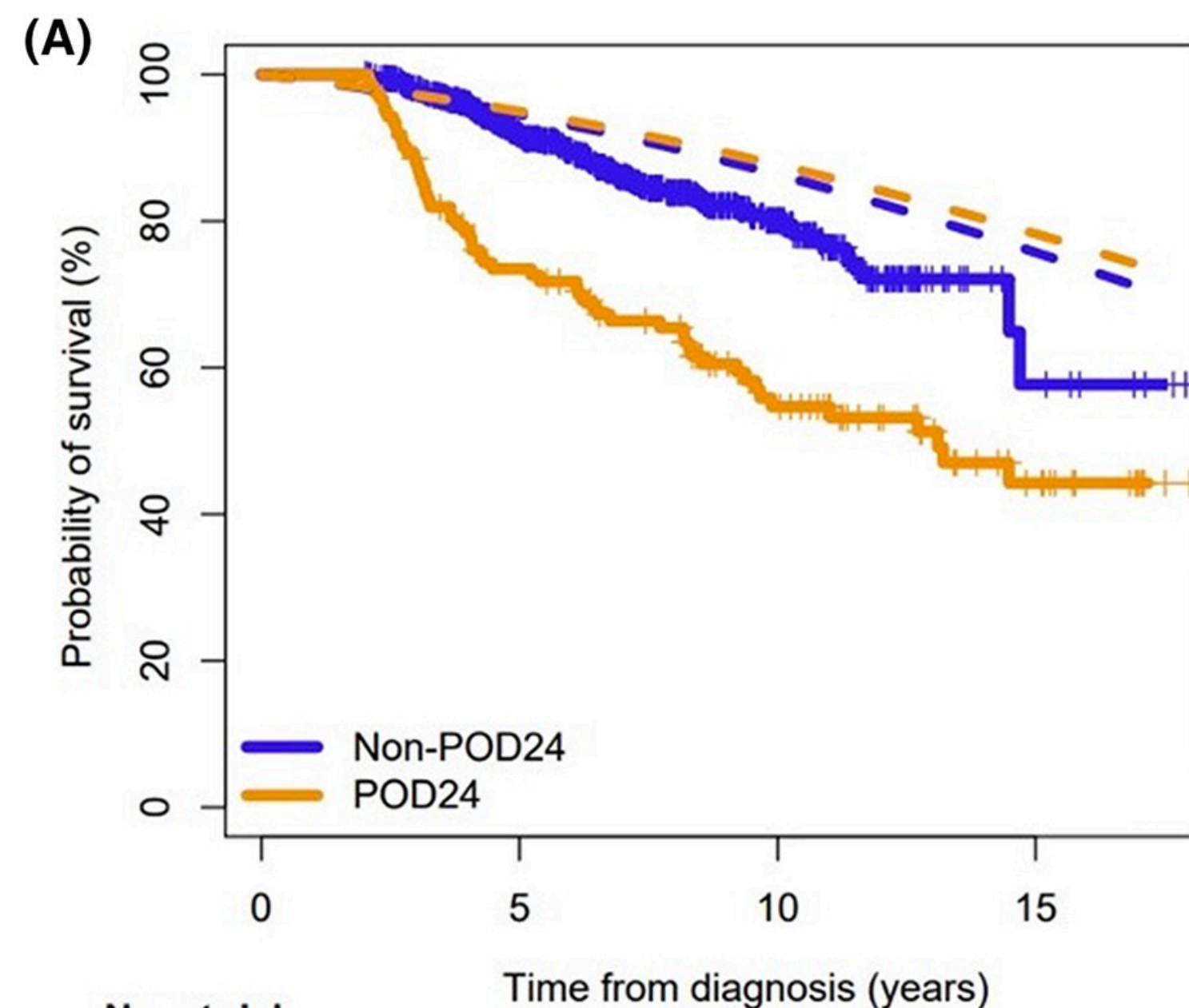
Factores de riesgo:

- Transformación
- FLIPI alto

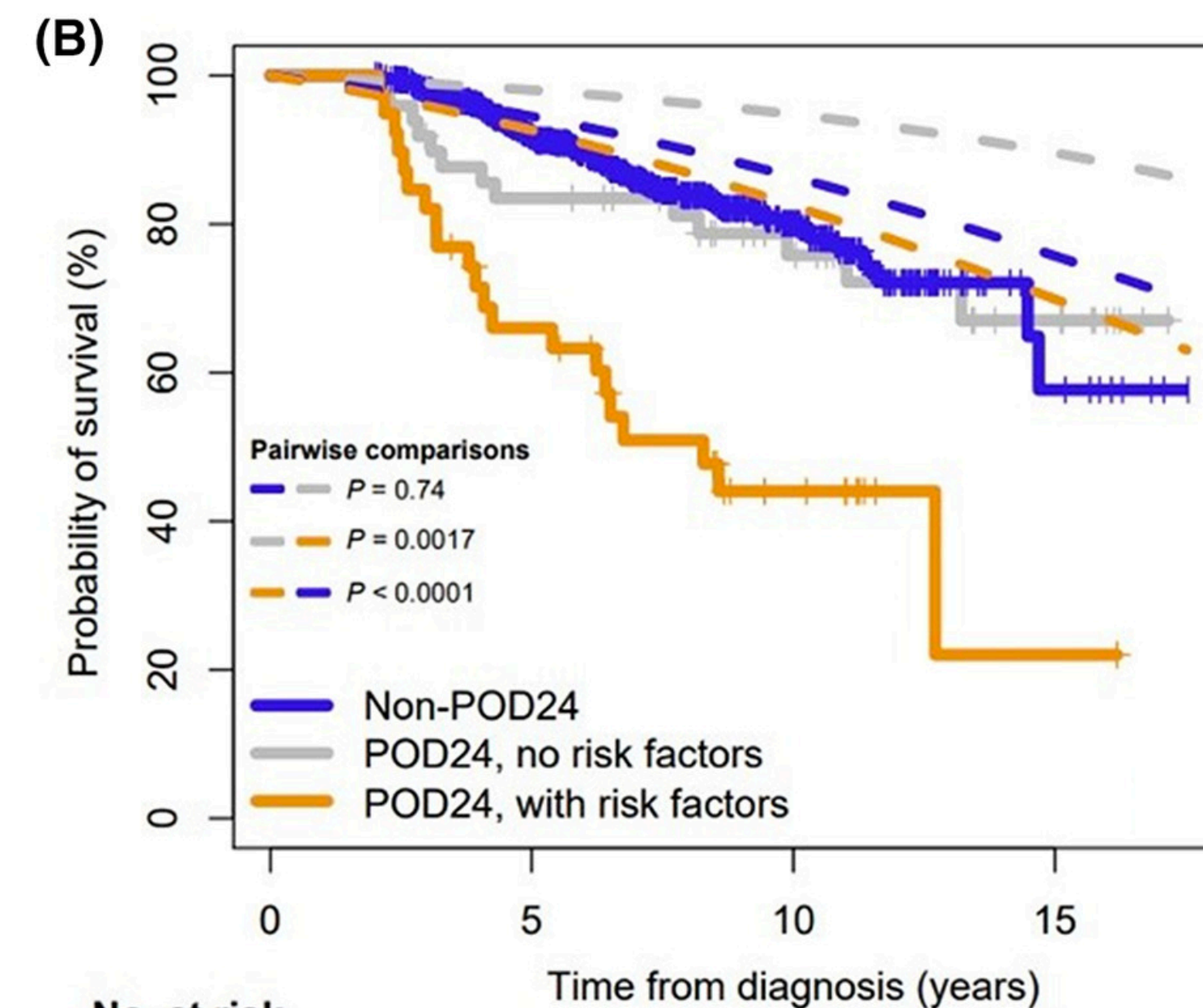
POD24 sin factores de riesgo

- No recibió trasplante

10y SF1R\* **68%**



	No. at risk	0	5	10	15
Non-POD24	834	562	137	8	
POD24	122	86	46	15	

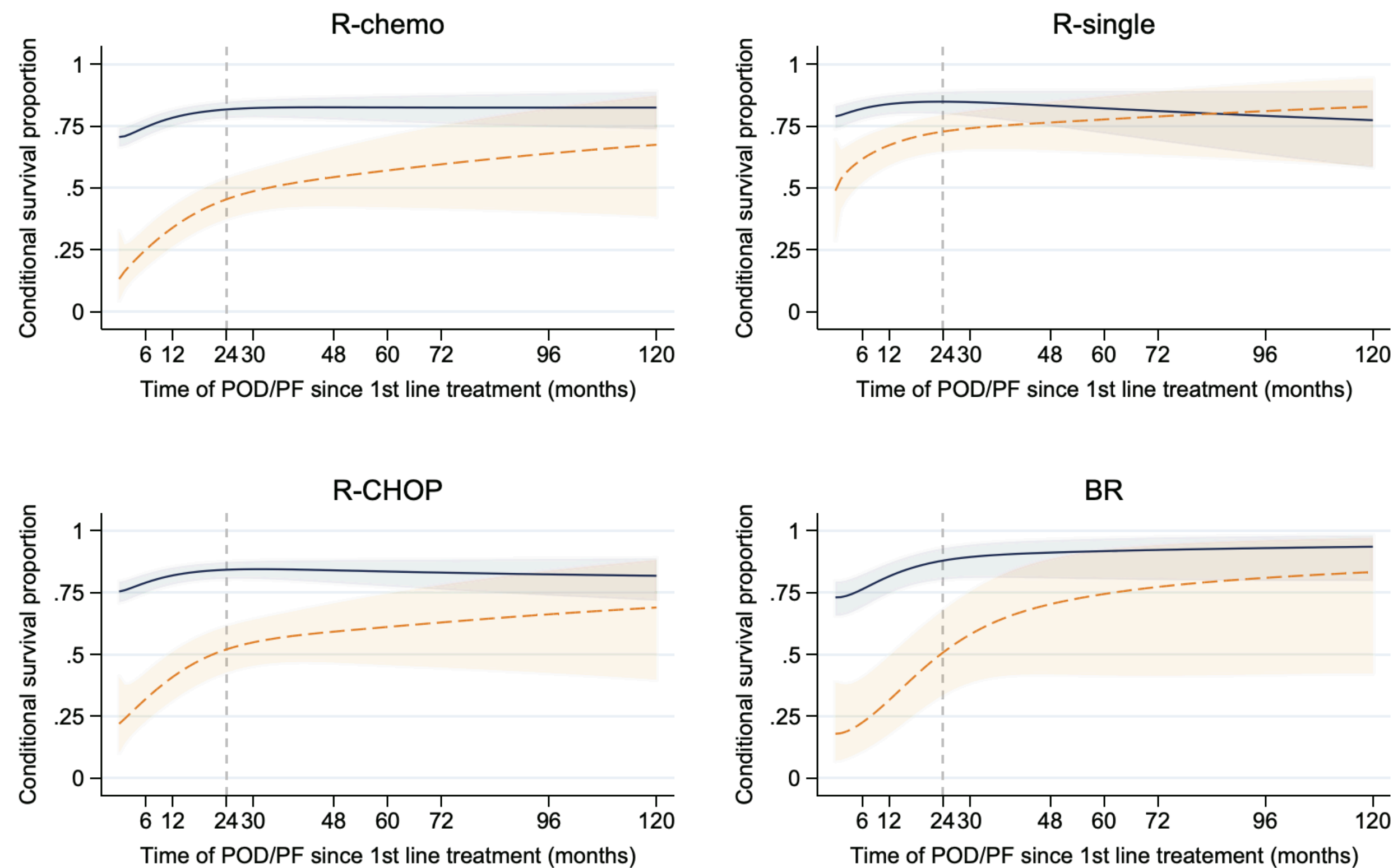


	No. at risk	0	5	10	15
Non-POD24	834	562	137	8	
POD24, no risk factors	49	40	26	9	
POD24, with risk factors	39	24	9	1	

\*Survival after 1st relapse

## ¿Se acaba el peor pronóstico al mes 25?

Al parecer NO



— 5-year OS, PF patients    - - - 5-year OS, POD patients

POD24 no es una variable dicotómica

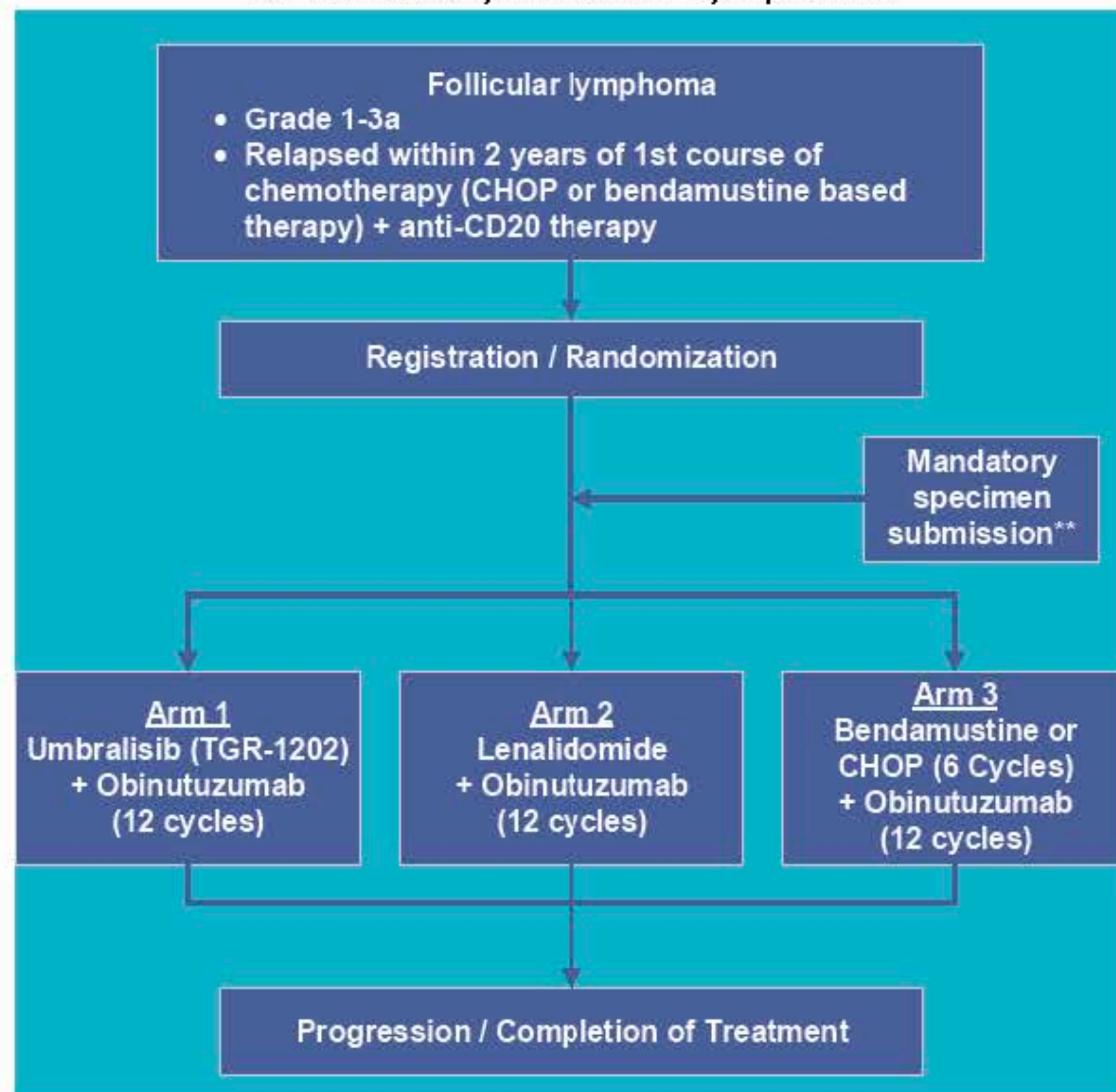
Impacto en el pronóstico podría verse en recaídas hasta los 5 años

- POD24: 46%
- POD60: 57%

POD24 no tendía impacto en los pacientes tratados con Rituximab en monoterapia

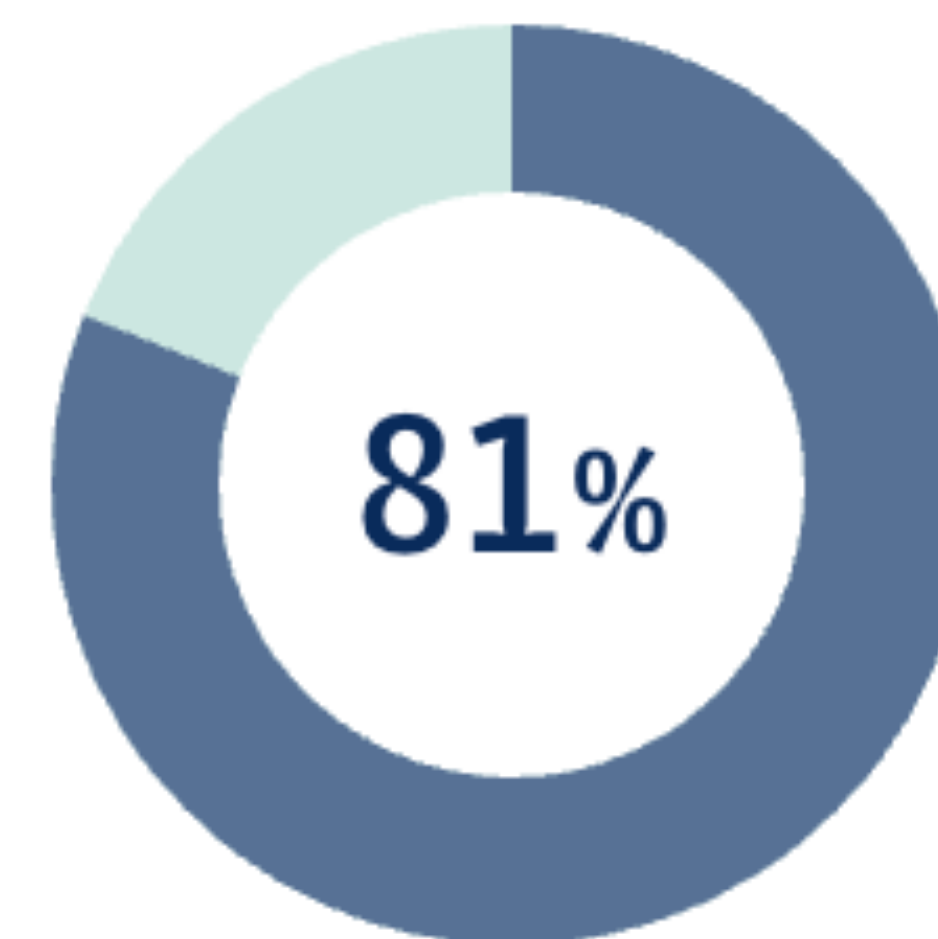
## ¿Existe un manejo correcto?

S1608: Randomized Phase II Trial in Early Relapsing or Refractory Follicular Lymphoma



Activated

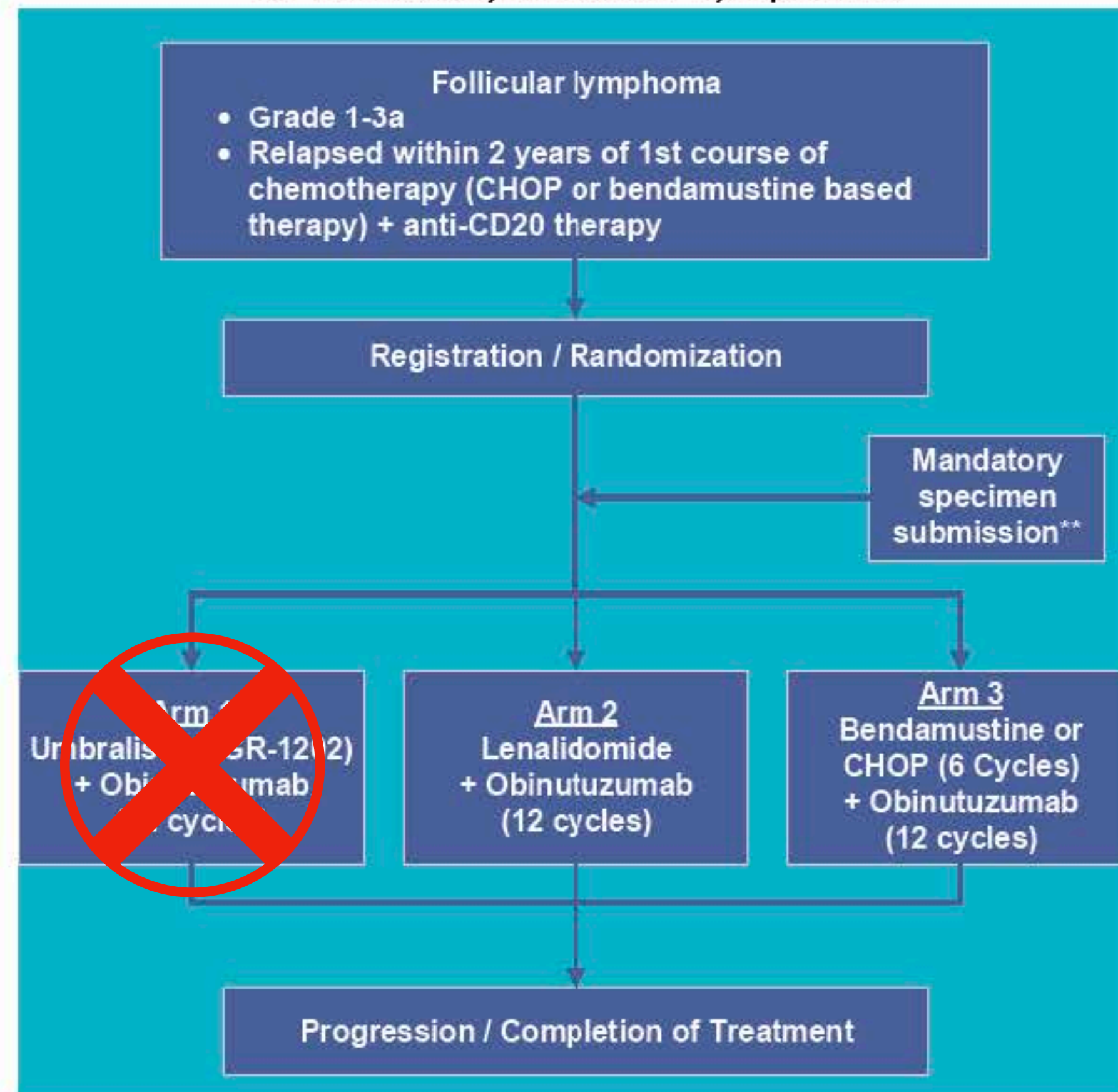
08/10/2017



Accrual

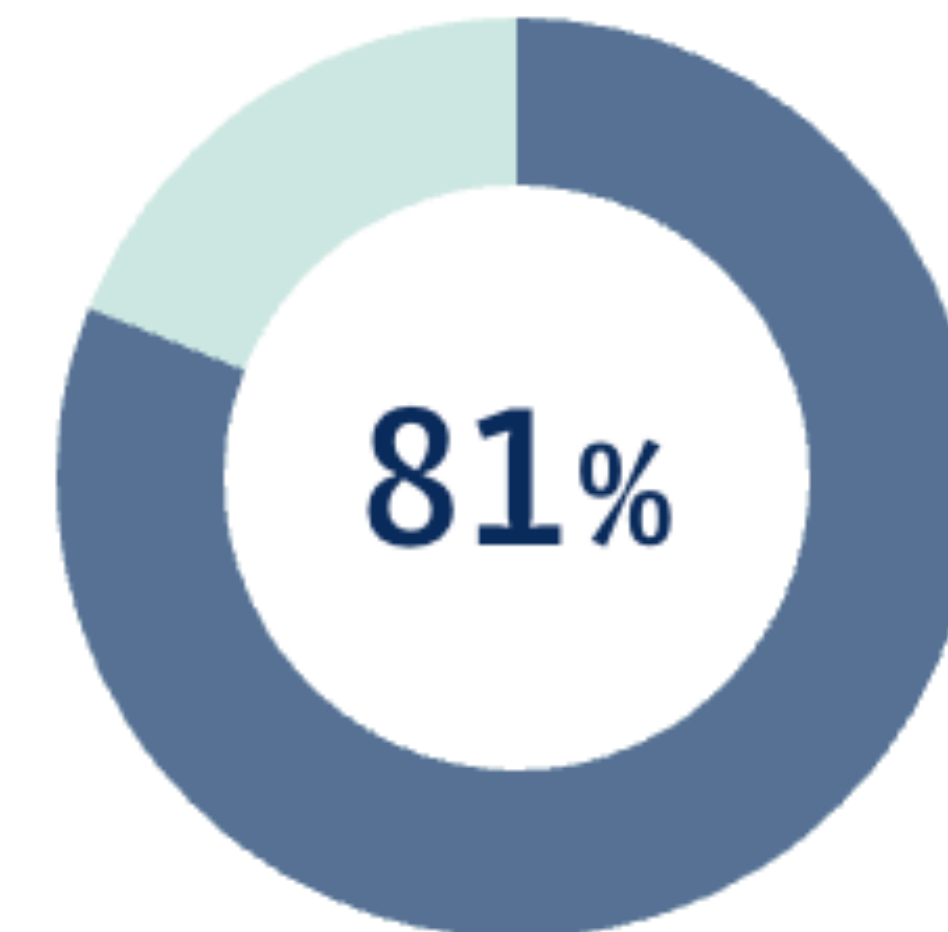
## ¿Existe un manejo correcto?

S1608: Randomized Phase II Trial in Early Relapsing or Refractory Follicular Lymphoma



Activated

08/10/2017



Accrual

## ¿Existe un manejo correcto?

Drug	ORR overall	ORR POD24	CR overall	CR POD24	PFS overall	PFS POD24	OS overall	OS POD24
R2 (Augment) <sup>1</sup>	80%	80%	35%	30%	39.4 mo	30.4 mo	95% (2y)	≈90% (2y)
R2 (Magnify) <sup>30</sup>	72%	65%	42%	32%	NR (median)	27.4 mo (median)	N/A	N/A
O-Len <sup>31</sup>	79.1%	70.8%	46.5%	N/A	64.7% (2y)	62.5% (2y)	86.9% (2y)	82.8% (2y)

N/A, not available; NR, not reached.

B-O (Gadolin)	67.7%	N/A	N/A	N/A	24,1 mo	N/A	~81% (2y)	N/A
---------------	-------	-----	-----	-----	---------	-----	-----------	-----

## ¿Existe un manejo correcto?

Drug	ORR overall	ORR POD24	CR overall	CR POD24	PFS overall	PFS POD24	OS overall	OS POD24
R2 (Augment) <sup>1</sup>	80%	80%	35%	30%	39.4 mo	30.4 mo	95% (2y)	≈90% (2y)
R2 (Magnify) <sup>30</sup>	72%	65%	42%	32%	NR (median)	27.4 mo (median)	N/A	N/A
O-Len <sup>31</sup>	79.1%	70.8%	46.5%	N/A	64.7% (2y)	62.5% (2y)	86.9% (2y)	82.8% (2y)

N/A, not available; NR, not reached.

B-O (Gadolin)	67.7%	N/A	N/A	N/A	24,1 mo	N/A	~81% (2y)	N/A
---------------	-------	-----	-----	-----	---------	-----	-----------	-----

## ¿Existe un manejo correcto?

## Outcomes for early-relapsing patients with T-cell-directed therapies

Drug	ORR (overall)	ORR (POD24)	CR (Overall)	CR (POD24)	PFS (Overall)	PFS (POD24)	OS
Axi-cel <sup>44</sup>	94%	92%	79%	N/A	64.8% at 18 mo	55.3% at 18 mo	87.4% at 18 mo
Tisa-cel <sup>45</sup>	86.2%	N/A	69.1%	59%	67% at 12 mo	N/A	N/A
Mosunetuzumab <sup>49</sup>	78.9%	83%	57.8%	55%	17.9 mo median	N/A	N/A
Mosun + Len <sup>50</sup>	92%	N/A	77%	N/A	N/A	N/A	N/A
Glofitamab <sup>48</sup>	81%	N/A	70%	58%	N/A	N/A	N/A
Glofit + O <sup>48</sup>	100%	N/A	73.7%	70%	N/A	N/A	N/A
Epcoritamab <sup>47</sup>	90%	N/A	50%		N/A	N/A	N/A

Len, lenalidomide; N/A, not available; O, observation.

## ¿Es el trasplante la solución a los problemas?

Rituximab + Quimio en 1L

**Pacientes con <RP luego de inducción o POD24**

Bases de datos EEUU: NLCS y CIBMTR

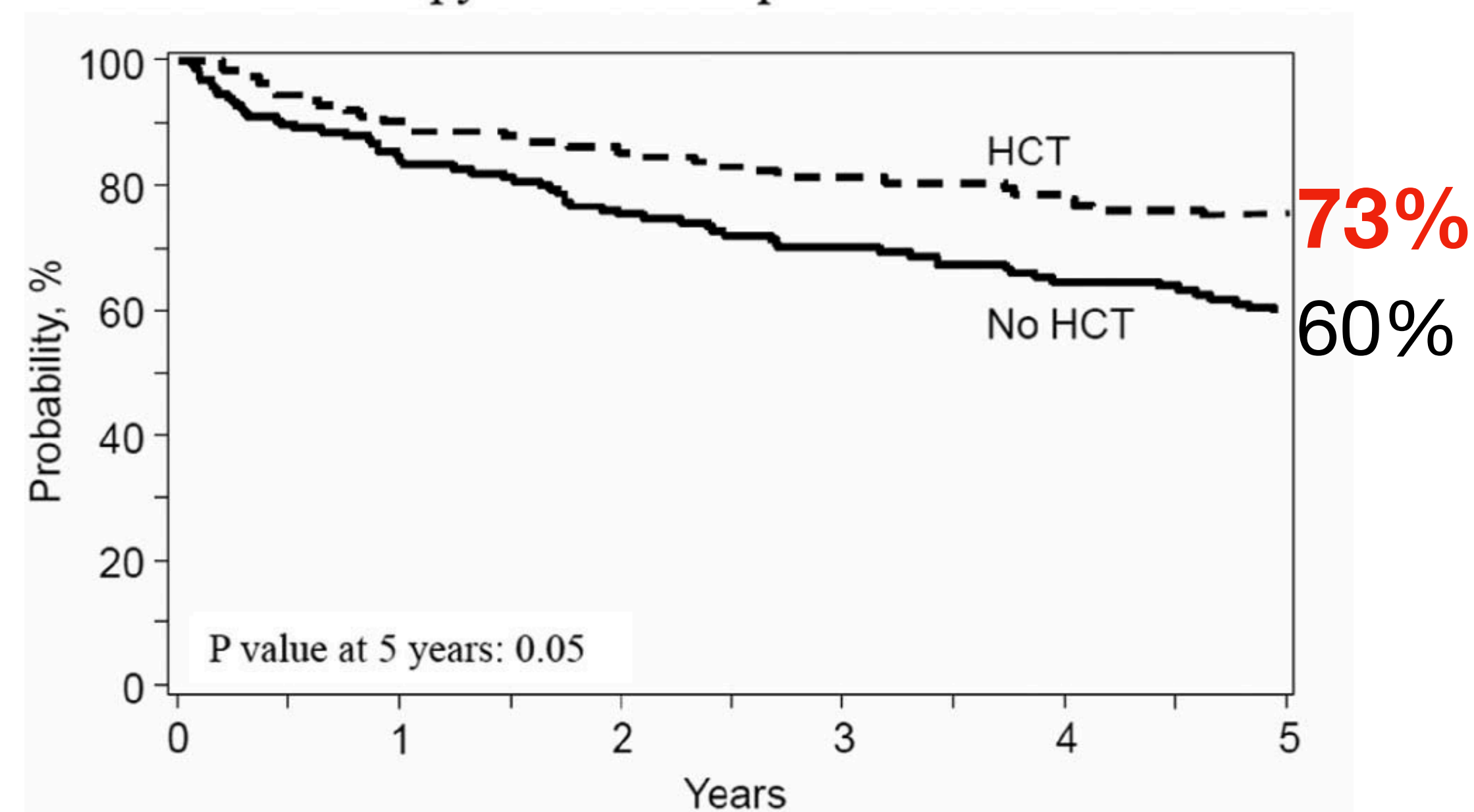
N° 174 - No trasplante

N° 175 - Autotrasplante

**Beneficio en pacientes trasplantados**

**≤1 de la falla de terapia**

Overall Survival of Patients Receiving HCT Within 1 year of Therapy Failure Compared to no HCT

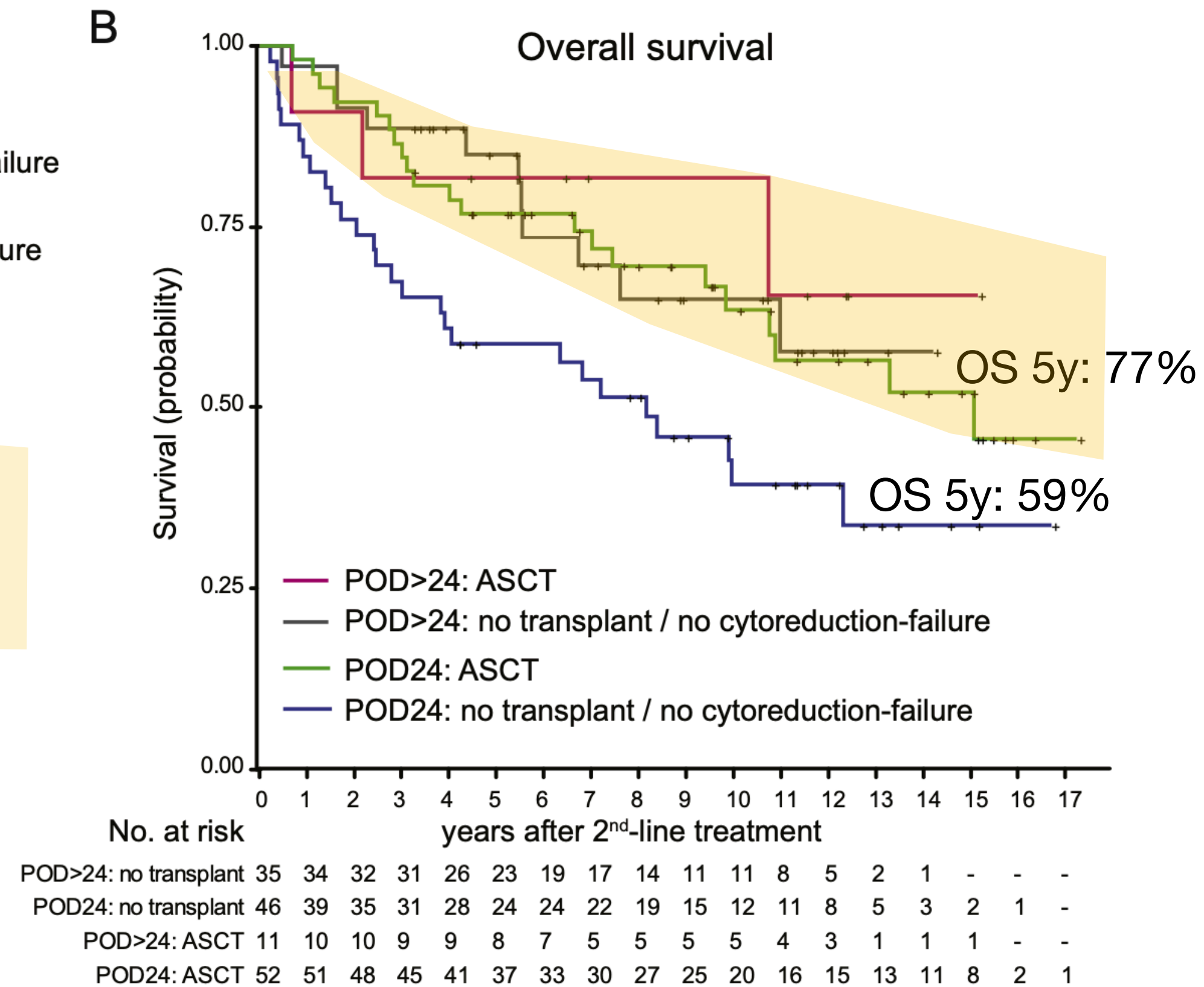
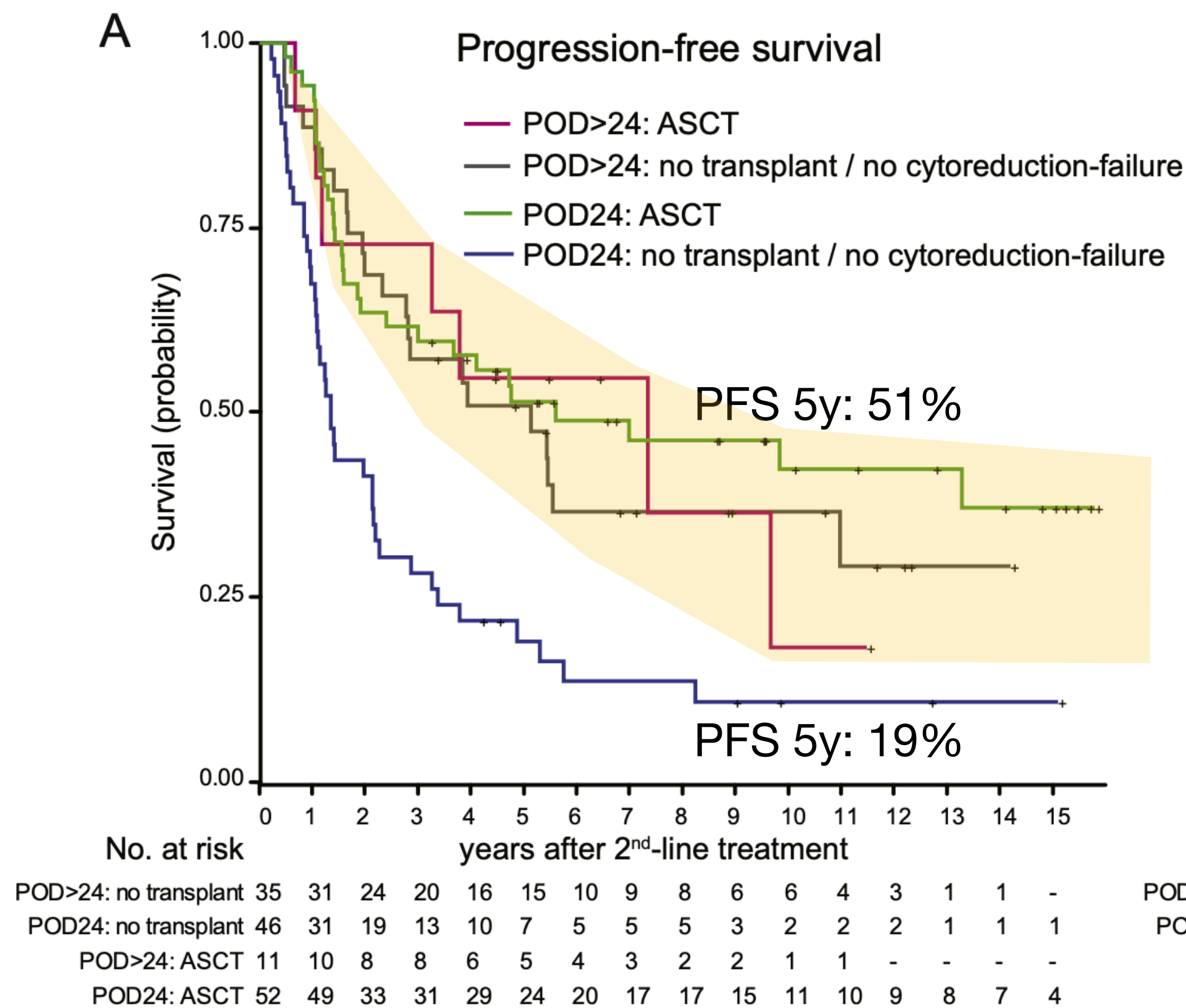


## ¿Es el trasplante la solución a los problemas?

Análisis de 2 estudios randomizados alemanes

En Análisis por ITT se mantuvo la diferencia en SLP

\*Casi sin Rituximab en 1L



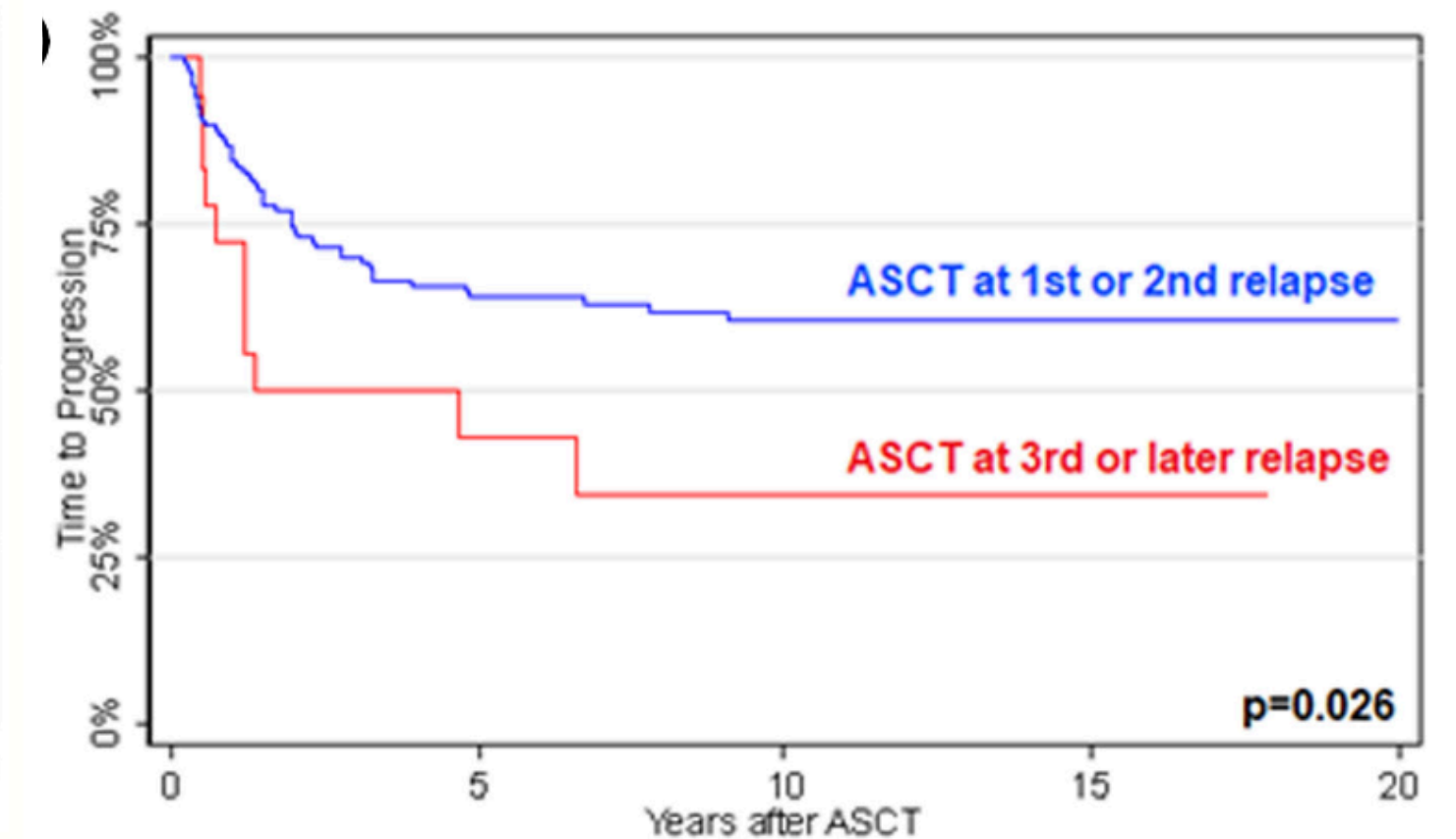
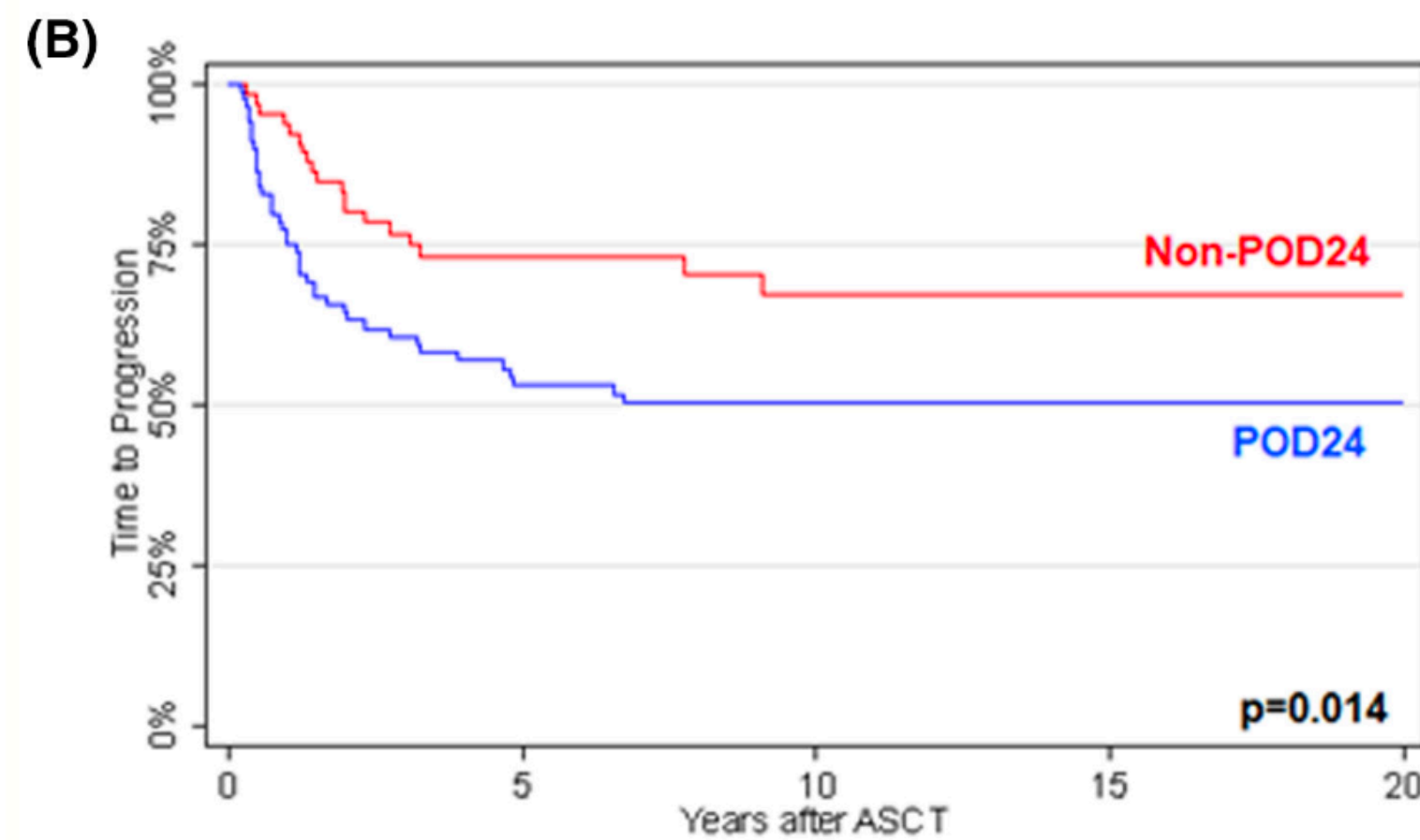
¿Es el trasplante la solución a los problemas?

¿Beneficio más allá del POD24? ¿Es bueno diferirlo?

Alberta, Canada Pacientes  
1992 y 2020.

Poco rituximab en 1L

Era prePET



# POD24

# POD60



BIOPSIAR

ENSAYOS CLINICOS

TTO convencional



Trasplante

# POD24

# POD60



BIOPSIAR

Lenalidomida Obintuzumab

TTO convencional

Trasplante

# POD24



# POD60



BIOPSIAR

Lenalidomida Obintuzumab

TTO convencional

Biespecíficos (Mosunetuzumab)

# POD24

# POD60



BIOPSIAR

CAR-T

Biespecíficos + Lenalidomida + .....

TTO convencional

¿CAR-T duales? ¿Anticuerpos Triespecíficos?

# POD24



# POD60



Biespecíficos + Lenalidomida + .....

BIOPSIAR

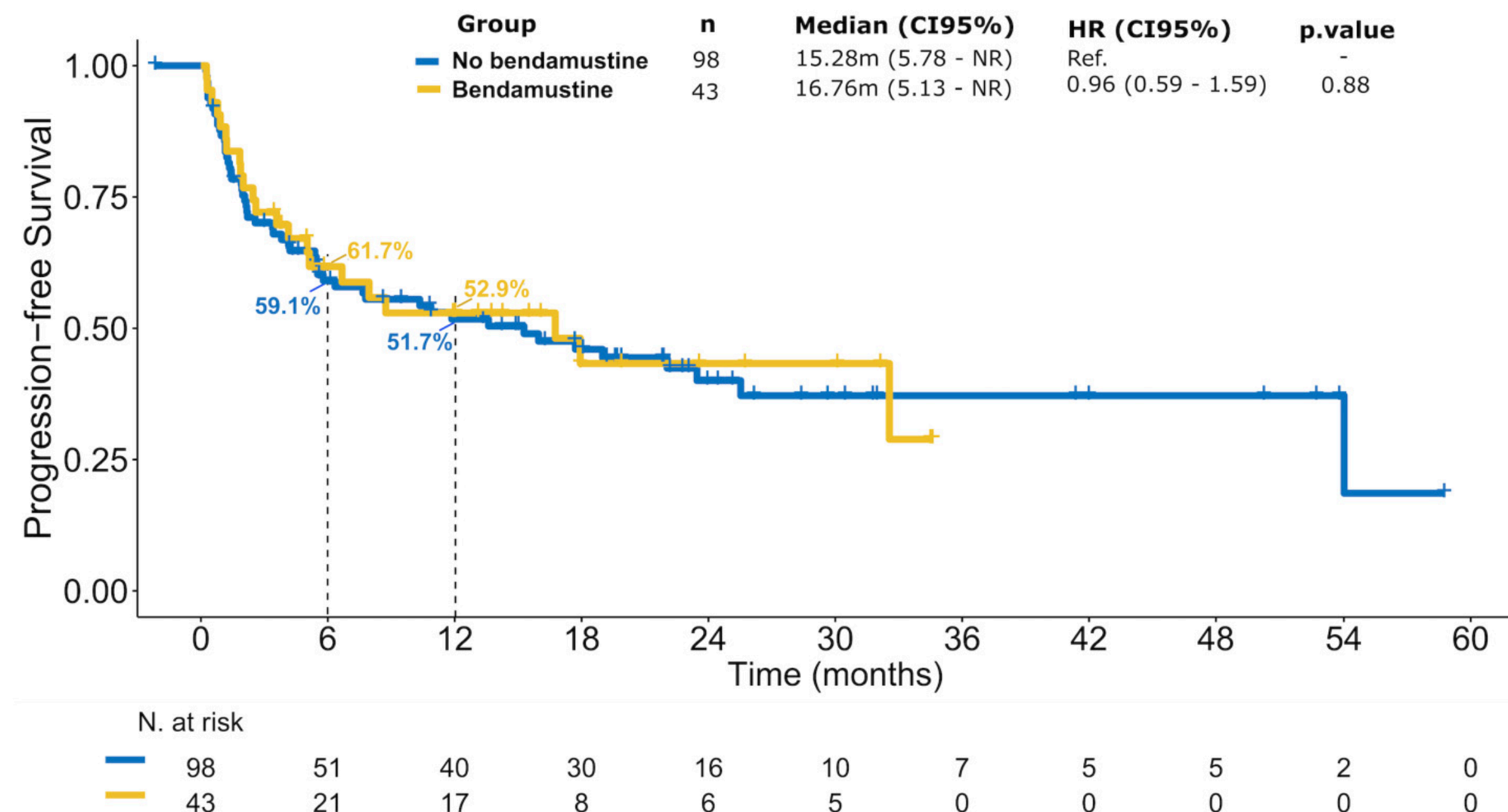
CAR-T

¿CAR-T duales? ¿Anticuerpos Triespecíficos?

# Bendamustina y Biespecíficos

## ¿Debemos evitar Benda en 2L al disponibilidad de Biespecíficos 3era L?

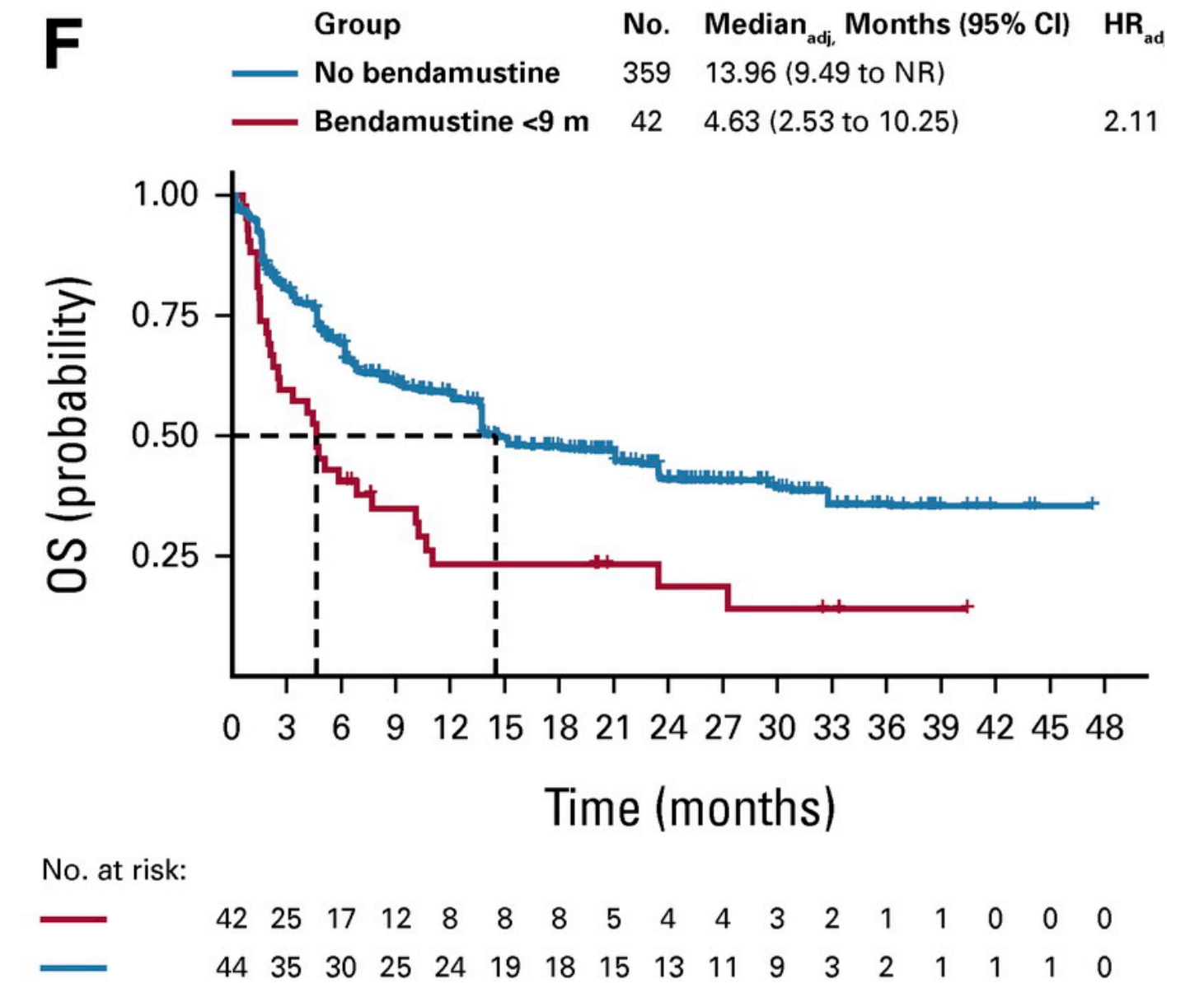
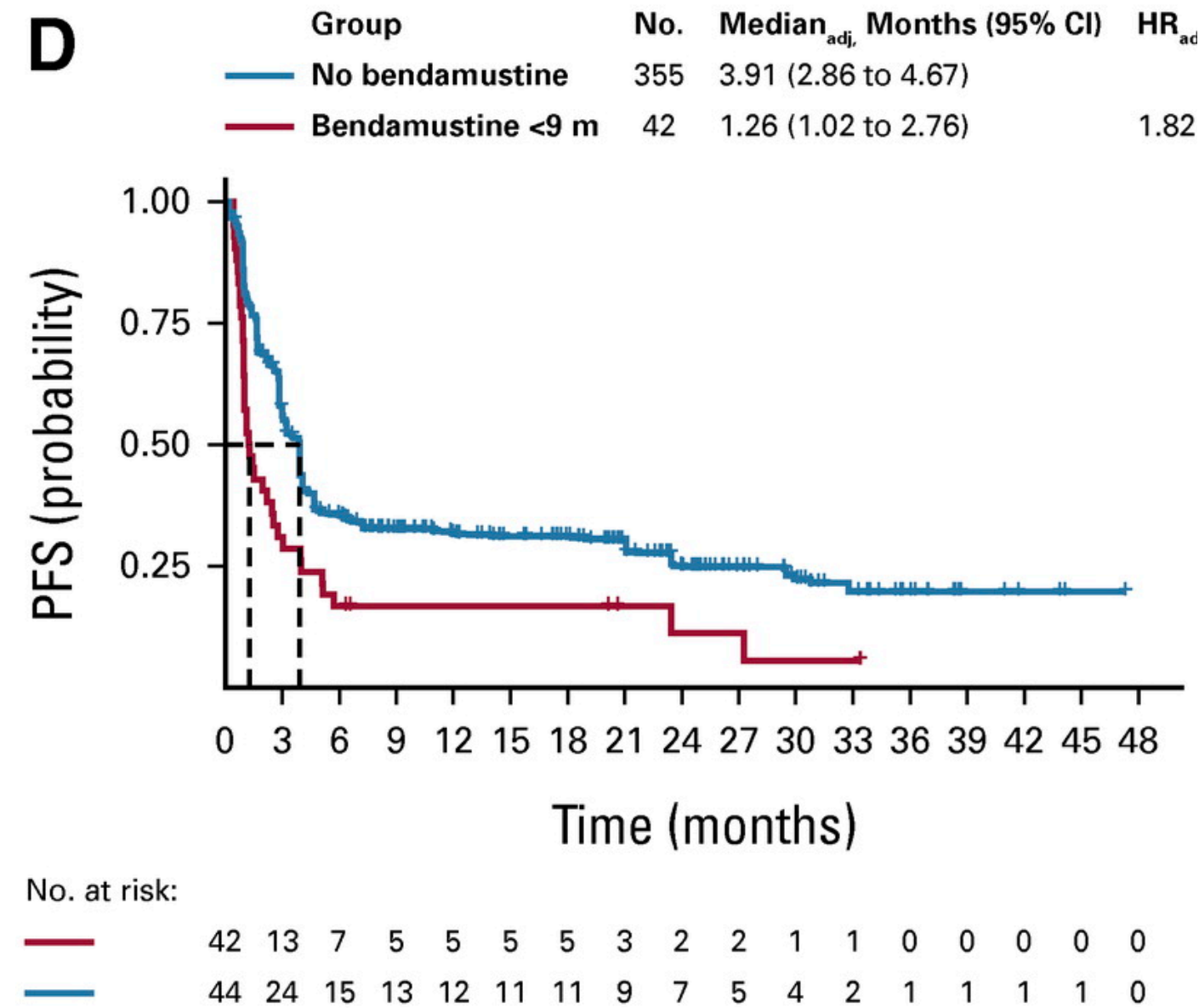
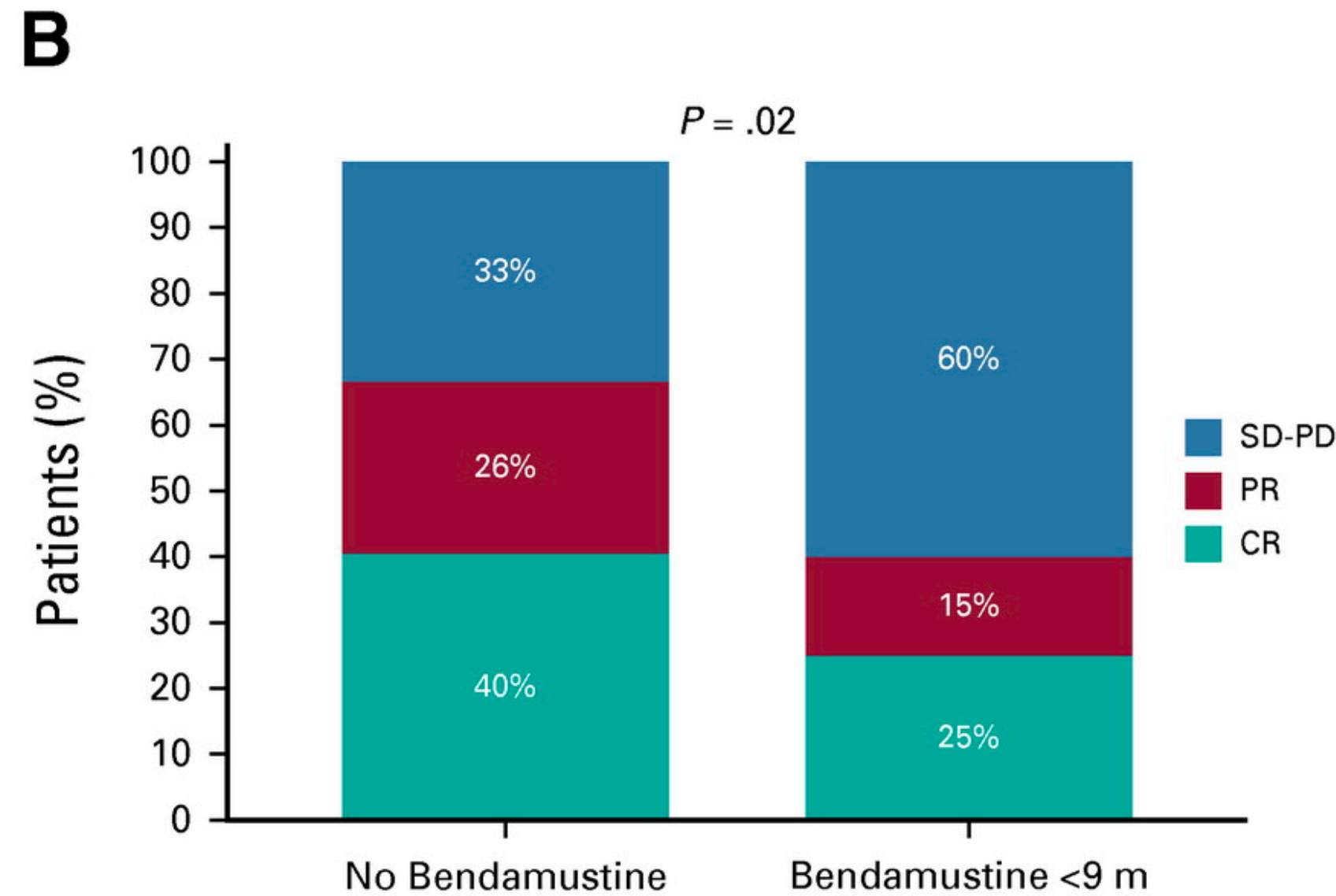
- 143 pacientes (104 LDCGB, 39 FL)
- 30% exposición a Benda con mediana de 653 días (rango 31-2369 días).
- Respuesta global / RC: 75% / 60%. vs 72% / 56%, p=0.7
- Sin correlación entre tiempo de exposición y eficacia
- **\*Solo 7 pacientes tuvieron un washout <6m**



# Bendamustina y CAR-T

¿Debemos evitar Benda en 2L al disponibilidad de CAR-T 3era L?

Bendamustina <9 meses de la aféresis afecta notoriamente los resultados de CAR-T



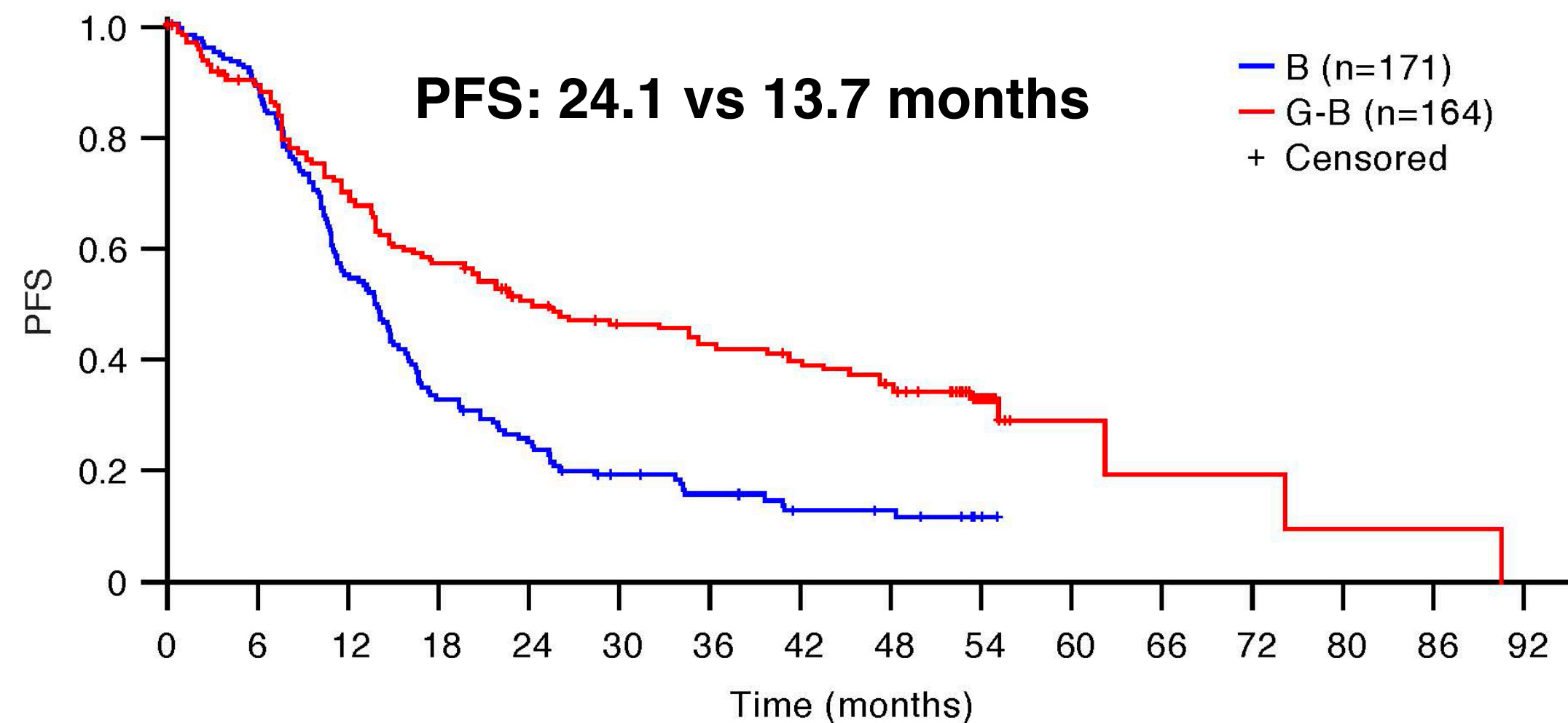
# Bendamustina y CAR-T

¿Debemos evitar Benda en 2L al disponibilidad de CAR-T 3era L?

**GADOLIN:** Benda O vs Benda en R/R refractarios Rituximab

**\*Sin reportes en POD24**

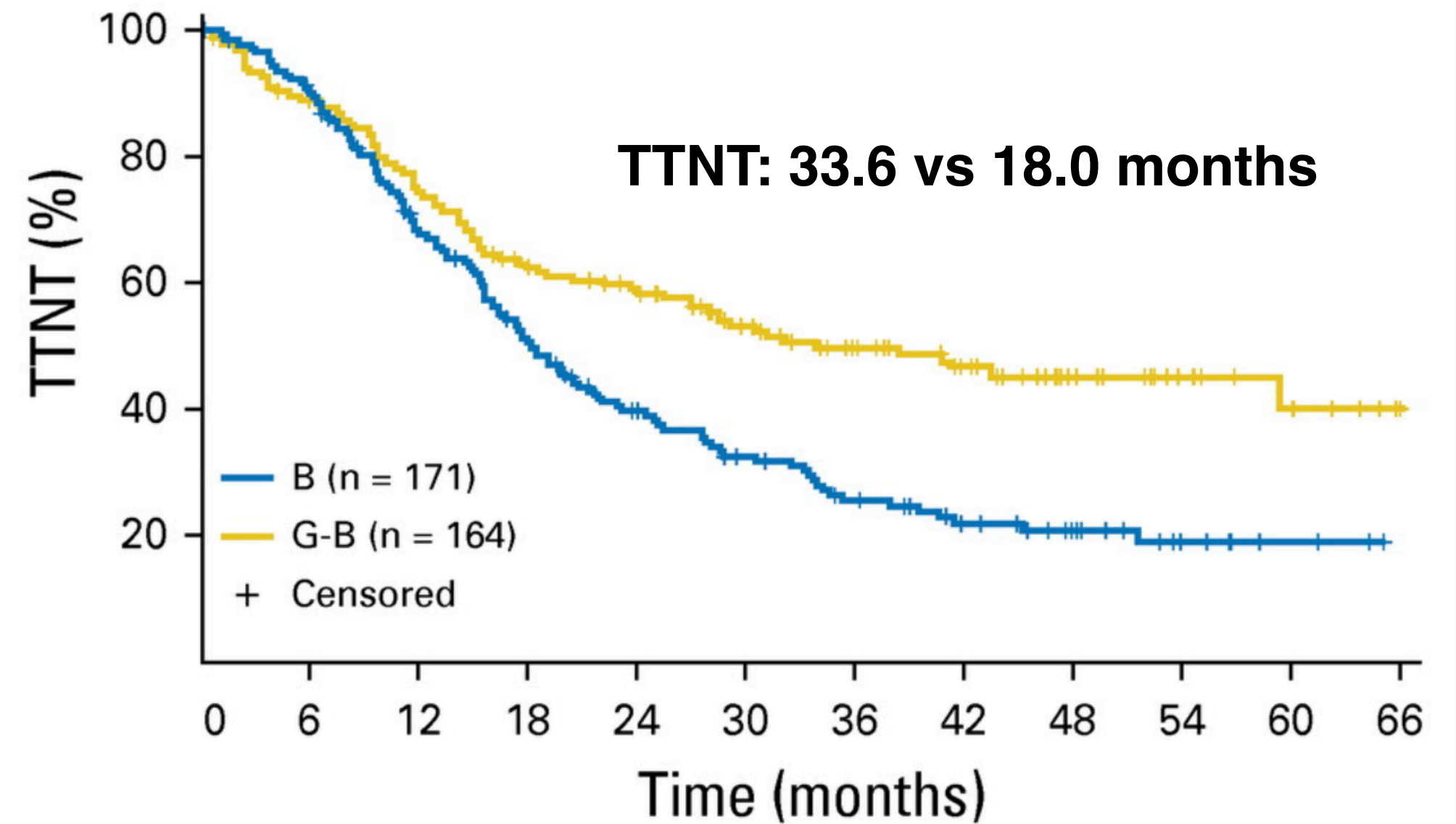
B) FL population



No. of patients at risk

B	171	142	83	48	36	23	18	13	12	2					
G-B	164	138	107	89	73	64	59	50	44	17	3	2	2	1	1

**B**



No. at risk:

B	171	147	107	78	55	43	31	22	15	7	3
G-B	164	141	117	95	84	66	51	37	22	13	7

# ¿Qué factores pueden modificar nuestra elección en **2da línea**?



CHOP / CVP + R/O

Benda + R/O

Lena + R/O

Trasplante

# Conclusiones

- Discusión de la 1era línea ya es histórica
- Las comorbilidades y el riesgo de infecciones seguirán modulando las terapias
- POD24 y trasplante son zonas de grises
- El trasplante quedará como un área no resuelta con la llegada de CAR-T y biespecíficos



LYMPHOMA Experience

ABRIL 11.12.13 . 2024

# Linfoma Folicular

## ■ Secuenciando tratamientos

Nicolás Triantafilo C  
[ntriantafilo@alemana.cl](mailto:ntriantafilo@alemana.cl)

@nico30f

11/04/2024