

Mantenición en Linfoma Folicular

Dr. Mauricio Sarmiento M

Jefe de servicio de hematología

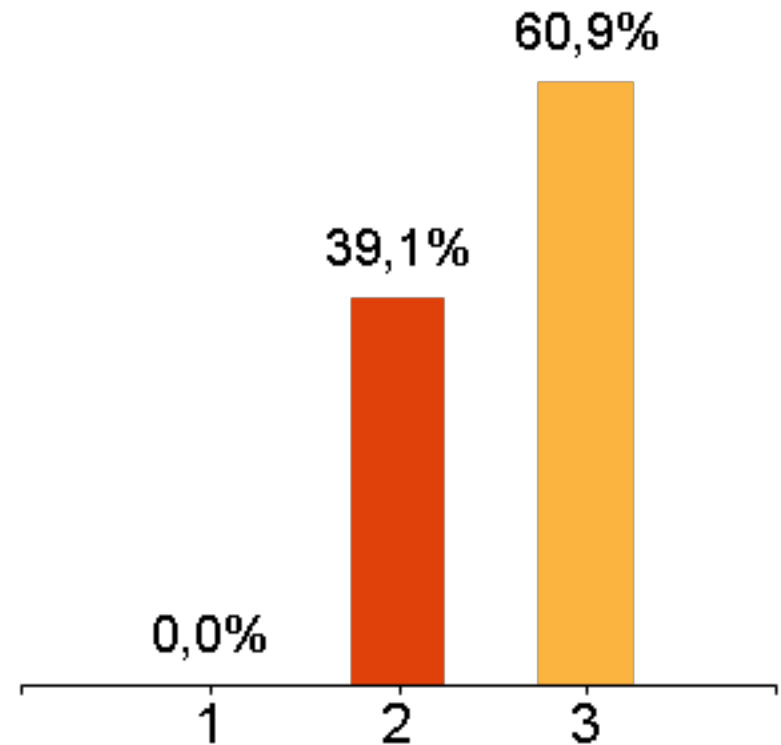
**Coordinador del programa de trasplante
hematopoyético**

Red de Salud Christus PUC

En relación al tratamiento de mantenimiento del linfoma folicular (LF) con Rituximab, señale la opción que más represente su opinión clínica:



1. 6 a 8 ciclos de inducción son suficientes para el tratamiento del LF
2. Es recomendable 8 ciclos de mantenimiento (cada 3 meses por dos años) en pacientes con LF
3. Es recomendable 12 ciclos de mantenimiento (cada 2 meses por dos años) en pacientes con LF



00:00

Voted:23

Tabla de contenidos

- 1. Generalidades sobre Linfoma Folicular**
- 2. Concepto y racionalidad de la mantención**
- 3. Mantención en primera línea**
- 4. Mantención en recaída**
- 5. Re-tratamiento después de mantención en primera línea**
- 6. Metaanálisis**
- 7. Seguridad y Calidad de vida**
- 8. Experiencia PUC**
- 9. Resumen y conclusiones**

1. Generalidades sobre Linfoma Folicular

-
- | Segundo linfoma más frecuente a nivel mundial (20-25%)
 - | Incidencia en aumento, países occidentales
 - | Edad media: 60 años
 - | Evolución indolente, SG > 10 años
 - | Incurable
 - | Contrapartida maligna de células B del centro germinal

Características genéticas

- | **traslocación característica: t(14;18)(q32;q21)**
 - sobreexpresión constitutiva bcl2
 - programa apoptótico del centro germinal
- | **otras alteraciones acompañantes:**
 - MLL2, EPHA7, TNFRSF14, BCL6, CREBBP, EZH2

Criterios de tratamiento: GELF

Grupo de Estudio de Linfomas Foliculares

| Alta masa tumoral

- tumor > 7cm**
- 3 LN en áreas diferentes, c/u > 3 cm**
- Esplenomegalia dolorosa**
- Compresión de órgano**
- Ascitis o derrame pleural**

| Presencia de síntomas generales

| ECOG > 1

| LDH o B2 microglobulina > VN

Tratamientos de inducción

I Etapa localizada I y II

- No hay un tratamiento estándar aceptado y validado
- Alternativas: Observación, radioterapia, Rituximab monoterapia, Rituximab + QT

I Etapa avanzada III y IV

- Asintomáticos y baja carga tumoral
 - § Observación, QT con/sin Rituxiumab
- Sintomáticos con alta carga tumoral
 - § QT + Rituximab
 - CHOP
 - Bendamustina
 - CVP
 - Fludarabina

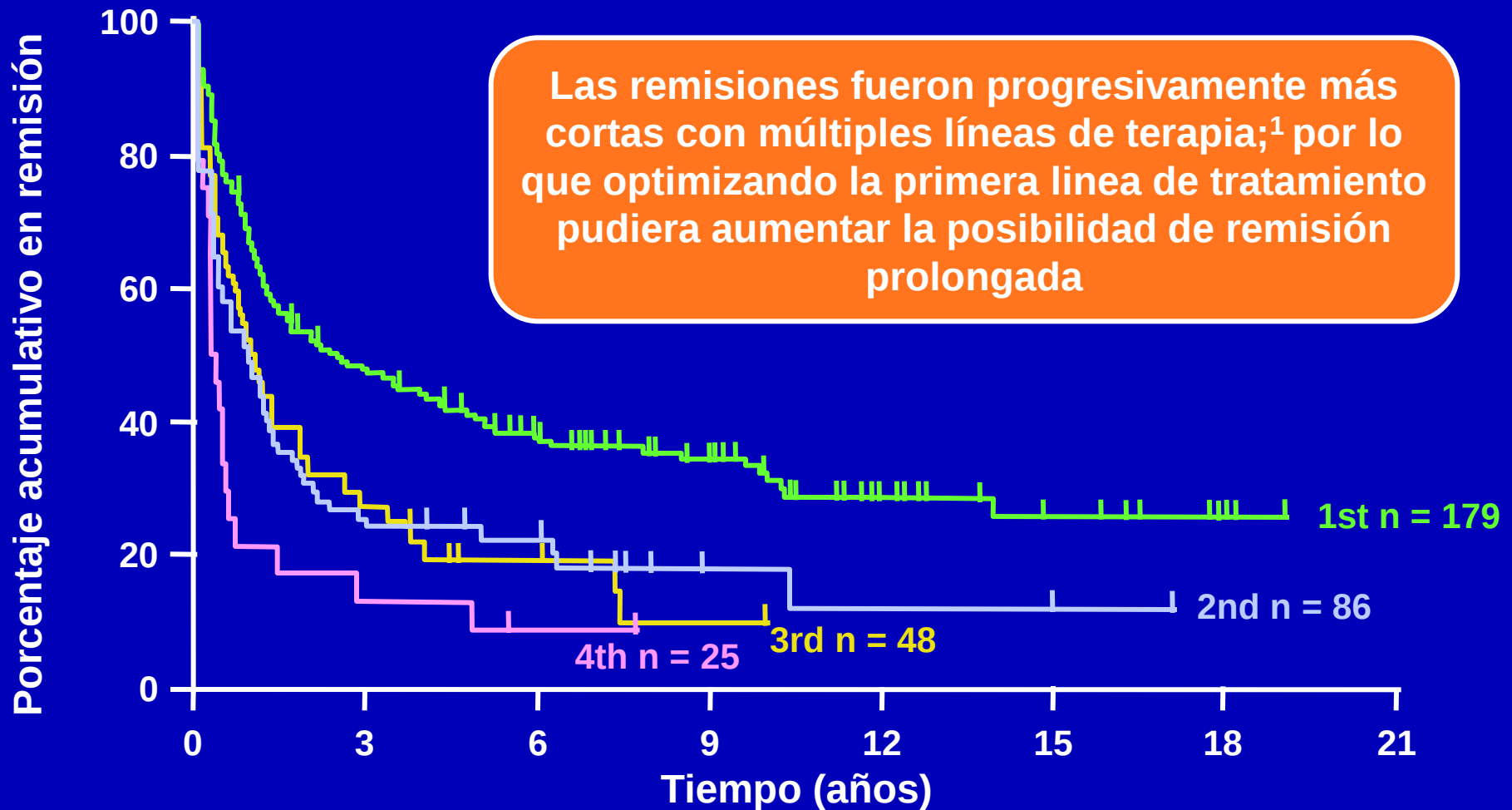
2. Concepto y racionalidad de la mantención con Rituximab

Inducción en primera línea con Rituximab más QT : Beneficio en Sobrevida Global en diferentes estudios

Estudio	Regimen	Segui- miento	SG (%)		
			Control	Rituximab	<i>p</i>
M39021 ¹ (Marcus)	CVP ± Rituximab	4 años	77	83	0.029
GLSG'00 ² (Hiddemann)	CHOP ± Rituximab	5 años	84	90	0.0493
OSHO-39 ⁴ (Herold)	MCP ± Rituximab	6 años	65	80	0.0069
FL2000 ⁶ (Salles)	CHVP + IFN ± Rituximab	5 años	79	84	Todos: n/s alto riesgo: 0.025

1. Marcus R, et al. *J Clin Oncol* 2008; 26:4579–4586.
2. Hiddemann W, et al. *Blood* 2005; 106:3725–3732.
3. Buske C, et al. *Blood* 2008; 112:Abstract 2599.
4. Herold M, et al. *J Clin Oncol* 2007; 25:1986–1992.
5. Herold M, et al. *Ann Oncol* 2011; 22(Suppl 4):Abstract 20.
6. Salles G, et al. *Blood* 2008; 112:4824–4831.

Duración de la respuesta progresivamente disminuye en recaídas subsecuentes



Observational study with no standardised treatment.
Most common regimen was chlorambucil.

1. Johnson PW, et al. *J Clin Oncol* 1995; 13:140–147.

Racionalidad de terapia de mantención en primera línea en Linfoma Folicular

- | Inducción con Rituximab más QT ha mejorado la SG en LF, ¹ **pero la mayoría recaerán**
- | Las remisiones son progresivamente más cortas a mayor número de tratamientos²
- | Los objetivos de la mantención son:
 - Aumentar el tiempo de remisión ³
 - Profundizar la remisión ⁴
- | Mantención en primera línea después de inducción ofrece una mejor oportunidad de remisión prolongada (vs observación) ⁴

1. Schulz H, et al. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:706–714.

2. Johnson PW, et al. *J Clin Oncol* 1995; 13:140–147.

3. van Oers MHJ, et al. *J Clin Oncol* 2010; 28:2246–2252. 4. Salles G, et al. *Lancet* 2011; 377:42–51.

Racionalidad de terapia de mantención en primera línea en Linfoma Folicular

- | Efectos inmunológicos de Rituximab pueden ser más efectivos a largo plazo que la quimioterapia ^{1,2}
- | Perfil de toxicidad de Rituximab es manejable³
- | Vida media del Rituximab es prolongada lo que permite administración alejada ⁴

1. Hilchey SP, et al. *Blood* 2009; 113:3809–3812.

2. Cartron G, et al. *Blood* 2004; 104:2635–2642.

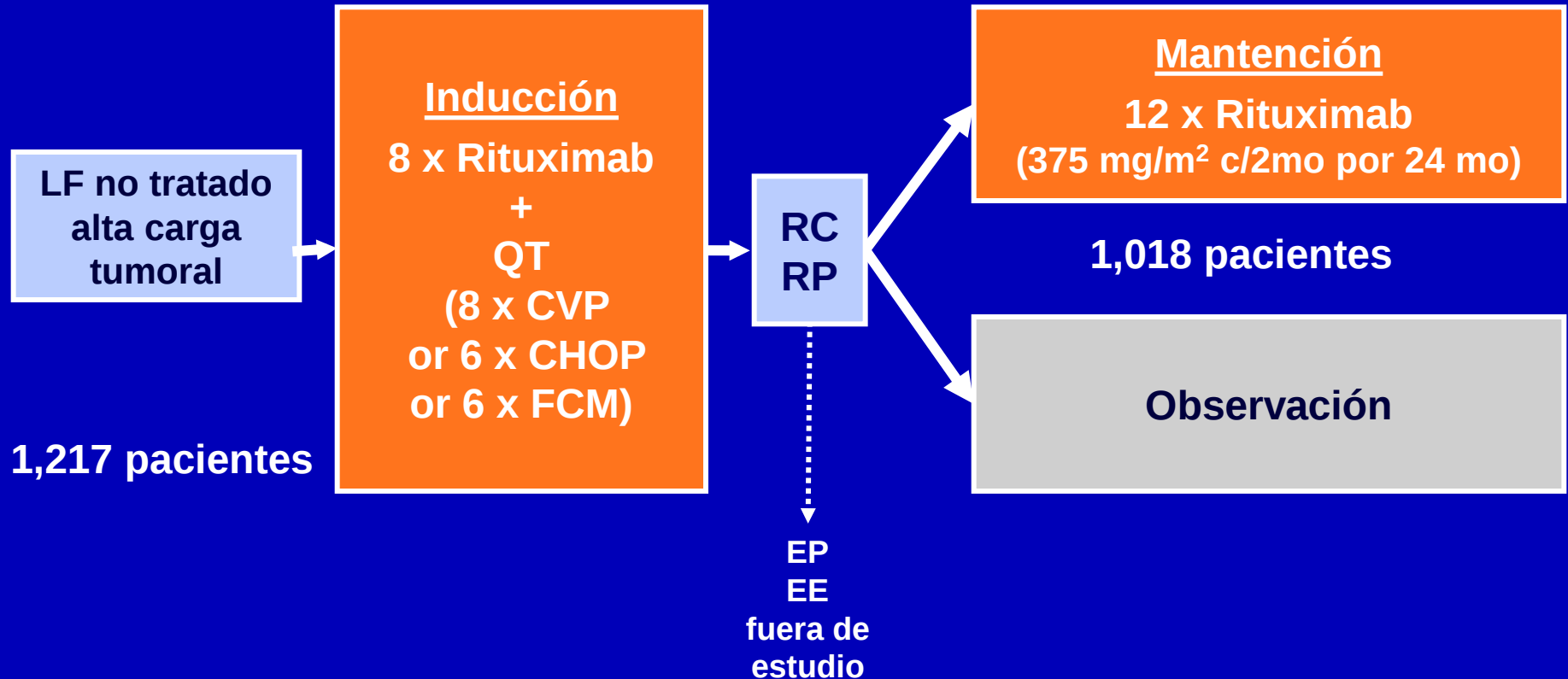
3. Solal-Céligny P. *Leuk Res* 2006; 30(Suppl 1):S16–S21.

4. Jäger U, et al. *Blood* 2008; 112:Abstract 1997.

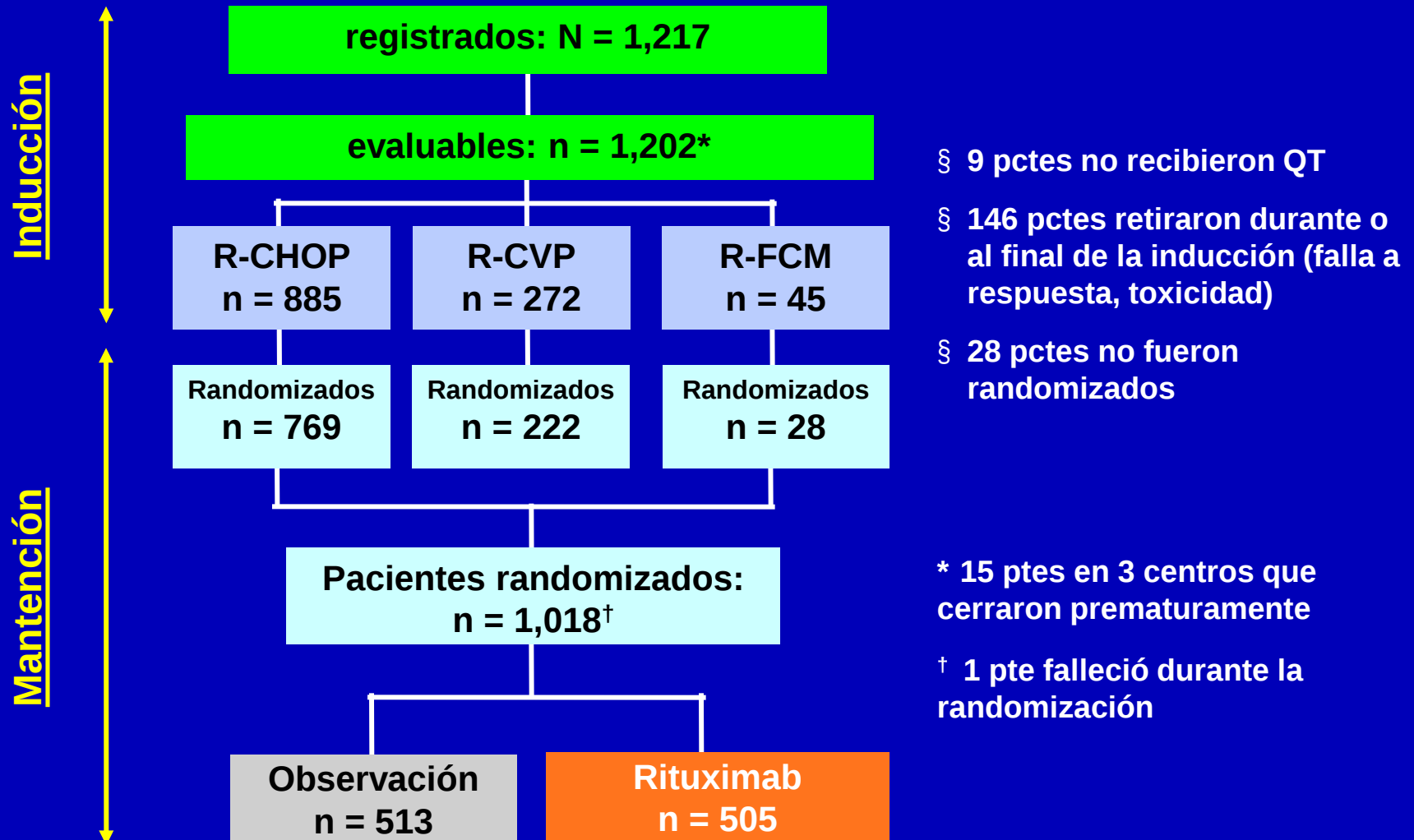
3. Mantención con Rituximab en primera línea de LF posterior a inducción basada en QT + Rituximab

Estudio PRIMA

Diseño estudio PRIMA

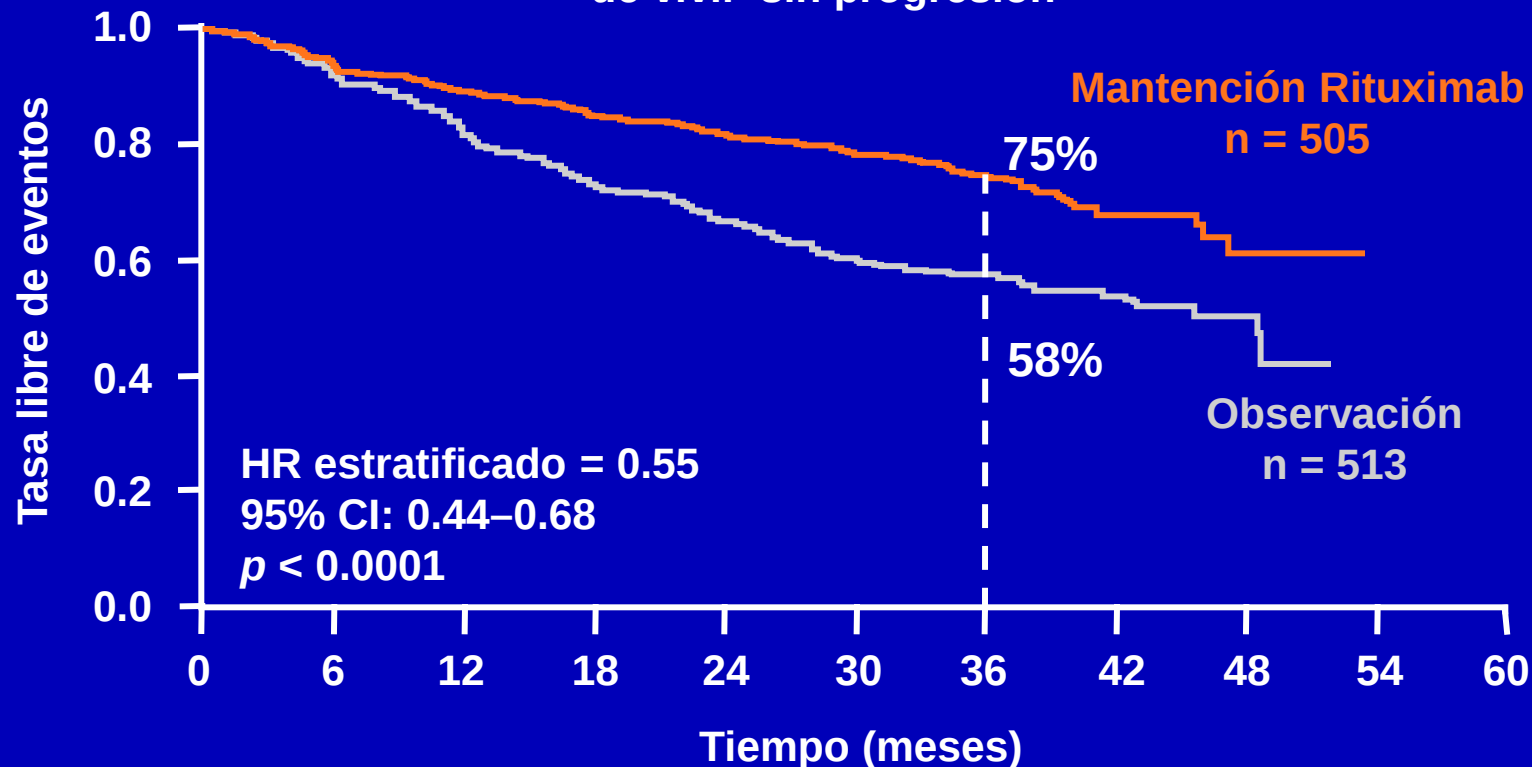


PRIMA: distribución de pacientes



Mantenimiento con Rituximab mejora los beneficios de la inducción

Inducción basada en Rituximab y mantención casi dobla las posibilidades de vivir sin progresión

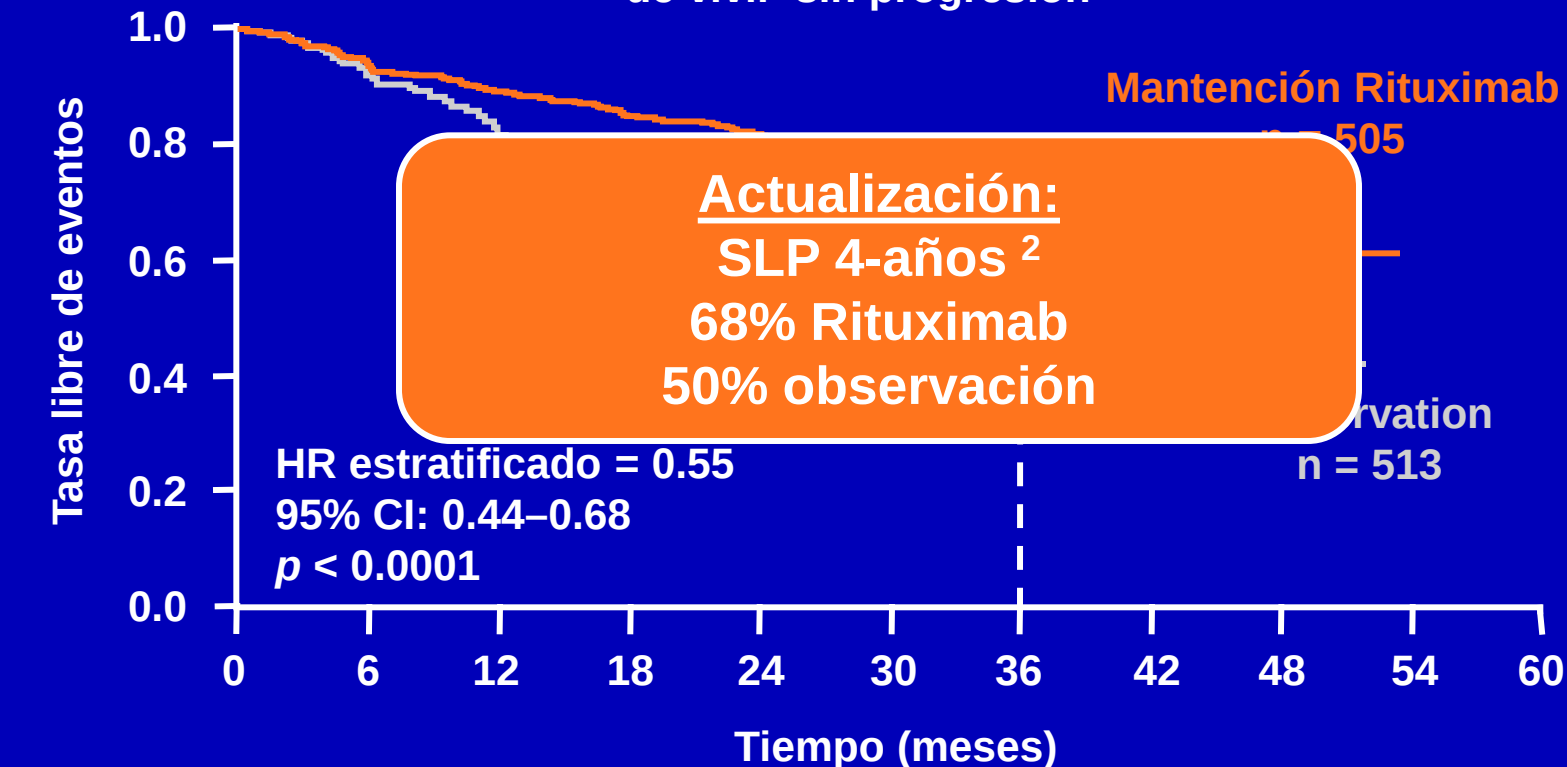


Pacientes en riesgo

505	472	445	423	404	307	207	84	17	0	–
513	469	415	367	334	247	161	70	16	0	–

Mantenimiento con Rituximab mejora los beneficios de la inducción

Inducción basada en Rituximab y mantención casi dobla las posibilidades de vivir sin progresión



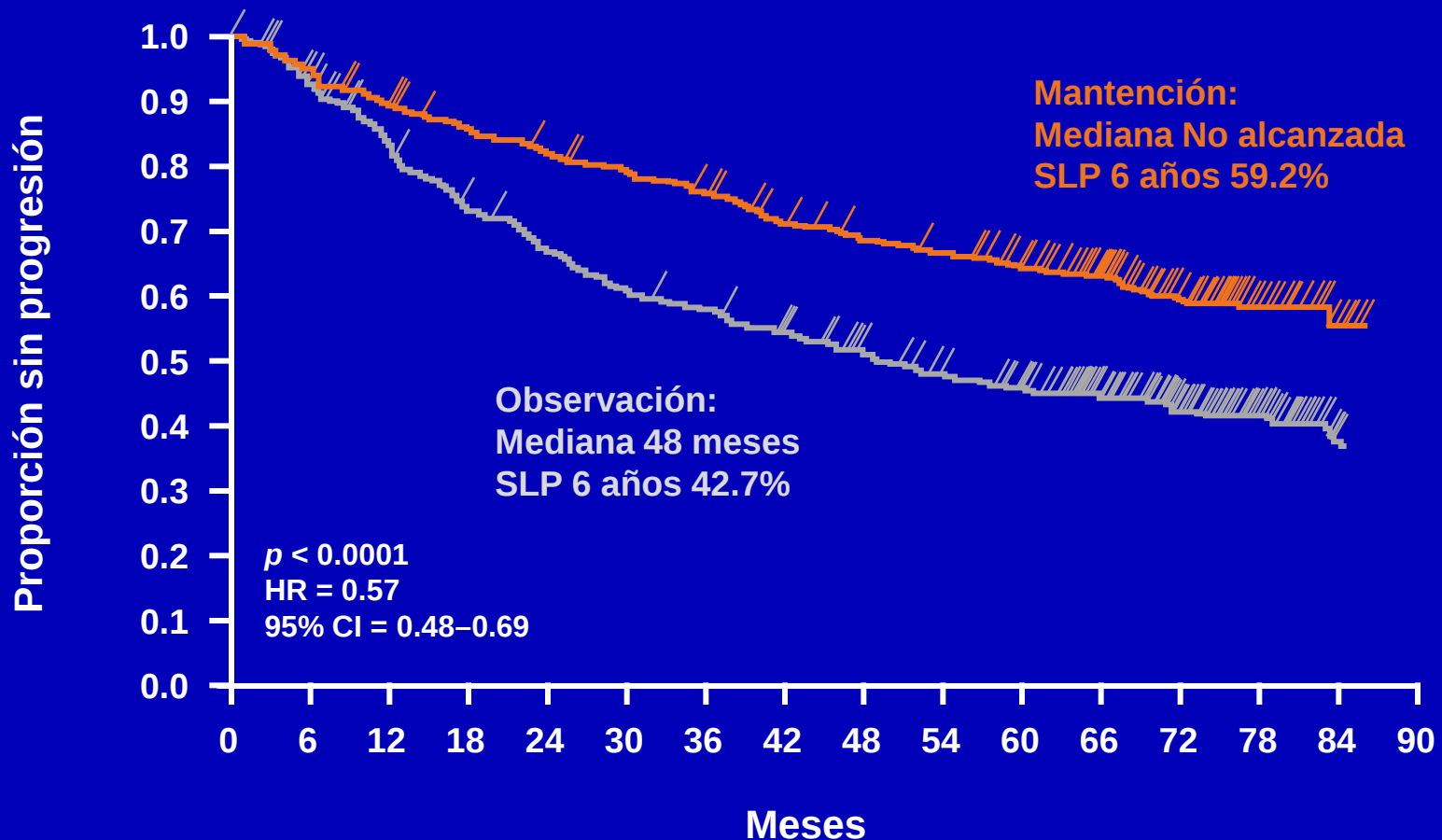
Pacientes en riesgo

505	472	445	423	404	307	207	84	17	0	–
513	469	415	367	334	247	161	70	16	0	–

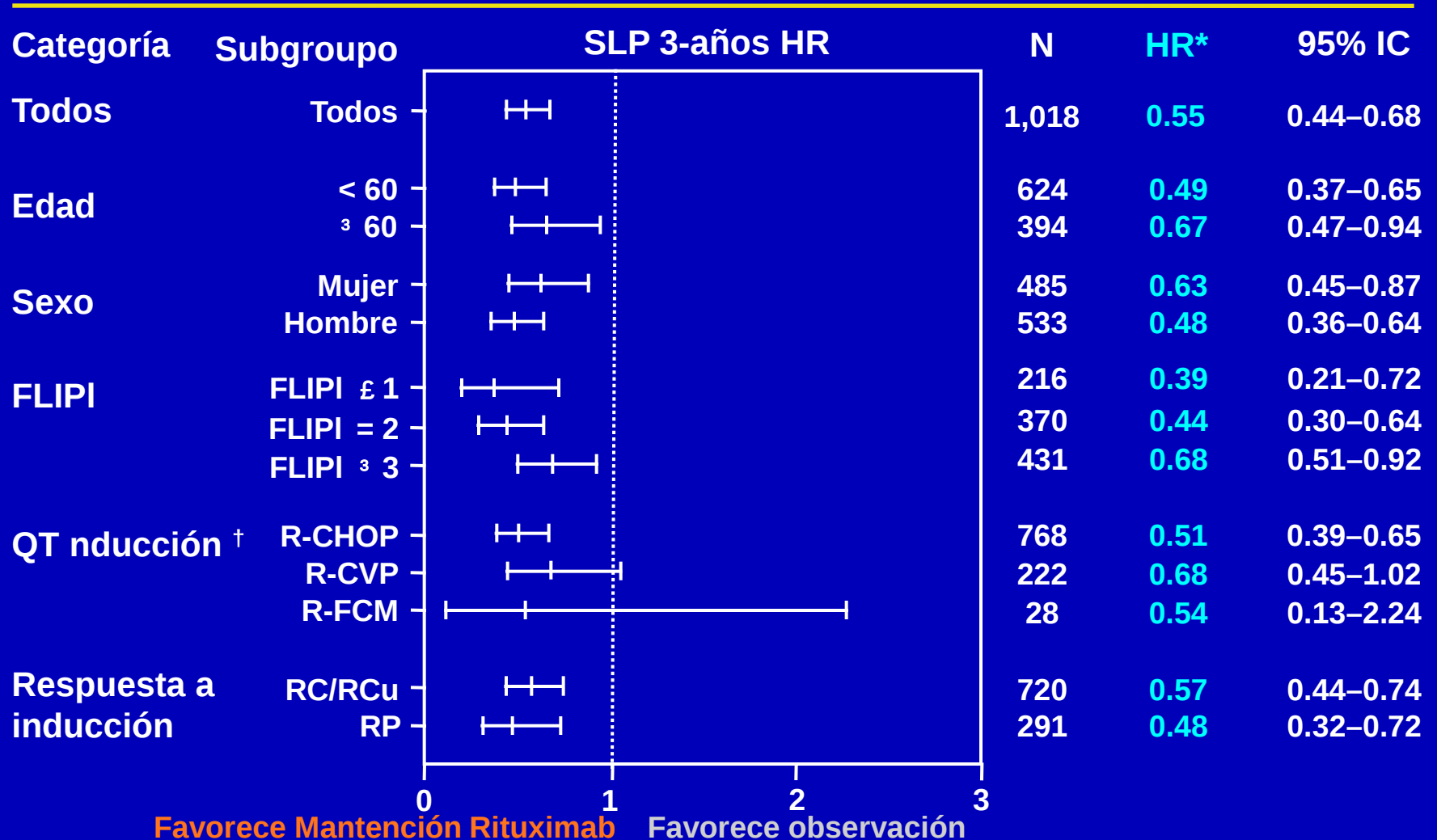
1. Salles G, et al. *Lancet* 2011; 377:42–51.

2. Salles G, et al. 2012 ASCO Educational Book 2012; 488–493.

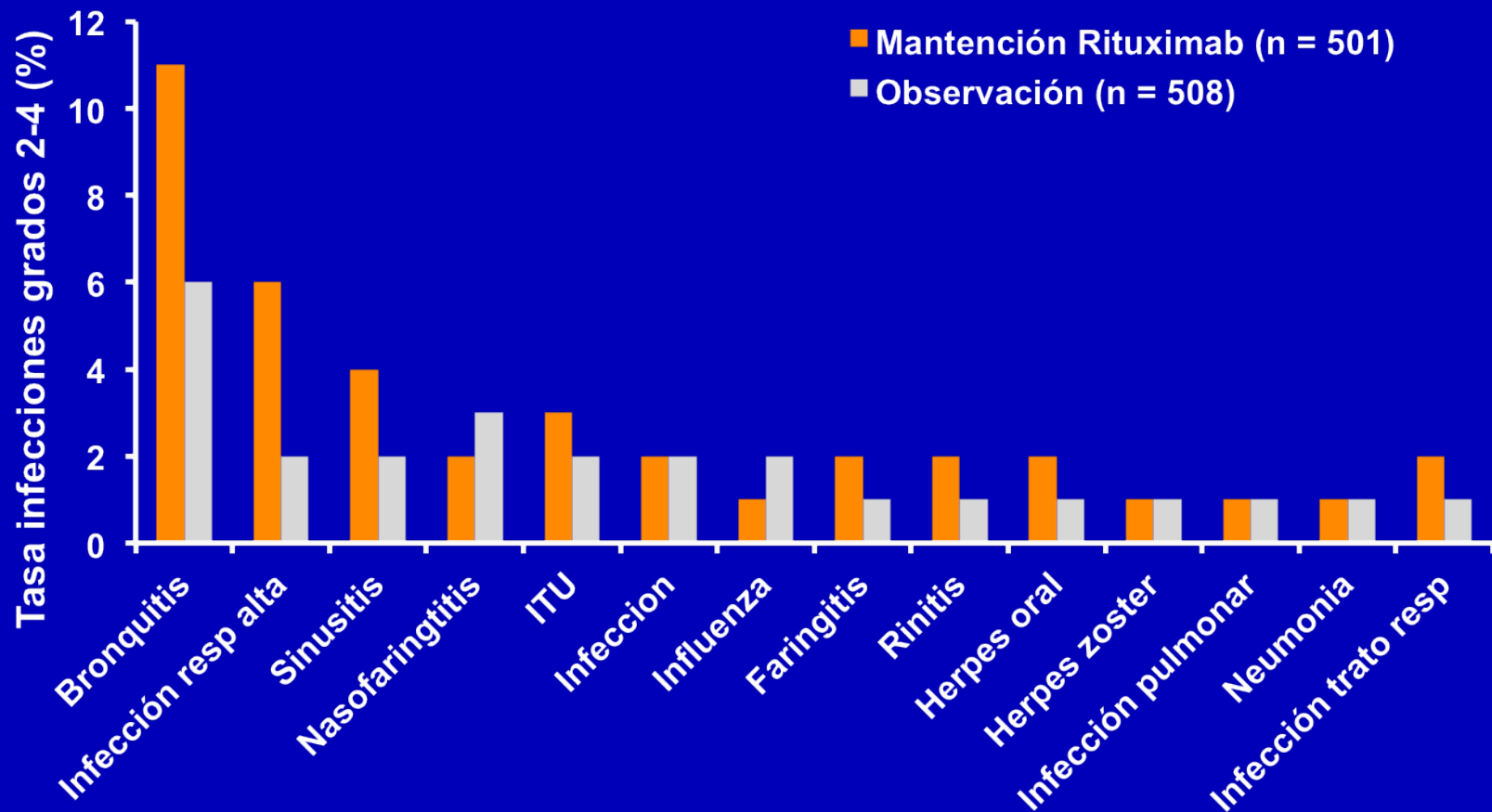
PRIMA: Actualización con 6 años de seguimiento



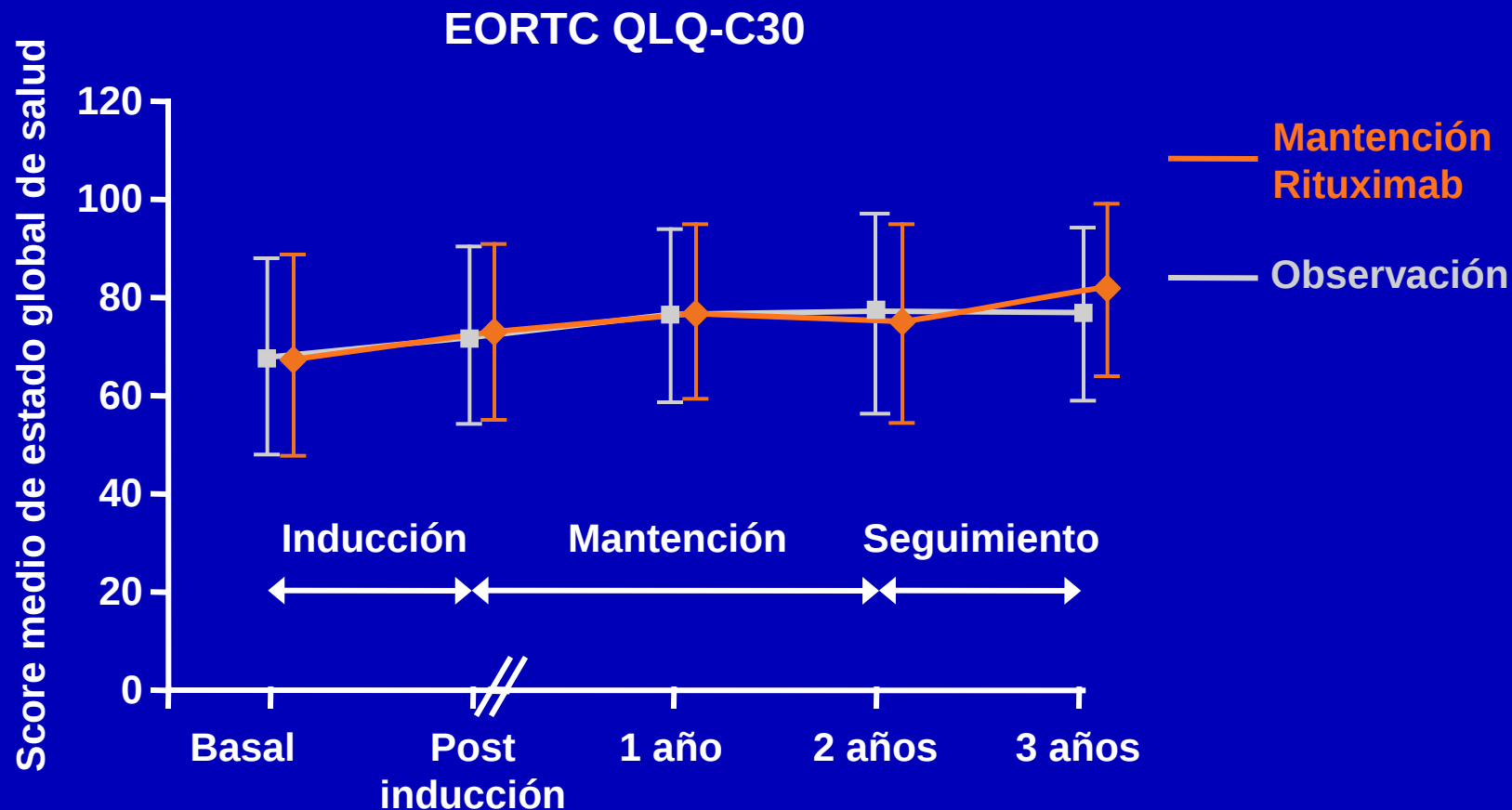
Mantenición con Rituximab ofrece beneficios en distintos subgrupos de pacientes



Infecciones observadas en mantención con Rituximab fueron generalmente tratables en la práctica rutinaria



Mantención con Rituximab no afecta negativamente la calidad de vida



PRIMA: Sobrevida global

- | **SG se mantiene favorable en ambas ramas del estudio**
 - **59 (11.7%) murieron en rama Mantención (SG 6 años estimada: 87.4%)**
 - **58 (11.3%) murieron en rama Observación (SG 6 años estimada: 88.7%)**

PRIMA: Seguridad

| Tasa de transformación similar entre las 2 ramas de tratamiento

- Mantención: 16 patients
- Observación: 24 patients

Principales causas de muerte	Mantención (n = 505)	Observación (n = 518)
Linfoma	28	28
Neoplasias secundarias (MDS/LMA)	6	19
Infecciones	7	4

BendamustinaR + Mantención= mejor estrategia?

- | Estudio retrospectivo MDACC
- | 356 pacientes en primera línea tratados entre 2004. 2014.
Outcome 3 years PFS
 - R-CHOP = 119— PFS 60%
 - R-CHOP + M = 65 --- PFS 63%
 - BR n = 45 – PFS 67%
 - BR +M n = 35—PFS 97%
 - Mejor PFS para los pacientes con mantención HR 0.38 (95% CI 0.21-0.68)].
- Cheah CY et al. Annals of Oncology 2016, Jan 22.

Resumen

- | Comparado con Observación, Mantención con Rituximab mejora SLP de manera significativa en pctes con Linfoma Folicular de alta masa. No se evidenció beneficio en Sobrevida Global en este grupo de pacientes
- | Todos los subgrupos principales fueron beneficiados
- | El beneficio es independiente del tipo de QT de inducción
- | Mantención es segura, con perfil de toxicidad conocido
- Mayor tasa de infecciones en Mantención comparado con observación pero generalmente leve-moderadas y fácilmente tratables

Guías clínicas de la ESMO

Table 7. Consensus-driven recommendations outside clinical studies

Low tumour burden		High tumour burden	
Stage I/II	Stage III/IV	Stage III/IV (<65 years ^a)	Stage III/IV (>65 years ^a)
Front line			
Radiotherapy (involved field) 24–36 Gy In selected cases, watchful waiting	Watch and wait In symptomatic cases, consider rituximab monotherapy	Chemoimmunotherapy (e.g. R-CHOP, R-CVP, BR) In selected cases, rituximab monotherapy	Chemoimmunotherapy (e.g. R-CVP, BR, R-CHOP) or brief chemoimmunotherapy In selected cases, rituximab–chlorambucil rituximab monotherapy
–	–	CR/PR Rituximab maintenance (every 2 months, up to 2 years)	CR/PR Rituximab maintenance (every 2 months, up to 2 years)
Relapse/progress			
Watch and wait Rituximab monotherapy In selected cases, palliative radiation (e.g. 2 × 2 Gy)	Chemoimmunotherapy (e.g. BR, R-CHOP, R-CVP) In selected cases, rituximab monotherapy	Dependent on first-line regimen and remission duration • Chemoimmunotherapy (e.g. BR, R-CHOP, R-CVP) • Discuss high-dose consolidation with ASCT • Rituximab maintenance (every 3 months, up to 2 years) • Alternatively, radioimmunotherapy • In selected cases, discuss allogeneic transplantation	Dependent on first-line regimen and remission duration • Chemoimmunotherapy (e.g. BR, R-CHOP, R-CVP) • Rituximab maintenance (every 3 months, up to 2 years) • Alternatively, radioimmunotherapy

R-CHOP, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; R-CVP, cyclophosphamide, vincristine and prednisolone; BR, bendamustine–rituximab; CR, complete response; PR, partial response; ASCT, autologous stem-cell transplantation.

^a According to biological age

Guías NCCN 2015: alta carga tumoral



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2015 Follicular Lymphoma (grade 1-2)

[NCCN Guidelines Index](#)
[NHL Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b} (in preference order)

First-line Therapy^c

- Bendamustine + rituximab (category 1)
- RCHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) (category 1)
- RCVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone) (category 1)
- Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses)
- Lenalidomide + rituximab (category 3)

First-line Therapy for Elderly or Infirm (if none of the above are expected to be tolerable in the opinion of treating physician)

- Rituximab (preferred) (375 mg/m² weekly for 4 doses)
- Single-agent alkylators (eg, chlorambucil or cyclophosphamide) ± rituximab
- Radioimmunotherapy^{d,e} (category 2B)

First-line Consolidation or Extended Dosing (optional)^f

- Rituximab maintenance 375 mg/m² one dose every 8 wks for 12 doses for patients initially presenting with high tumor burden (category 1)
- If initially treated with single-agent rituximab, consolidation with rituximab 375 mg/m² one dose every 8 weeks for 4 doses
- Radioimmunotherapy (after induction with chemotherapy or chemoimmunotherapy)^{d,e,g}

Second-line and Subsequent Therapy

- Chemoimmunotherapy (as listed under first-line therapy)
- Rituximab
- Lenalidomide ± rituximab
- Radioimmunotherapy^{d,e} (category 1)
- Idelalisibⁱ
- Fludarabine^h + rituximab
- RFND^{h,j} (rituximab, fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone)
- [See Second-line Therapy for DLBCL \(BCEL-C 2 of 4\)](#) without regard to transplantability

Second-line Consolidation or Extended Dosing

- Rituximab maintenance 375 mg/m² one dose every 12 wks for 2 years (category 1) (optional)
- High-dose therapy with autologous stem cell rescue
- Allogeneic stem cell transplant for highly selected patients

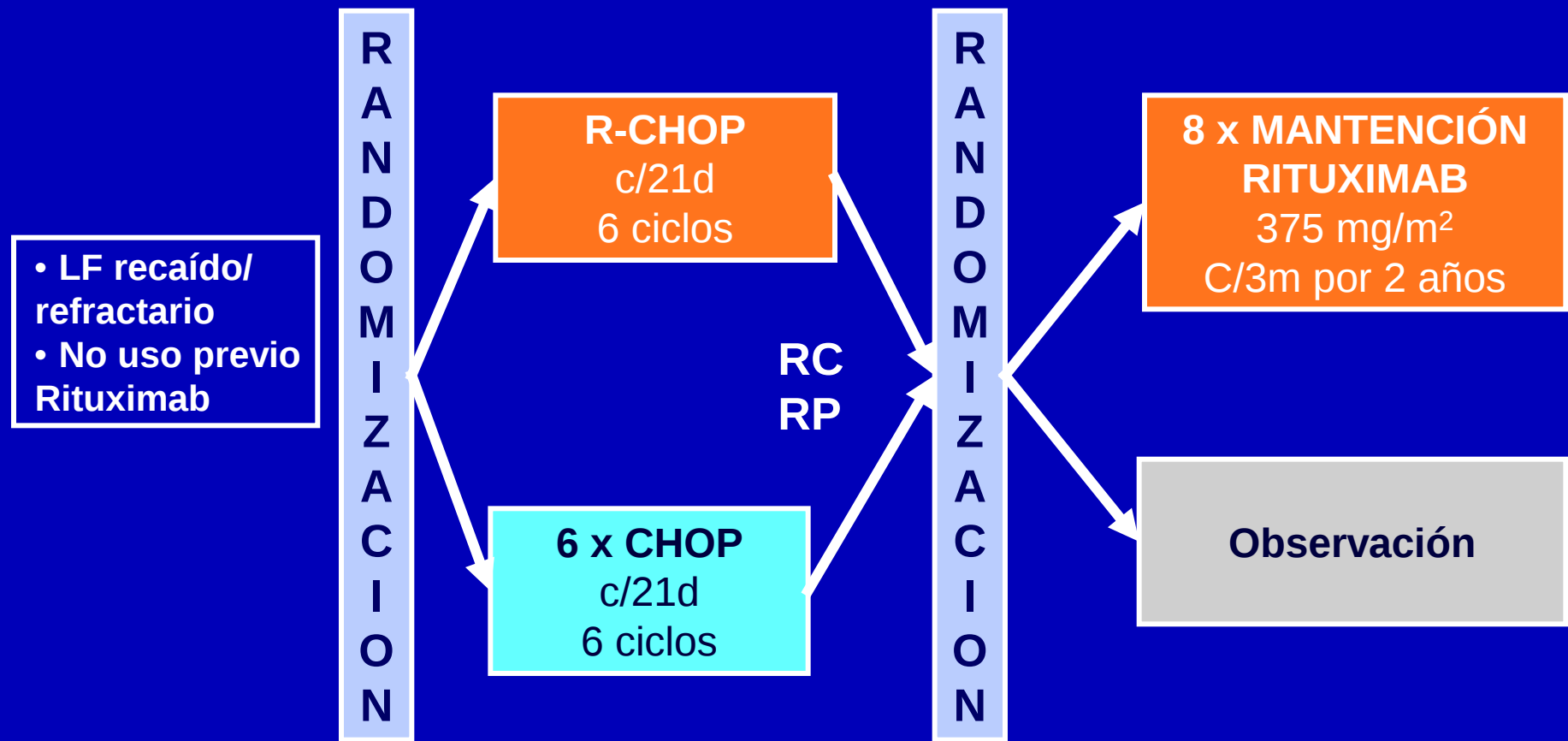
For patients with locally bulky or locally symptomatic disease, consider ISRT 4-30 Gy ± additional systemic therapy.

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome ([See NHODG-B](#))
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

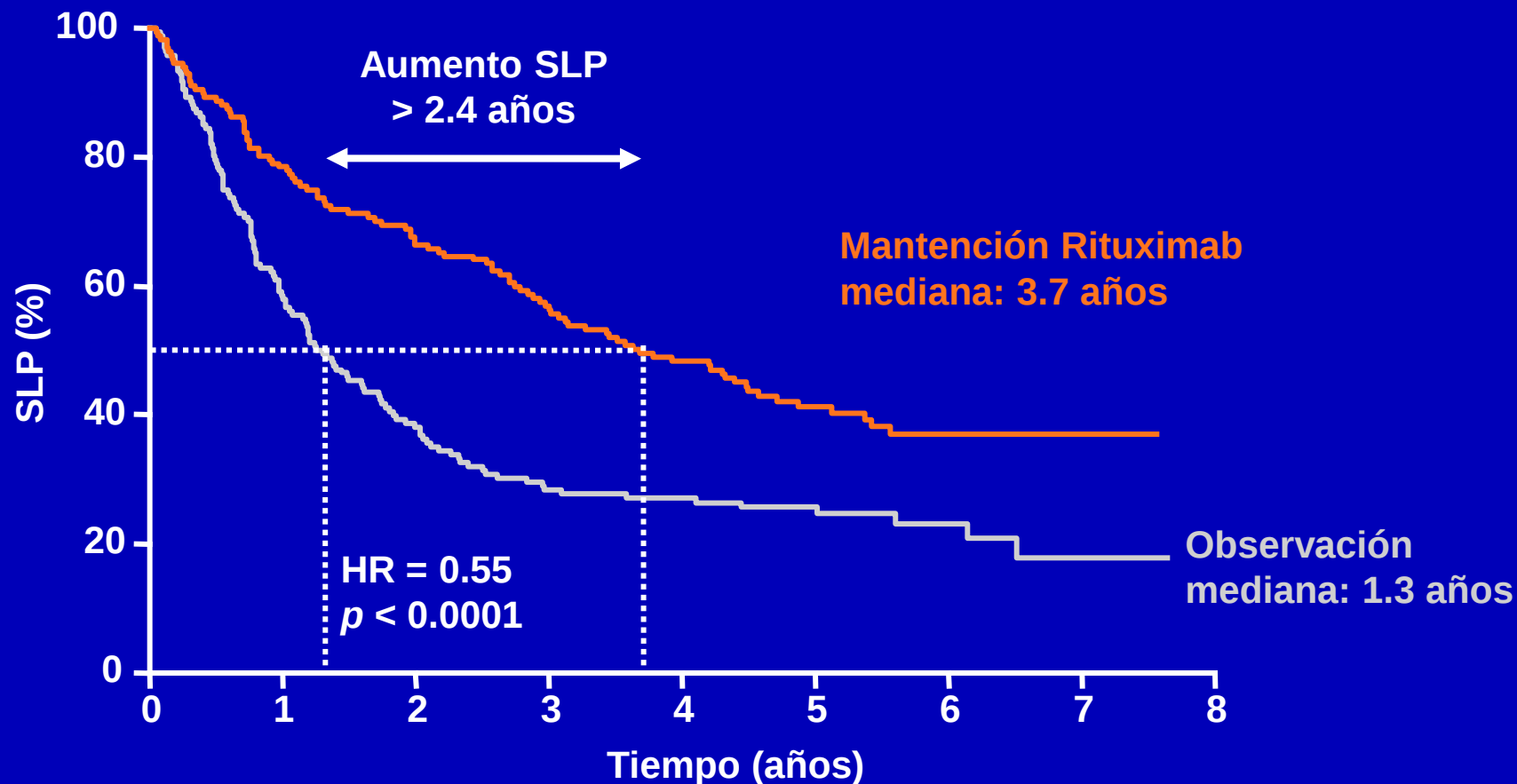
4. Inducción y mantención basada en Rituximab en Linfoma Folicular recaído

Estudio EORTC 20981

EORTC 20981: Mantenimiento con Rituximab vs observación en pacientes con Linfoma folicular refractario/recaído



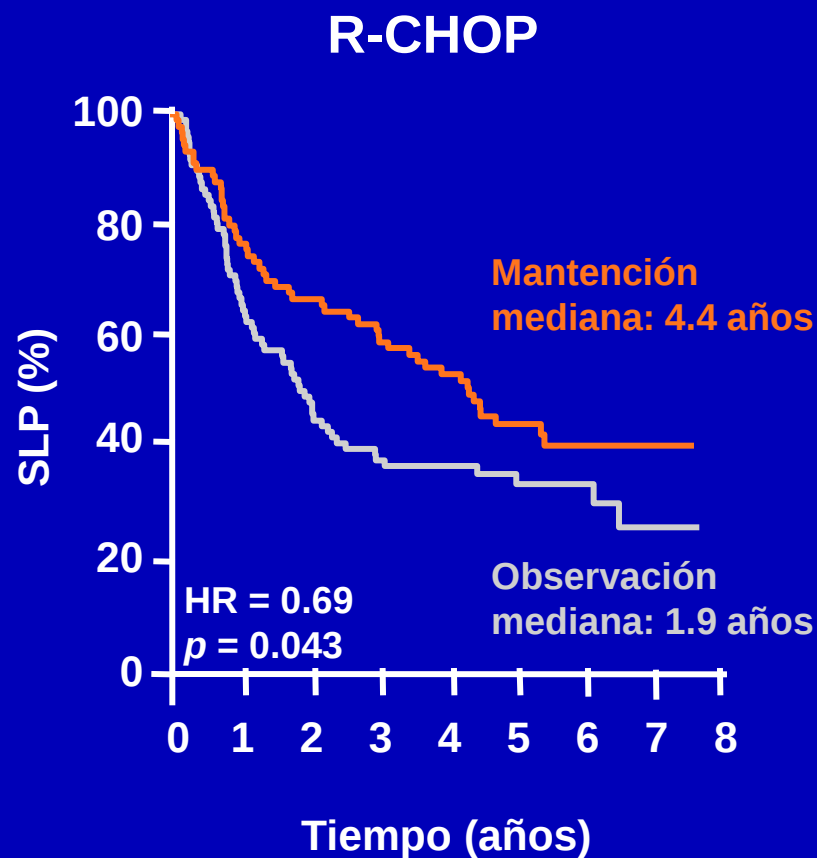
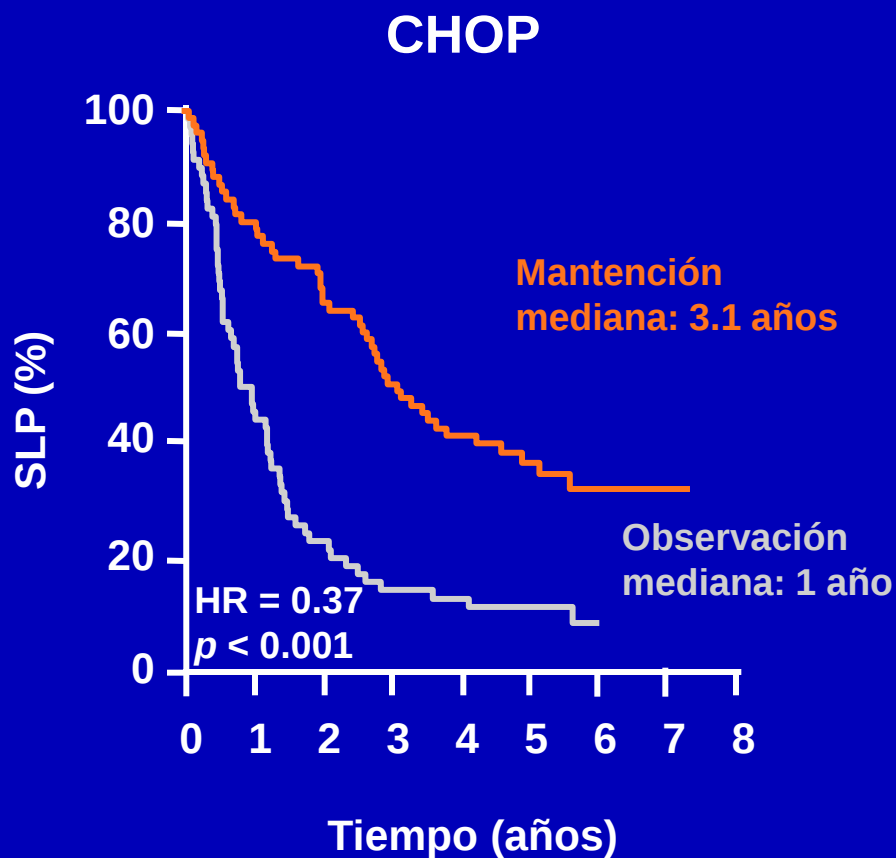
Mantenimiento con Rituximab prolonga SLP en LF recaído/refractario



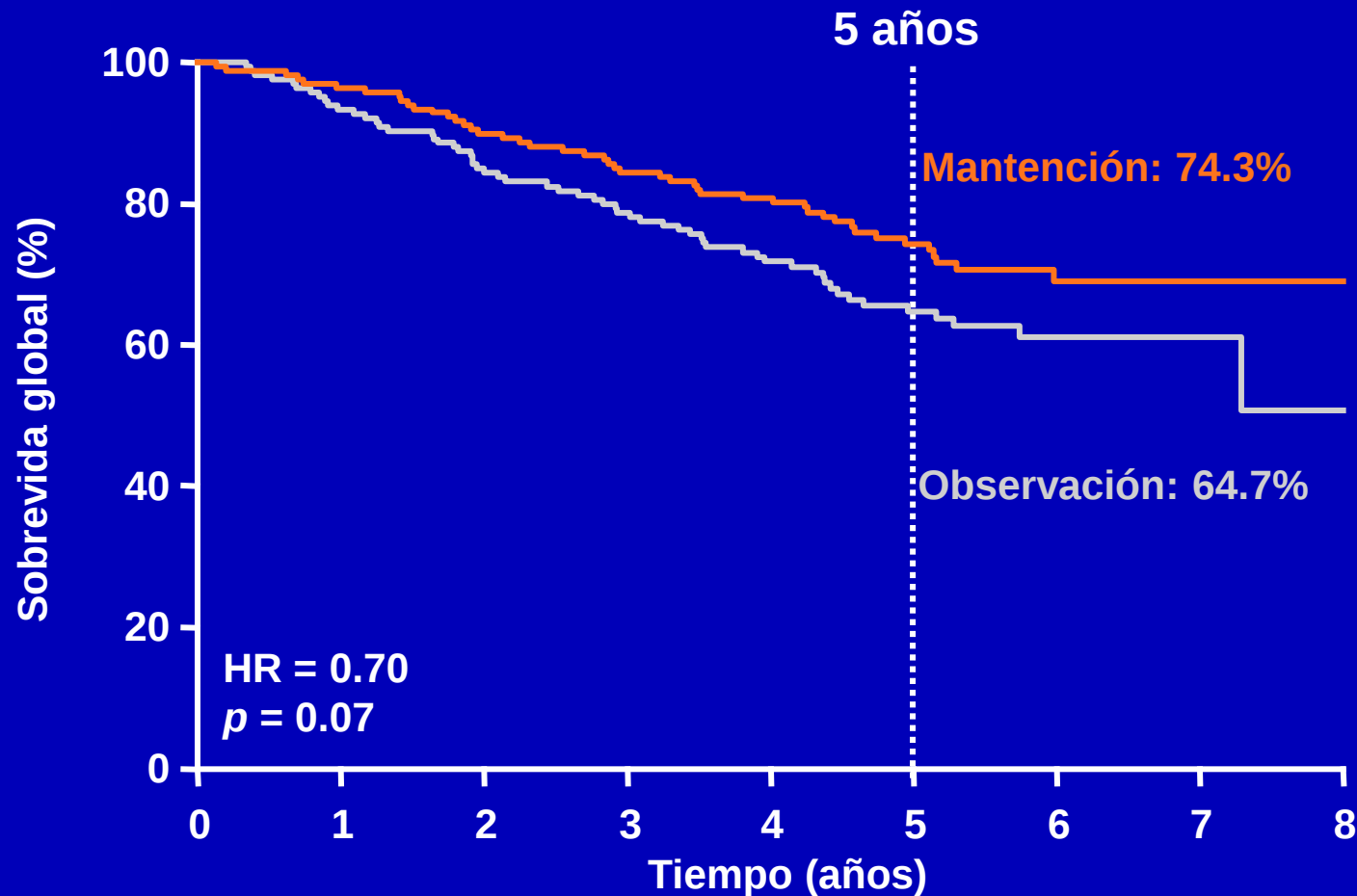
Mediana seguimiento: 6 años

van Oers MHJ, et al. *J Clin Oncol* 2010; 28:2853–2858.

Mantenimiento con Rituximab prolonga SLP, independiente del tipo de inducción



Mantenimiento con Rituximab: Sobrevida global



Mediana seguimiento 6 años

van Oers MHJ, et al. *J Clin Oncol* 2010; 28:2853–2858.

Mantención con Rituximab es bien tolerada en Linfoma Folicular recaído

efecto adverso grado 3-4	Mantención n = 167 (%)	Observación n = 167 (%)	
Neutropenia	11.5	6.0	
Infección	9.7	2.4	$p = 0.01$

- | Sólo 7/167 pacientes suspendieron mantención debido a toxicidad
- | Infecciones fueron manejables con antibióticos apropiados
- | No se observaron muertes atribuibles a la mantención

EORTC 20981: Conclusiones

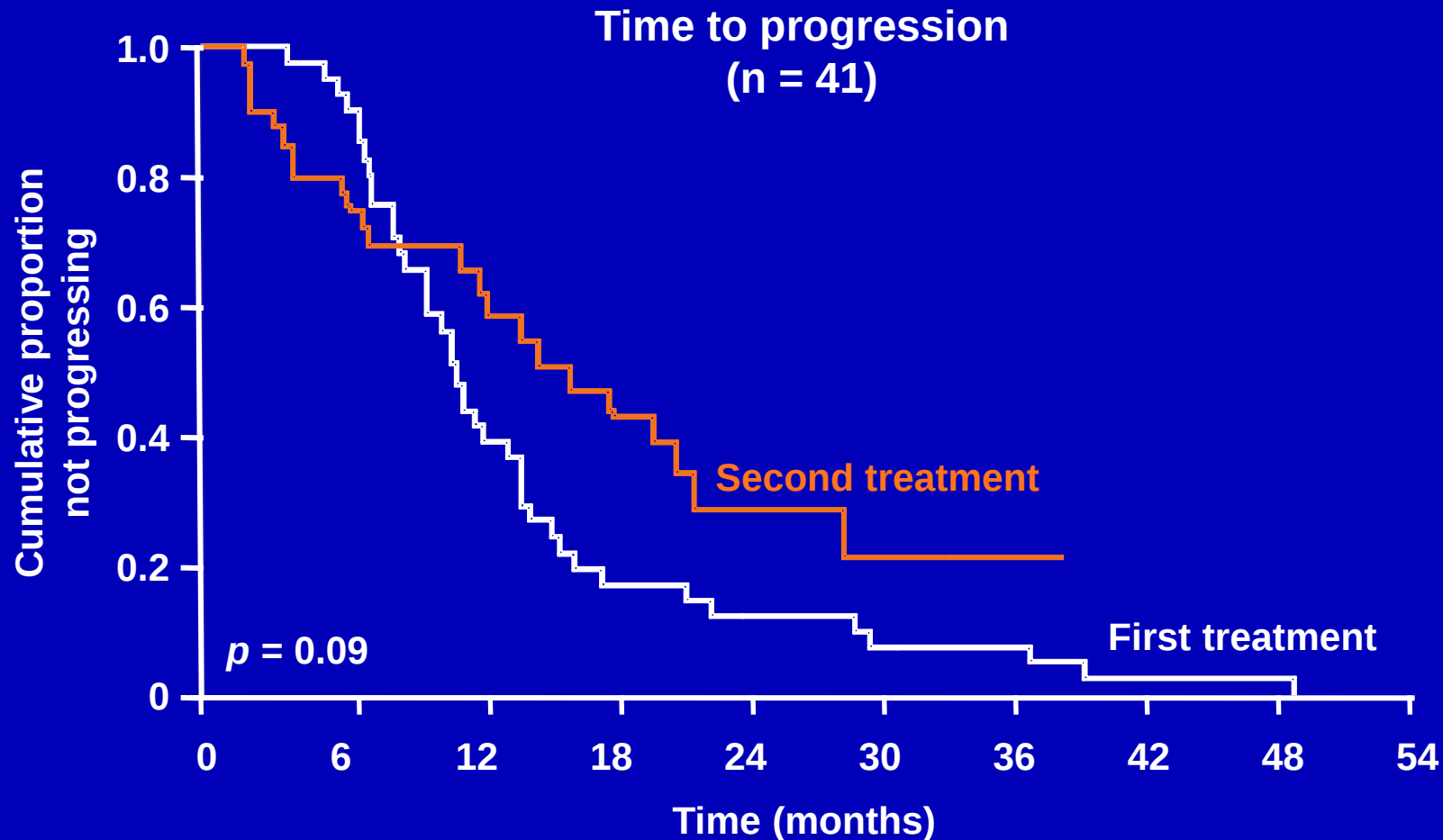
- | **Mejoría significativa en SLP al comparar mantención vs observación**
 - Todos los pacientes
 - Todos los subgrupos* (CHOP, R-CHOP, RC y RP)
- | **No se observó mejoría en SG**
 - Posiblemente por desbalance en el uso de Rituximab en ptes recaídos[†]

* Todos menos enfermedad bulky

† Salvatage podía incluir Rituximab monoterapia o combinación

5. Retratamiento después de inducción y mantención basada en Rituximab

Similar efficacy with MabThera/RITUXAN re-treatment for patients with NHL: Induction only



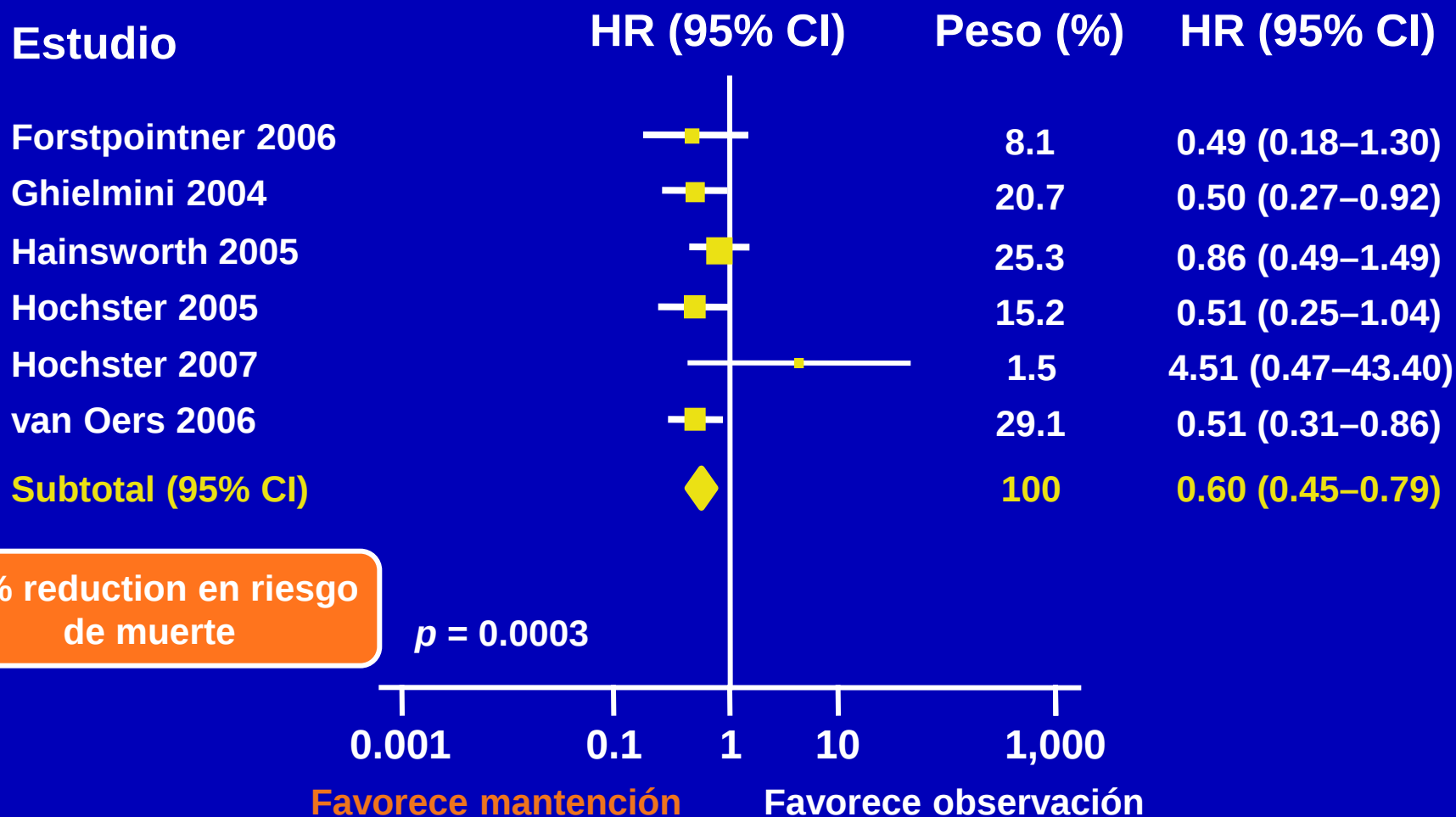
6. Mantención con Rituximab mejora la sobrevivida global?: Metaanálisis

Mantenición con Rituximab en LF: Beneficios en diferentes estudios

Estudio	Inducción	Línea	Diseño	Mantenición R
Minnie Pearl ¹	Rituximab	1 ^a	Fase 2	ORR 73%; SLP34 m
SAKK 35/98 ²	Rituximab	1 ^a /2 ^a	Fase 3	SLE↑ 12® 23 m
Minnie Pearl ³	Rituximab	2 ^a	Fase 2	SLP↑ 7® 31 m
ECOG 1496 ⁴	CVP	1 ^a	Fase 3	SLP↑ 16® 52 m
EORTC 20981 ⁵	CHOP ± Rituximab	2 ^a	Fase 3	SLP↑ 16® 44 m
GLSG ⁶	FCM ± Rituximab	2 ^a	Fase 3	DR ↑ 17 m ® NR

1. Hainsworth JD, et al. *J Clin Oncol* 2002; 20:4261–4267. 2. Ghelmini M, et al. *Blood* 2004; 103:4416–4423. 3. Hainsworth JD, et al. *J Clin Oncol* 2005; 23:1088–1095. 4. Hochster HS, et al. *J Clin Oncol* 2009; 27:1607–1614. 5. van Oers MHJ, et al. *Blood* 2008; 112:Abstract 836. 6. Forstpointner R, et al. *Blood* 2006; 108:4003–4008.

Mantención con Rituximab mejora sobrevida en pacientes con LF



SLE y SLP también mejoró con mantención Rituximab

| SLE

- 54% reducción riesgo de eventos con mantención

| PFS

- 47% reducción riesgo progresión con mantención

ACTUALIZACION 2014.

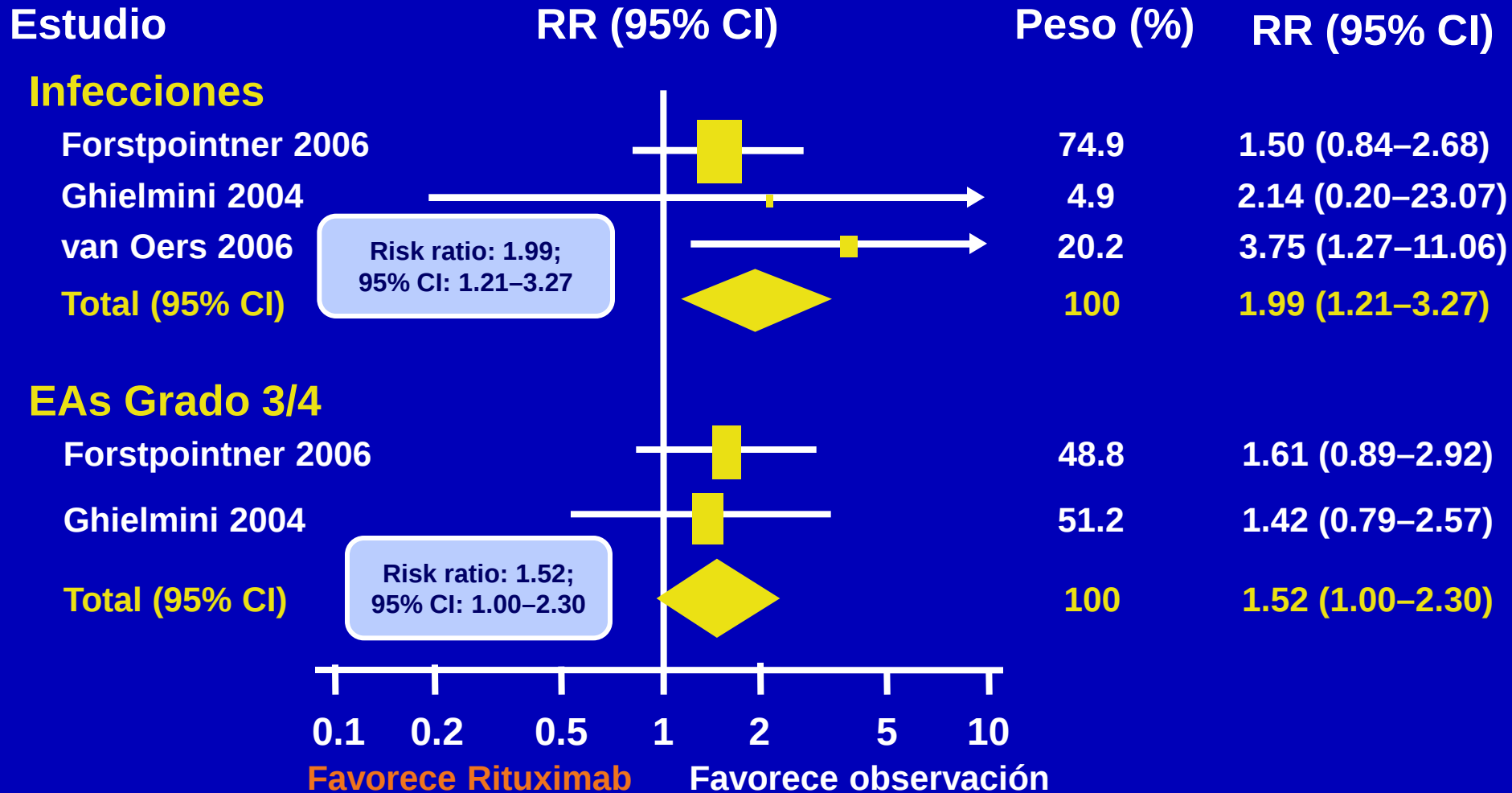
- Mejoría en OS comparado con observación
HR 0.76, 95% CI 0.62-0.93, p=0.008

Metaanálisis: Problemas

- | 3/5 estudios terminados prematuramente: seguimiento limitado
- | Pacientes heterogeneos: manto, diferentes grados de foliculares
- | 67% enfermedad refractaria / recaída
- | Sólo 1 estudio pctes previamente no tratados
- | Múltiples esquemas de mantención

7. Mantención con Rituximab: Seguridad y calidad de vida

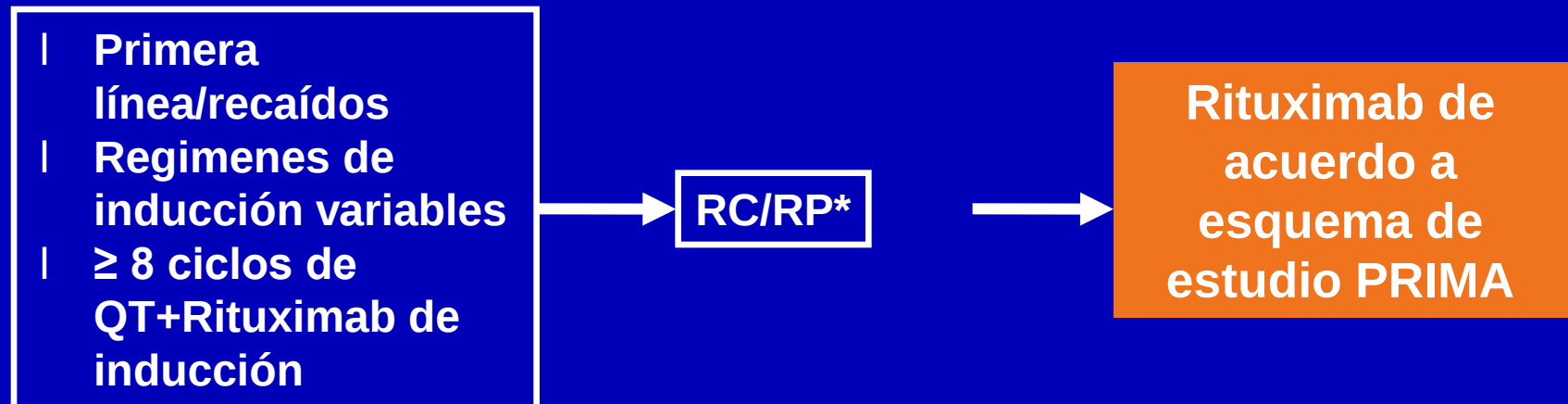
Mantenimiento con Rituximab en LF: Seguridad



Estudio MAXIMA: mantención en el mundo real (estudio IIB)

Maintenance rituximab in follicular lymphoma

- | Estudio de una rama, 211 centros, 24 países¹
- | Objetivo primario: evaluar seguridad de infusión rápida
- | Objetivo secundario: confirmar eficacia
- | Datos disponible de 5,367 infusiones



* Medido por TAC, PET o RNM.

Evaluación de respuesta dentro de 6 semanas de ingreso al estudio.

Foá R, et al. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 116:Abstract 3945.

Witzens-Harig M, et al. *Blood* 2009; 114:Abstract 3756. Poster presentation.

Estudio MAXIMA: Baja frecuencia de EA severos con Rituximab mantención

EA severos	Eventos (n)
Total	130
Relacionados a Rituximab	16
de laboratorio	3
dentro de 24 hrs de infusión	1
EA severos grados 3-4 relevantes	Pacientes, (n)
Neutropenia grados 3/4	4/533
Neutropenia severa con fiebre	2
Infecciones grados 3/4	21

545 pacientes, 334 (61.3%) recibieron ≥ 6 ciclos de mantención con Rituximab y 30 (5.5%) recibieron 12 ciclos de mantención.

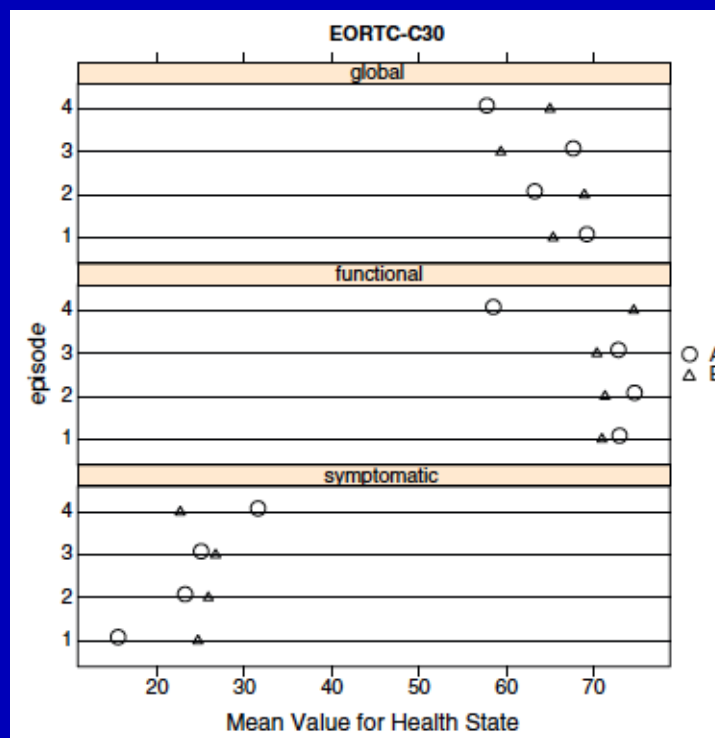
Calidad de vida no se deteriora con mantención de Rituximab vs observación

- | 122 pacientes observados prospectivamente
 - Calidad de vida de Rituximab mantención (1 dosis cada 3 meses por 2 años) vs observación
 - EORTC-QLQ-C30 y EuroQoL-5D
 - 91 pacientes devolvieron los cuestionarios
 - No hubo diferencias entre los grupos

Calidad de vida fue similar, pero proporción de pacientes con LF fue baja (18%)

Table 1 Patient characteristics

	Group A treatment (n=47)	Group B observation (n=44)	Total (n=91)
Male gender (n, %)	29 (62%)	26 (59%)	55 (60%)
Age at randomisation in years, mean	55.19	56.53	54.59
Kind of previous therapy			
Conventional	29 (62%)	30 (68%)	59 (65%)
High dose with	18 (38%)	14 (32%)	32 (35%)
PBSCT			
Number of previous therapies (n, %)			
1	40 (85%)	32 (72%)	72 (79%)
2	6 (13%)	10 (23%)	16 (18%)
3	1 (3%)	1 (2%)	2 (2%)
Missing	0	1	1
Number of radiations			
0	30 (64%)	30 (68%)	60 (66%)
1	17 (36%)	12 (27%)	29 (32%)
2	0	1 (2%)	1 (1%)
3	0	1 (2%)	1 (1%)
Diagnosis (n)			
Diffuse large cell lymphoma	20	18	38
Mantle cell lymphoma	6	2	8
Follicular lymphoma	5	11	16
Primary mediastinal lymphoma	7	4	11
Marginal zone lymphoma	2	2	4
Burkitt lymphoma	2	1	3
Other	5	6	11



Mantenimiento
Observación

8. Experiencia de la Pontificia Universidad Católica de Chile

Experiencia en mantenimiento con Rituximab en linfomas indolentes: Centro de Cáncer PUC

- | **Registro prospectivo desde 2014**

- | **N = 56**

- | **Género**

 - **67% masculino**

 - **33% femenino**

- | **Diagnósticos**

 - **Folicular en 1era RC 71%**

 - **Folicular recaído 10%**

 - **Manto en 1er RC 6%**

 - **Manto recaído 3%**

 - **Marginal 5%**

 - **Otros bajo grado 5%**

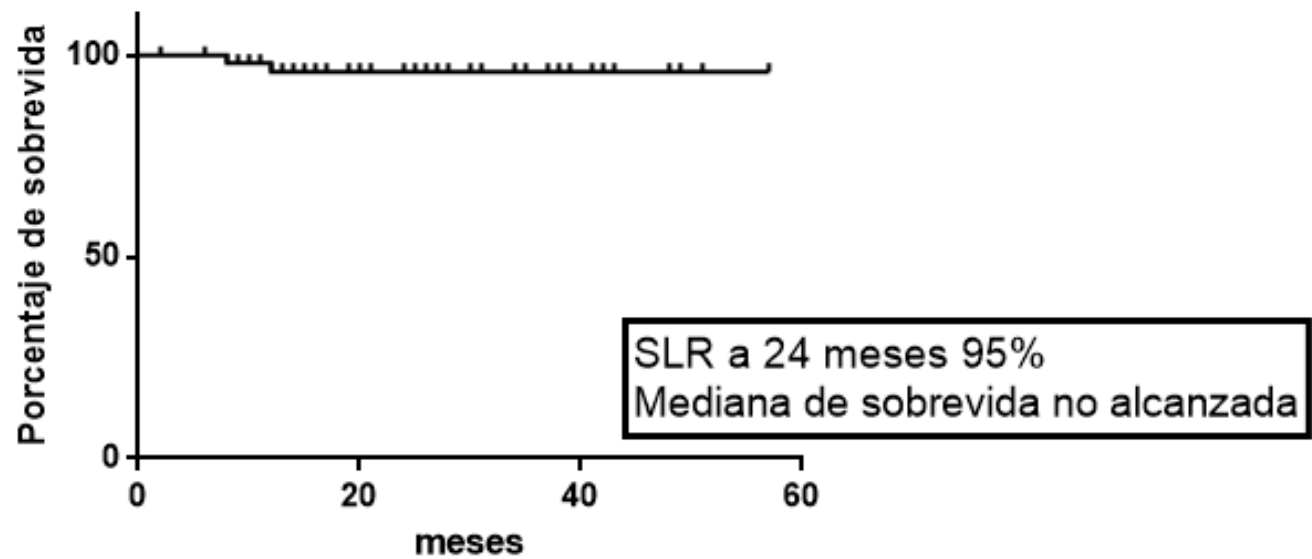
Experiencia en mantenimiento con Rituximab en linfomas indolentes: Centro de Cáncer PUC

Estadio Ann Arbor	Porcentaje
I	7,7
II	11,5
III	15,4
IV	65,4

OMS	Porcentaje
1	4,8
2	81,0
3	14,3

QMT previa	Porcentaje
CHOPR	61,5
COPR	26,9
BENDAR	5,8
BORTER	3,8
OTROS	1,9

Sobrevida libre de recaída



9. Resumen y conclusiones

Resumen

- | **En tratamiento de primera línea en LF, mantención con Rituximab después de inducción, mejora la probabilidad de vivir sin progresión ni necesidad de quimioterapia**
 - **Pacientes con alta masa tumoral, todos los subgrupos principales**
 - **Dosis de mantención no está clara. PRIMA 1 dosis cada 2 meses por 2 años**
- | **En pctes recaídos, inducción y mantención añade >2 años libres de progresión**
 - **Independiente del tipo de inducción**
- | **Rituximab inicial no afecta respuesta a tratamientos posteriores**

Conclusiones

- | **Mantención con Rituximab mejora los beneficios de la inducción en pacientes con alta masa tumoral, ofreciendo remisión prolongada**
- | **En caso de ser usado, tiene un perfil de toxicidad aceptable y conocido**
- | **Debería ser el tratamiento de elección en pacientes con Linfoma Folicular de alta masa tumoral si se considera la SLP un objetivo significativo**
- | **En aquellos pacientes recaídos, el retratamiento con Rituximab debiera ser reconsiderado aún si se uso Rituximab previamente**

Mantención en LF: cuestión de filosofía

I Beneficio en PFS claro

- Beneficio de mantención en prolongar el tiempo en remisión sin necesidad de otra terapia anti-linfoma

I Sin beneficio en OS

- Su hubiese beneficio en OS à discusión terminada
- Sin beneficio en OS à qué implica mayor tiempo de remisión?

Mantención en LF: cuestión de filosofía

I Hay que tratar a todos los pacientes?

- Discutir con el paciente falta de beneficio en SG vs retraso en retratamiento

I Es seguro en cuanto a toxicidad a largo plazo?

- Mayor frecuencia de toxicidades G 3 y 4, aunque sean fácilmente manejables

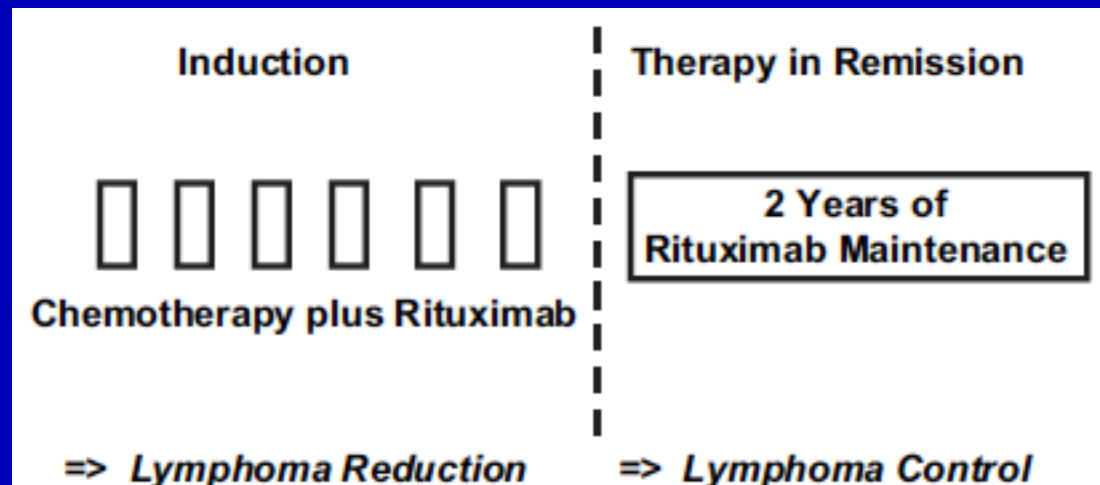
I Qué efecto hay en calidad de vida?

- Cuál es la mejor medida de calidad de vida?

Mantenición en LF: cuestión de filosofía

- | **Es la mantención continua necesaria o retratamiento suficiente y costo efectivo?**
 - estudio RESORT
- | **Dos años de mantención**
 - Mucho? Poco? Adecuado?
- | **Qué se logra con la mantención**
 - Control vs erradicación
- | **Se puede ajustar la mantención a factores pre terapia?**
 - FLIPI? Calidad de remisión? Enf. residual?

Estrategia actual en el tratamiento del Linfoma Folicular



Hiddemann and Cheson. Leukemia 2014;28:1388-1295

En el futuro...

I Discusión de mantención no será tan relevante

- nuevos anti CD20: obinutuzumab, ofatumumab
- otros antígenos: CD22, CD23, BiTE (CD19-CD3)
- moléculas: temsirolimus, everolimus, idelalisib, ibrutinib, anti Bcl2, lenalidomide

“Valid concerns in regard to maintenance therapy include safety, cost-effectiveness, R resistance, and lack of data suggesting an improvement in OS. To achieve the power required to discern a difference in OS in FL, large studies with many years of follow-up will be needed, to ascertain whether R-maintenance can impact OS. In the meantime, effectively delaying the next course of therapy through the use of maintenance may provide a greater impact than increased OS. Given the number of very promising noncytotoxic therapies under investigation, the next management strategy available to previously treated patients with FL may be worth waiting for”

Naustopil L. Oncology 2015

Evaluation of complete response rate at 30 months (CR30) as a surrogate for progression-free survival (PFS) in first-line follicular lymphoma (FL) studies: Results from the prospectively specified Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis (FLASH) analysis with individual patient data (IPD) of 3,837 patients (pts).

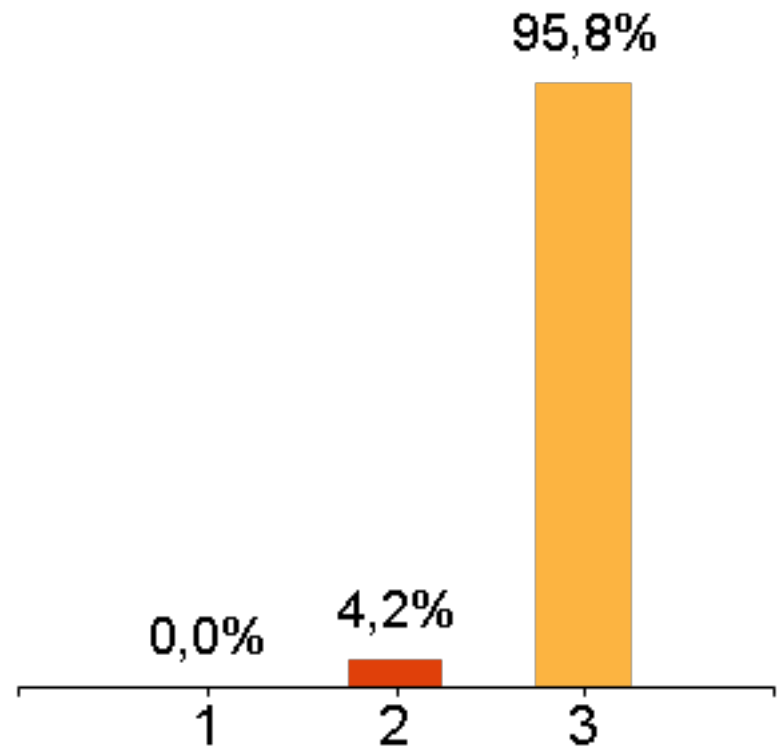
Abstract:

Background: Although PFS is the standard endpoint for new drug approvals in first-line FL, advances in efficacy (median PFS >7 y) coupled with the indolent nature of FL necessitate extended patient follow-up in clinical trials. The FLASH group conducted a meta-analysis to evaluate whether treatment effects on CR30, an earlier endpoint, could accurately predict treatment effects on PFS. **Methods:** Correlation of CR30 odds ratio (OR) with PFS hazard ratio (HR) was evaluated using both linear regression (R^2 WLS) and copula bivariate (R^2 Copula) models. Prespecified criteria for CR30 surrogacy required either R^2 WLS or R^2 Copula ≥ 0.80 with a lower bound of the 95% confidence interval (CI) > 0.60, with neither estimate < 0.70. The minimum CR30 difference to predict significant PFS difference was calculated. **Results:** Data from 13 randomized first-line trials (8 induction, 5 maintenance trials) with IPD for 3837 pts were included. The prespecified threshold for surrogacy was met: R^2 WLS of 0.88 (95% CI, 0.77-0.96) and R^2 Copula of 0.86 (95% CI, 0.72-1.00, **Table**), supporting the hypothesis that treatment effects on CR30 predict effects on PFS in pts with previously untreated FL. Multiple sensitivity and IPD surrogacy analyses supported the robustness of the primary analysis. A minimum 10% absolute improvement in CR30 over a control CR30 of 50% predicted significant improvement in PFS. **Conclusions:** This large IPD meta-analysis of chemo/immunotherapy trials establishes CR30 as a surrogate endpoint for PFS in first-line FL trials and supports its use to expedite therapeutic development.

Sargent D et al. JCO/Abstract ASC/ 2015

En relación al tratamiento de mantención del linfoma folicular (LF) con Rituximab, señale la opción que más represente su opinión clínica:

1. 6 a 8 ciclos de inducción son suficientes para el tratamiento del LF
2. Es recomendable 8 ciclos de mantención (cada 3 meses por dos años) en pacientes con LF
3. Es recomendable 12 ciclos de mantención (cada 2 meses por dos años) en pacientes con LF



00:00

Voted:24

Gracias!!!