



IV. INTERNÍ HEMATOLOGICKÁ KLINIKA
FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

Novinky v léčbě klasického Hodgkinova lymfomu

Alice Sýkorová

IV. Interní hematologická klinika FNHK a LFUK,
Hradec Králové

Novinky v oblasti lymfoproliferací, Tereziánský dvůr,
Hradec Králové 11.10.2023

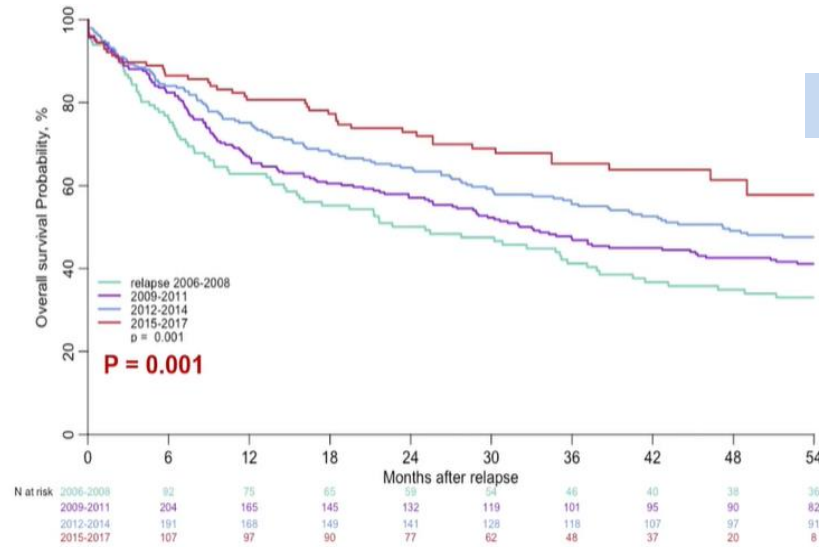


Úvod



IV. IHK

- 1. linie léčby
- R/R HL



4leté OS (%)

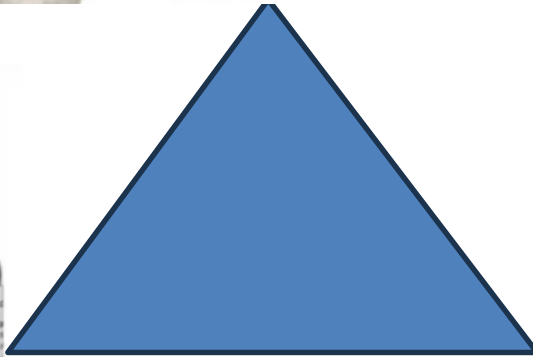
61% (95%CI: 52-72)

49% (95%CI: 43-56)

43% (95%CI: 37-49)

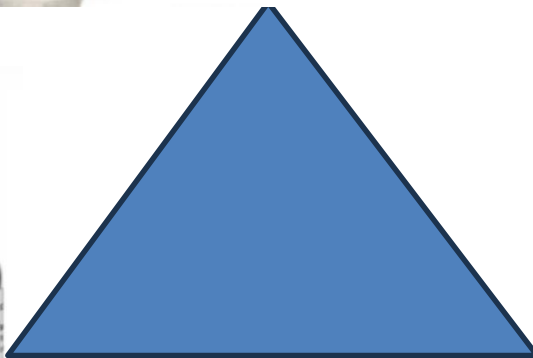
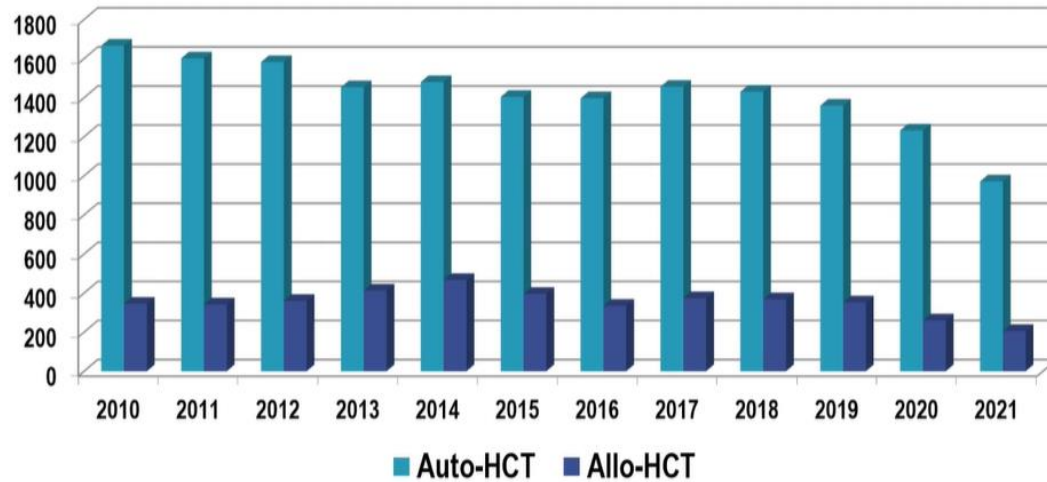
35% (95%CI: 27-45)

Bazarbachi A et al, Leukemia



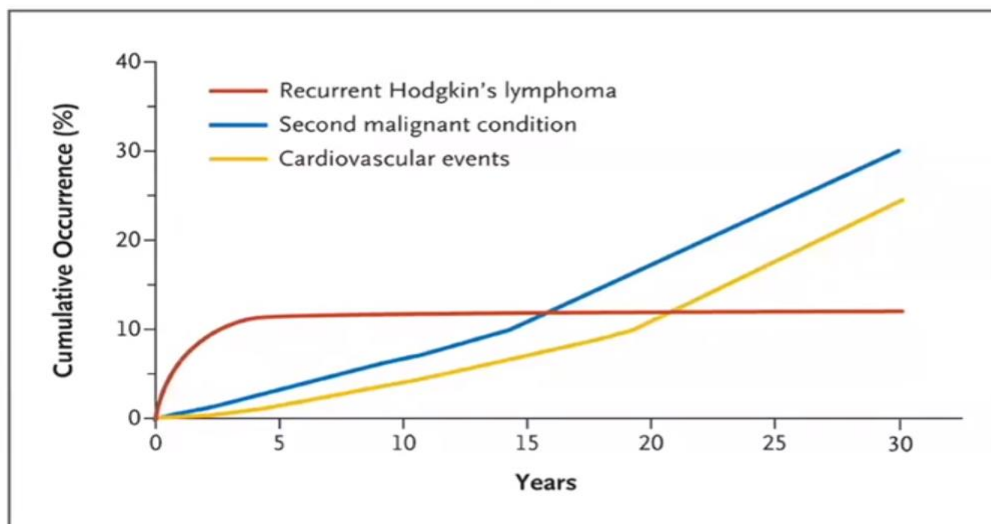
Úvod

- 1. linie léčby
- R/R HL



Časné a intermediární stadium

Skupina	Studie	Publikováno	Chemoterapie	Radioterapie	5-leté PFS (%)	5leté OS (%)
Časné stadium	HD10 ^{1,2}	2010	2xABVD	IS-RT 20Gy (100%)	91,6	96,6
Intermediární stadium – časné nepříznivé	HD17 ³	2021	2xeBEACOPP (D) 2x ABVD	IS-RT dle PET po 4. cyklu (16%)	95,1	98,6



4. Armitage JO. N Engl J Med 2010;363:653-662

Časné a intermediární stadium – nové léky

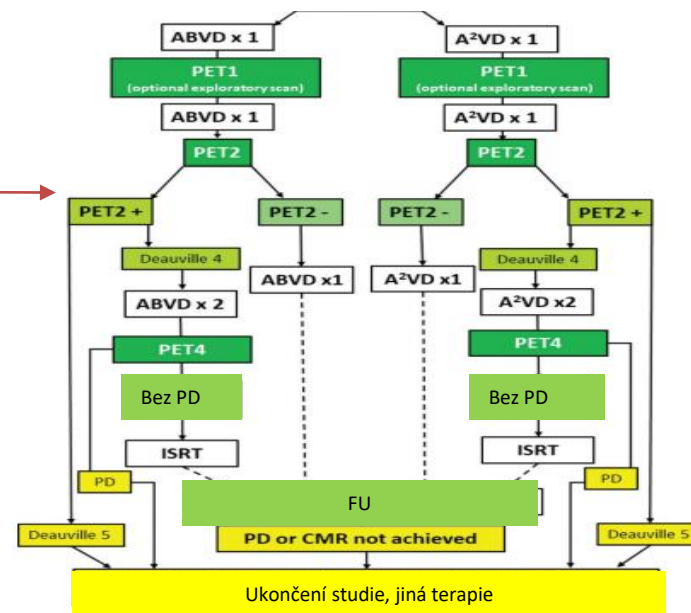


IV. IHK

RADAR

Stadium I a II bez „bulky“ (16-69 let)

Randomizace

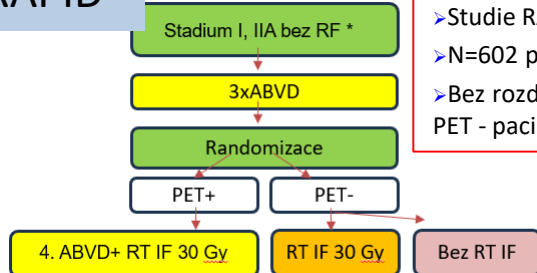


➤ Studie RADAR – cíle:

- zlepšení PFS z 90% na 95%
- CMR při PET2, EFS, PFS, OS
- snížení toxicity
- prediktivní hodnota PET1, prognostická hodnota vstupního TMTV, translační výzkum

Skupina	Chemoterapie
Časné stadium „non bulky“	4-6x BV-AVD dle iPET/CT ¹ (20-75let) N=34, CR 91,2% Toxicita (FN, PN) není akceptovatelná pro tuto skupinu 4-6x BV-AD ² N=34, CR 97%, 5I PFS 91%, medián FU 38m
	RADAR³
Časné stadium (bulky, non-bulky)	4xBVAVD + různé dávky RT či bez RT ⁴ (27% p s bulky nad 10cm)
	Sekvenční nivolumab-AVD+ RT vs nivolumab-AVD + RT ^{5,6}
	Sekvenční pembrolizumab + AVD ⁷
	Pembrolizumab + AVD ⁸

RAPID⁹



➤ Studie RAPID

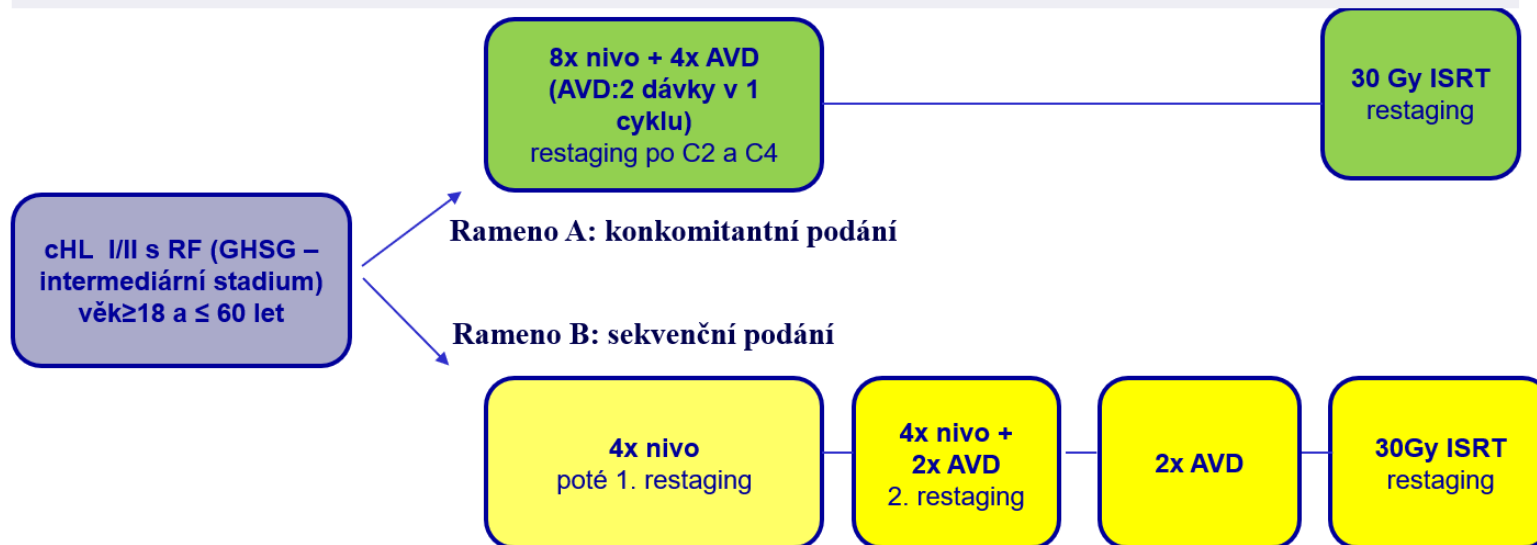
- N=602 p, bez „bulky“, st. I/IIA, medián věku 34 let
- Bez rozdílu v PFS mezi ramenem s a bez RT PET - pacientů (st. významná hranice rozdílu 7 %)

3 – leté PFS 94.6% vs 90.8% ve prospěch RTIF

Intermediární stádium cHL

#729 Nivolumab and AVD in Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Follow-up Analysis of the Randomized GHSG Phase II NIVAHL TRIAL PJ Bröckelmann, Cologne, Germany

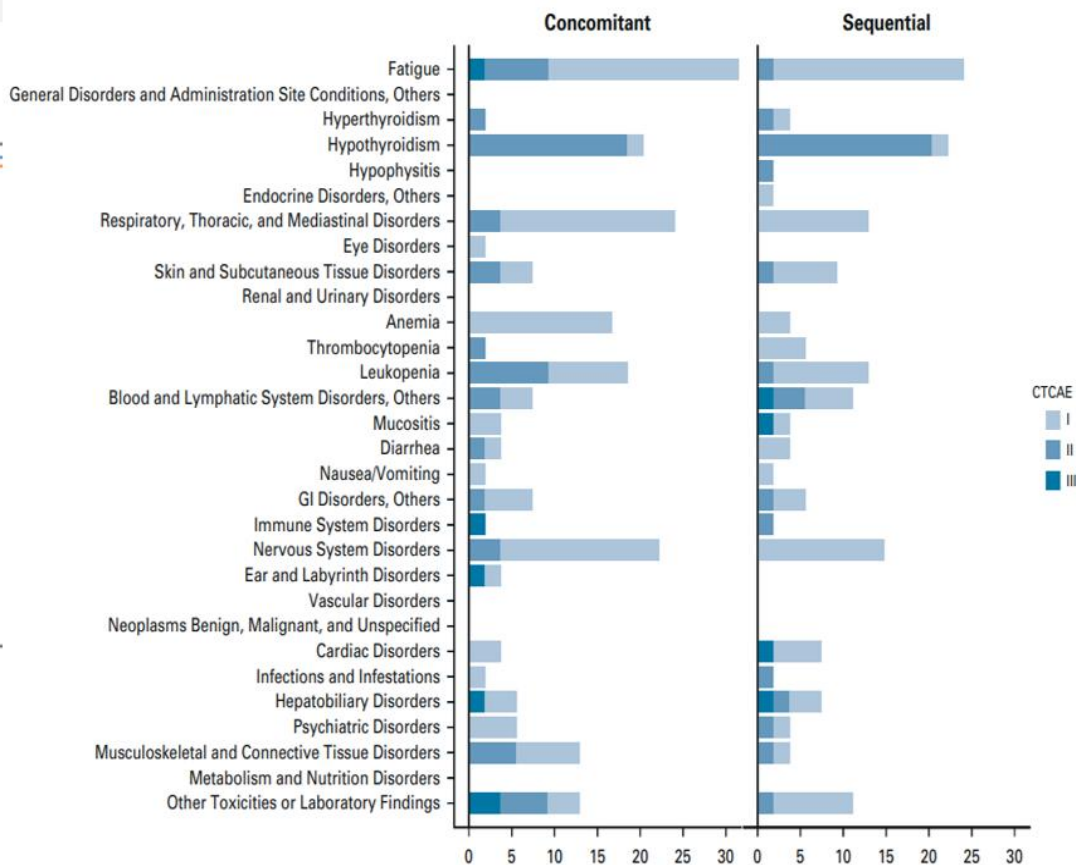
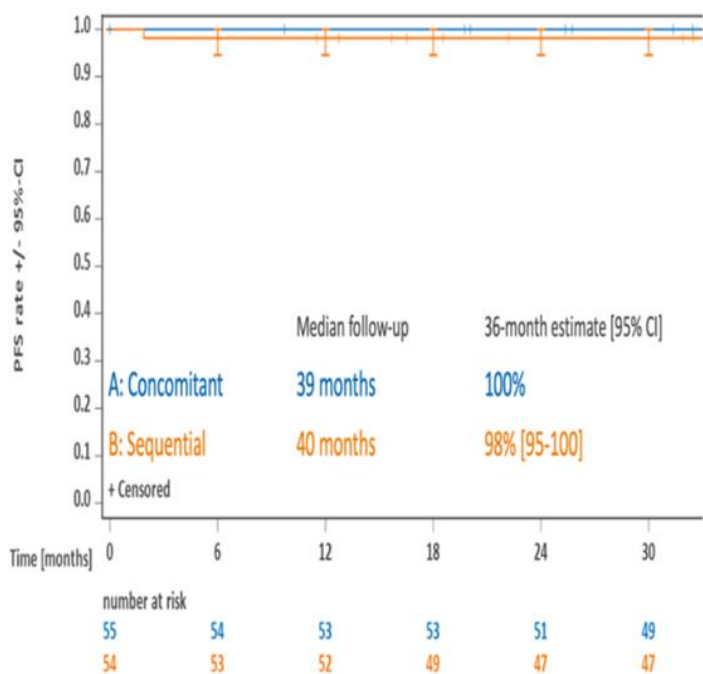
- N=109 nemocných, medián věku 26 (18-60) let, ženy 59%
- KS IA/IB/IIA/IIB = 3,67%/0,92%/75,23%, 20,18%
- Rizikové faktory dle GHSG: MMT 20%, EN 13%, 3 a více LU 69%, FW 48%
- Cíl studie: efektivita, CR, nyní 3letý FU



Intermediární stadium cHL

- 3I OS 100% pro obě ramena
- 3I PFS - viz graf 1

Graf 1 PFS

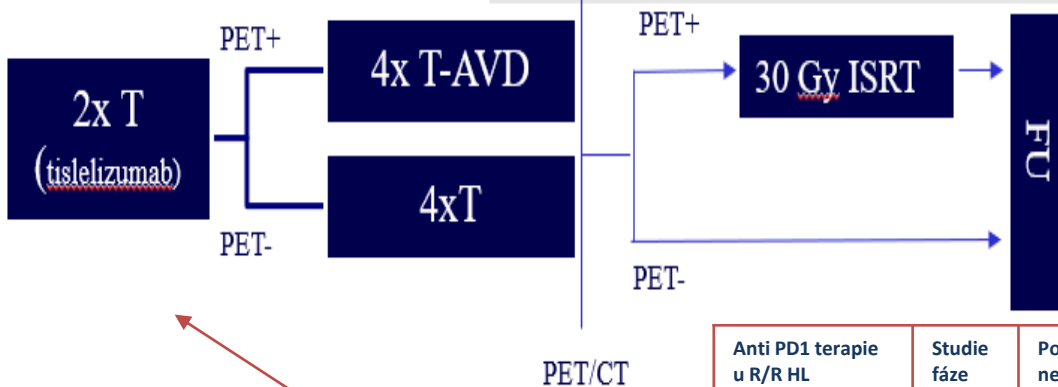


Časné a intermediární stadium- budoucnost?

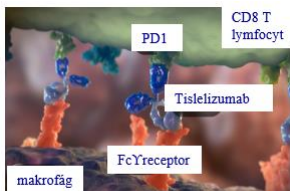
Časné stadium /18-75let/ HD19



Intermediární stadium /18-60/ HD 20 (>60 let RT v obou ramenech)



Anti PD1 terapie u R/R HL	Studie fáze	Počet nemocných	ORR (%)	CR (%)	PFS	Publikace
Nivolumab	I	23	87	17	86% v 6m	Ansell SM, 2015
Nivolumab	II	243	69	16	Medián 14,4m	Armand P, 2018
pembrolizumab	I	31	65	16	46% ve 12m	Armand P, 2016
pembrolizumab	II	210	72	27,6	Medián 13,7m	Chen R 2018
Sintilimab	II	96	85,4	29	78% v 6m	Su H, 2019
Tislelizumab	II	70	87	63	75% v 9m	Song Y, 2020



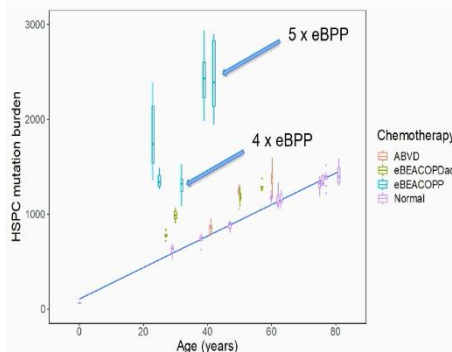
Pokročilé stadium cHL současnost



Skupina	Studie	Publikováno	Chemoterapie	Radioterapie	5-leté PFS (%)	5leté OS (%)
Pokročilé stadium	HD18	2018	4-6x eBEACOPP (dle iPET/CT)	RT na PET+ reziduum (10%)	93	98,1

Borchmann P et al. Lancet 2017

Režim	Věk nemocného
Eskalovaný BEACOPD (D-dakarbazin) místo eBEACOPP (P – prokarbazin)	≤ 55 let
ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin)	> 60 let
BV-AVD (brentuximab vedotin, doxorubicin, vinblastin, dakarbazin)	56-60 let (BV par.16)



Normální kohorta (n=110), Mitchell et al. Nature 2022

Nálož somatických mutací u hematopoetických a progenitorových buněk (HSPC):

Pacienti po ABVD (n=183; CI 110-256)

Pacienti po eBEACOPDac (n=291; CI 242-340)

Pacienti po eBEACOPP (n=1153; CI 937-1369)

- polychemoterapie s dakarbazinem (ABVD, eBEACOPD) – nižší mutační nálož HSPC než režimy obsahující prokarbazin
- Limitace analýzy - retrospektivní data

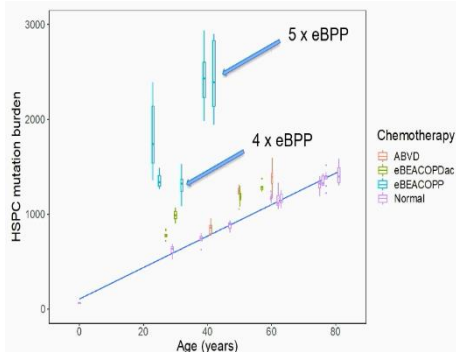
Pokročilé stadium cHL současnost



Skupina	Studie	Publikováno	Chemoterapie	Radioterapie	5-leté PFS (%)	5leté OS (%)
Pokročilé stadium	HD18	2018	4-6x eBEACOPP (dle iPET/CT)	RT na PET+ reziduum (10%)	93	98,1

Borchmann P et al. Lancet 2017

Režim	Věk nemocného
<p>Eskalovaný BEACOPP (D-dakarbazin místo e-prokarbazin)</p> <p>ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, d</p> <p>BV-AVD (brentuximab vedotin, doxorubicin, dakarbazin)</p>	<p>#732 Replacing Procarbazine with Dacarbazine in Escalated Beacopp Dramatically Reduces the Post Treatment Haematopoietic Stem and Progenitor Cell Mutational Burden in Hodgkin Lymphoma Patients with No Apparent Loss of Clinical Efficacy A Santarsieri</p> <p>eBEACOPP vs. eBEACOPP (n=288):</p> <ul style="list-style-type: none"> • lepší obnova spermatogeneze po ukončení CHT, • redukce počtu transfuzí (1,86 vs. 3,83, p<0,0001), • ženy < 35 let – obnova menstruace po ukončení CHT (za 4,7m vs. 8,8m, p=0,002)



Normální kohorta (n=110), Mitchell

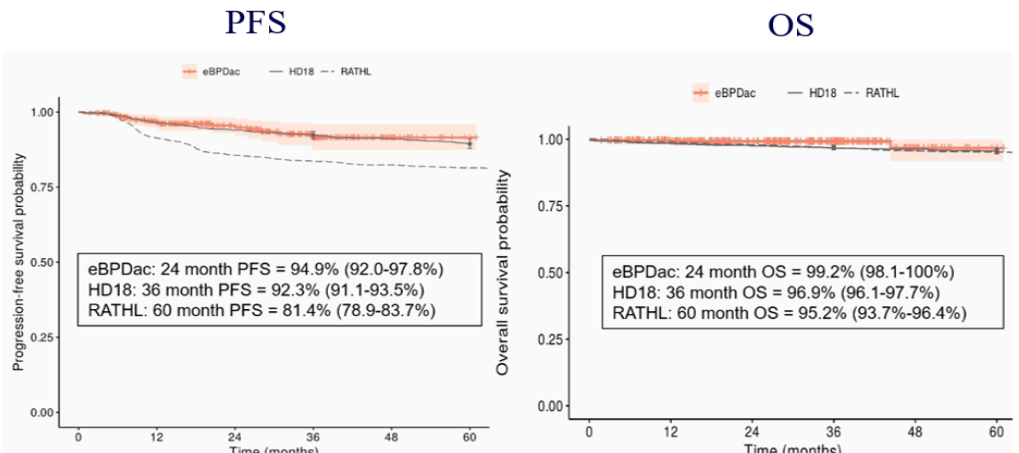
Nálož somatických mutací u hem (HSPC):

Pacienti po ABVD (n=183; CI 110-110)

Pacienti po eBEACOPPdac (n=291; CI 110-110)

Pacienti po eBEACOPP (n=1153; CI 110-110)

- polychemoterapie s dakarbazin
- prokarbazin
- Limitace analýzy - retrospektivní



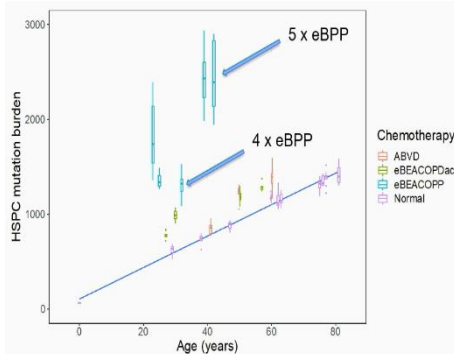
Pokročilé stadium cHL současnost



Skupina	Studie	Publikováno	Chemoterapie	Radioterapie	5-leté PFS (%)	5leté OS (%)
Pokročilé stadium	HD18	2018	4-6x eBEACOPP (dle iPET/CT)	RT na PET+ reziduum (10%)	93	98,1

Borchmann P et al. Lancet 2017

Režim	Věk nemocného
Eskalovaný BEACOPD (D-dakarbazin) místo eBEACOPP (P – prokarbazin)	≤ 55 let
ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin)	> 60 let
BV-AVD (brentuximab vedotin, doxorubicin, vinblastin, dakarbazin)	56-60 let (BV par.16)



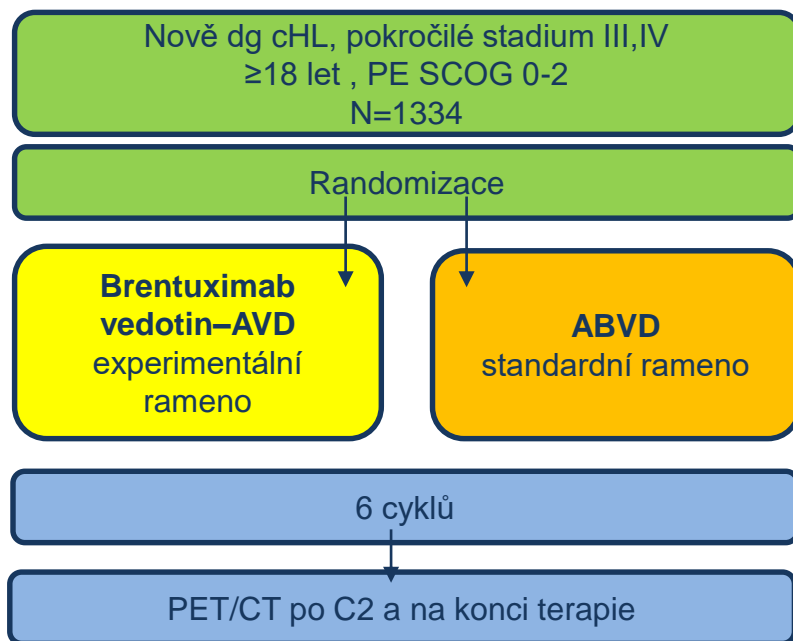
Normální kohorta (n=110), Mitchell et al. Nature 2022

Nálož somatických mutací u hematopoetických a progenitorových buněk (HSPC):

Pacienti po ABVD (n=183; CI 110-256)
 Pacienti po eBEACOPDac (n=291; CI 242-340)
 Pacienti po eBEACOPP (n=1153; CI 937-1369)

- polychemoterapie s dakarbazinem (ABVD, eBEACOPD) – nižší mutační nálož HSPC než režimy obsahující prokarbazin
- Limitace analýzy - retrospektivní data

Pokročilé stadium ECHELON-1, studie f3



Lék	Den	ABVD N=670	Brentuximab vedotin –AVD N=664
Doxorubicin	D1,15	25mg/m ²	25mg/m ²
Bleomycin	D1,15	10mg/m ²	--
Vinblastin	D1,15	6mg/m ²	6mg/m ²
Dakarbazin	D1,15	375 mg/m ²	375 mg/m ²
Brentuximab vedotin	D1,15	--	1,2mg/m ²

Primární cíl studie: zlepšení modifikovaného PFS (mPFS)

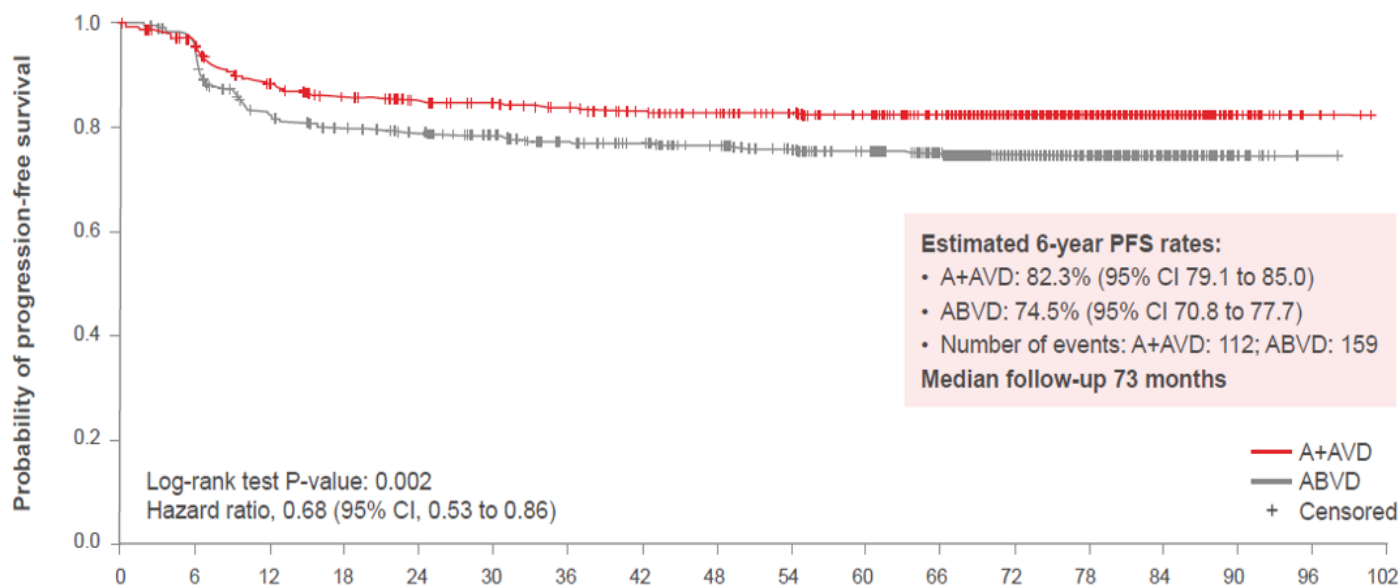
Sekundární cíl: celkové přežití (OS)

Medián věku 36 (18-83)

Pokročilé stadium, ECHELON-1, studie f3



A+AVD vede k redukci rizika vzniku progresse/úmrťí o 32% ve srovnání s ABVD



Number of patients at risk

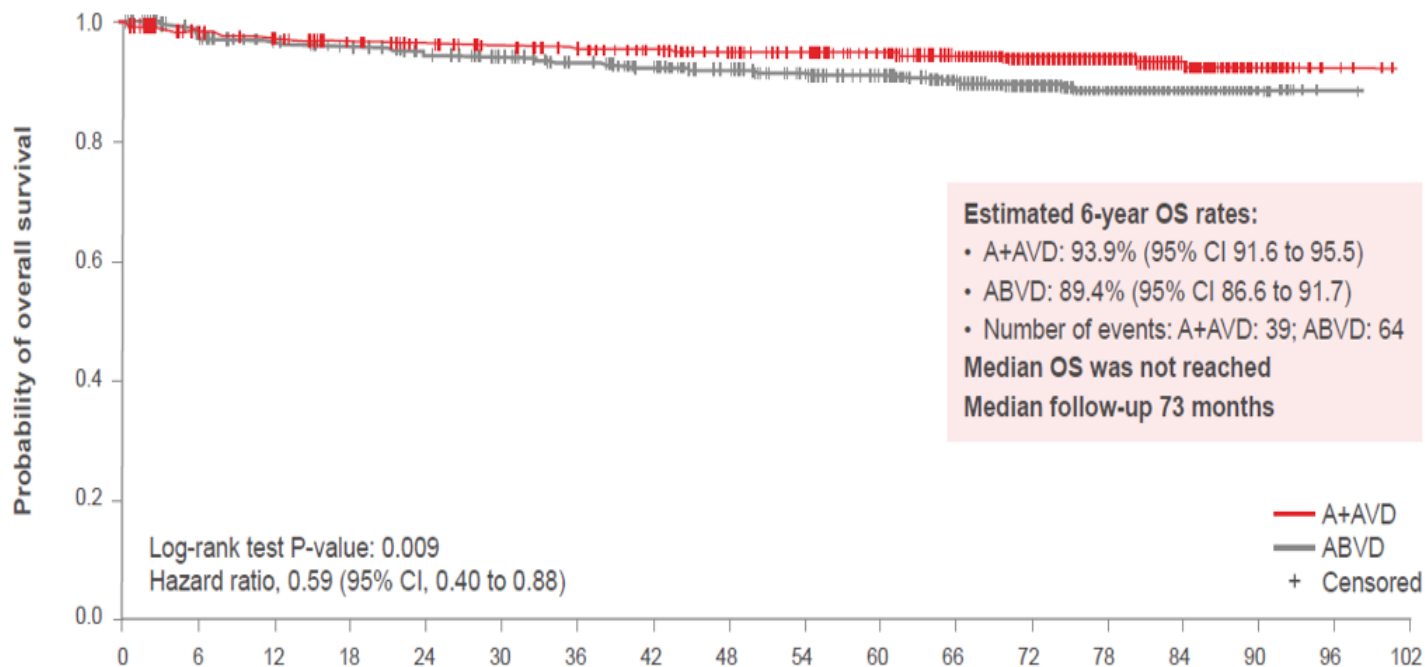
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102
A+AVD	664	619	563	537	520	508	496	480	463	448	428	400	305	179	86	24	4	0
ABVD	670	612	520	501	485	465	442	432	414	391	371	338	245	154	67	9	1	0

Pokročilé stadium, ECHELON-1, studie f3



IV. IHK

A+AVD st. signifikantně zlepšuje OS a vede k 41 % snížení rizika úmrtí oproti ABVD

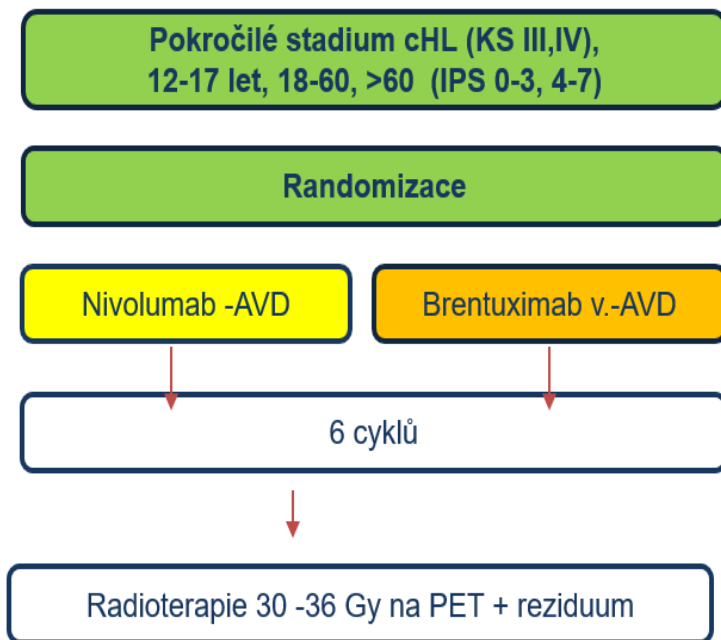


	Time (months) from randomization																	
Number of patients at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102
A+AVD	664	638	626	612	598	584	572	557	538	517	494	461	350	209	97	27	4	0
ABVD	670	634	614	604	587	567	545	527	505	479	454	411	308	191	84	11	1	0

Primary endpoint (2-year modified progression-free survival rate) was 82.1% (95% CI, 78.8 to 85.0) vs. 77.2% (95% CI, 73.7 to 80.4). Hazard ratio for progression, death, or modified progression, 0.77 (95% CI, 0.60 to 0.98); P=0.04), corresponding to a 23% risk reduction¹

Pokročilé stadium cHL

S1826, studie f3



N= 994, N-AVD (n=489), BV-AVD(n=487)

Medián věku 27let (12–83)

Lék	Den	Nivolumab – AVD (n=470) dávka	Brentuximab vedotin – AVD (n=470) dávka
nivolumab	D1,15	240 mg	--
doxorubicin	D1,15	25mg/m2	25mg/m2
vinblastin	D1,15	6mg/m2	6mg/m2
dakarbazin	D1,15	375mg/m2	375mg/m2
Brentuximab vedotin	D1, 15	--	1,2mg/kg
G-CSF		volitelně	povinně

Primární cíl: PFS

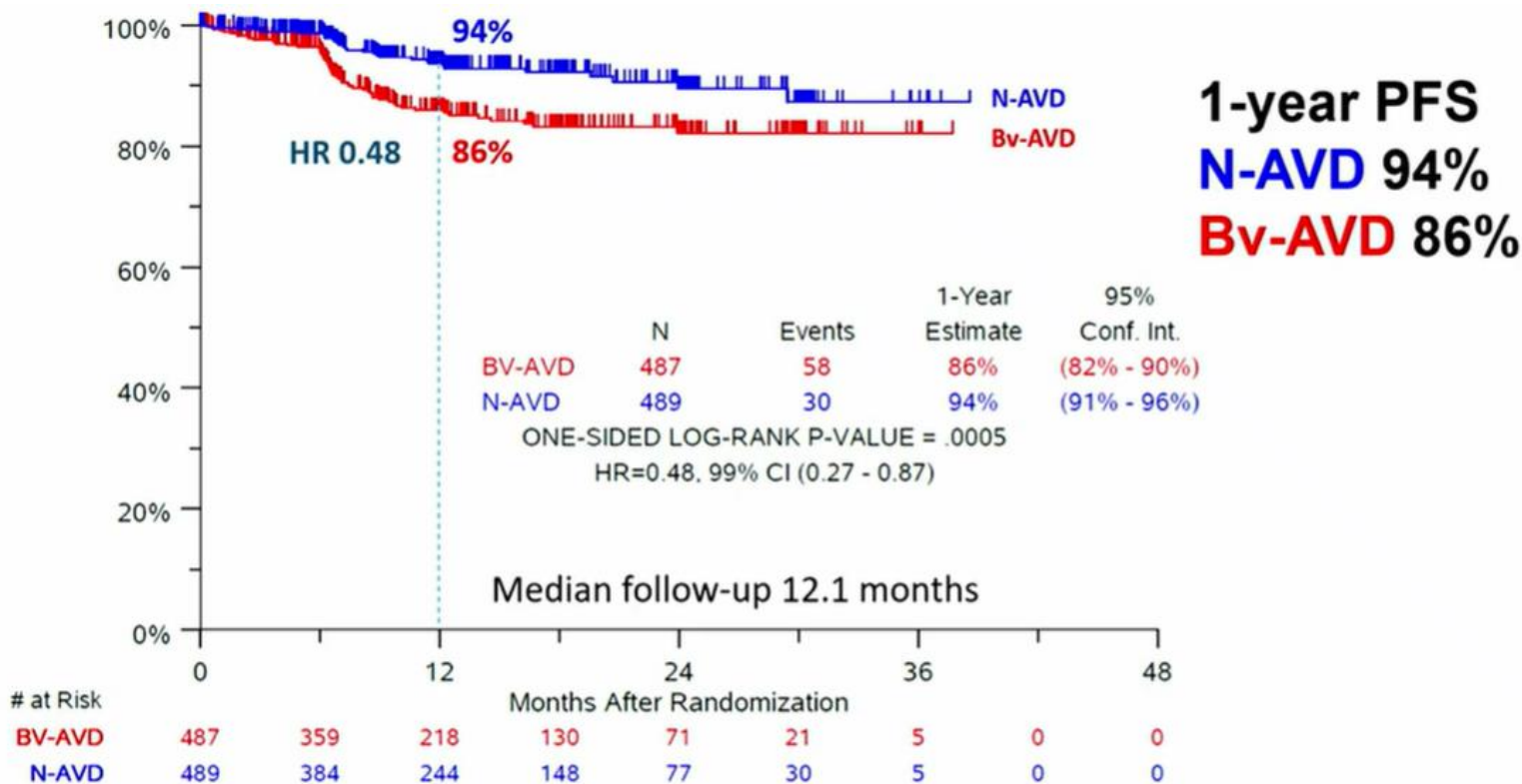
Sekundární cíl: OS, EFS, CR na konci terapie

Pokročilé stadium cHL

S1826 - PFS



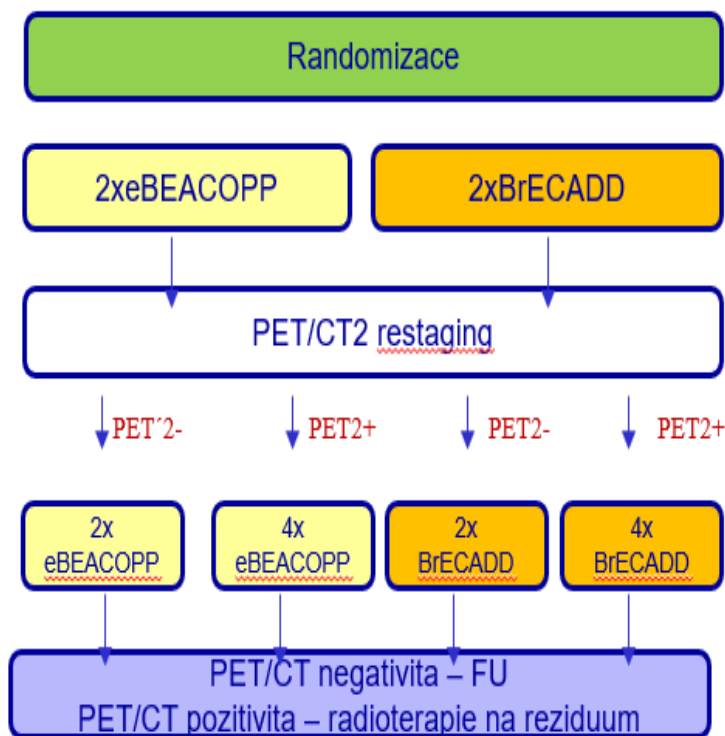
N= 994, N-AVD(n=489), BV-AVD(n=487), medián věku 27let (12–83)



Pokročilé stadium cHL

GHSG – HD 21, studie f3

Nově dg cHL, pokročilé stadium, IIB (bulk, EN), III, IV, 18- 61 let, n=1482, medián věku 34 let (18-61)



Lék	Den	BEACOPP dávká (mg/m ²)	BrECADD dávká (mg/m ²)	Potenc. toxicita
<u>Bleomycin</u>	8	10	-	Plicní
<u>Etoposid</u>	1	200	150	transfuzní závislost
<u>Doxorubicin</u>	1	35	40	
<u>Cyklofosfamid</u>	1	1250	1250	
<u>Vinkristin</u>	8	1,4	-	Neuropatie
<u>Brentuximab vedotin</u>	1	-	1,8 mg/kg	
<u>Prokarbazin</u>	1-7	100	-	<u>Gonády.sAML/MDS</u>
<u>Prednison</u>	1-14	40	-	Infekce, nadváha, kosti
<u>Dakarbazin</u>	2-3	-	250	
<u>Dexamethason</u>	1-4	-	40	

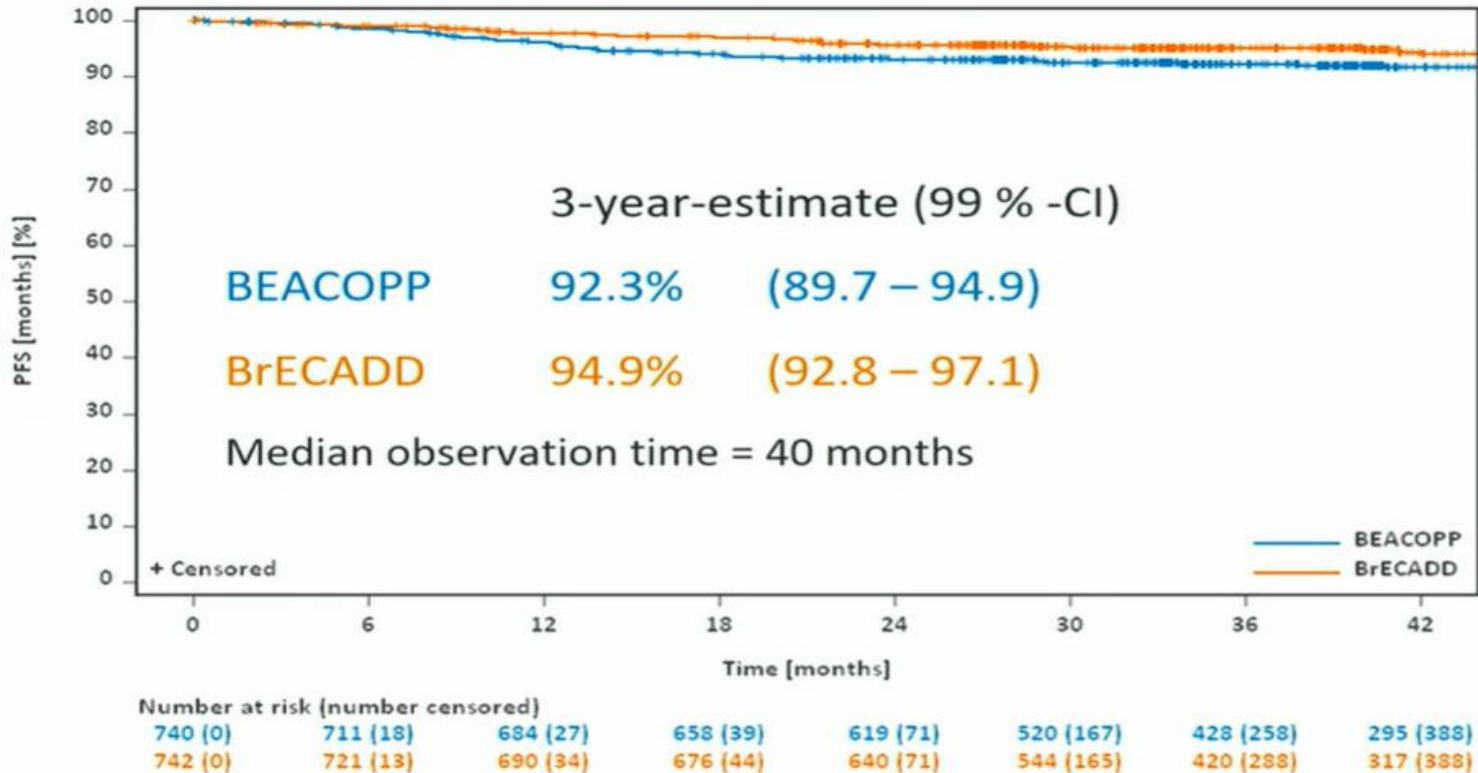
Cíl studie: snížení toxicity, efektivita – non-inferiority study

Pokročilé stadium cHL

GHSG HD 21 - PFS



N=1482, medián věku 34 let (18-61let)



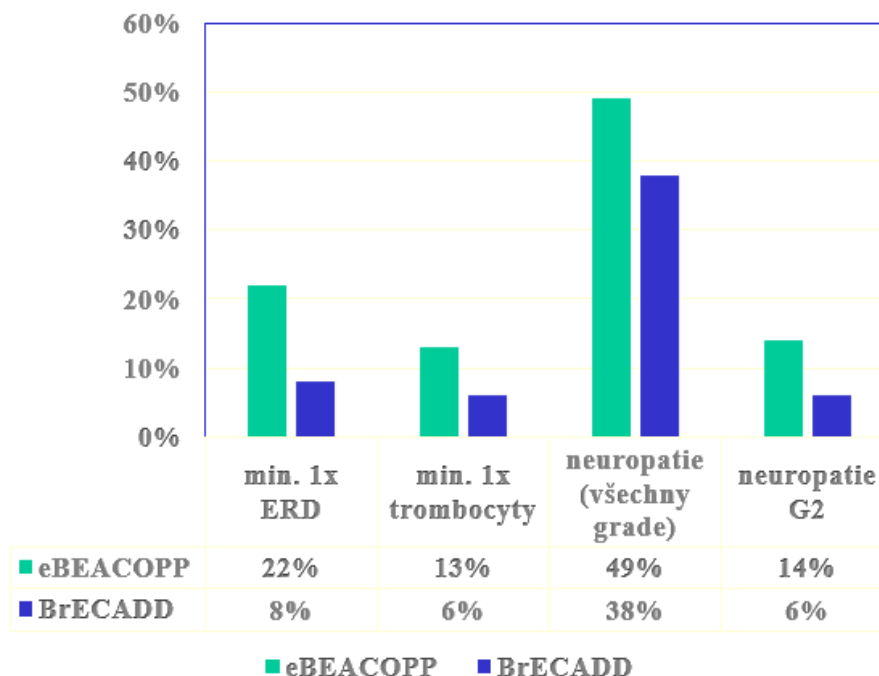
Pokročilé stadium cHL

GHSG HD 21 - toxicita

Charakteristika

	BEACOPP N=732	BrECADD N=735
ECOG 0	70%	69%
ECOG 1	27%	30%
B symptomy	67%	69%
KS AA III/IV	84%	85%
Věk ≤ 45 let	78%	79%
IPS < 3	54%	53%
Muži	56%	56%
TRMB (<u>treatment related morbidity</u>)	59%	42% (p<0,0001)
Hematologická toxicita grade 4	52%	31% ((p<0,0001)

Toxicita



	eBEACOPP (%)	BrECADD (%)
Úmrtí spojená s léčbou	<1%	0

Léčebné režimy – finanční náklady



Pacient: 80kg,176cm BSA 1,99m2	<u>eBEACOPD iv</u>	eBEACOPD + BV iv (cca jako BrECADD)	<u>ABVD iv</u>	Nivo-AVD iv	BV-AVD iv
1 cyklus	<u>10 845 Kč</u>	BV 224 344 + 10845 = 235 189 Kč	<u>9 205 Kč</u>	86 431 Kč	456 355 Kč
6 cyklů	<u>65 070 Kč</u>	1 411 134 Kč	<u>55 230 Kč</u>	518 586 Kč	2 738 130 Kč
4 cykly	<u>43 380 Kč</u>	940 756 Kč	-----	-----	-----

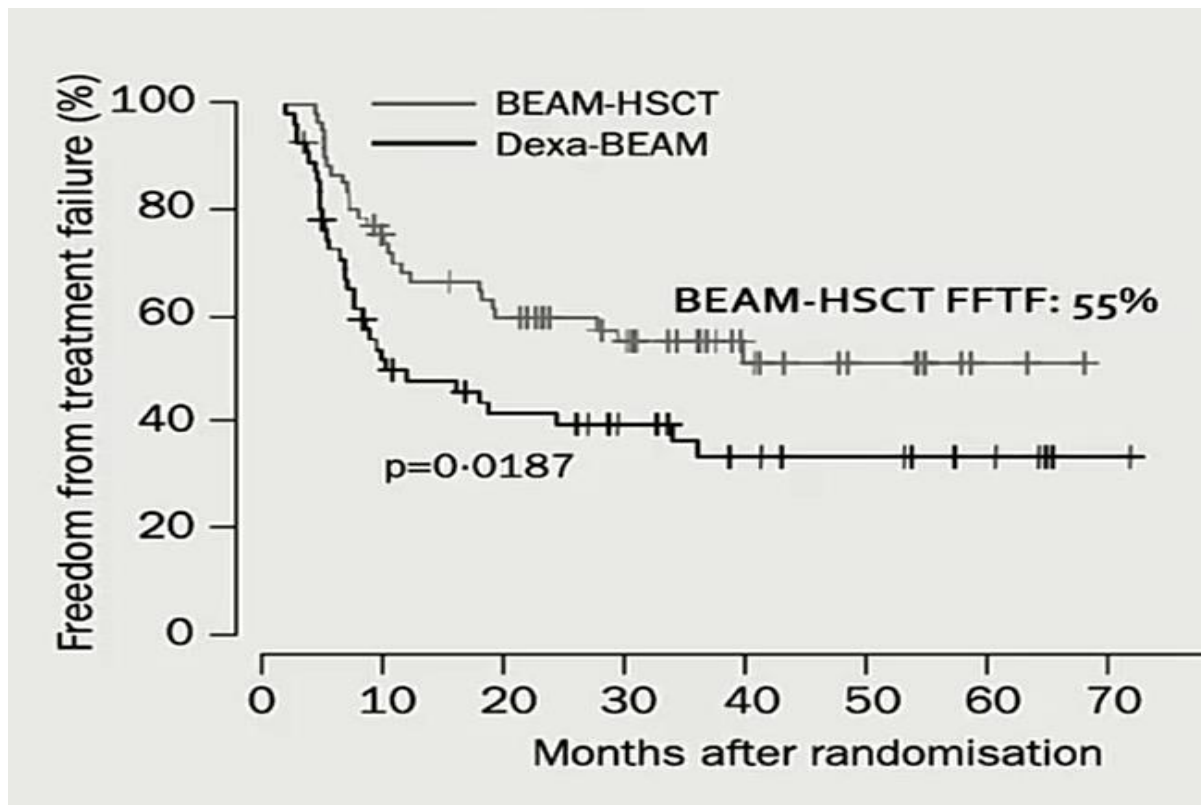


IV. IHK

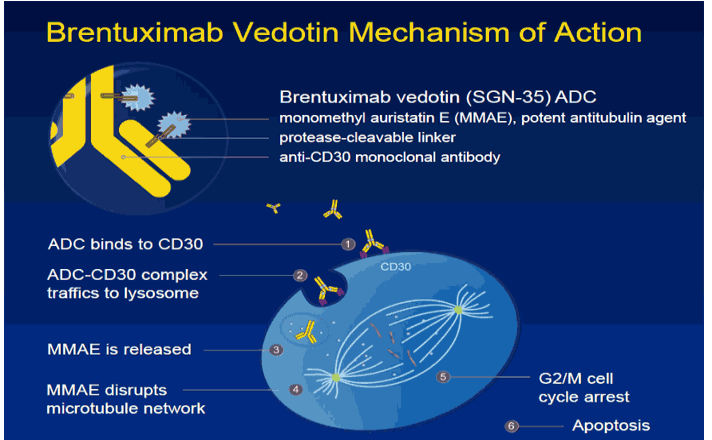
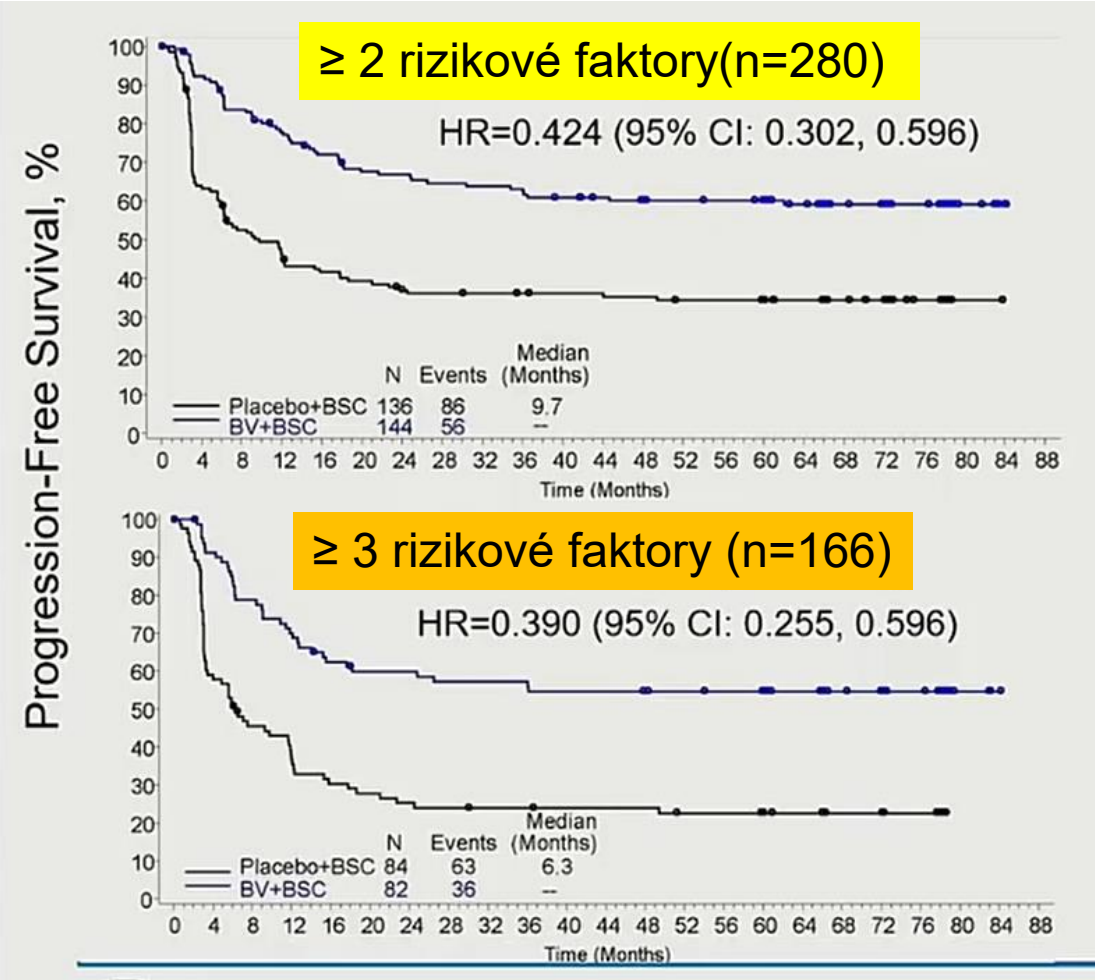
R/R HL

R/R HL – role ASCT

50% pacientů vyléčeno

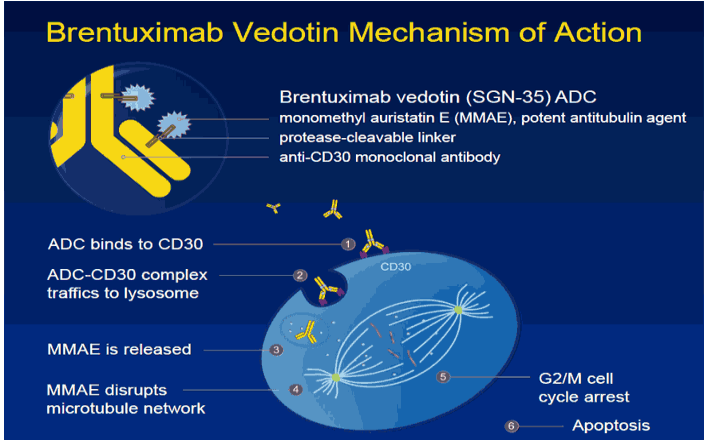
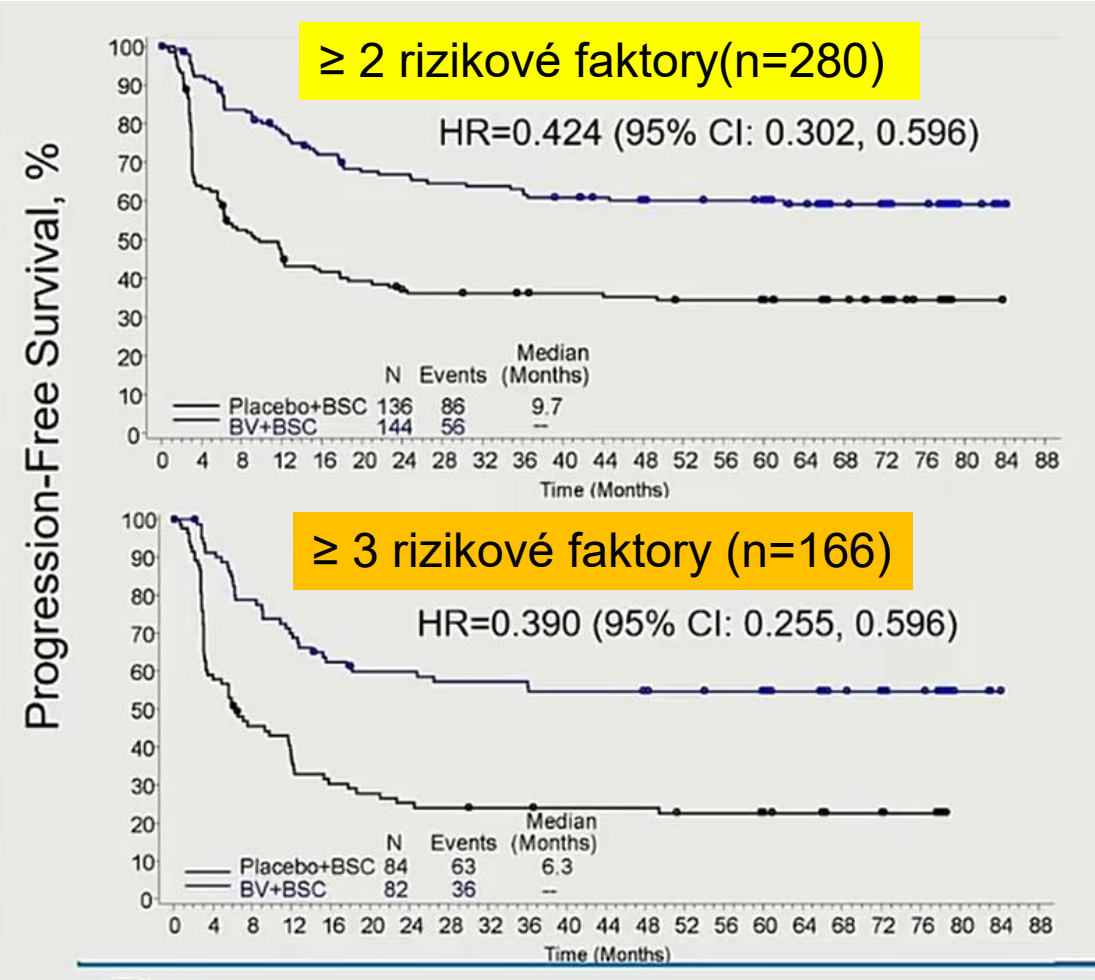


R/R HL – role udržovací terapie BV



- | |
|---------------------------------------------------------------------|
| Rizikové faktory pro udržovací terapii BV |
| Primárně refrakterní HL nebo relaps < 12měsíců |
| PR/SD jako nejlepší léčebná odpověď na „salvage“ režim před autoSCT |
| ≥ 2 přechodí salvage režimy |
| Extranodální postižení v relapsu/progresi před ASCT |
| B – symptomy po selhání indukční léčby |

R/R HL – role udržovací terapie BV



**5leté PFS BV 59% vs placebo 41%
HR 0,521**

R/R HL



IV. IHK

Režim	Počet	CR(%)	PFS (%)
ICE/GVD ¹	97	77	78% v 5l
BV+			
Bendamustin ²	55	74	70% ve 2l
ICE ³	45	74	80% ve 2l
DHAP ⁴	55	81	74% ve 2l
Gemcitabin ⁵	42	67	NR
BV-nivolumab ⁶	91	67	77% ve 3 l
Pembrolizumab-ICE ⁷	42	87	88% ve 2 l
Pembrolizumab-GVD ⁸	39	95	100% v 1r
Nivolumab-ICE (NICE)		89	
BEGEV⁹	59	75%	77% v 5l
DHAP¹⁰	279	24% (CT)	62% ve 3l

¹Moskowitz et al. Blood 2012, ²La Casce et al. 2018, ³Lynch et al. Lancet Hematol 2021, ⁴Kersten et al. Haematologica 2021, ⁵Cole et al. Lancet Oncol 2018, ⁶Moskowitz et al. Blood 2019, ⁷Bryan et al. Blood 2021, ⁸Moskowitz et al. J Clin Oncol 2021, ⁹Santoro et al. Blood Adv 2020, ¹⁰Josting et al. JCO 2010

Režim	Počet	CR(%)	PFS (%)
ICE/GVD ¹	97	77	78% v 5l
BV+			
Bendamustin ²	55	74	70% ve 2l
ICE ³	45	74	80% ve 2l
DHAP ⁴	55	81	74% ve 2l
Gemcitabin ⁵	42	67	NR
BV-nivolumab ⁶	91	67	77% ve 3l
Pembrolizumab-ICE ⁷	42	87	88% ve 2l
Pembrolizumab-GVD ⁸	39	95	100% v 1r
Nivolumab-ICE (NICE)		89	
BEGEV⁹	59	75%	77% v 5l
DHAP¹⁰	279	24% (CT)	62% ve 3l

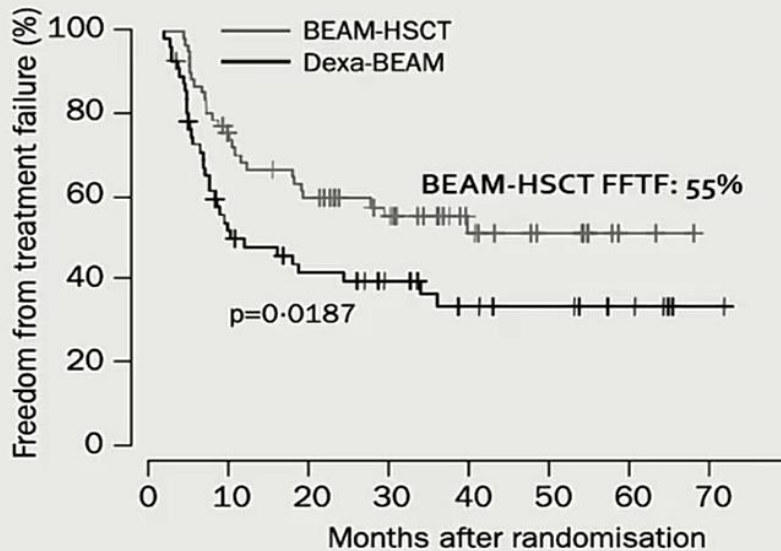
Režim	Počet	CR(%)
Pembrolizumab - GVD¹	38	95%
Nivolumab - > ICE²	42	91%
Pembrolizumab-ICE³	37	86,5%

¹Moskowitz et al. JCO 2021, ²Mei Blood 2022, ³Bryan JAMA Onc 2023

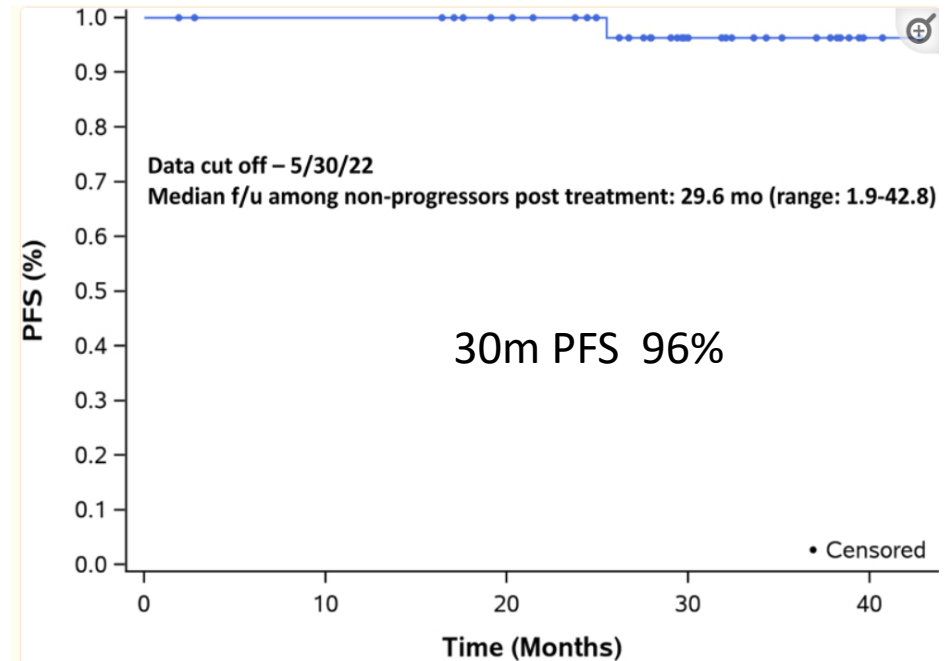
¹Moskowitz et al. Blood 2012, ²La Casce et al. 2018, ³Lynch et al. Lancet Hematol 2021, ⁴Kersten et al. Haematologica 2021, ⁵Cole et al. Lancet Oncol 2018, ⁶Moskowitz et al. Blood 2019, ⁷Bryan et al. Blood 2021, ⁸Moskowitz et al. J Clin Oncol 2021, ⁹Santoro et al. Blood Adv 2020, ¹⁰Josting et al. JCO 2010

R/R HL

CHT (DHAP)+ ASCT
50% pacientů vyléčeno



Pembro-CHT(pembro-GVD)+ ASCT
90% pacientů vyléčeno?

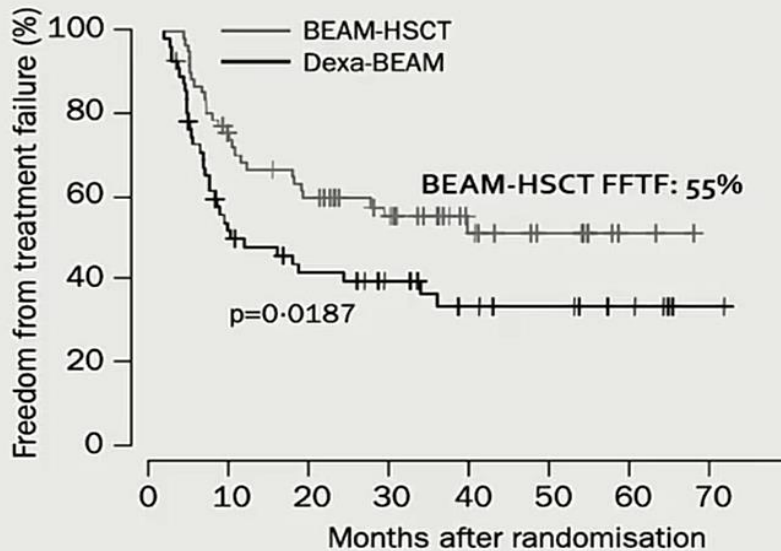


R/R HL

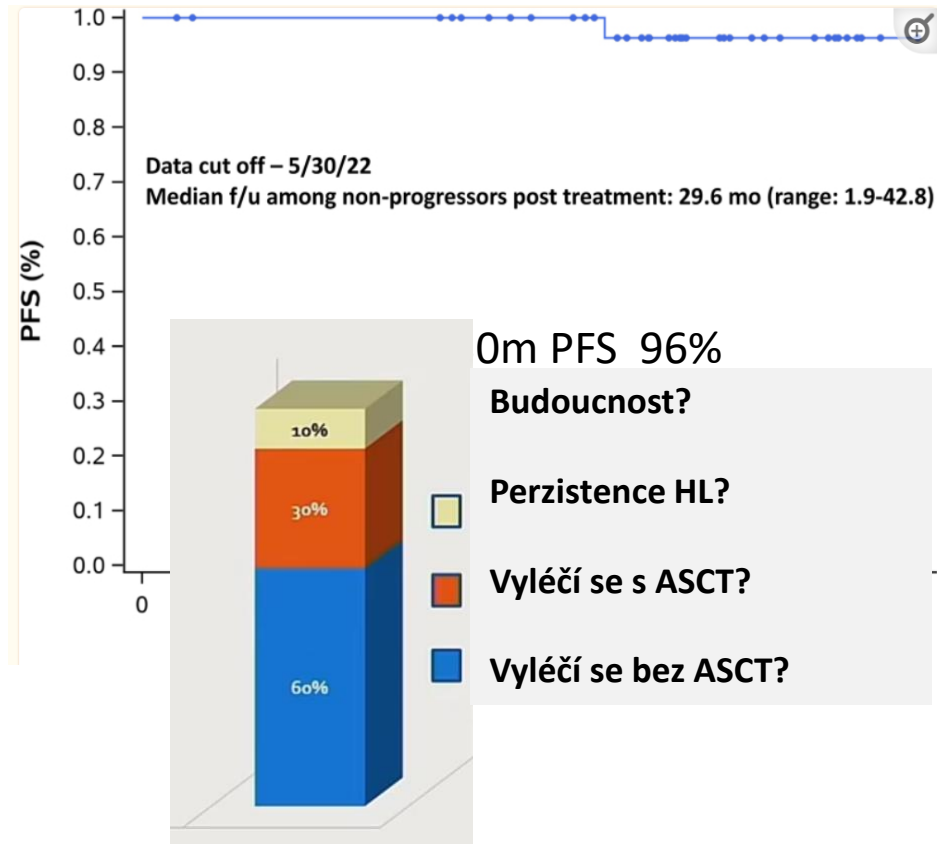


IV. IHK

CHT (DHAP)+ ASCT
50% pacientů vyléčeno



Pembro-CHT(pembro-GVD)+ ASCT
90% pacientů vyléčeno?



- Nové léky: snížení toxicity?, zachování efektivity? Zlepšení PFS?
- Probíhající studie: role BV a anti PD1 u časných stadií
- KH s antiPD1 – zařazení pacientů > 60 let
- Anti PD1 +- RT?
- „Chemofree“ režimy? – monoterapie anti PD1?

Časné
stadium

- Nové léky: zvýšení kurability, prohloubení remise, redukce toxicity se zachováním efektivity léčby, náhrada jednotlivých léků chemoterapie
- 1. linie: BrECADD?
- 1. linie: vyšší efektivity nivo-AVD oproti BV-AVD?
- 2 standardy – nivo-AVD?
BrECADD?
- nutný delší FU

Pokročilé
stadium

- U „salvage“ CHT - inkorporace anti PD1 se zdá být efektivnější než kombinace CHT s BV
- Bude nutná autoSCT u nízké rizikových nemocných?
- Sekvence léčby, individualizace léčby dle předchozí předléčenosti novými léky
- Udržovací terapie BV? antiPD1? Kombinace?
- Role aloSCT?

R/R HL

Děkuji za pozornost



7. MEZINÁRODNÍ SYMPOZIUM HODGKINŮV LYMFOM

23. LISTOPADU 2023

2. OZNÁMENÍ

GRANDIUM HOTEL PRAGUE – POLITICKÝCH VĚZŇŮ 12, 110 00

PRAHA 1, ČESKÁ REPUBLIKA

ORGANIZÁTOŘI

Hematologická klinika
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha
3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha
Česká republika
Centrum onkologického výzkumu 3. LF UK

Hodgkinův lymfom - zapsaný spolek



WWW.HODGKIN.CZ