

# Le traitement du lymphome de Hodgkin chez les patients récidivants ou réfractaires

Dr Pauline BRICE  
Hôpital Saint Louis  
Paris

# INTRODUCTION

- Malgré d'importants progrès dans taux de guérison du LH, certains patients restent réfractaires ou en rechute après la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement avec l'ABVD:
  - 10 à 15% pour les stades I/II
  - 25 à 30 % pour les stades III/IV apres ABVD, 15 à 20 % apres BEACOPPesc

# DEFINITIONS

- 1. Maladie réfractaire (échec de l'induction): Réduction des tumeurs <50% après 4 cycles de chimiothérapie à base d'ABVD et score de Deauville 4 – 5 ou progression de la maladie dans les 90 jours après la fin de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement.
- 2. Maladie récidivante: Progression de la maladie après avoir atteint une rémission complète stable.

# Essai randomisé du GHSG

## ■ METHODES

161 patients atteints d'un LH réfractaire ou en rechute traités avec du Dexa BEAM et randomisés entre HDT (BEAM) ou 2 Dexa BEAM

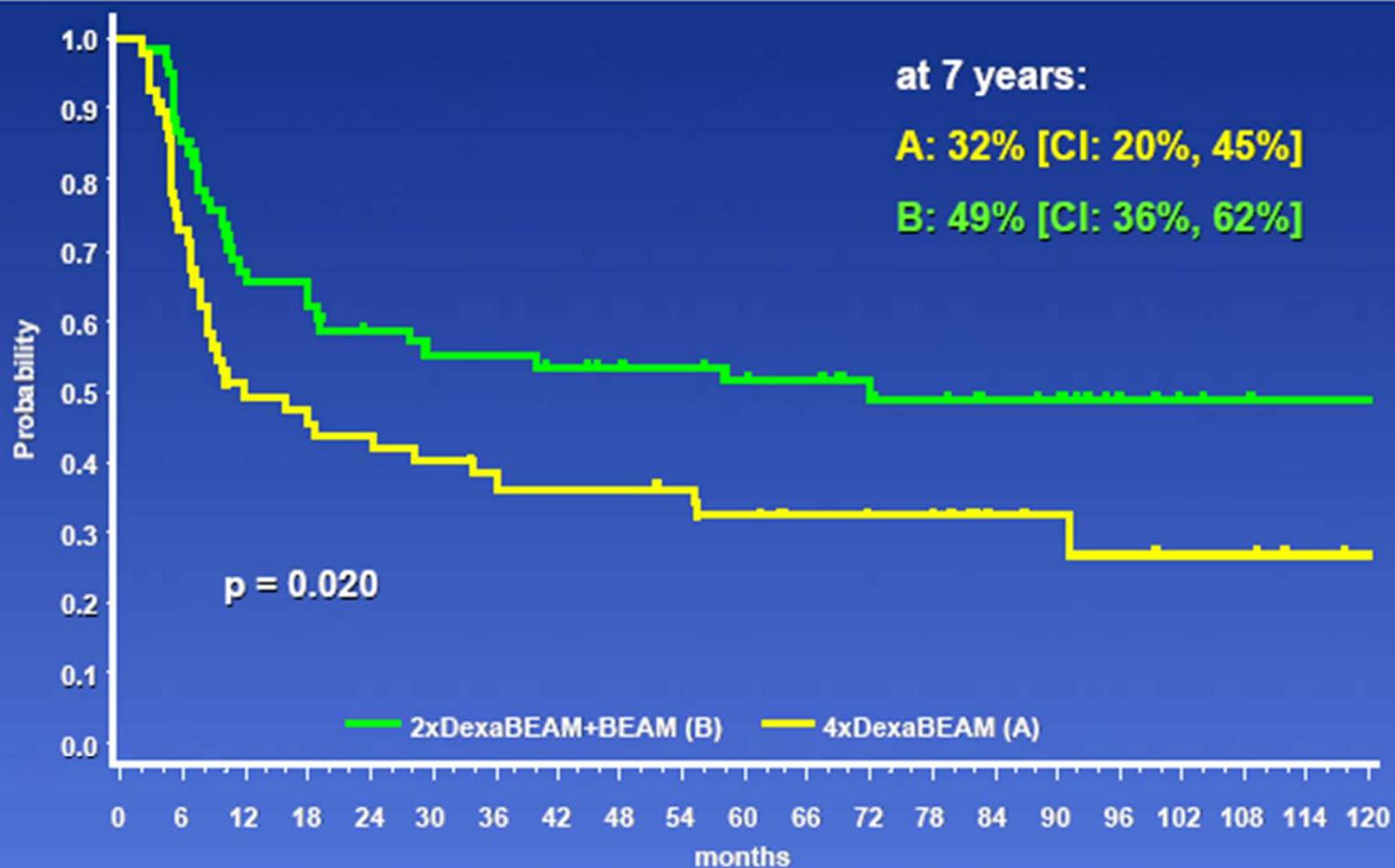
## ■ RESULTATS: FFTF (3 ans en cours)

- Dexa BEAM (n = 56): 34%
- BEAM (n= 61): 55%

*Schmitz, lancet 2002*

# Freedom from Treatment Failure

all chemosensitive patients



Pts. at Risk

B 61  
 A 56

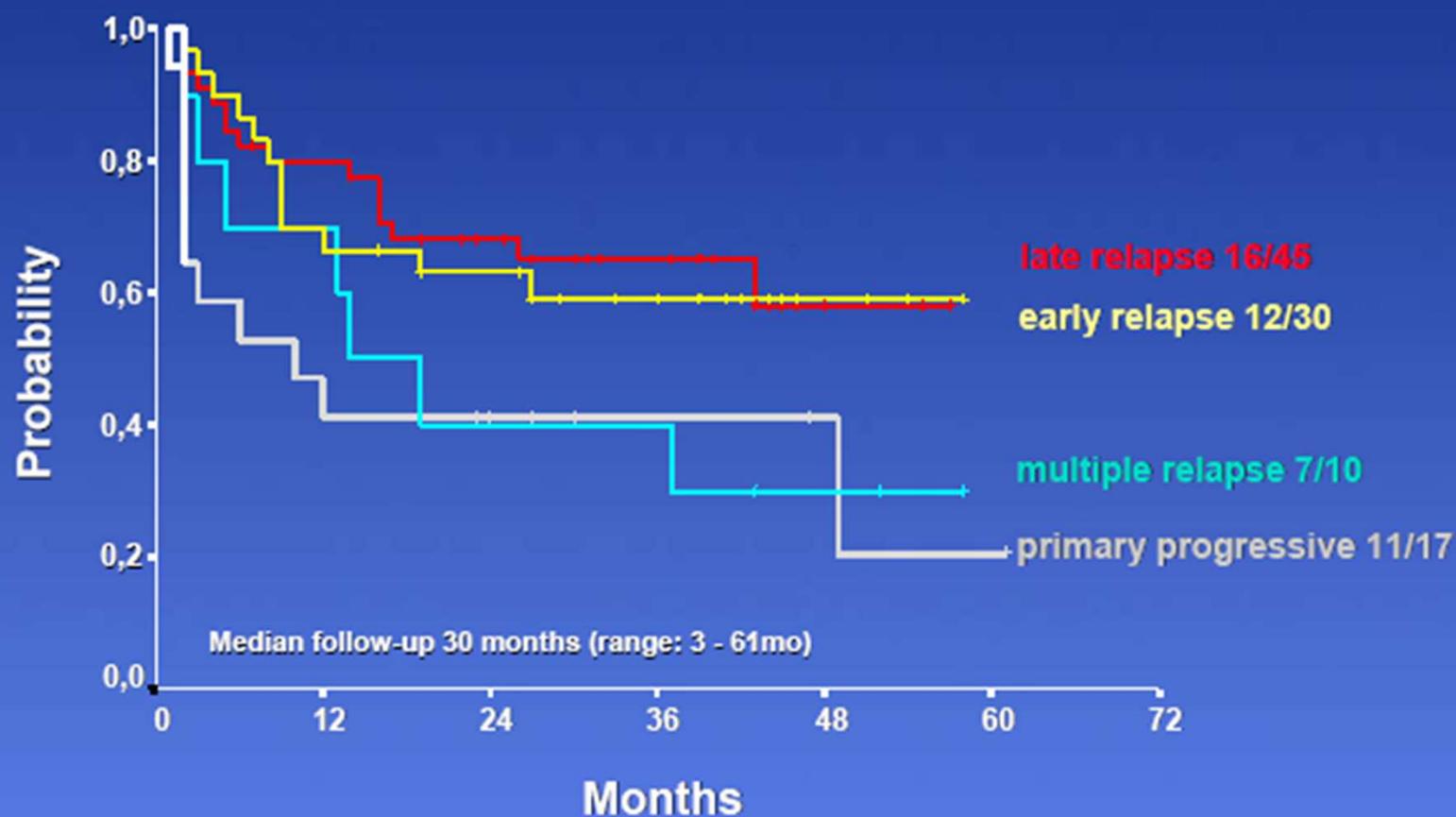
32  
 22

25  
 16

15  
 6

1  
 1

# Cologne high-dose sequential FF2F: Hodgkin lymphoma (n = 102)

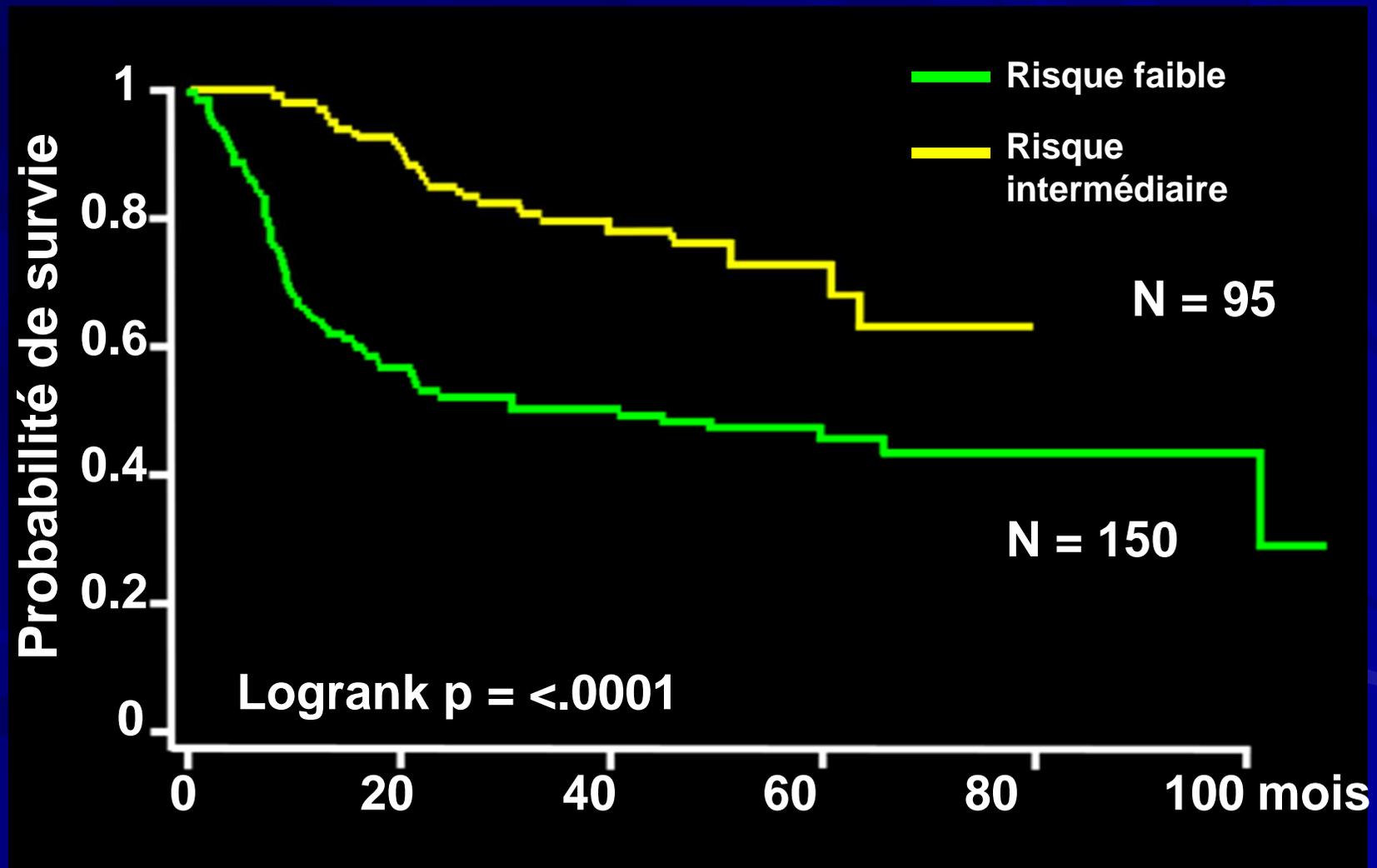


# Prospective French study on 245 HL patients

Stratified at relapse/progression in 2 groups:

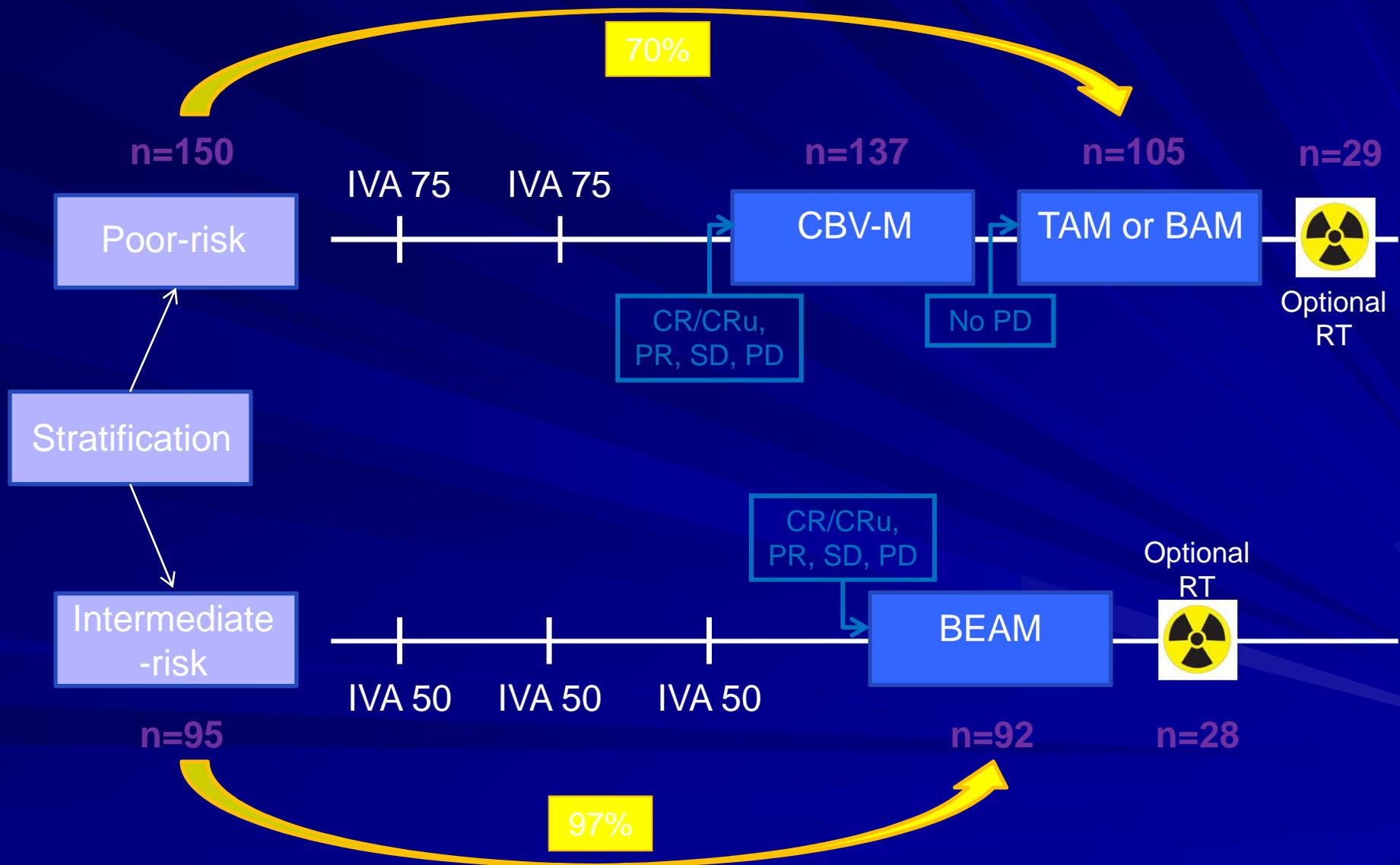
- « **poor prognosis risk** »  
n = 150: refractory disease or early and disseminated relapse
- « **intermediate risk** » n = 95 : relapse with one adverse prognostic factor

# Survie sans événement de différents groupes pronostiques

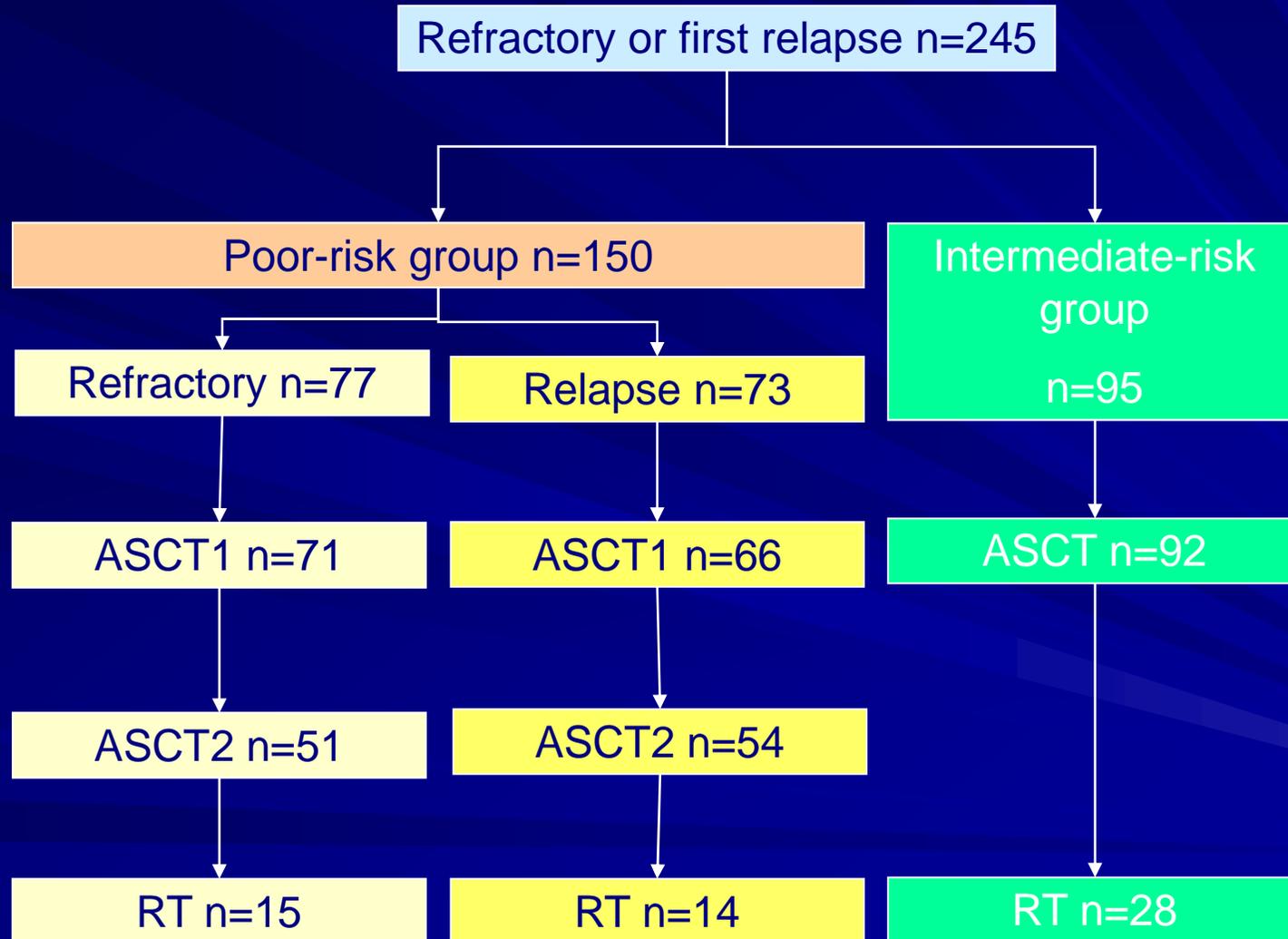




# H96 trial: results



# GELA H96 trial: results



# H96 trial: results

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

## Risk-Adapted Salvage Treatment With Single or Tandem Autologous Stem-Cell Transplantation for First Relapse/Refractory Hodgkin's Lymphoma: Results of the Prospective Multicenter H96 Trial by the GELA/SFGM Study Group

*Franck Morschhauser, Pauline Brice, Christophe Fermé, Marine Diviné, Gilles Salles, Reda Bouabdallah, Catherine Sebban, Laurent Voillat, Olivier Casasnovas, Aspasia Stamatoullas, Krimo Bouabdallah, Marc André, Jean-Philippe Jais, Dominique Cazals-Hatem, and Christian Gisselbrecht*

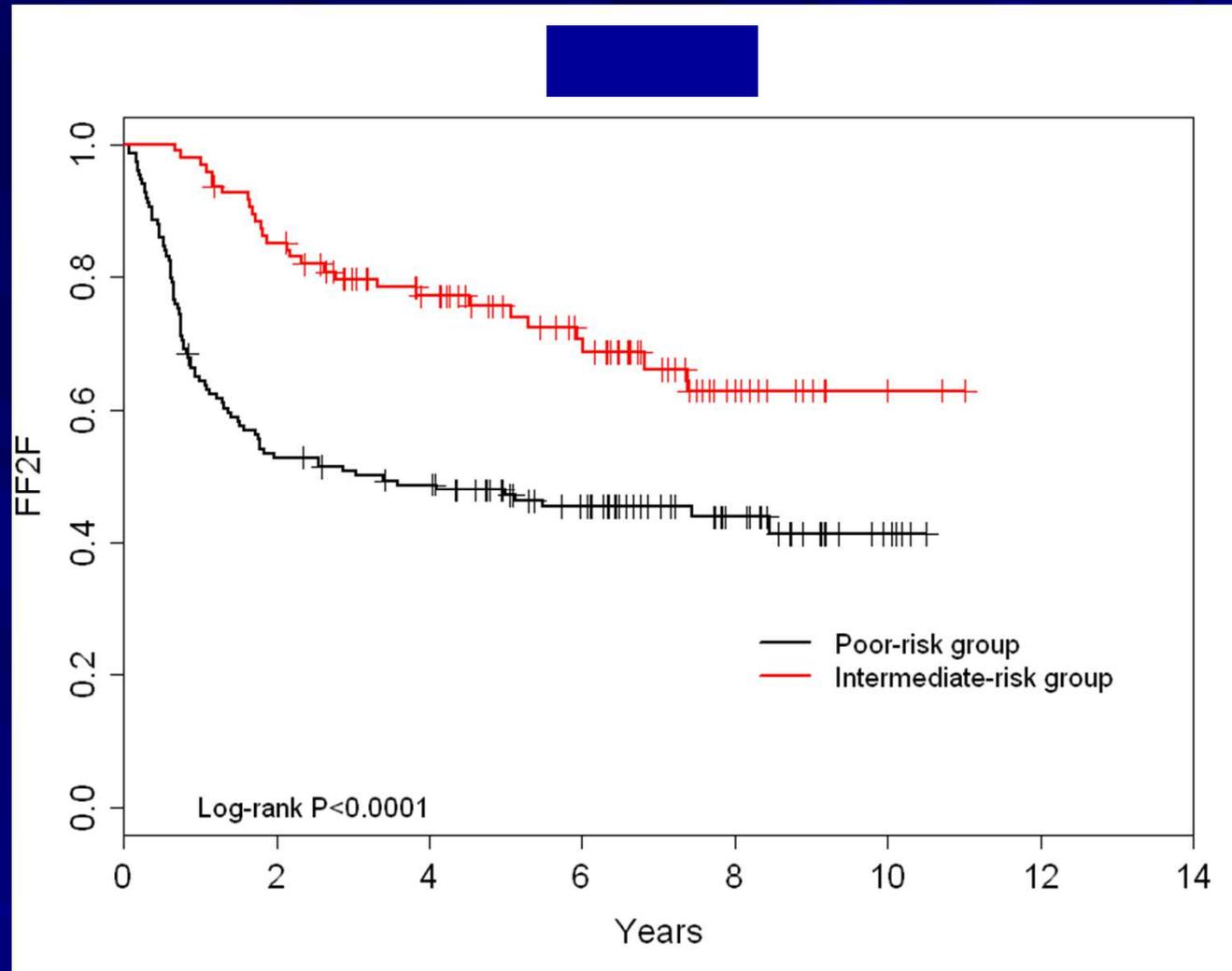
**2008: Median follow-up = 4.25 years**

Morschhauser F, *J Clin Oncol*. 2008; 26(36):5980-7

H96 trial: long-term results

**Median follow-up = 6.5 years**

# Survie sans deuxième rechute

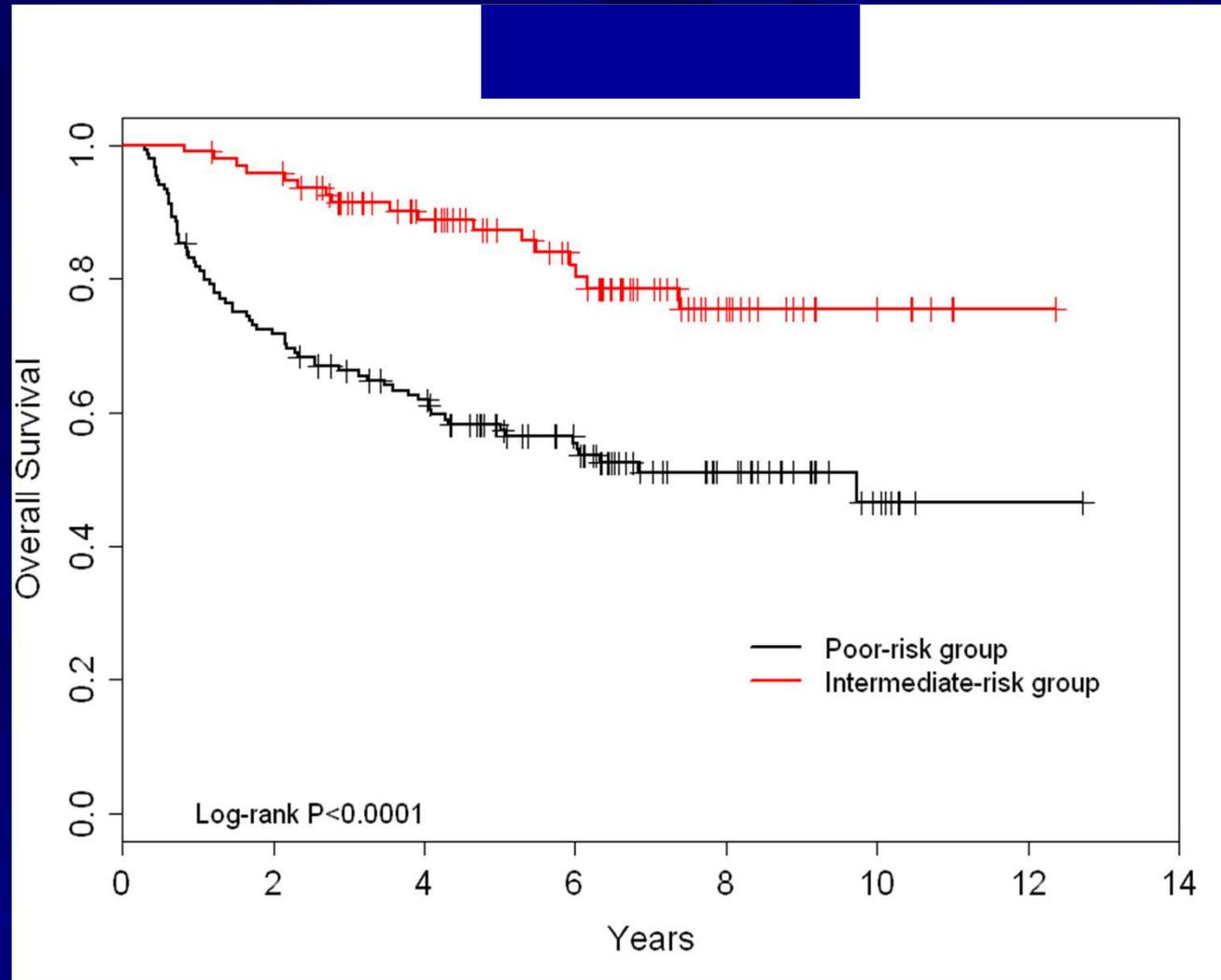


5-year FF2F:

Poor-risk: 47% (refractory 41%, relapse 54%;  $p=0.08$ )

Intermediate risk: 76%

# Survie Globale



5-year OS:

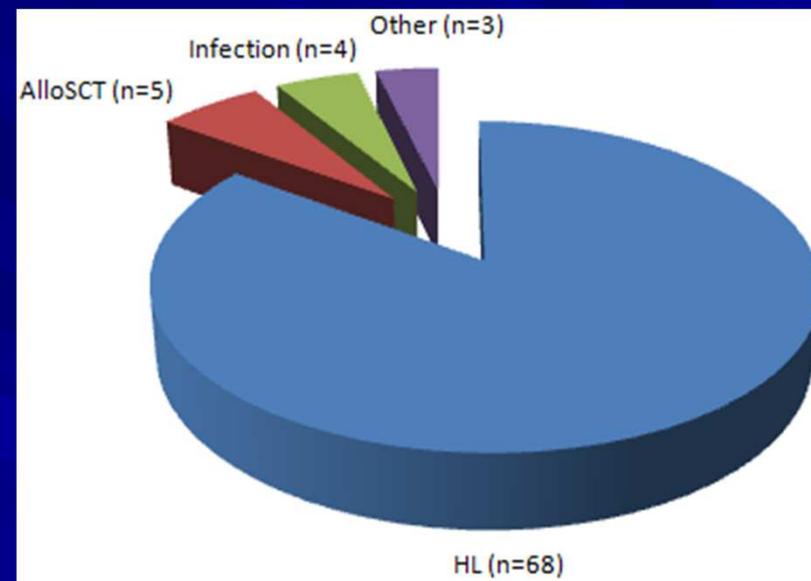
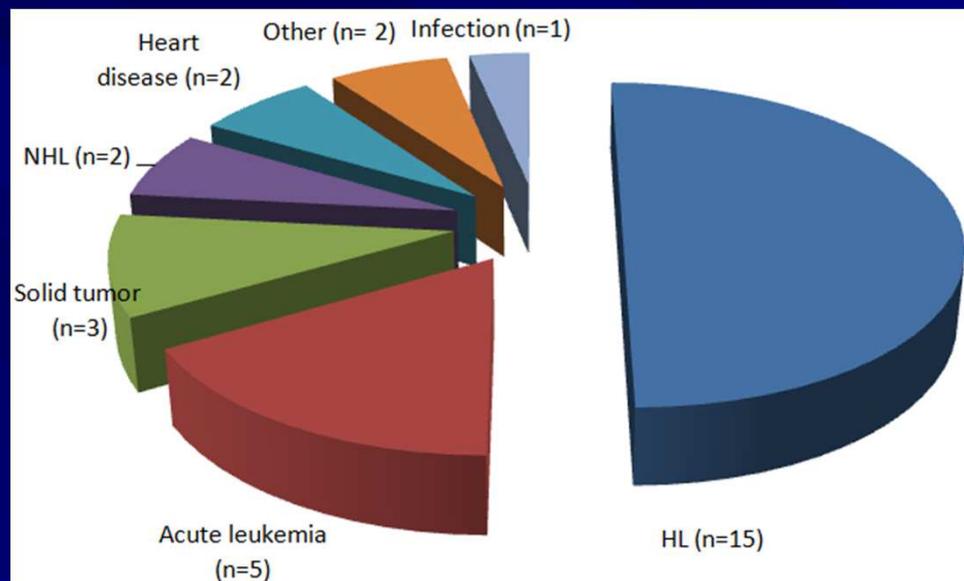
**Poor-risk:** 58% (refractory 52%, relapse 63%;  $p=0.16$ )

**Intermediate-risk:** 87%

# Cause of death

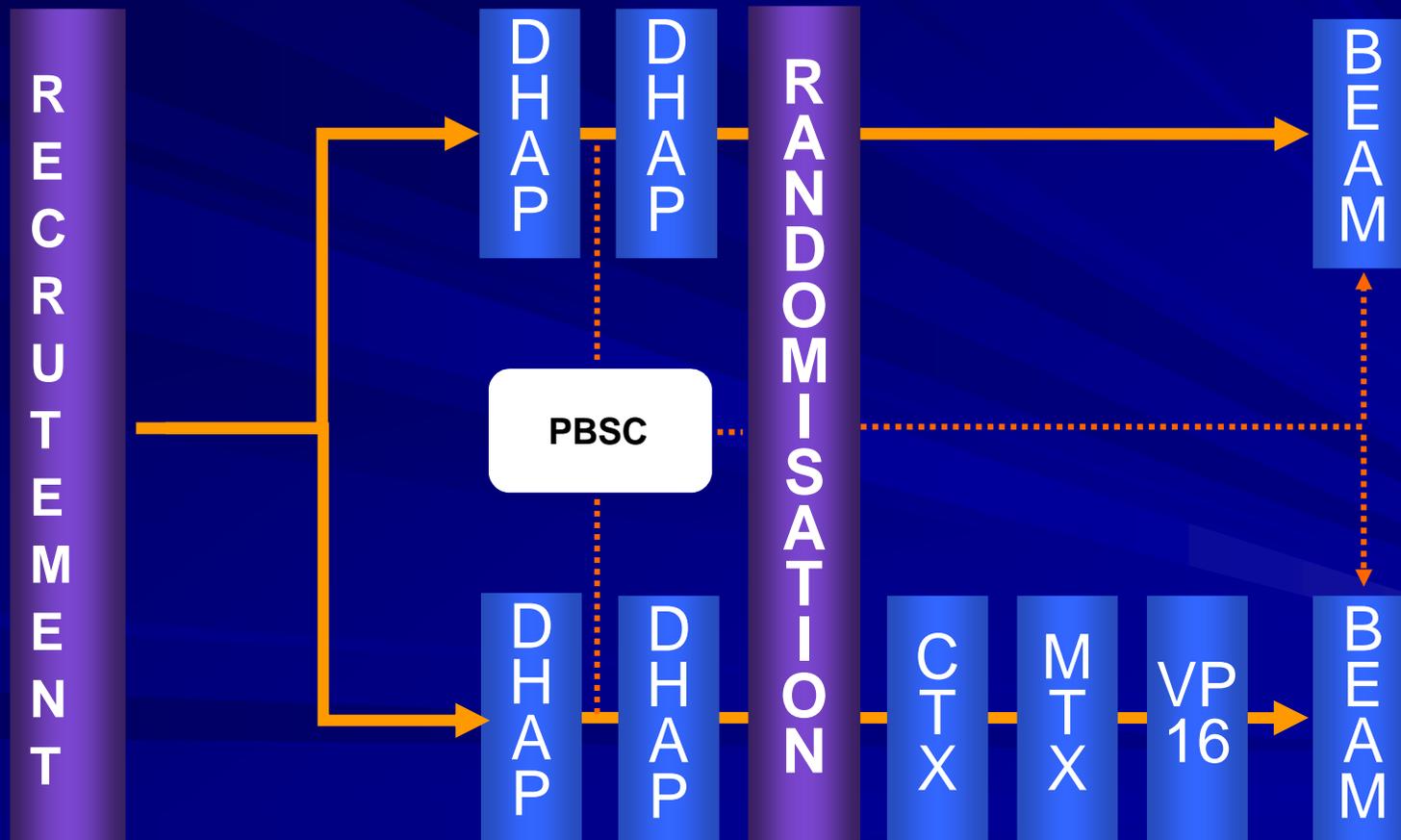
Intermediate-risk  
(n=30)

Poor-risk  
(n=80)



# HDR2: Etude européenne

## LH en rechute\*

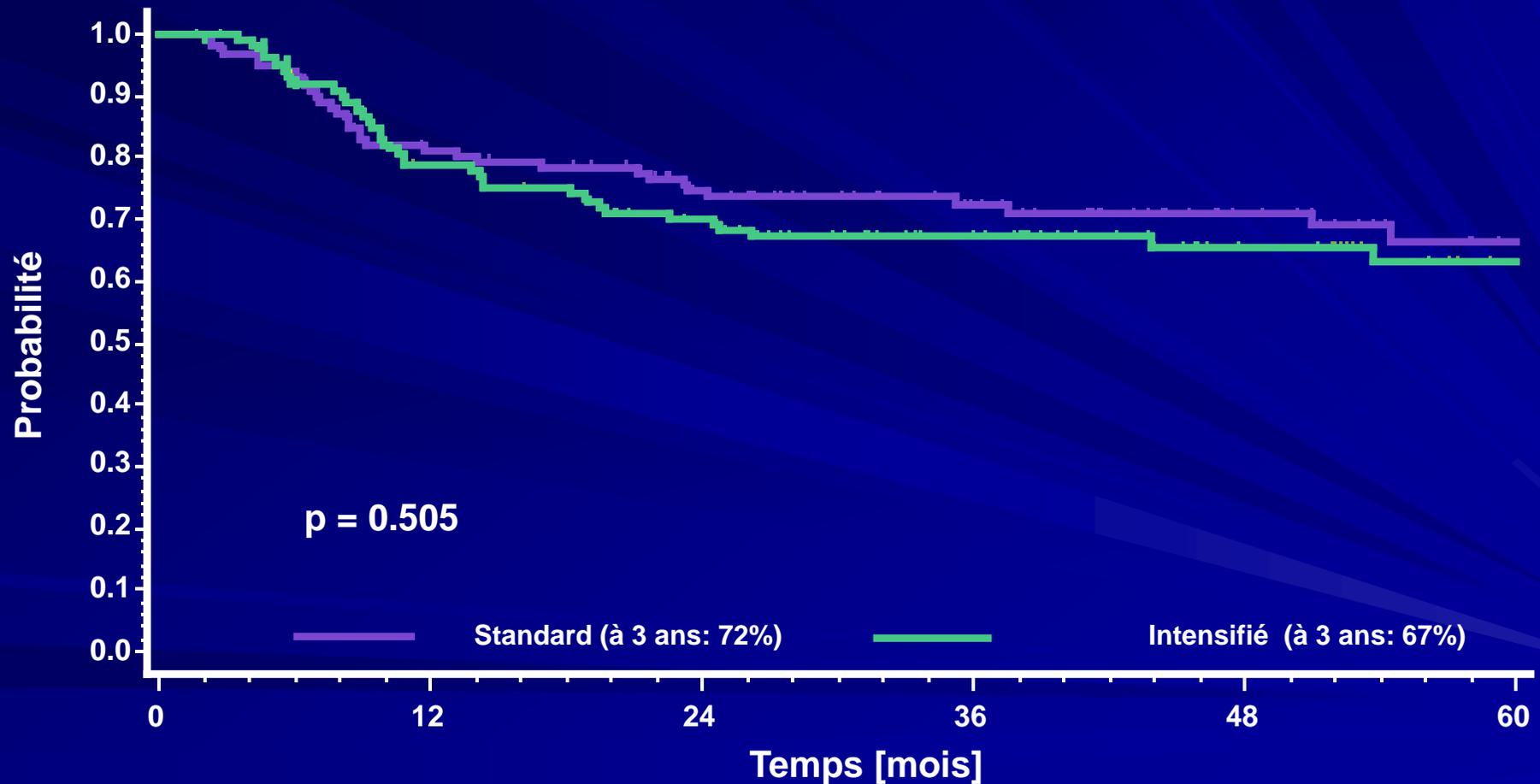


\*GHSG, EORTC, EBMT, GELTAMO



# Etude HDR2 pour les LH en rechute

## PFS par bras de traitement (Analyse finale)



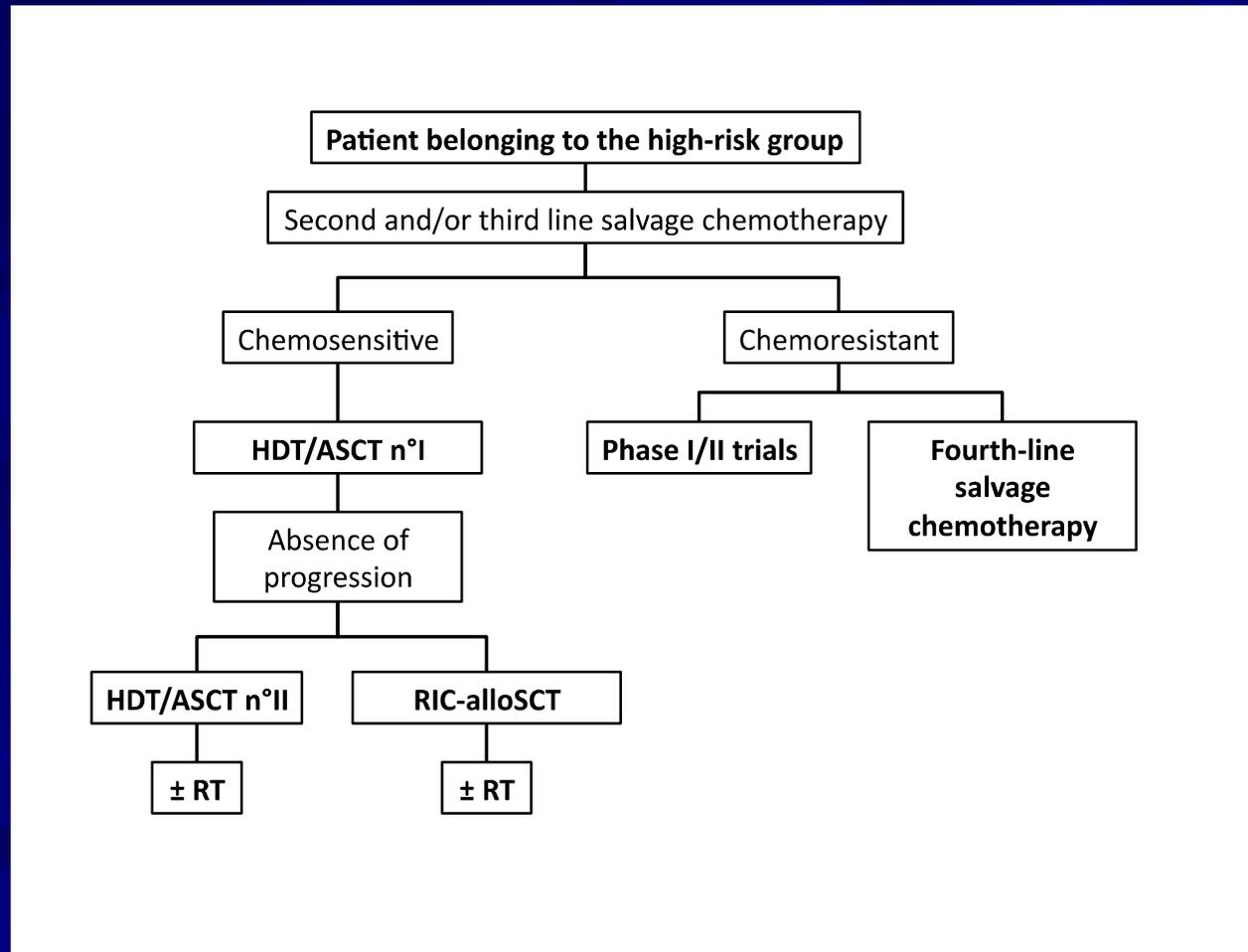
PFS: survie dans progression

Josting et al JCO 2010

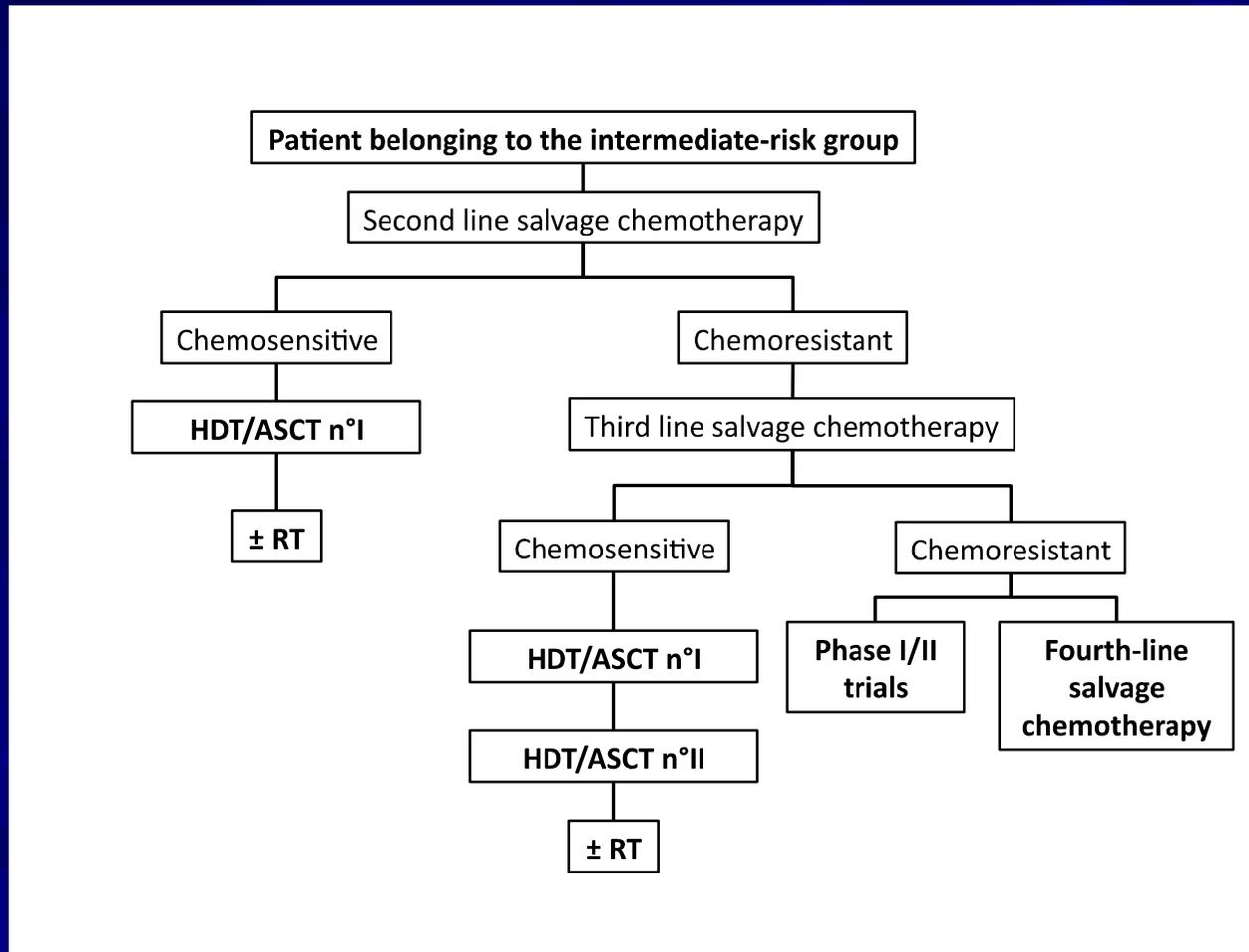
# Définition des groupes pronostiques recommandations du LYSA

Subgroup	Prognostic factors
High-risk	Primary refractory disease <sup>1</sup> or relapse with two poor prognosis factors (early relapse <sup>2</sup> and stage III/IV at relapse)
Intermediate-risk	Relapse with only one poor prognostic factor (early relapse or stage III/IV at relapse)
Standard-risk	Relapse without risk factor (relapse $\geq$ 12 months after end of treatment and stage I/II disease)

# Recommandations du LYSA



# Recommandations du LYSA



# Salvage chemotherapy in HL

author	regimen	N°	year	RC/RP	EFS
Josting*	DHAP	281	2010	24/46%	62%
Sibon	IVOX	37	2011	32/43%	63%
rodrigues	ASHAP	56	1999	34/36%	35%
Moskowitz	ICE	65	2001	28/58%	58%
Villa	GDP	131	2011	15/61%	> 50%
Fermé	MINE	83	2002	74%	46%
santoro	IGEV	91	2007	27/54%	53%

\* Rechutes

# Réponse au rattrapage selon type de rechute/refractaire

	REFR N = 77	UF RECH n = 73	RECHUTE N = 95
RC/RCu	14	25	65
RP>50	27	28	26
echecs	35	20	3
EFS À 5 ans	41%	52%	73%

# Reponse after IVOX

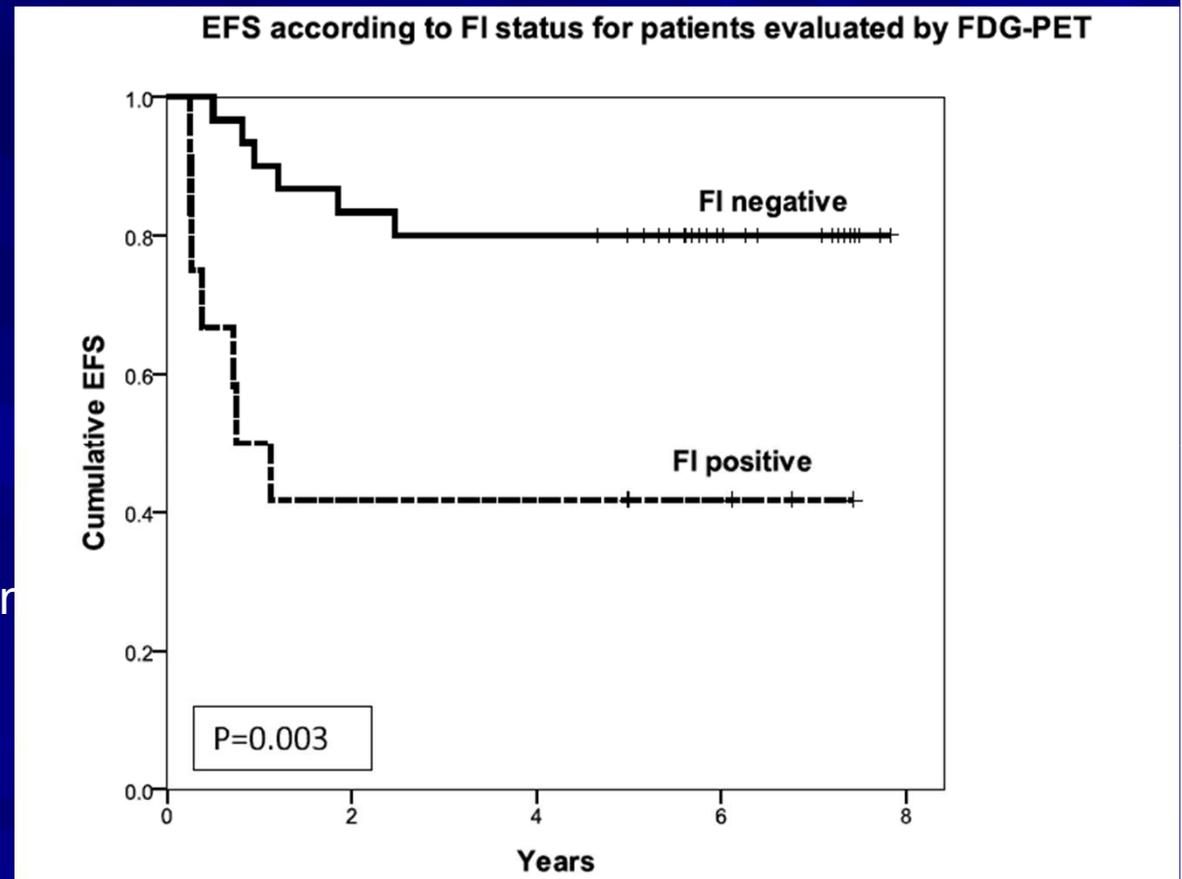
- Respective overall response (ORR) [CR and PR >50%] and CR rates were 76% and 32% after 2 cycles, with PET positive for 47%.
- With median follow-up at 36 [range 12–60] months, median OS has not yet been reached. The estimated 5-year OS is 81% and the 5-year EFS is 63%

# Outcome of high dose therapy according to FDG-PET

Combined analysis of 153 pts undergoing HDT post-ICE:

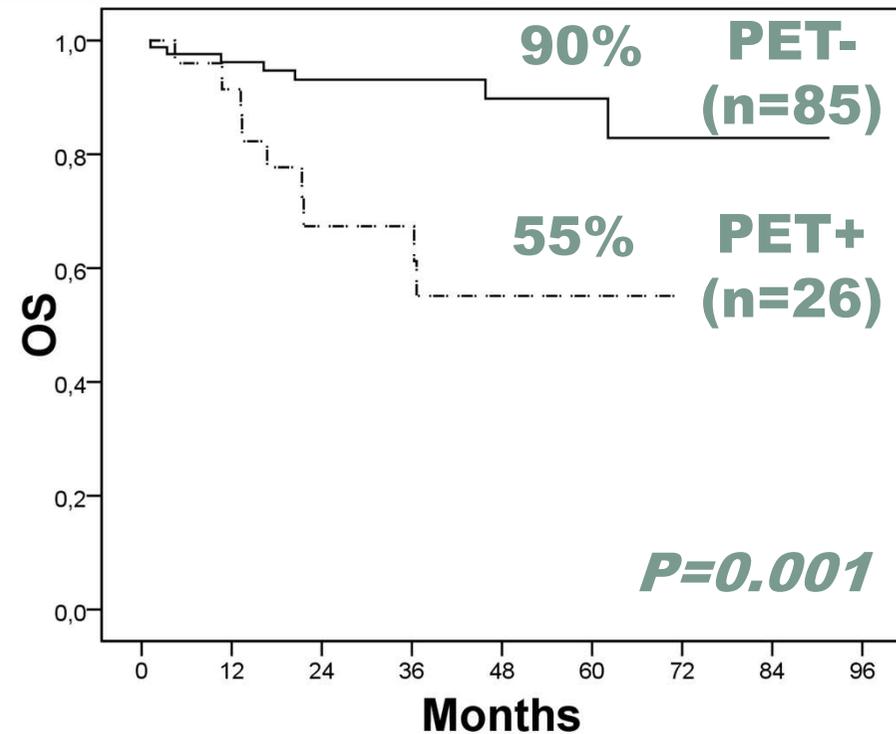
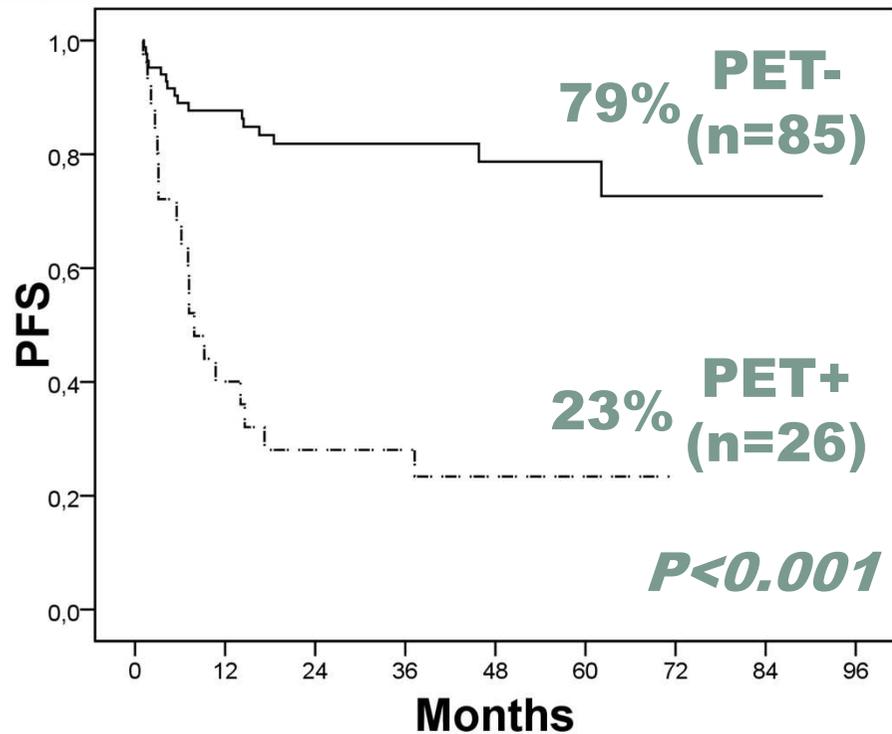
110 assessed by Gallium  
42 by FDG-PET  
28% FI +ve pre-high dose

Only FI prognostic for EFS, OS in multivariate analysis





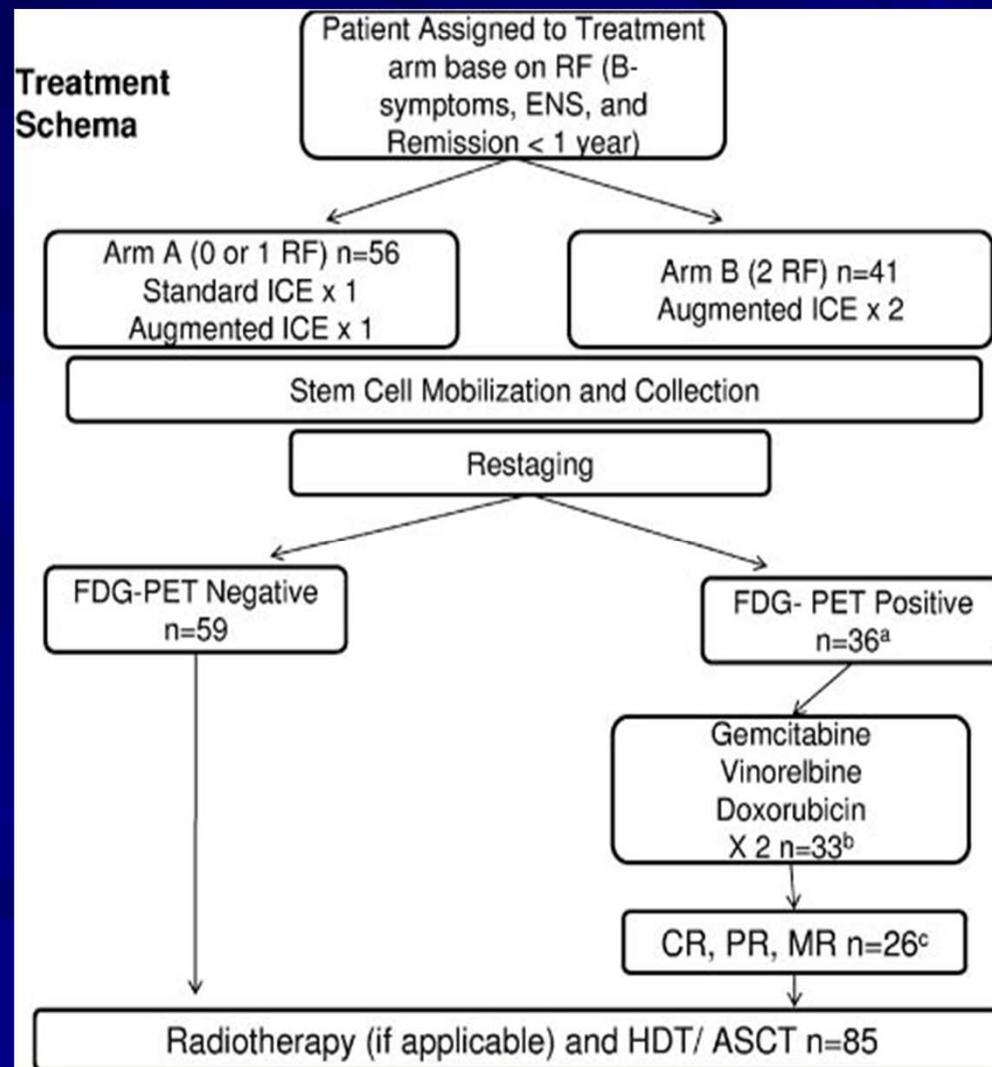
# Survie des patients apres autogreffe selon la TEP prégreffe



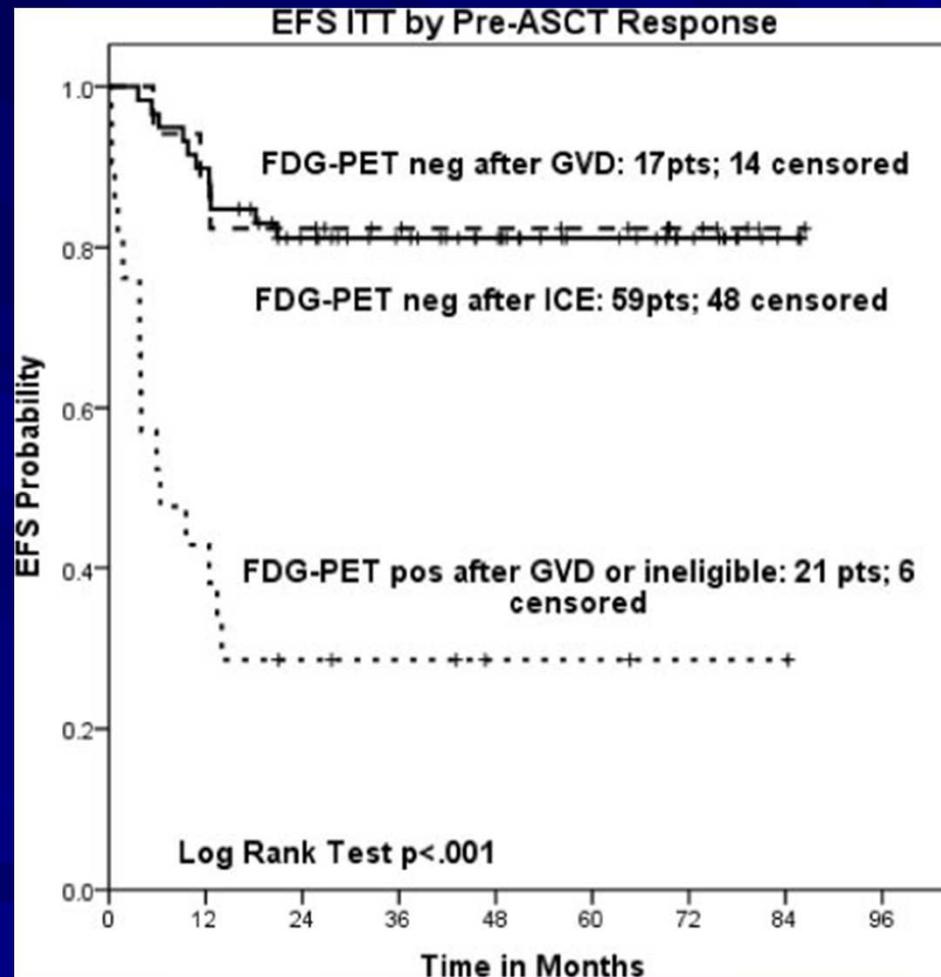
# Gemcitabine vinorelbine liposomal doxorubicine GVD

- Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> Vinorelbine 20 mg/m<sup>2</sup> caelyx 15 mg/m<sup>2</sup> D1D8 then D21
- ORR 71% 19% CR
- Mucositis ++
- Good third line regimen

# Stratégie thérapeutique sur TEP



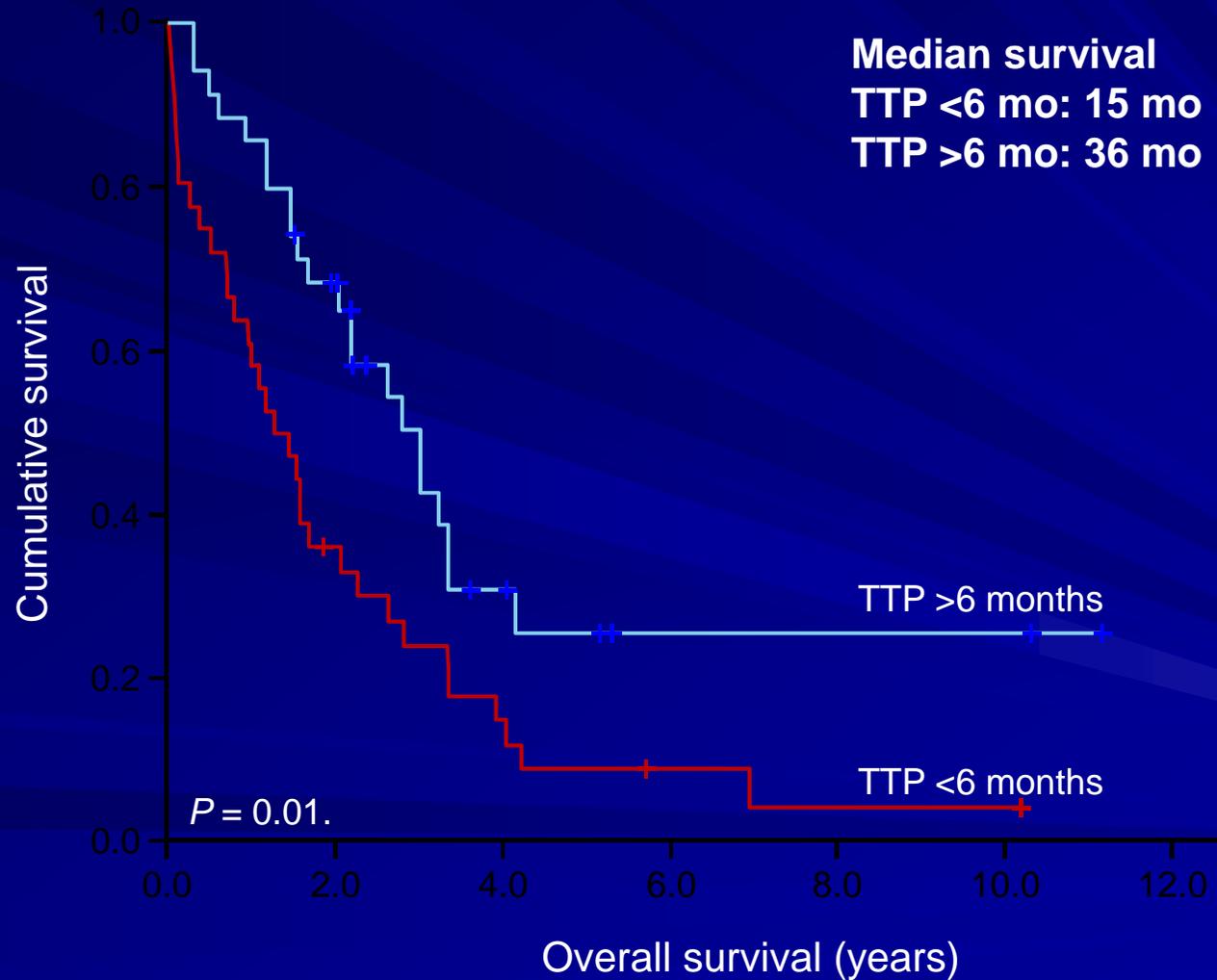
# Stratégie thérapeutique sur TEP



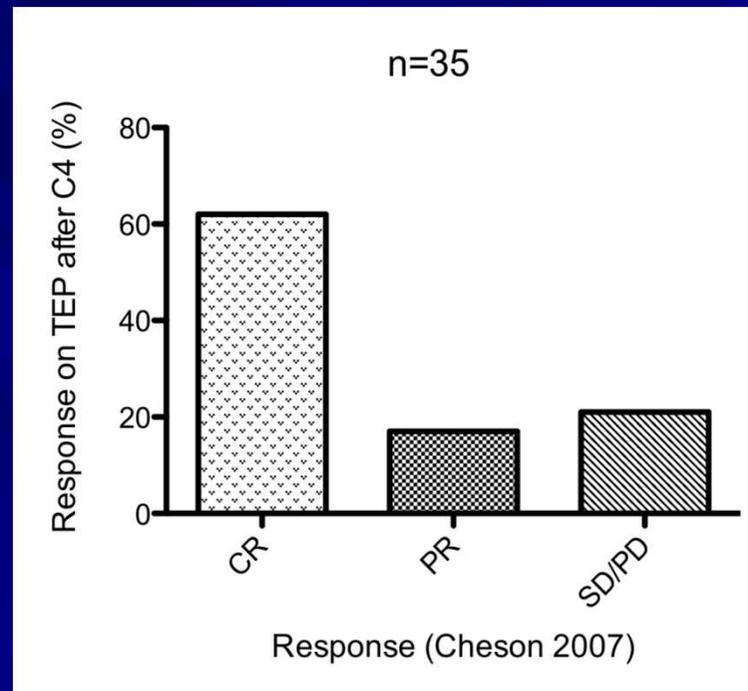
# NOUVELLES DROGUES

1. chimiothérapies: Gemcitabine, doxo liposomale, eloxatine, bendamustine
2. Anticorps anti CD30: seuls peu efficaces intérêt d'un couplage
3. Hdac : Pabinostat efficacité modeste plutôt en adjuvant (post-ASCT)
4. Ferritarg: peu d'efficacité essai arrêté

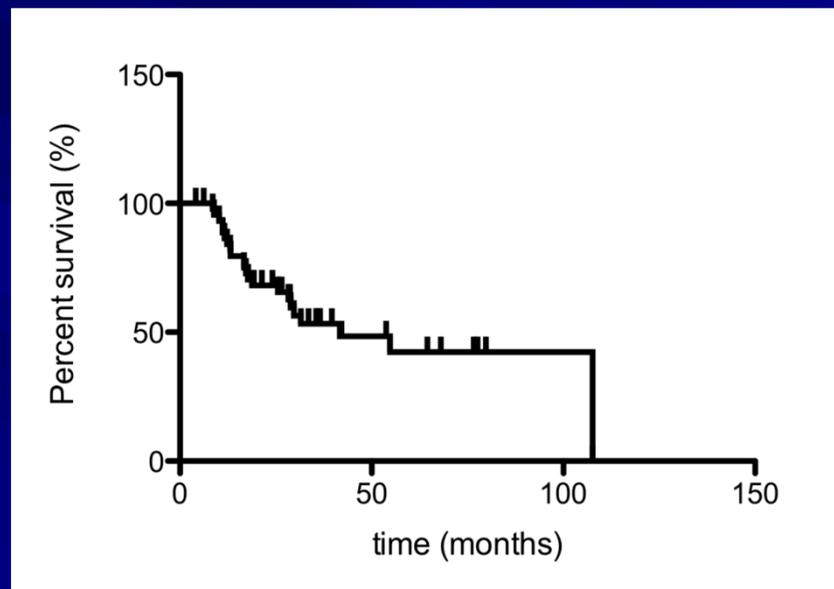
# Survival following recurrence after high dose therapy: Early recurrence is worse



# Réponse à la doxo liposomale CAELYX chez des LH en rechute apres autogreffe



# Survie globale à partir de la rechute





# Allogreffe apres Caelyx sur 43 patients

14 patients with a donor	Response to PLD	Allograft	Follow-up (Months)
M 29y, F16y, F22y, F29y, F20y, M 19y F21y, F19y, F20y  F28y	10 CR	9 allograft post PLD  1 allograft after relapse & further CT	2 Deaths 3 alive after relapse (48+ 50 + 60 +)  4 CR (24+ 30 + 40 +60 +)  Dead
M30y, M 27y	2 PR	1 auto/allo 1 allo after further CT	Relapse and death Relapse and death
F16y, M 36y	2 failure	Not done	Death n=1 Alive with disease n =1

# BENDAMUSTINE

- Cas cliniques isolés dans la littérature
- Phase II aux US sur 18 patients ORR à 70% (ASH 2010)
- Étude retrospective LYSA 28 patients tres avancés ORR à 53% PFS à 8 mois (Ghesquieres Leuk&lymphoma 2012)

# PABINOSTAT RESULTATS

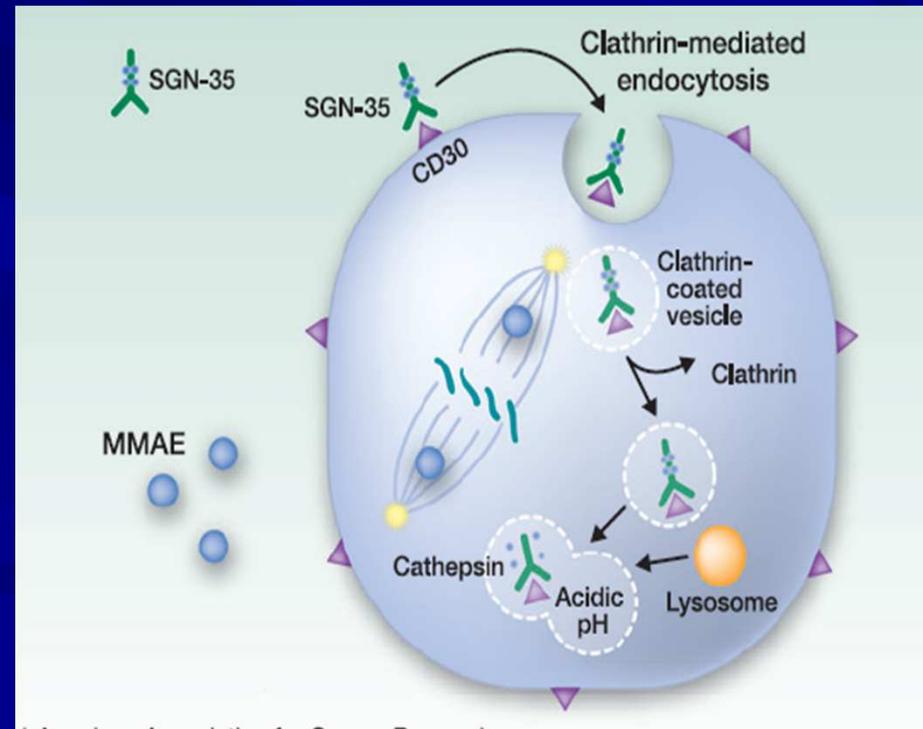
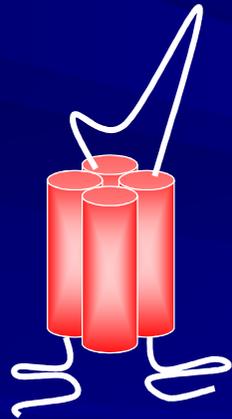
N = 129

- Des réponses sont observées chez 35 patients (5 RC et 30RP) (27%) avec un temps d'apparition à 7 semaines et une durée médiane de 7 mois. traitement bien toléré avec des thrombopénies réversibles.

# ANTICORPS CONJUGUE (ADC)

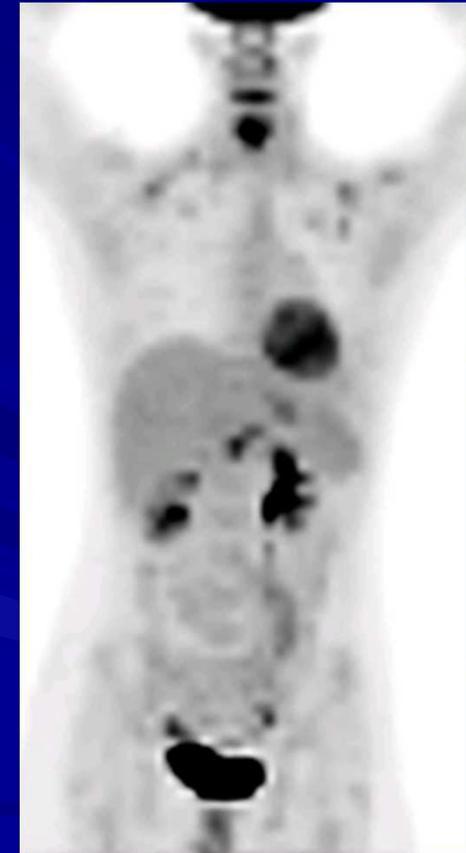


Cible



# Activités du SGN35 chez un patient en rechute atteint d'un LH

- Femme de 21 ans
- LH diagnostiqué en 2003
  - ABVD + XRT médiastinale 8/03 – 11/04
  - ICE sauvetage 11/05 – 12/05
  - BEAM→ASCT 3/06
  - HDAC-inhibiteur 5/07 – 8/07
- SGN-35 2,7 mg/kg 12/07
  - Meilleure réponse clinique : RC
  - CT 93% réduction
  - PET négatif
- 8 cycles de thérapie administrés



# Etude pivot, multicentrique, ouverte, du Brentuximab Vedotin pour le LH réfractaire ou récidivant

## Eligibilité

- Patients réfractaires ou en rechute atteints d'un LH CD30
- Age  $\geq 12$  ans
- Tumeur mesurable  $\geq 1,5$  cm
- ECOG 0–1
- ASCT antérieure

## Traitement (N=102)

- Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg IV tous les 21 jours
- Administré pendant 30 min
- Maximum de 16 cycles pour SD ou mieux
- Cycles : 2, 4, 7, 10, 13, 16

## suivi

Toutes les 12 semaines

# Démographie et caractéristiques

N=102

Age*	31 ans (15–77)
Genre	48 M / 54 F
ECOG status	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Maladie réfractaire au traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne	72 (71%)
Réfractaire au traitement le plus récent	43 (42%)
Chimiothérapies antérieures*	3,5 (1–13)
Radiothérapie antérieure	67 (66%)
ASCT antérieure	102 (100%)
Temps entre la dernière ASCT et la 1 <sup>ère</sup> rechute post-greffe*	6,7 mo (0–131)

\* Median (range)

# Brentuximab Vedotin

## Résultats phase II

N=102

	IRF	Investigateur
Taux de réponse globale (95% CI)	75% (65, 83)	72% (62, 80)
Rémission complète	34%	33%
Rémission partielle	40%	38%
Maladie stable	22%	27%
Maladie en progression	3%	0%
Non évaluable	1%	1%



# Neuropathies périphériques AE

	Grade 1/2	Grade 3
Périphérique sensitive	39%	8%
Périphérique motrice	11%	1%

- 55% des patients ont développé une neuropathie périphérique AE
- Temps médian de survenu d'une neuropathie périphérique de Grade 2 = 27,3 semaines
- Temps médian d'amélioration ou de résolution = 6,9 semaines

# Brentuximab vedotin other series

series	patients	Prior auto	Nb lines	ORR/CR	PFS
English <sup>1</sup>	18HL 6 ALCL	33%	3	67%/25%	5 mo
German <sup>2</sup>	45 HL	87%	4	60%/22%	8 mo
French <sup>3</sup>	32HL 13ALCL	88%	4	62%/46%	7 mo

Best response in ALCL vs HL

<sup>1</sup> Rothe blood 2012 <sup>2</sup> Gibb Haematologica  
2012 <sup>3</sup> Monjanel BJH 2014

# 2 populations pour l'AMM du Brentuximab<sup>o</sup>

■ Patients rechute/réfractaires post ASCT= A

■ Patients rechute/réfractaires après au moins deux lignes de chimiothérapie, non éligible à l'auto (traitement intensif)=B

# A Phase III Trial of Brentuximab for Hodgkin's Lymphoma Patients at Risk of Relapse (AETHERA;

## NCT01100502)

Study start date:  
April 2010

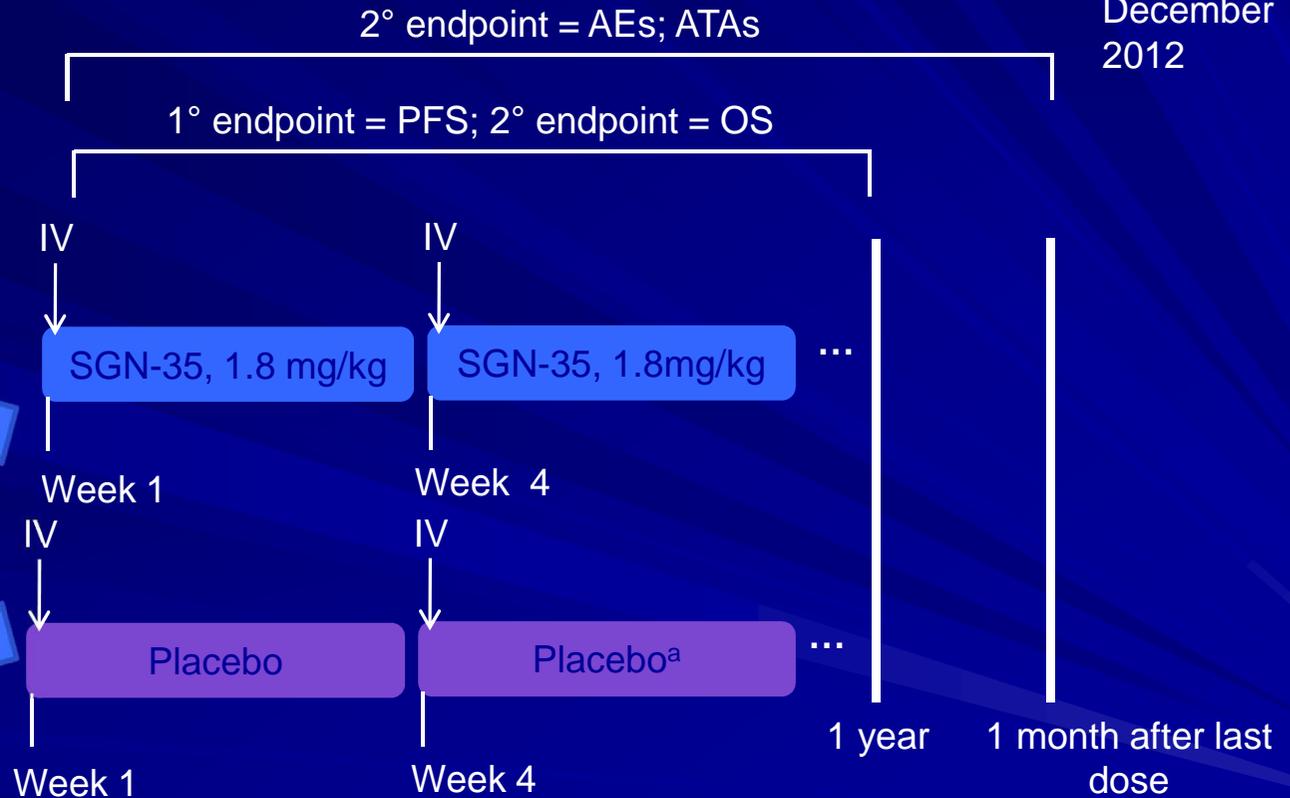
completion:  
December  
2012

Hodgkin's lymphoma with at least stable disease after salvage chemotherapy

AHSCT

30-45 days

Enrollment ~322 patients at high risk of residual Hodgkin's lymphoma



ATA, anti-therapeutic antibody.

<sup>a</sup>If disease progression on placebo at end of study, crossover to SGN-35 allowed (NCT01196208).

Study sponsors: Seattle Genetics and Millennium Pharmaceuticals.

ClinicalTrials.gov number: NCT01100502.

# PERSPECTIVES ADCETRIS\*

- Première rechute association avec DHAP/ICE pour augmenter TEP2 négatif  
protocole BRAVE

Protocole BRAPP pour les patients TEP2+ après 2 ABVD (LYSA)

AMM rechutes post autogreffe

# Allogreffe PHASE II EBMT

- 92 PATIENTS réfractaires ou rechute précoce avec un donneur HLA (10/10 ou 9/10)
- 14 patients DCd avant greffe de maladie (survie de 10 mois)
- 78 allogreffés (FDR MLP)

# RESULTATS n = 78

- DC (TRM) 15% à 1 an
- PFS à 1 an de 48 % et 24% à 4 ans
- GVH chronique liée à une diminution des rechutes
- Survie à 4 ans de 43%

# Allogreffe registre SFGM TC

- 191 patients d'age médian 31 ans
- 63% de males
- 92% avec une autogreffe
- 24% en tandem
- 78% avec du sang peripherique
- 60% de donneur familial



# Allogreffe registre SFGM TC suivi de 36 mois

	PFS	survie
Total n = 191	39%	63%
Chimiosensibles CR/PR	51/42%	70/74%
chimioresistant	18%	39%

# Allogreffe registre SFGM TC suivi de 36 mois

	Moelle n = 24	Sang n =149	Cordon n = 17
survie	53% (33 to 83)	67% (59 to 75)	44% (24 to 78)
PFS	18% (6 to 52)	42% (35 to 52)	26% (10 to 72)
Decés greffe	4% (<1 to 18)	18% (12 to 24)	18% (4 to 39)
rechute	78% (44 to 92)	40% (32 to 49)	56% (20 to 81)

# PROTOCOLE HR 2009

- Rechutes tres défavorables (précoces et disséminées ou refractaires)
- Chimio 2 cycles puis TEP changement de chimio si TEP +
- Double intensification BEAM BAM (TAM6)
- Ou allogreffe si donneur 10/10 (busulfan fludarabine)

# TOXICITE DC

- 2 DC apres allogreffe: sepsis 5 mois apres et 1 pneumopathie à J50 (RT préallogreffe)
- 4 DC lié à une progression dont 2 patients n'ayant pas reçu une seul greffe et 2 rechutes

# CONCLUSION

- Le traitement intensif avec autogreffe est le traitement de référence pour les patients en rechute chimiosensible avec près de 70% de long survivants si RC avant l'autogreffe
- De nombreuses molécules sont efficaces pour les autres patients mais avec un effet souvent transitoire et risque de toxicité.