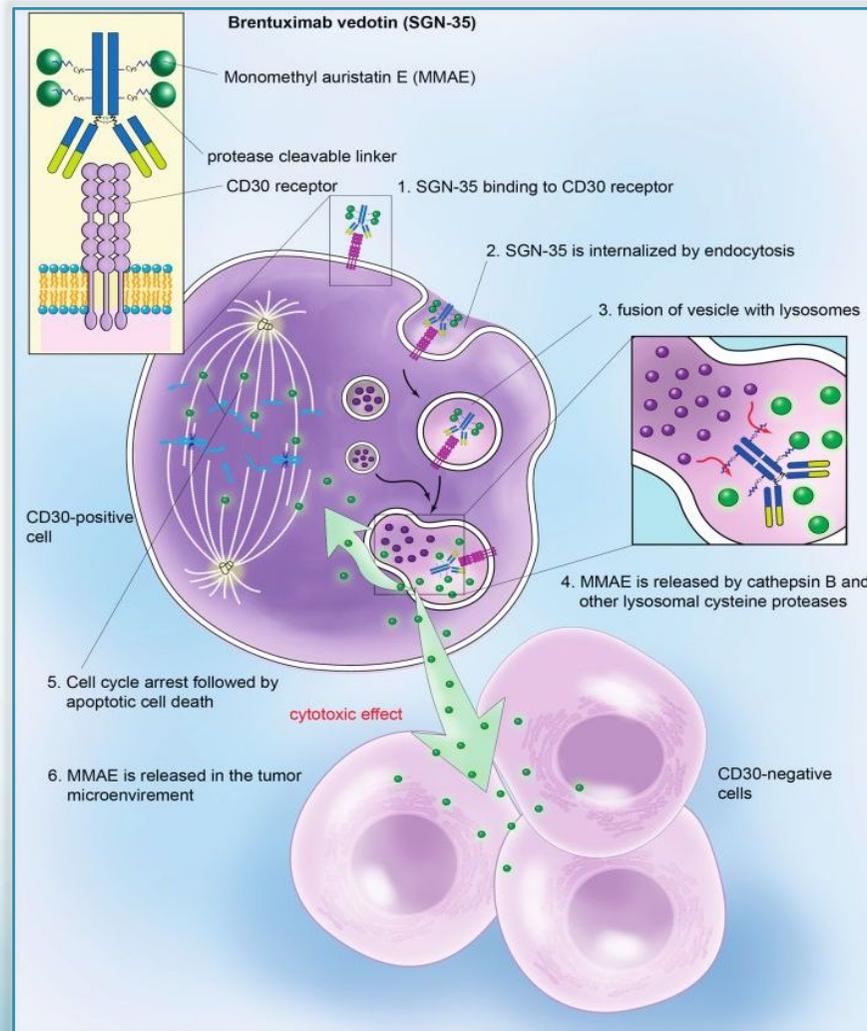


Linfomi di Hodgkin e Linfomi anaplastici sistemici ricaduti e refrattari

Meldola 24 Settembre 2016
Sabati Ematologici della Romagna

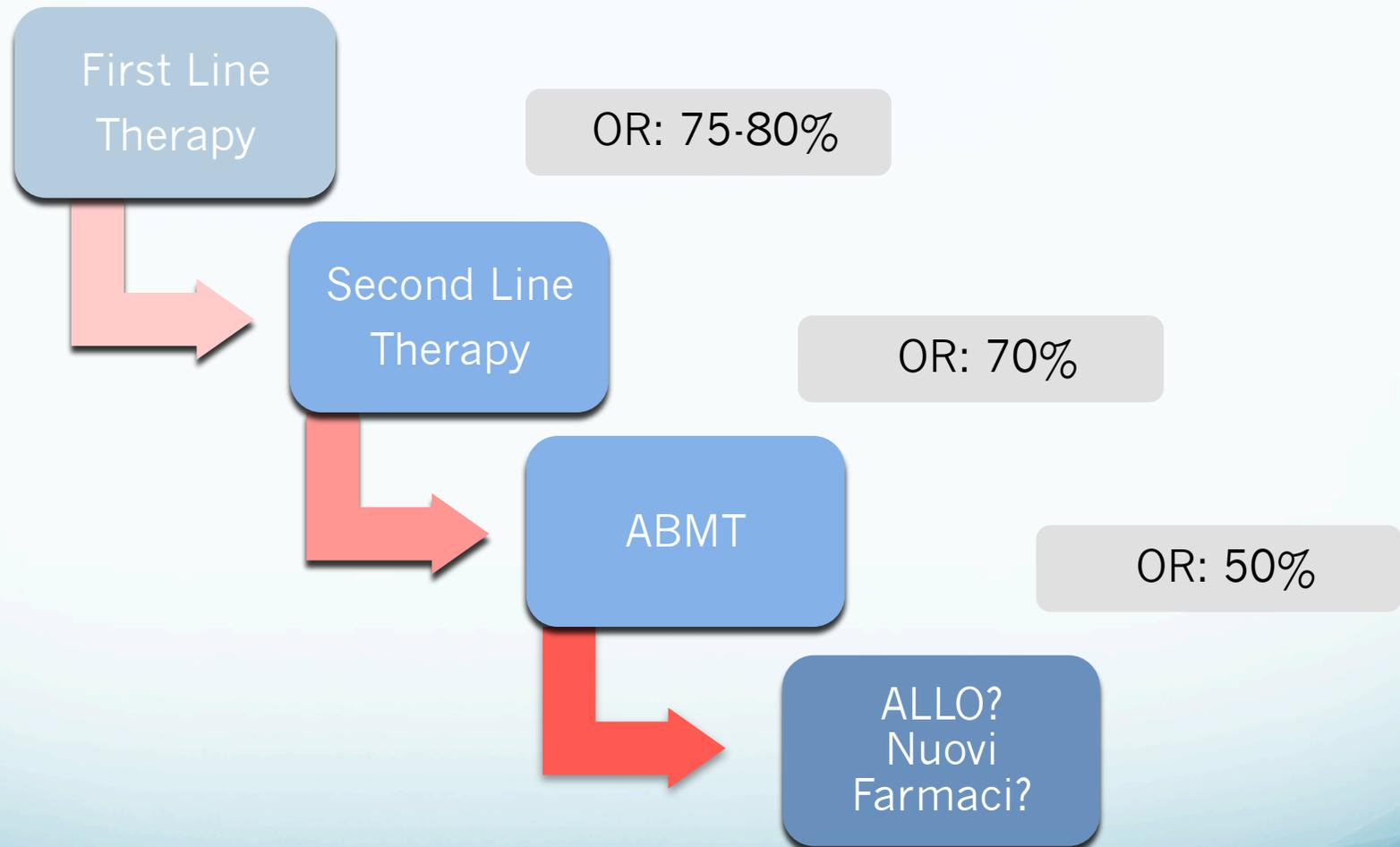
Letizia Gandolfi
Istituto di Ematologia e Oncologia
"L. & A. Seràgnoli"

Brentuximab Vedotin – meccanismo d'azione

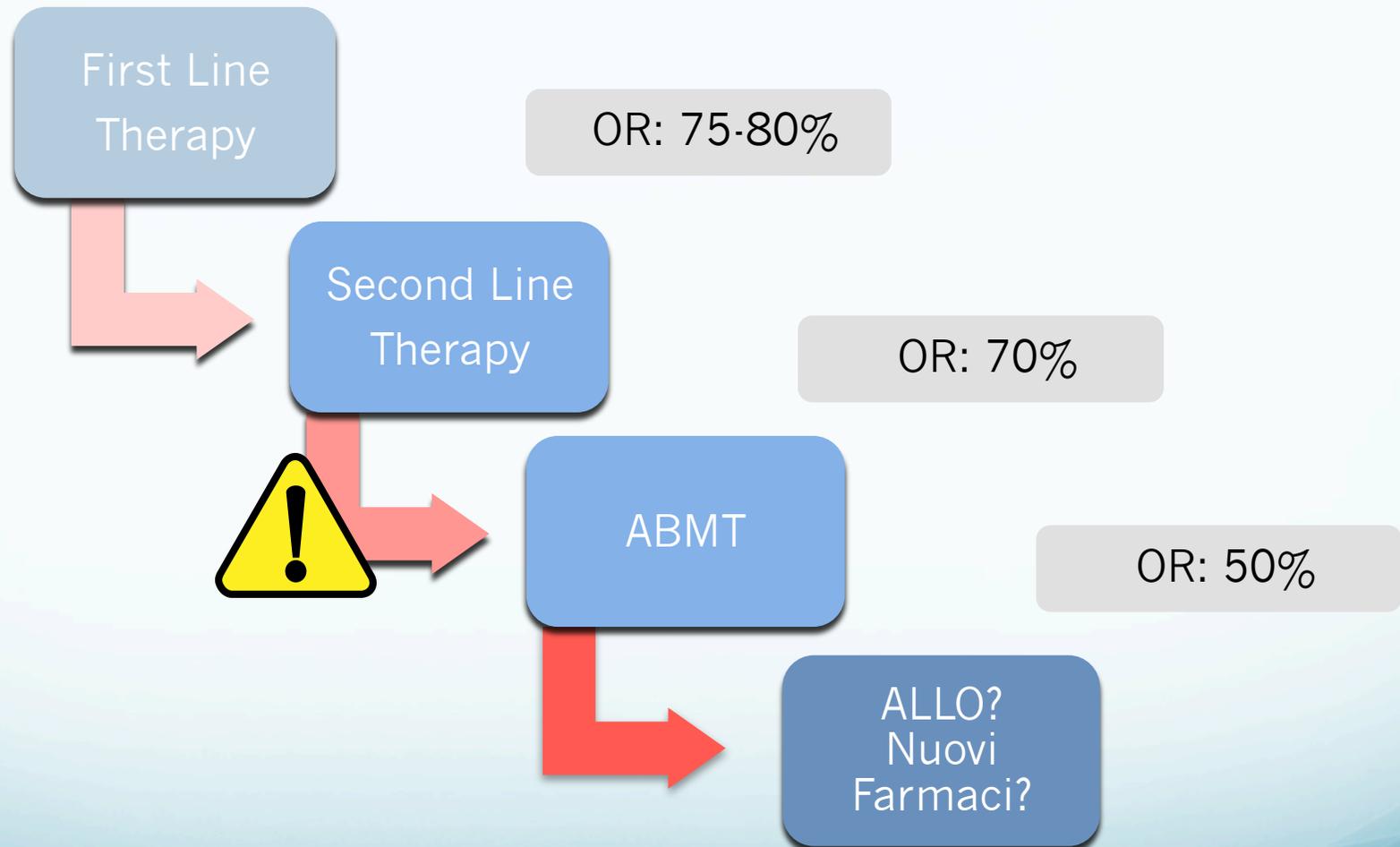


Linfoma di Hodgkin

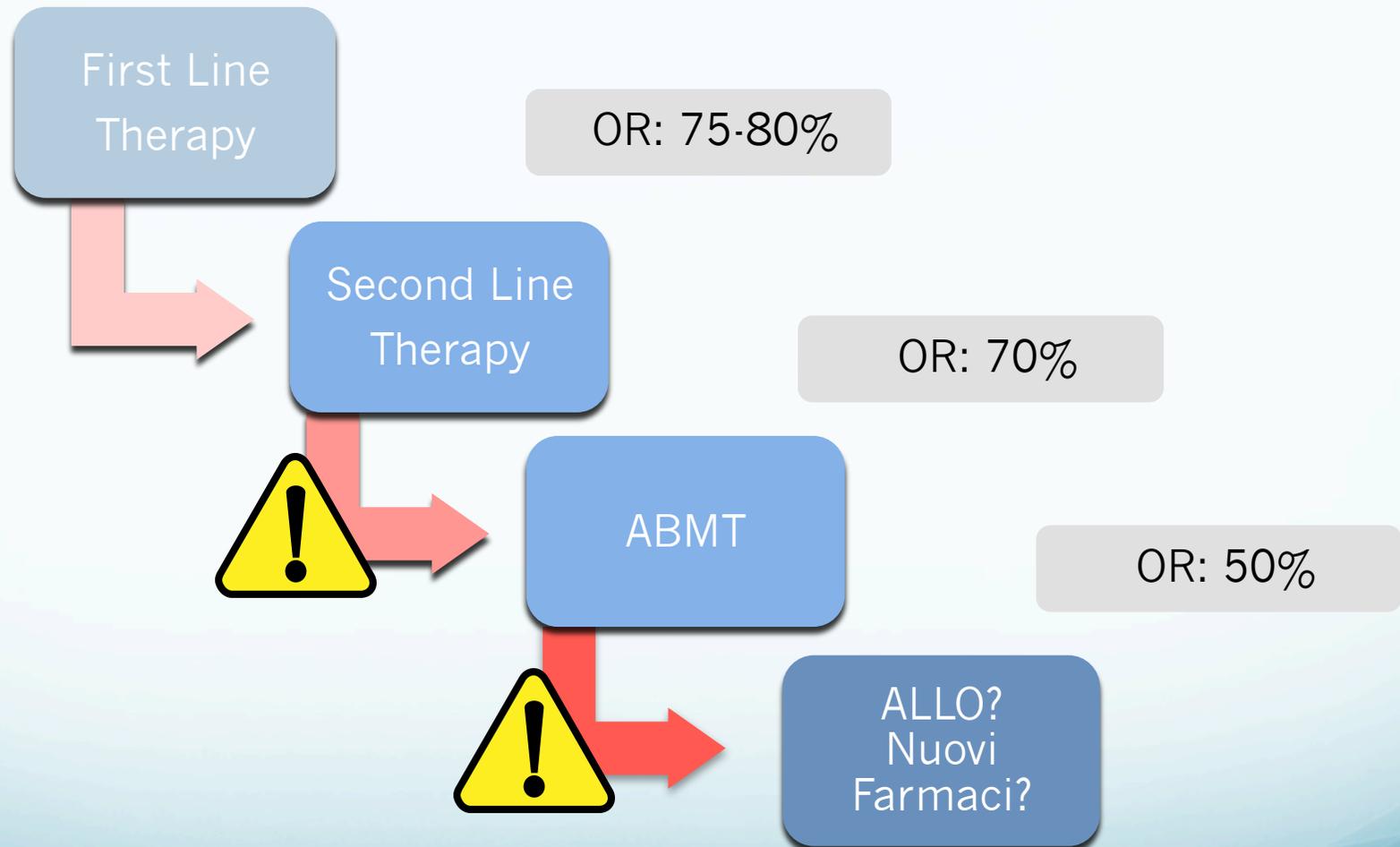
Linfoma di Hodgkin



Linfoma di Hodgkin



Linfoma di Hodgkin



Linfoma di Hodgkin e BV

- nei pazienti ricaduti-refrattari post ABMT
- come terapia di salvataggio pre ABMT
- all'interno della polichemioterapia "front-line"
- come mantenimento post ABMT nei pazienti ad alto rischio di recidiva

Linfoma di Hodgkin e BV

- nei pazienti ricaduti-refrattari post ABMT
- come terapia di salvataggio pre ABMT
- all'interno della polichemioterapia "front-line"
- come mantenimento post ABMT nei pazienti ad alto rischio di recidiva

SGN35-003:

Phase 2 pivotal study of BV in patients with rel/ref HL post ASCT

- LH CD30+ ricaduto-refrattario
- Età ≥ 12 anni
- Malattia misurabile ≥ 1.5 cm
- ECOG da 0-1
- Precedente ABMT

- Brentuximab vedotin 1.8 mg/kg
- Somministrato ogni tre settimane
- Da 8 a 16 cicli per almeno una SD
- Restaging ai cicli 2, 4, 7, 10, 13 16

Ogni 12
settimane

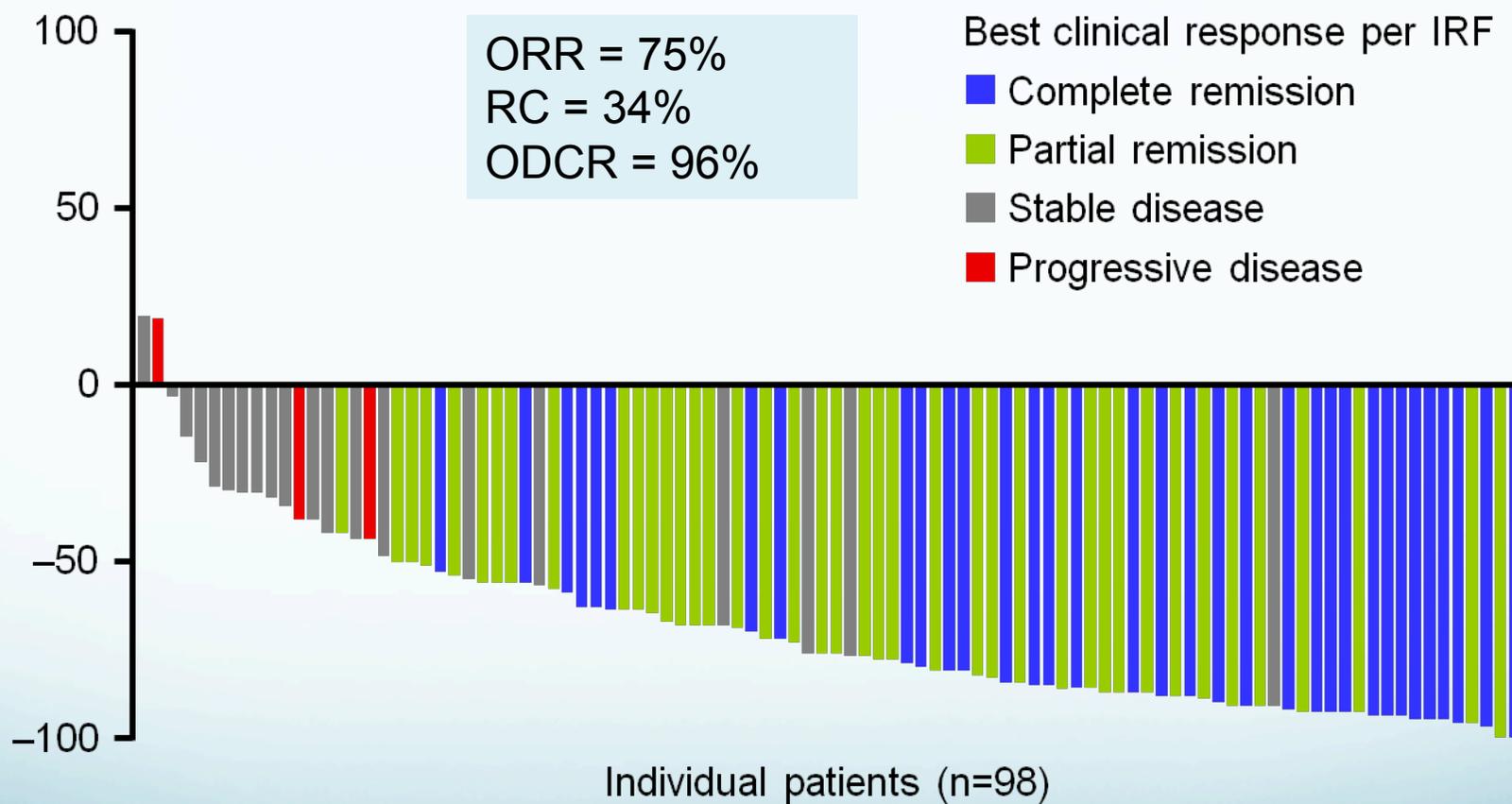
Primary Endpoint: ORR

SGN35-003:

Caratteristiche al baseline

N=102	
Età mediana, anni (range)	31 (15-77)
Sesso	48 M / 54 F
ECOG	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Refrattario alla terapia frontline	72 (71%)
Refrattario all'ultima terapia	43 (42%)
Numero di linee precedenti	3.5 (1-13)
Radioterapia precedente	67 (66%)
ABMT precedente	
1	91 (89%)
2	11 (11%)
Tempo tra ABMT e primo relapse	6.7 mesi (0-131)

SGN35-003: Risposte Ottenute



SGN35-003:

Durata della risposta

N=102	
Tempo mediano di OR (range)	5.7 sett (5.1–56)
Durata mediana di OR (95% CI)	6.7 mesi (3.6–14.8)
Tempo mediano di CR (range)	12 sett (5.1–56)
Durata mediana di CR (95% CI)	20.5 mesi (10.8, –)
OS mediana(95% CI)	22.4 mesi (21.7, –)
PFS mediana (95% CI)	5.6 mesi (5.0, 9.0)

SGN35-003: Tossicità

Neuropatia Periferica Sensitiva	42%
Nausea	35%
Fatigue	34%
Neutropenia	19%
Diarrea	18%
Febbre	14%
Vomito	13%
Artralgie	12%
Prurito	12%
Mialgie	11%
Neuropatia Periferica Motoria	11%
Alopecia	10%

- 20% ha dovuto interrompere il trattamento per eventi avversi

SGN35-003: Tossicità

Grado ≥ 3 AEs	
Neutropenia	20%
Neuropatia periferica sensitiva	8%
Trombocitopenia	8%
Anemia	6%
Fatigue	2%
Febbre	2%
Diarrea	1%
Neuropatia periferica motoria	1%

- 55% tossicità di grado ≥ 3
- 47% ritardo nella somministrazione
- 11 pazienti: riduzione di dose
- Nessun decesso legato a tossicità

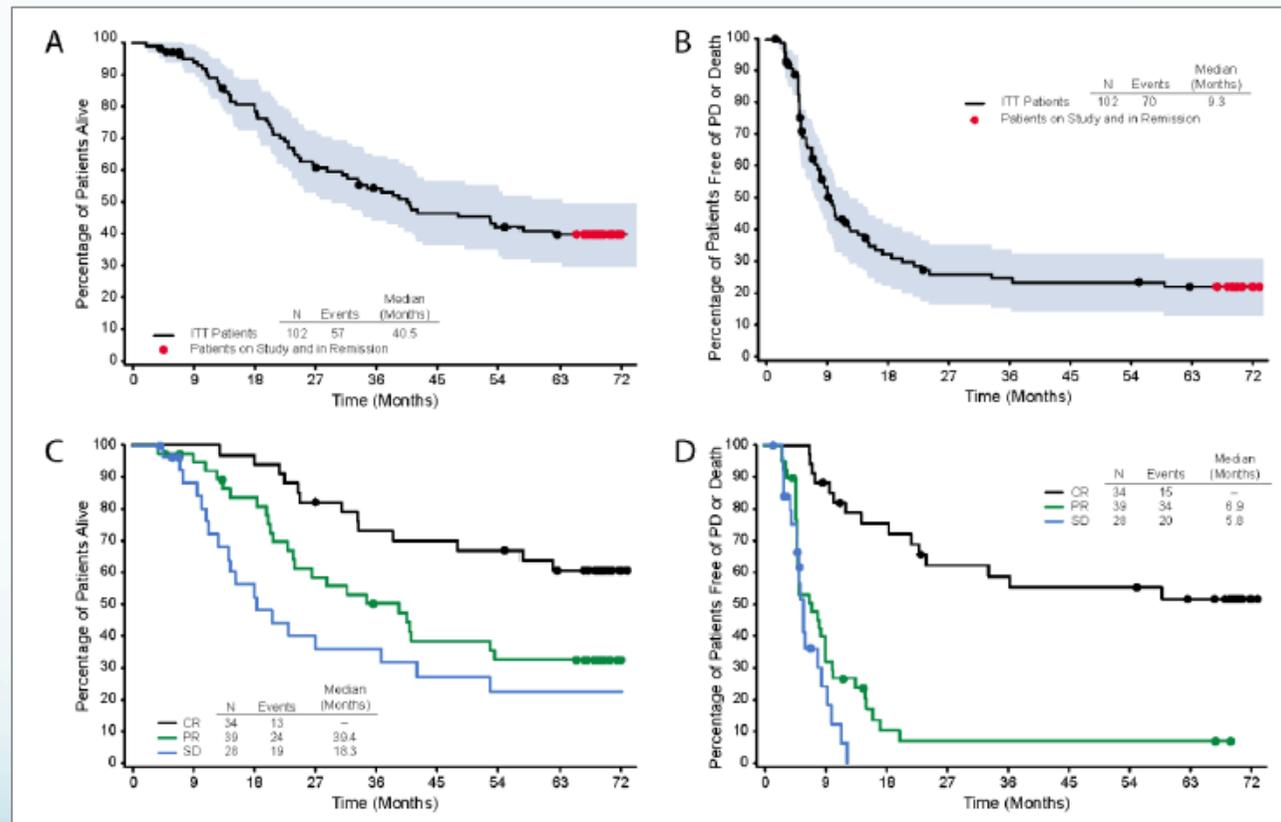
SGN35-003: Neuropatia

- **56% dei pazienti:**
 - 20% con tossicità di grado 1-2
 - 11% con tossicità di grado 3
 - Nessun paziente con tossicità di grado 4
- **Tempo mediano di insorgenza:**
 - 12,4 settimane
 - 27,3 settimane per grado 2
 - 38,0 settimane per grado 3
- **Tempo mediano di miglioramento/risoluzione:** 13,2 settimane
- **Miglioramento o risoluzione** in 80% dei casi
- **Risoluzione completa** in 50% dei casi

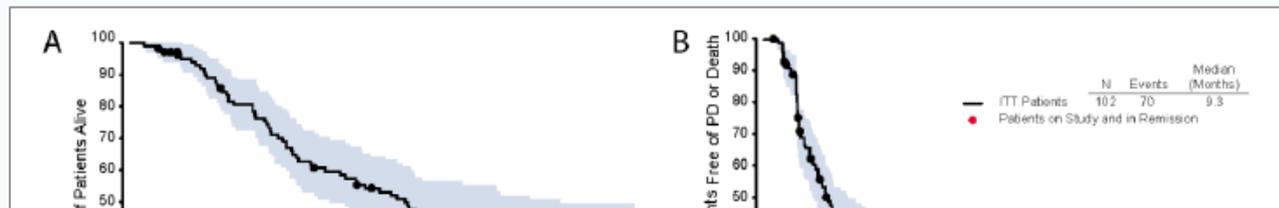
SGN35-003: Follow-up a tre anni

- **OS mediana** = 40.5 mesi, range 1.8 - 48.3 mesi
- 50% vivi all'ultimo follow-up dopo una mediana di **32.7 mesi** (range 1.8 - 48.3 mesi) dall'ultima somministrazione di BV
- **14 pazienti rimasti in RC** di cui:
 - 5 dopo consolidamento con trapianto allogenico
 - 9 senza alcun successivo trattamento

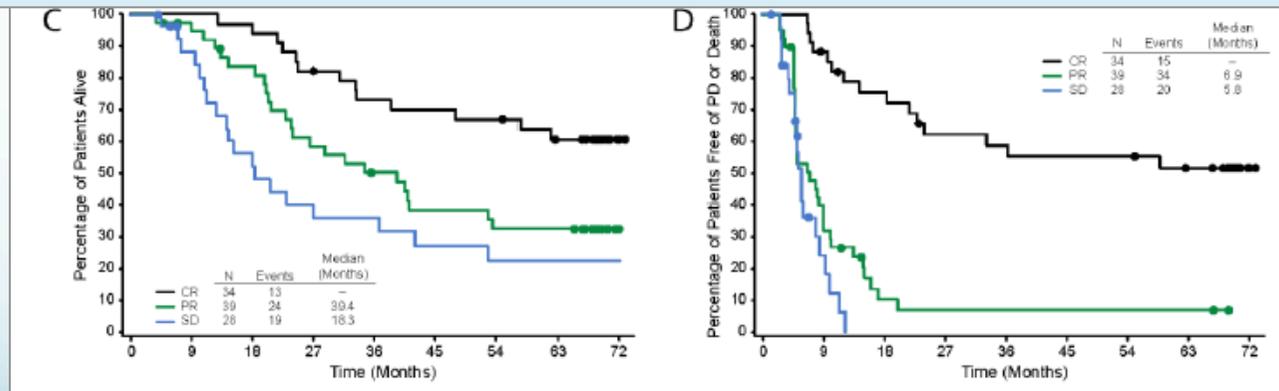
SGN35-003: Follow-up a cinque anni



SGN35-003: Follow-up a cinque anni

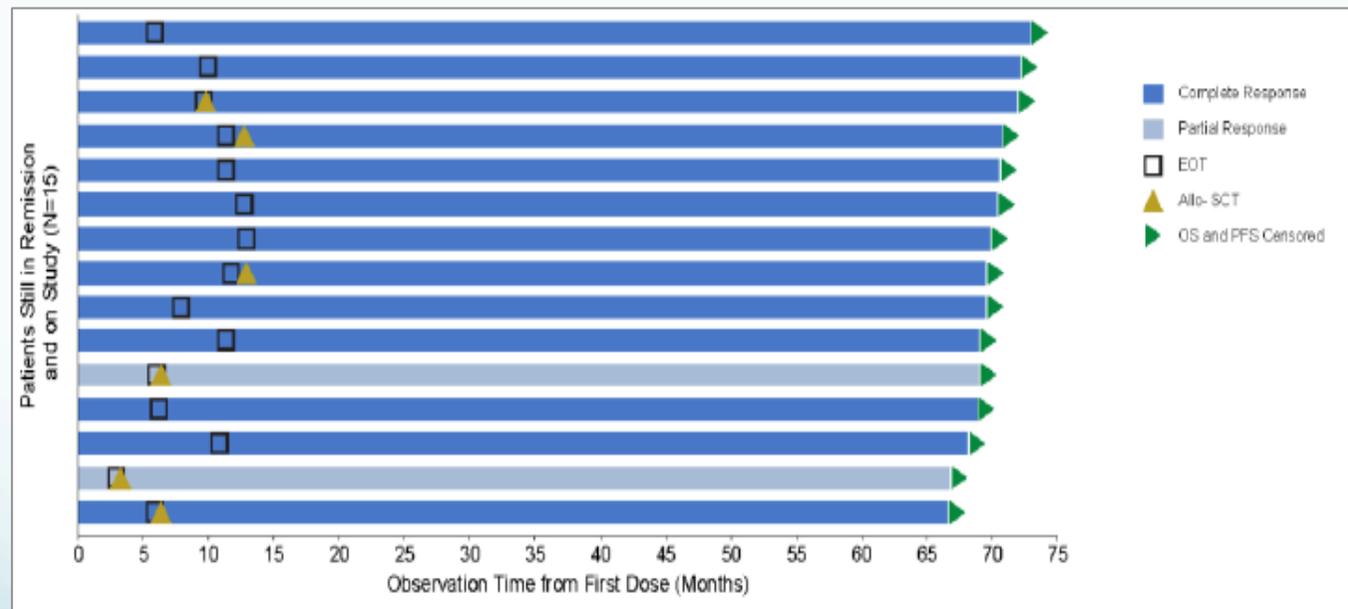


- Tempo mediano follow-up (102 pazienti): 35,1 mesi (range 1,8 – 72,9)
 - OS stimata a 5aa: 41% (mediana 40,5 mesi)
 - PFS stimata a 5aa: 22% (mediana 9,2 mesi)



SGN35-003: Follow-up a cinque anni

- 15 pazienti hanno mantenuto la risposta dopo Brentuximab, con un follow-up di 69,5 mesi (range 66,5 – 72,9)



SGN35-003: Follow-up a cinque anni

- **9 pazienti** hanno mantenuto la risposta senza altri trattamenti
- **Caratteristiche:**
 - età
 - tempo diagnosi – I dose
 - tempo relapse – I dose

Table 1 Characterization of patients with a best response of CR (N=34) following treatment with single-agent brentuximab vedotin

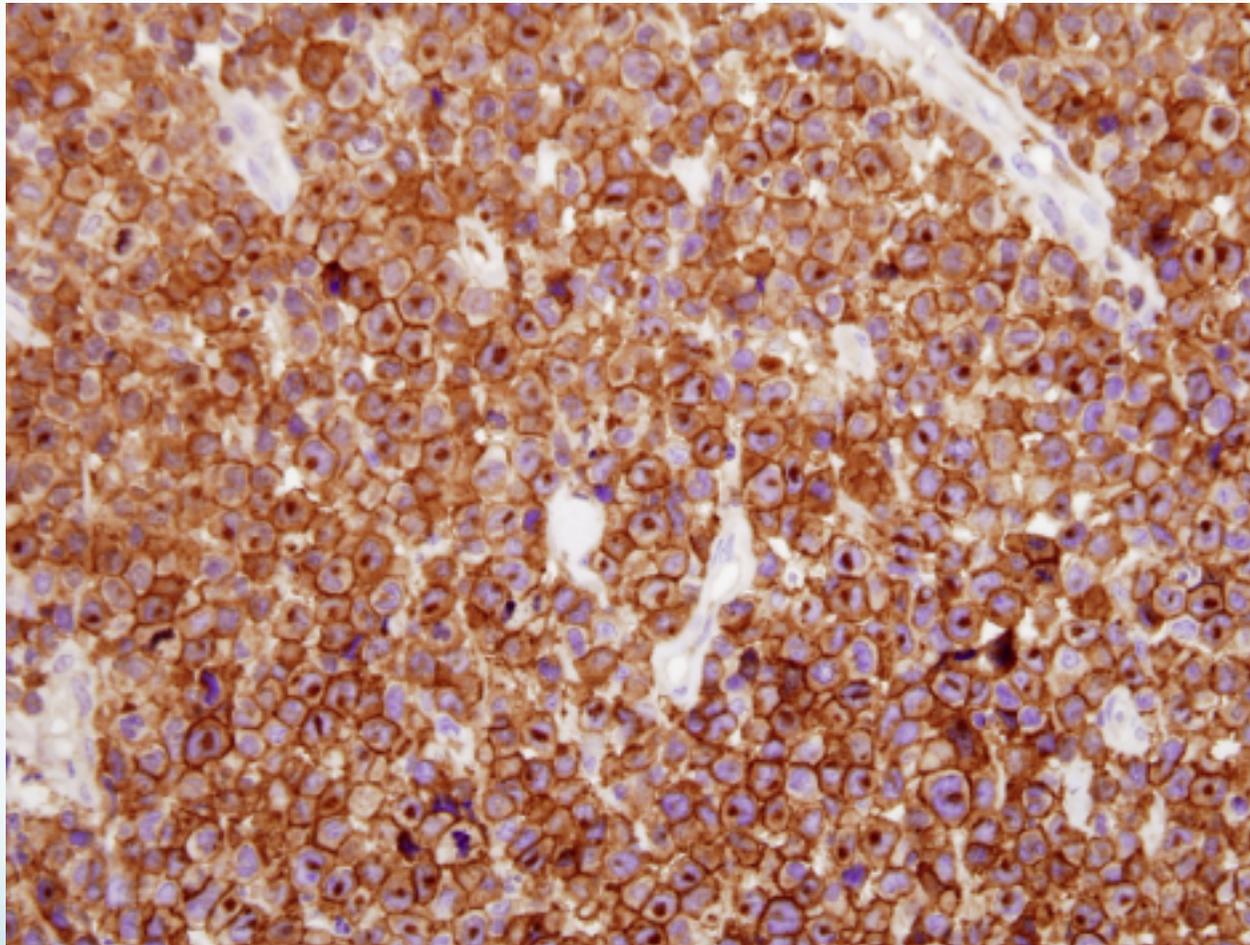
	CR no PD no EOS and no New treatment (N=9)	CR with PD or death due to disease (N=14)	All Other CR (N=11)
Age in years			
Median	27.0	41.0	28.0
Range	15, 63	21, 51	20, 54
95% CI for median	20.6, 45.0	32.4, 44.2	23.8, 37.5
Gender			
Male, n (%)	5 (56)	4 (29)	2 (18)
95% CI for male percentage	21.2, 86.3	8.4, 58.1	2.3, 51.8
Female, n (%)	4 (44)	10 (71)	9 (82)
95% CI for male percentage	13.7, 78.8	41.9, 91.6	48.2, 97.7
ECOG performance status			
Grade 0, n (%)	5 (56)	8 (57)	5 (45)
95% CI for ECOG 0 percentage	21.2, 86.3	28.9, 82.3	16.7, 76.6
Grade 1, n (%)	4 (44)	6 (43)	6 (55)
95% CI for ECOG 1 percentage	13.7, 78.8	17.7, 71.1	23.4, 83.3
Disease status relative to most recent prior therapy^a			
Relapse, n (%)	6 (67)	8 (57)	9 (82)
95% CI for relapse percentage	29.9, 92.5	28.9, 82.3	48.2, 97.7
Refractory, n (%)	3 (33)	6 (43)	2 (18)
95% CI for refractory percentage	7.5, 70.1	17.7, 71.1	2.3, 51.8
Primary refractory disease^b, n (%)	6 (67)	9 (64)	9 (82)
95% CI for percentage	54.1, 100.0	66.4, 100.0	66.4, 100.0
Stage			
Stage I/II, n (%)	7 (78)	9 (64)	8 (73)
95% for I/II percentage	40.0, 97.2	35.1, 87.2	39.0, 94.0
Stage III	1 (11)	2 (14)	2 (18)
95% CI for III percentage	0.3, 48.2	1.8, 42.8	2.3, 51.8
Stage IV	1 (11)	2 (14)	1 (9)
95% CI for IV percentage	0.3, 48.2	1.8, 42.8	0.2, 41.3
Median time in months from initial diagnosis to first dose (range)	-37.5 (-98.7, -16.4)	-45.8 (-184.7, -14.4)	-29.7 (-134.6, -21.0)
95% CI	-67.9, -27.3	-90.5, -35.3	-66.7, -21.3
Median time in months from most recent relapse to first dose^c (range)	-1.3 (-5.6, -1.1)	-3.0 (-4.0, -0.9)	-2.3 (-8.5, -0.7)
95% CI	-4.9, -0.3	-3.7, -1.7	-6.2, -1.4
Median SPD (cm²) per investigator (range)	11.3 (2.0, 55.2)	18.4 (2.5, 59.0)	16.7 (4.0, 116.1)
95% CI	4.4, 41.2	13.3, 33.8	4.5, 46.3

SGN35-003:

Follow-up a cinque anni

- 77/102 pazienti (75%) hanno ricevuto un **nuova linea** di trattamento:
 - 44 regimi polichemioterapici
 - 42 monoterapia
 - 22 trapianto allogenico
 - 33 ritrattamento con BV
 - 6 anti PD-1
- **Neuropatia:**
 - Miglioramento o risoluzione in 80% dei casi → 88%
 - Risoluzione completa in 50% dei casi → 73%

Linfoma a cellule anaplastiche e BV



BV and ALCL: Phase II pivotal study

- ALCL sistemico ricaduto o refrattario
- Età > 12 aa
- Malattia misurabile
- ECOG 0-1

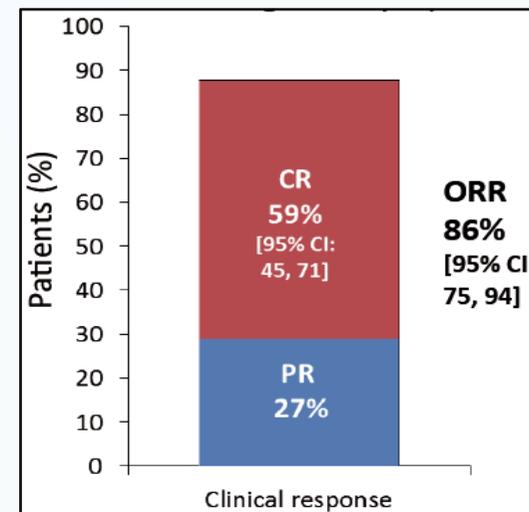
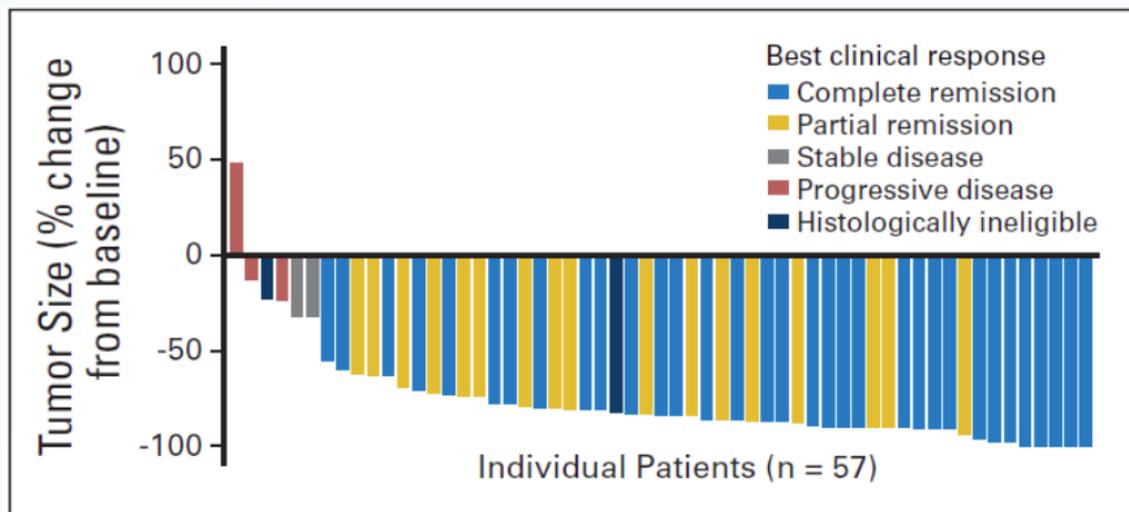
- Brentuximab Vedotin 1,8 mg/Ig EV
- Cicli ogni tre settimane
- Massimo sedici cicli
- Restaging ai cicli 2, 4, 7, 10, 16
- Successivo follow-up ogni 12 settimane

- ORR
- PFS
- OS
- Safety

Phase II pivotal study: caratteristiche al baseline

N=58	
Età mediana, anni (range)	52 (14-76)
Sesso	33 M / 25 F
ECOG	
0	33%
1	67%
Refrattario alla terapia frontline	62%
Refrattario all'ultima terapia	50%
Numero di linee precedenti	2 (1-16)
Radioterapia precedente	45%
ABMT precedente	26%
ALK-negative	72%

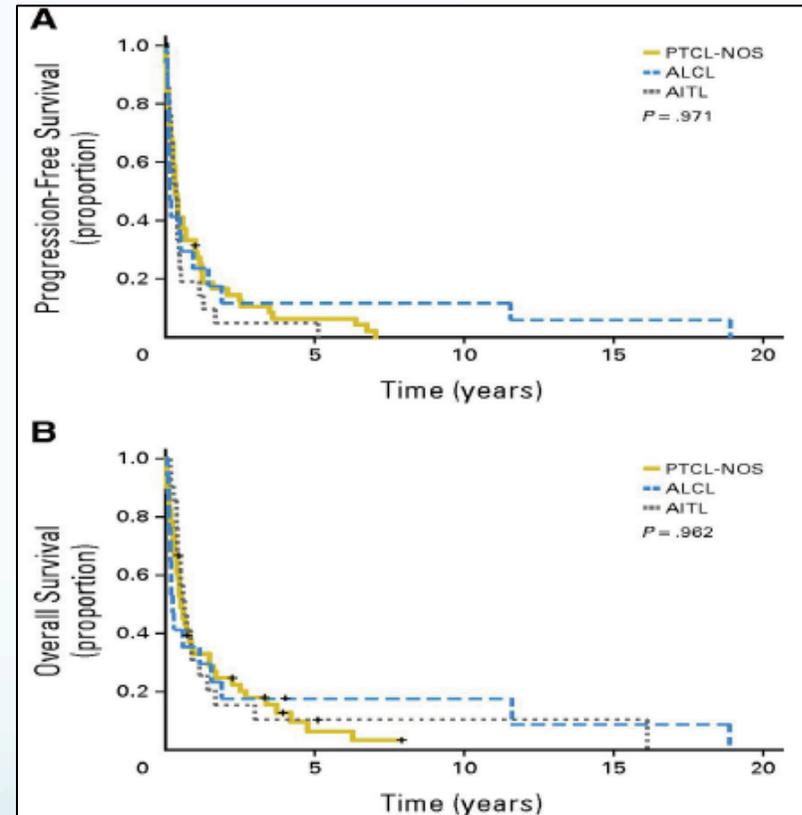
Phase II pivotal study: risposta



	N=58
ORR	86%
RC	59%
PFS mediana, mesi	20 (9,4 -)

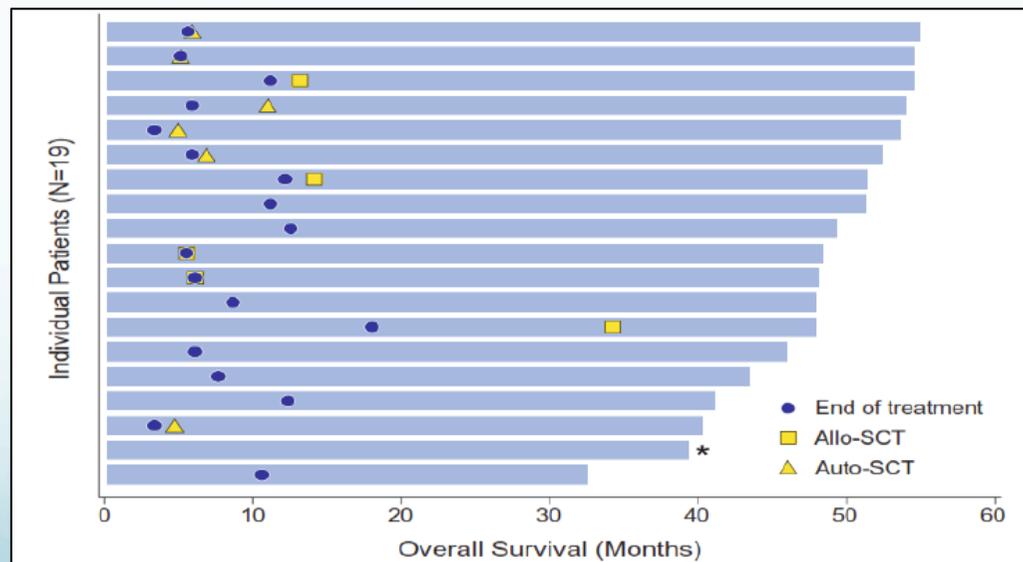
Phase II pivotal study: risposta

- Follow-up mediano: 46,3 mesi
(range 0,8 – 57,7)
- OS a 4 anni: 64%



Phase II pivotal study: risposta

- 18/58 (31%) avviati a consolidamento trapiantologico (9 auto e 9 allo)
- 19 pazienti hanno mantenuto la risposta post BV:
 - 8 senza ulteriori trattamenti
 - 6 con ABMT di consolidamento
 - 5 con ALLO di consolidamento

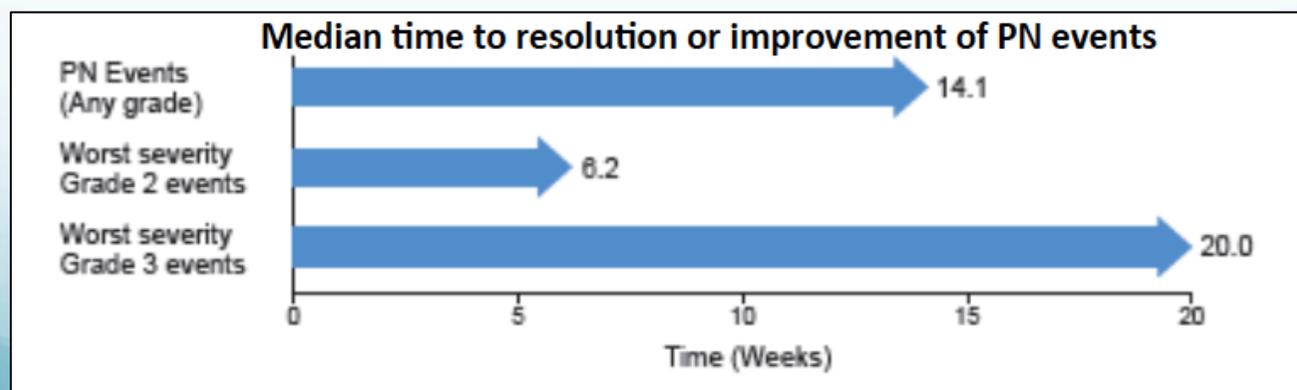


Phase II pivotal study: tossicità (Gr 3-4)

	Tutti I gradi (Gr 3-4)
Neuropatia Periferica	57 % (17%)
Nausea	40% (2%)
Fatigue	38% (5%)
Febbre	34% (2%)
Diarrea	29% (3%)
Rash	24%
Stipsi	22% (2%)
Neutropenia	21% (21%)

Phase II pivotal study: neuropatia

- **28%** dei pazienti presentavano allo screening una **neuropatia progressa**
- **57%** dei pazienti erano stati precedentemente sottoposti a **trattamenti neurotossici**:
- **Tempo mediano di insorgenza**: 15 settimane
- **Miglioramento o risoluzione** in **88%** dei casi



SGN35-006: Ritrattamento con BV

- Malattia CD30+
- Precedente RC o PR con BV
- Discontinuazione dal precedente studio con BV in remissione
- Successivo relapse o progressione

- Brentuximab vedotin 1.2 or 1.8 mg/kg EV ogni tre settimane
- Rivalutazione centralizzata, basata sui criteri di risposta Cheson 2007

Valutazione risposta a ritrattamento con BV in pazienti che avevano ottenuto una risposta in precedenza

SGN35-006: Ritrattamento con BV

Risultati		(N=24)		
ORR (CR+PR), % (95% CI)	70 (47.1, 86.8)			
Durata mediana OR, mesi	8.8 (range 0+–28+)			
Durata mediana OR (pazienti in RC), mesi	8.8 (range 0+–28+)			
Best response, n (%)	LH (n=15)	sALCL (n=8)	Totale (N=23)	
CR	3 (20)	6 (75)	9 (39)	
PR	6 (40)	1 (13)	7 (30)	
SD	2 (13)	0	2 (9)	
PD	4 (27)	1 (13)	5 (22)	

SGN35-006:

Ritrattamento con BV

Tossicità: Numero mediano di cicli = 7 (range, 2-37).
Durata mediana di ritrattamento: 5 mesi (range, 1- 38).

AE (n, %)	Grado 3	Grado 4
Qualsiasi evento	8 (28)	3 (10)
Neuropatia periferica sensitiva	2 (7)	0
Neuropatia periferica motoria	2 (7)	0
Nausea	1 (3)	0
Fatigue	3 (10)	1 (3)
Anemia	5 (17)	0
Artralgie	2 (7)	0
Dolori al rachide	1 (3)	0
Dispnea	1 (3)	1 (3)

Conclusioni

- BV come trattamento efficace in pazienti refrattari o ricaduti a numerose linee di trattamento
- Potenziale ruolo di bridge al trapianto allogenico
- Possibilità di ottenere risposte a lungo termine senza ulteriori consolidamenti
- Profilo di tossicità contenuto
- Possibilità di ritrattamento

Studio di fase II con BV nel trattamento del paziente anziano con Linfoma di Hodgkin ricaduto o refrattario alla prima linea

- Malattia CD30+
- Età maggiore o uguale a 60 anni
- Ricaduti o refrattari alla prima linea di trattamento

- Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg EV ogni tre settimane
- Minimo 8 cicli, massimo 16 cicli
- Rivalutazione ai cicli 4 – 8 – 12 – 16

- ORR
- PFS
- OS
- Tossicità
- Risoluzione sintomi B

Linfoma di Hodgkin e BV

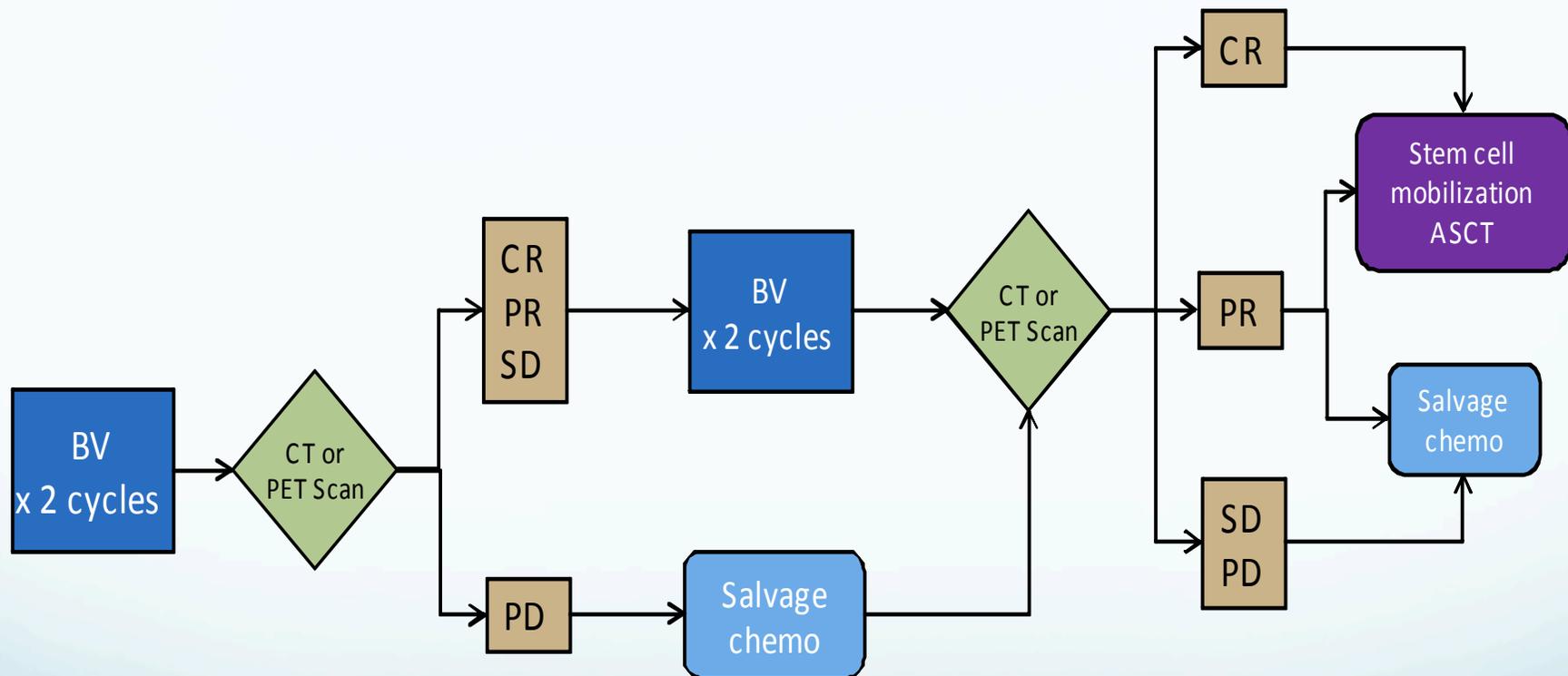
- nei pazienti ricaduti-refrattari post ABMT
- **come terapia di salvataggio pre ABMT**
- all'interno della polichemioterapia "front-line"
- come mantenimento post ABMT nei pazienti ad alto rischio di recidiva

Phase 2: Brentuximab Vedotin as first salvage prior to ASCT (bridge to ASCT) in RR HL

- 20%-30% di pazienti con LH ricaduto o refrattario alla I linea di terapia con ABVD

Terapia di salvataggio	N	RR (%)	CR (%)	Grado III/IV AEs
ICE	65	88%	26%	Piastrinopenia - 29% Neutropenia febbrile- 13% Fallita mobilizzazione - 14% Trasfusioni UGRC- 60% Trasfusioni PLTs- 30%
DHAP	99	87%	21%	
GVD	91	70%	19%	
GDP	34	62%	9%	

Phase 2: Brentuximab Vedotin as first salvage prior to ASCT (bridge to ASCT) in RR HL



37 pazienti arruolati, 36 pazienti valutabili

Phase 2: Brentuximab Vedotin as first salvage prior to ASCT (bridge to ASCT) in RR HL

	Miglior risposta	Miglior risposta al ciclo II	Miglior risposta al ciclo IV
ORR	25/36 (69%)	24/36 (67%)	22/36 (61%)
CR	13/36 (36%)	13/36 (36%)	13/36 (36%)
PR	12/36 (33%)	11/36 (31%)	9/36 (25%)
SD	10/36 (28%)	11/36 (31%)	10/36 (27%)
PD	1/36 (3%)	1/36 (3%)	4/36 (11%)

Phase 2: Brentuximab Vedotin as first salvage prior to ASCT (bridge to ASCT) in RR HL

- Nessuna conversione **RP** → **RC** dal II al IV ciclo
- Nessuna differenza di risposta relativamente alle **caratteristiche di malattia**
- **Tossicità:**
 - **Gr 3** 5%: neutropenia e rash; 3%: linfocitopenia, rialzo AST, prurito, rialzo creatinina, TLS
 - **Gr 4** 3% linfopenia e iperuricemia
 - **Neuropatia** max di Gr 2 (3%)
- Nessuna anomalia nella **raccolta delle cellule staminali**

Phase 2: Brentuximab Vedotin as first salvage prior to ASCT (bridge to ASCT) in RR HL

Mobilizzazione e trapianto	BV
Sottoposti a ABMT (n=37)	33 (89%)
Sottoposti a ABMT senza ulteriore CHT(n=33)	17 (52%)
RC (n=13)	13
PR (n=12)	4
Sottoposti a ABMT dopo terapia di salvataggio (n=33)	16 (48%) [†]
Stato di malattia pre trapianto (n=33)	
CR	24 (73%)
PR	8 (26%)
SD	1 (3%)
Mediana di CD34+ raccolte (range)	5.97 × 10 ⁶
Durata mediana della raccolta (range)	2 gg (1–6)
Durata mediana dell'engraftment PMN (range)	11 gg (10–12)
Durata mediana dell'engraftment PLT (range)	13 gg (9–23)

Conclusioni

- BV in grado di indurre un elevato tasso di risposte in previsione di trapianto autologo
- Terapia di salvataggio a basso profilo di tossicità (ematologica e non)
- Nessuna anomalia nella successiva di staminali autologhe

Studio di fase II con Bendamustina e BV nei Linfomi di Hodgkin e nei Linfomi a cellule T come primo salvataggio: il regime BBV

- Malattia CD30+
- Età > 18 aa
- Ricaduti o refrattari alla prima linea di trattamento

- Bendamustina 90mg/mq giorno 1-2
- BV 1,2mg/kg giorno 1
- Cicli ogni tre settimane
- Massimo sei cicli
- RC → ABMT dopo il IV ciclo (mobilizzazione con solo GCSF)

- ORR
- PFS
- OS
- Sicurezza del regime BBV

Grazie per l'attenzione