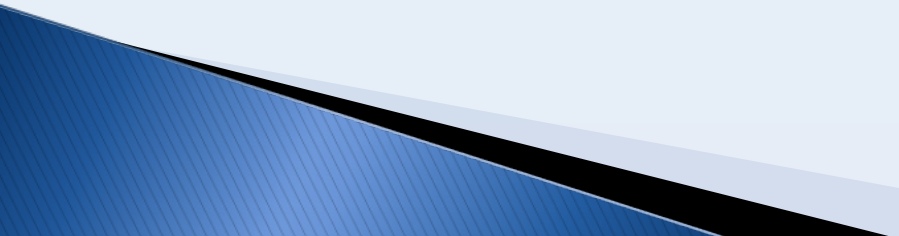


***“ Immunoterapia nel Mieloma Multiplo e nel Linfoma di Hodgkin”
Milano 9 Novembre 2017***

***Sessione 2- Linfoma di Hodgkin
L'uso dei Checkpoint inhibitors
Caso clinico 2***

***Claudia Crippa
Div. Ematologia- Spedali Civili Brescia***



Disclosure

Nessun conflitto d'interesse

Dati del paziente

- *Femmina*
- *Età:69aa*
- *Professione: casalinga*

Anamnesi e presentazione clinica

☐ Anamnesi patologica remota

- *TIA (7/'12) in ticlopidina*
- *Asma bronchiale allergico*

☐ Anamnesi patologica prossima

- *Ottobre'12 comparsa di adenopatie laterocervicali sx, calo ponderale di 5kg negli ultimi 4 mesi e sudorazioni notturne*

Iter diagnostico- Esame obiettivo (I)

☐ Esame obiettivo

- *Adenopatie laterocervicali e sovraclaveari sx 1 cm*
- *Adenopatia ascellare sx 3 cm*
- *Non epatosplenomegalia*

Iter diagnostico- Esami di laboratorio (I)

□ Esami di laboratorio

- ***Emocromo: Hb 10,7 g/dl, MCV 82, Gb 6300/mmc (formula normale), Ptl 331000/mmc***
- ***Funzione epato-renale nei limiti di norma***
- ***LDH 329 U/L (vn <220), Alb 2,86 g/dl***

Iter diagnostico-biopsia (I)

- *Biopsia linfonodale LN I.c. sx(12/09/12):
Linfoma di Hodgkin classico sclerosi nodulare*
- *Biopsia ossea(26/09/2012):
Non localizzazione di LH*

Iter diagnostico- Esami strumentali (I)

□ Esami strumentali

- **TAC TAP (27/8/12): adenopatie laterocervicali e sovraclaveari sx max 2,8 cm; Torace: adenopatie in loggia barety, ilo dx, sottocarenali max 1,5 cm; Addome: multiple adenopatie max 4,5 cm, splene 11 cm con plurime areole ipodense**
- **PET(25/09/12): captazione adenopatie l.c. sx, ascellare sx, ilo epatico, addominali**

Diagnosi

Linfoma di Hodgkin classico sclerosi nodulare

Stadio IIIBs,

Score Hasenclever 2

Terapia

Protocollo HD0801:

ABVD 6 cicli con controllo PET2

I ABVD 09/10/2012

Risposta alla terapia di I linea

□ *Rivalutazioni intermedie*

- *PET2 (13/12/12) : negativa*
- *TAC TAP4 (7/2/13): RP, scomparsa lesioni spleniche*

Complicanze terapia I linea

- *Ipertensione e TPSV (dopo I ABVD)*
- *Polmonite da Bleomicina (dopo IV ABVD)*
- *Ricovero per dispnea e riacutizzazione polmonite (dopo V ABVD) nonostante sospensione Bleomicina*



STOP terapia dopo 5 ABVD (13/03/2013)

Risposta alla terapia di I linea

Rivalutazione termine programma (dopo 5 cicli)

TAC TAP (22/03/2013): RC

PET (26/04/2013) : Negativa



Follow-up

Recidiva (I)-Esami strumentali

- ***TAC TAP (01/07/2015): incremento volumetrico adenopatie addominali max 2,3 cm, tessuto solido disomogeneo anteriormente colon ascendente 5 x 3 x 5 cm, milza di normali dimensioni con 5 lesioni ipodense***
- ***PET (16/7/15): captazioni linfonodi laterocervicali, retroclaveari, ascellare sx, addominali, tessuto solido anteriormente colon ascendente, focalità spleniche***

Recidiva (I)- Esami istologici

- *Biopsia eco-guidata adenopatia para-aortica sx (1/7/15)*

Linfoma di Hodgkin classico sclerosi nodulare

- *Biopsia osteomidollare (19/8/15)*

Non localizzazione di Linfoma



Recidiva di malattia, st IIIAs +27 mesi da I RC

Terapia I Recidiva

IGEV (Ifosfamide, Gemcitabina, Vinorelbina)

I ciclo (15/9/15) al 66%

Il ciclo (6/10/15) al 80%

Complicanze

Polmonite interstiziale a probabile genesi iatrogena

STOP terapia

Risposta alla terapia II linea

- *TAC TAP (26/10/15): significativa riduzione di tutte le adenopatie, focali disomogeneità tessuto adiposo anteriormente al colon, scomparse le lesioni spleniche*
- *PET (29/10/15) : negativa*



II Remissione Completa

Recidiva (II)-Esami strumentali

- *TAC TAP (21/1/16): incremento volumetrico adenopatie cavo ascellare sx, milza comparsa di 2 lesioni ipodense*
- *PET (25/1/16): captazioni linfonodi ascellare sx, retropettorali sx, davanti bronco principale dx, addominali*

Recidiva (II)- Esami istologici

- *Biopsia adenopatia ascella sx (18/2/16)*
Linfoma di Hodgkin classico sclerosi nodulare
- *Biopsia osteomidollare (7/3/16)*
Non localizzazione di Linfoma



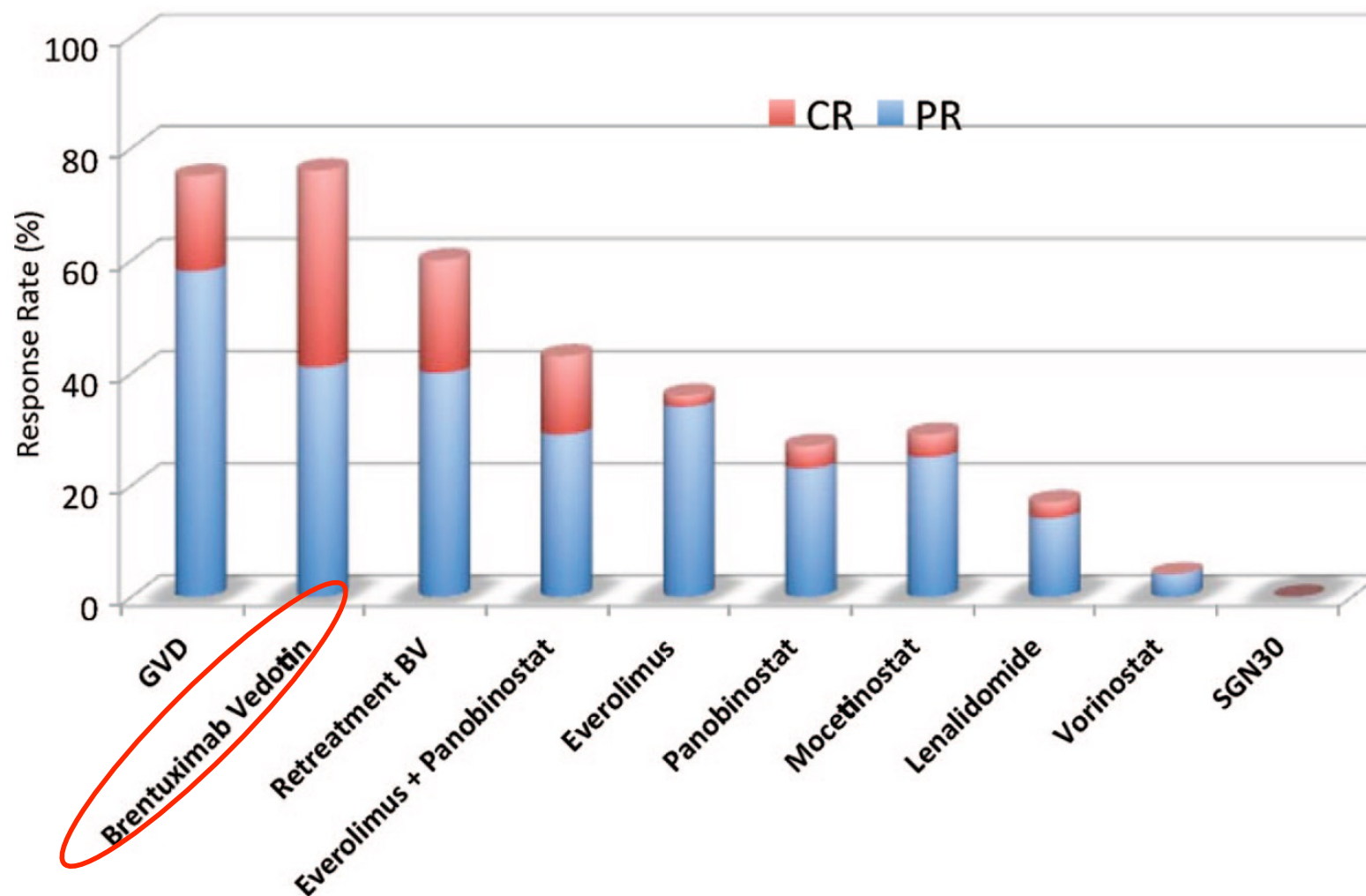
Il Recidiva di malattia, st IIIAs +3 mesi da II RC

Background-1

- Circa il 10-15% dei pz con “early-stage e il 20-30% con “advanced-stage” LH pts ricadono o sono refrattari a terapia I linea
- Una terapia di II linea con Chemioterapia alte dosi e ASCT consente OS a 2 anni del 55% e a 5 anni del 32%
- Le opzioni terapeutiche per i pz ricaduti/refrattari dopo ASCT sono limitate

(Sureda A. et al, Ann.Oncol 2005; Donato EM. Et al, expert Rev of Hematol, 2017)

Response rate of selected therapies in patients with relapsed HL



Batlevi CL and Younes A; Hematology 2013

Background 2- Brentuximab vedotin

Chimeric AblgG1 anti CD30 coniugato con monomethyl auristatin E

Table 1. Key response results of phase II trials with brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma.

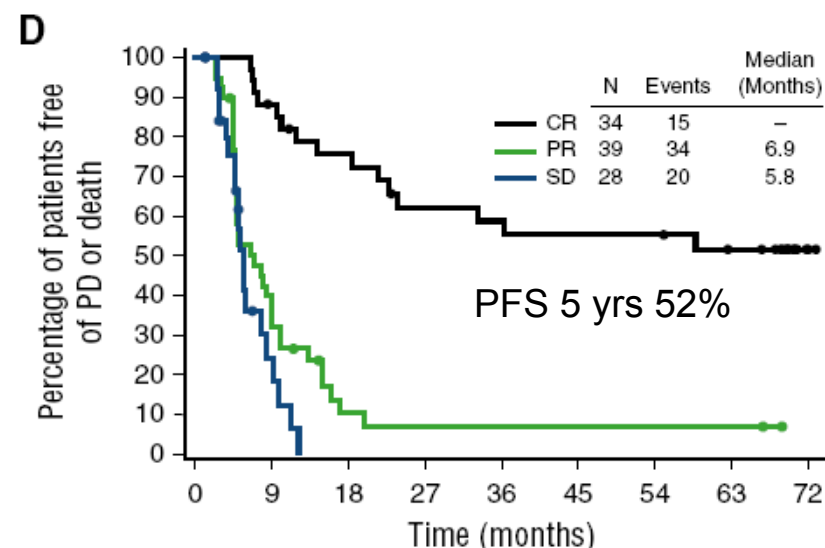
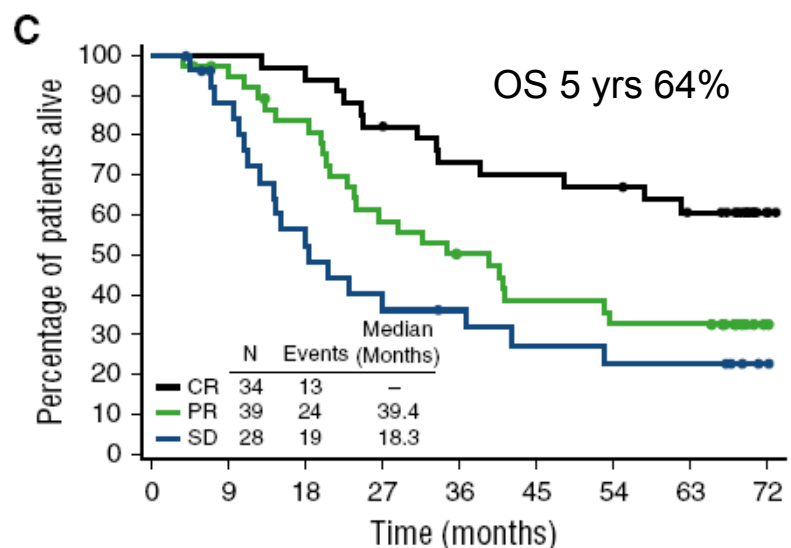
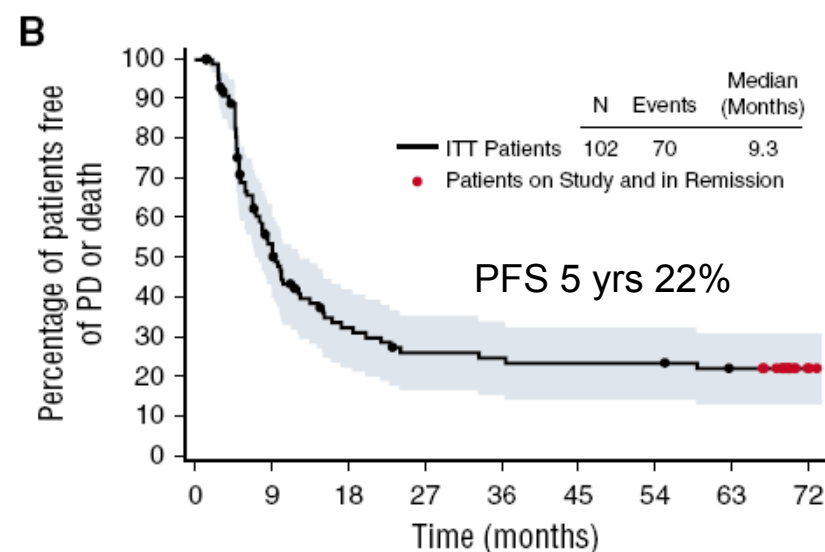
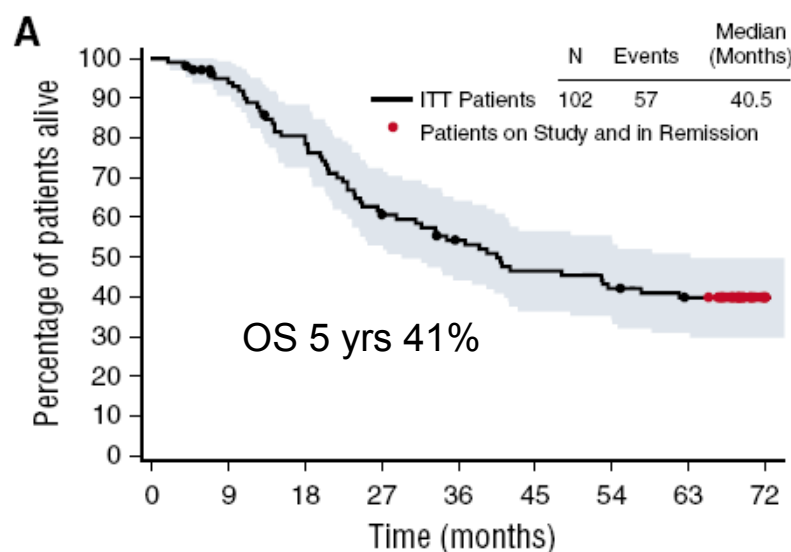
Author [Ref.]	No. of patients	Objective response (%)	PFS (months)	OS (months.)
Gopal et al. [10]	25	Complete response: 38 Partial response: 13 Stable disease: 42	7.8 (95% CI, NR)	NR
Jounes et al. [11]	102	Complete response: 34 Partial response: 40 Stable disease: 22	5.6 (95% CI, 5.0–9.0)	22.4 (95% CI, 21.7–NR)
Ogura et al. [12]	9	Complete response: 56 Partial response: 11 Stable disease: 33	11.1 (NA)	NA

Questi studi hanno portato all'approvazione di BV nei pz ricaduti/refrattari dopo ASCT o dopo almeno 2 linee di terapia.

.

Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma

Robert Chen,^{1,*} Ajay K. Gopal,^{2,*} Scott E. Smith,³ Stephen M. Ansell,⁴ Joseph D. Rosenblatt,⁵ Kerry J. Savage,⁶ Joseph M. Connors,⁶ Andreas Engert,⁷ Emily K. Larsen,⁸ Dirk Huebner,⁹ Abraham Fong,⁸ and Anas Younes¹⁰



Terapia II Recidiva (3^a linea)

***Brentuximab vedotin (1,8 mg/Kg/3W),
inizio 15/3/16***

Complicanze

Neutropenia gr III

Neuropatia gr II (dopo 5 cicli)

Risposta alla terapia III linea

- Dopo 4 cicli:

TAC TAP (29/6/16): riduzione di tutte le adenopatie, scomparse le lesioni spleniche : RP

PET (6/7/16) : permangono captazioni ascella sx e mesenterica

- Dopo 6 cicli : Tac e PET invariate

- Dopo 9 cicli (6/10/16)



PROGRESSIONE

Recidiva (III)-Ristadiiazione

- *TAC TAP (26/10/16): incremento volumetrico adenopatie cavo ascellare sx 1.6 x 0.8 cm e addominali*
- *PET (25/10/16): captazioni linfonodi ascellare sx, addominali*
- *BOM (17/11/16): negativa*

Background-3 Nivolumab

- Human AbMo IgG4 anti PD-1
- PD-1 (“programmed death-1”) pathway gioca un ruolo importante nella regolazione dell'attivazione/apoptosi T linfociti.
- PD-1 è un recettore co-inibitorio espresso sui linfociti CD4, CD8, T regolatori, NK e regola negativamente l'antigen-receptor signaling dopo il legame col ligando PD-L1 e/o PD-L2.
- Le cellule HRS iperesprimono PD-L1 e PD-L2: il legame con PD-L1 con PD-1 down-regola la proliferazione/azione dei linfociti T e rappresenta un meccanismo di “evasione” delle cellule tumorali alla sorveglianza immunitaria.
- Nivolumab si lega a PD-1 potenziando l'attività delle cellule T.

PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma

Stephen M. Ansell, M.D., Ph.D., Alexander M. Lesokhin, M.D., Ivan Borrello, M.D., Ahmad Halwani, M.D., Emma C. Scott, M.D., Martin Gutierrez, M.D., Stephen J. Schuster, M.D., Michael M. Millenson, M.D., Deepika Cattray, M.S., Gordon J. Freeman, Ph.D., Scott J. Rodig, M.D., Ph.D., Bjoern Chapuy, M.D., Ph.D., Azra H. Ligon, Ph.D., Lili Zhu, M.S., Joseph F. Grosso, Ph.D., Su Young Kim, M.D., Ph.D., John M. Timmerman, M.D., Margaret A. Shipp, M.D., and Philippe Armand, M.D., Ph.D.

Table 3. Clinical Activity in Nivolumab-Treated Patients.*

Variable	All Patients (N = 23)	Failure of Both Stem-Cell Transplantation and Brentuximab (N = 15)	No Stem-Cell Transplantation and Failure of Brentuximab (N = 3)	No Brentuximab Treatment (N = 5) [†]
Best overall response — no. (%)				
Complete response	4 (17)	1 (7)	0	3 (60)
Partial response	16 (70)	12 (80)	3 (100)	1 (20)
Stable disease	3 (13)	2 (13)	0	1 (20)
Progressive disease	0	0	0	0
Objective response				
No. of patients	20	13	3	4
Percent of patients (95% CI)	87 (66–97)	87 (60–98)	100 (29–100)	80 (28–99)
Progression-free survival at 24 wk — % (95% CI) [‡]	86 (62–95)	85 (52–96)	NC [§]	80 (20–97)
Overall survival — wk				
Median	NR	NR	NR	NR
Range at data cutoff [¶]	21–75	21–75	32–55	30–50

Table 2. Drug-Related Adverse Events in the 23 Patients.*

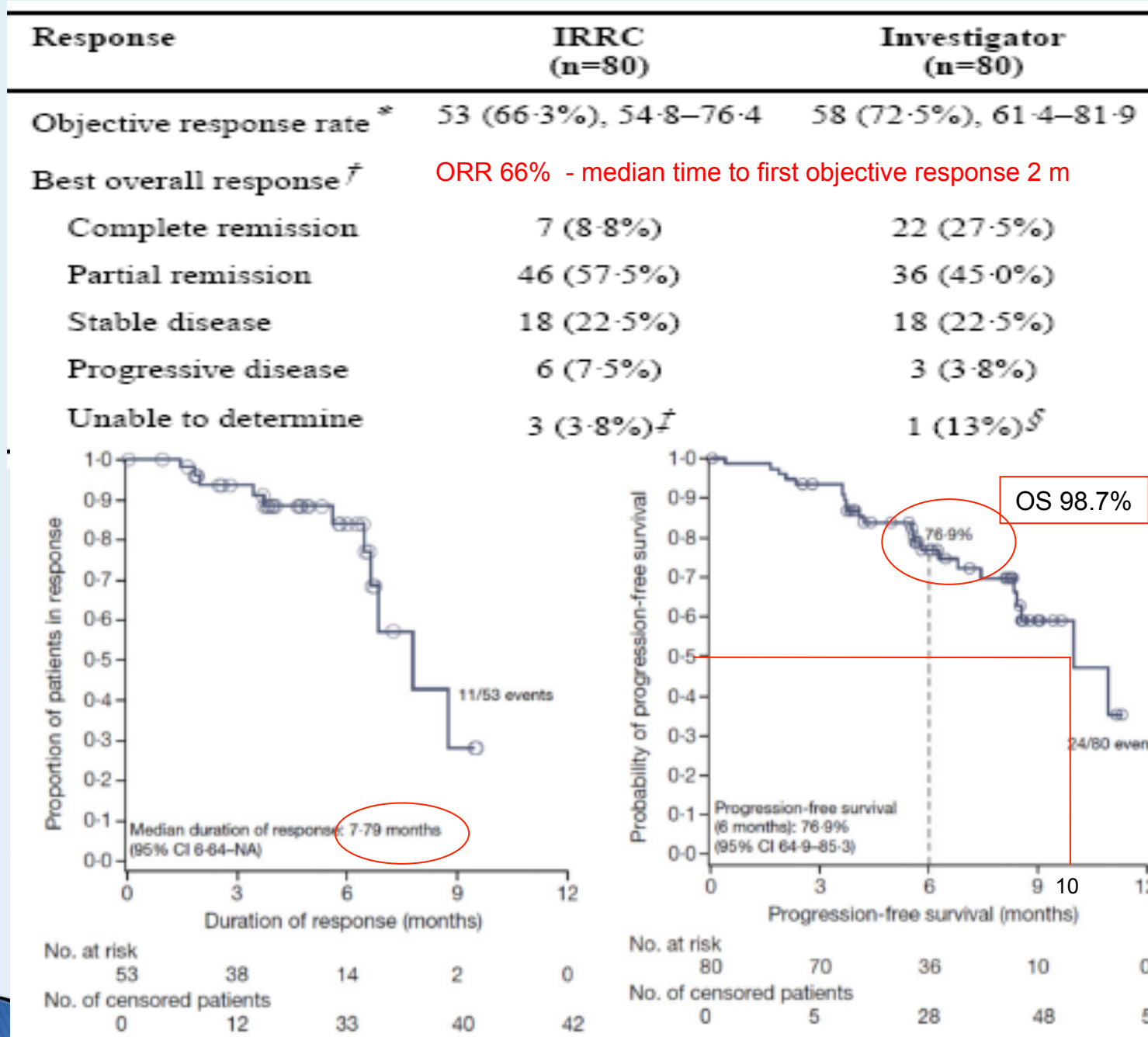
Event	Any Grade	Grade 3
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	18 (78)	5 (22)
Drug-related adverse events reported in $\geq 5\%$ of patients		
Rash	5 (22)	0
Decreased platelet count	4 (17)	0
Fatigue	3 (13)	0
Pyrexia	3 (13)	0
Diarrhea	3 (13)	0
Nausea	3 (13)	0
Pruritus	3 (13)	0
Cough	2 (9)	0
Hypothyroidism	2 (9)	0
Decreased lymphocyte count	2 (9)	1 (4)
Hypophosphatemia	2 (9)	0
Hypercalcemia	2 (9)	0
Increased lipase level	2 (9)	1 (4)
Stomatitis	2 (9)	1 (4)
Drug-related serious adverse events		
Myelodysplastic syndrome	1 (4)	1 (4)
Lymph-node pain	1 (4)	0
Pancreatitis	1 (4)	1 (4)

Nivolumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin failure: a prospective phase 2 multi-cohort study

Anas Younes, MD¹, Armando Santoro, MD²

Characteristics of the 80 patients at baseline

Previous lines of therapy [†]	<u>4 (4–7)</u>
Five or more lines of therapy	<u>39 (49%)</u>
Previous radiation therapy	59 (74%)
Previous autologous stem-cell transplantation	
One	74 (93%)
Two or more	6 (8%)
Previous brentuximab vedotin therapy after autologous stem-cell transplantation	<u>80 (100%)</u>
More than one line of brentuximab vedotin	6 (8%)
No response to prior brentuximab vedotin	<u>43 (54%)</u>



Terapia III Recidiva (4^a linea)

***Nivolumab 3 mg/kg/ 2W
per 2 anni o fino a progressione/ tossicità***

inizio 1/12/16

Risposta alla terapia IV linea

- **Dopo 4 cicli:**

TAC TAP (23/1/17): quadro radiologico invariato

- **Dopo 8 cicli:**

Tac (17/3/17) : stabile

PET (20/3/17): captazioni globalmente ridotte

- **Dopo 12 & 16 cicli:**

Tac e PET: invariate

- **Dopo 20 cicli (31/8/17):**

Tac: adenopatie stabili

PET: discreta risposta metabolica alla terapia



MALATTIA STABILE in TAC, PET MIGLIORATA

Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy

Bruce D. Cheson,¹ Stephen Ansell,² Larry Schwartz,³ Leo I. Gordon,⁴ Ranjana Advani,⁵ Heather A. Jacene,⁶ Axel Hoos,⁷ Sally F. Barrington,⁸ and Philippe Armand⁶

Uniformly adopted response criteria are essential for assessment of therapies incorporating conventional chemotherapy and chemoimmunotherapy regimens. Recently, immunomodulatory agents, such as immune checkpoint inhibitors, have demonstrated impressive activity in a broad range of lymphoma histologies. However, these agents may be associated with clinical and imaging findings during treatment suggestive of progressive

disease (PD) despite evidence of clinical benefit (eg, tumor flare or pseudo-progression). Considering this finding as PD could lead to patients being prematurely removed from a treatment from which they actually stand to benefit. This phenomenon has been well described with checkpoint blockade therapy in solid tumors and anecdotally seen in lymphoma as well. To address this issue in the context of lymphoma immunomodulatory

therapy, a workshop was convened to provide provisional recommendations to modify current response criteria in patients receiving these and future agents in clinical trials. The term “indeterminate response” was introduced to identify such lesions until confirmed as flare/pseudo-progression or true PD by either biopsy or subsequent imaging. (Blood. 2016;128(21):2489-2496)

Complicanze –terapia IV linea

- *Dopo 9° ciclo polmonite trattata con antibiotici a domicilio*
- *Dopo 17° ciclo tireotossicosi subclinica in gozzo multinodulare trattata con Tapazole.*

CONCLUSIONI

- Immunoterapia è una strategia promettente in quanto basata su farmaci che agiscono sul potenziamento del sistema immunitario “versus tumor”
- Nivolumab sembra essere efficace nei pz ricaduti dopo ASCT e BV
- Profilo di sicurezza accettabile
- Necessari ulteriori studi per ottimizzarne il loro impiego come “single-agent” o in combinazione con CHT/RTT.
- L'utilizzo dei nuovi farmaci più precocemente potrebbe ridurre la percentuale dei pz ricaduti/refrattari e diminuire il n° di pz sottoposti a cht alte dosi e ASCT, minimizzando i “late-effects” associati alla cht comunemente osservati in questo setting di pts.