

Disclosures

PROF. WOJCIECH JURCZAK, M.D., PH.D.

ADVISORY BOARDS :

SANDOZ NOVARTIS, ROCHE, CELTRION, JANSSEN, ACERTA, ASTRA ZENECA, ABBVIE, TG THERAPEUTICS, TAKEDA, NOVONORDISK, GILEAD, SERVIER

RESEARCH FUNDING:

CELGENE, ABBVIE, GILEAD, TGTHERAPEUTICS, JANSSEN, ACERTA,, MERCK, BEGENE, PHARMACYCLICS, PFIZER, ROCHE, SANDOZ – NOVARTIS, TAKEDA, TEVA, SERVUIER, DOVA PHARMECEUTICALS, .



Optymalizacja leczenia chorych z R/R HL nie kwalifikujących się do ASCT

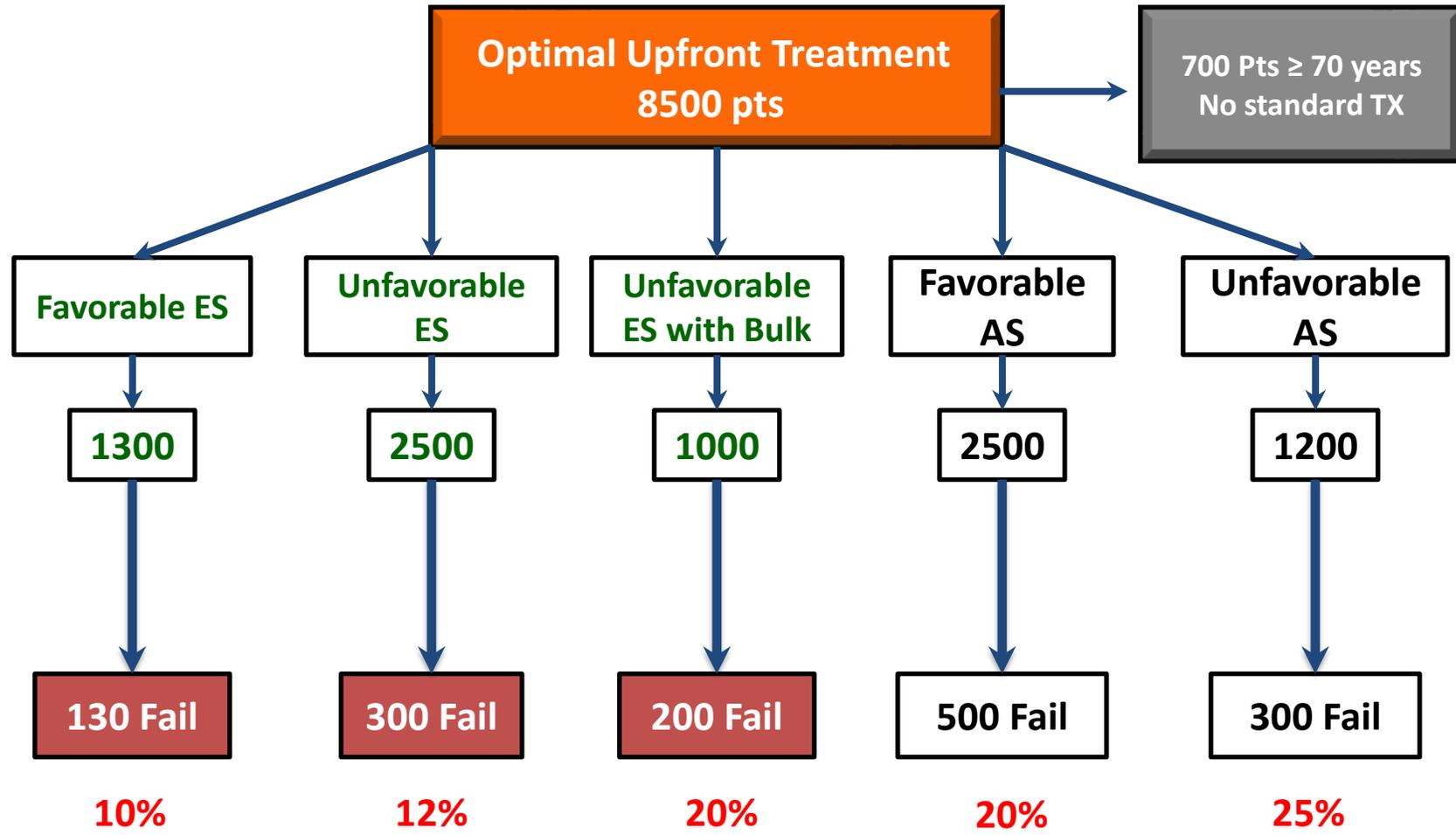
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak
Centrum Onkologii – Instytut
Im. Marii Skłodowskiej - Curie

P
L
R
G
Polish
ymphoma
esearch
roup

 **CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT**
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

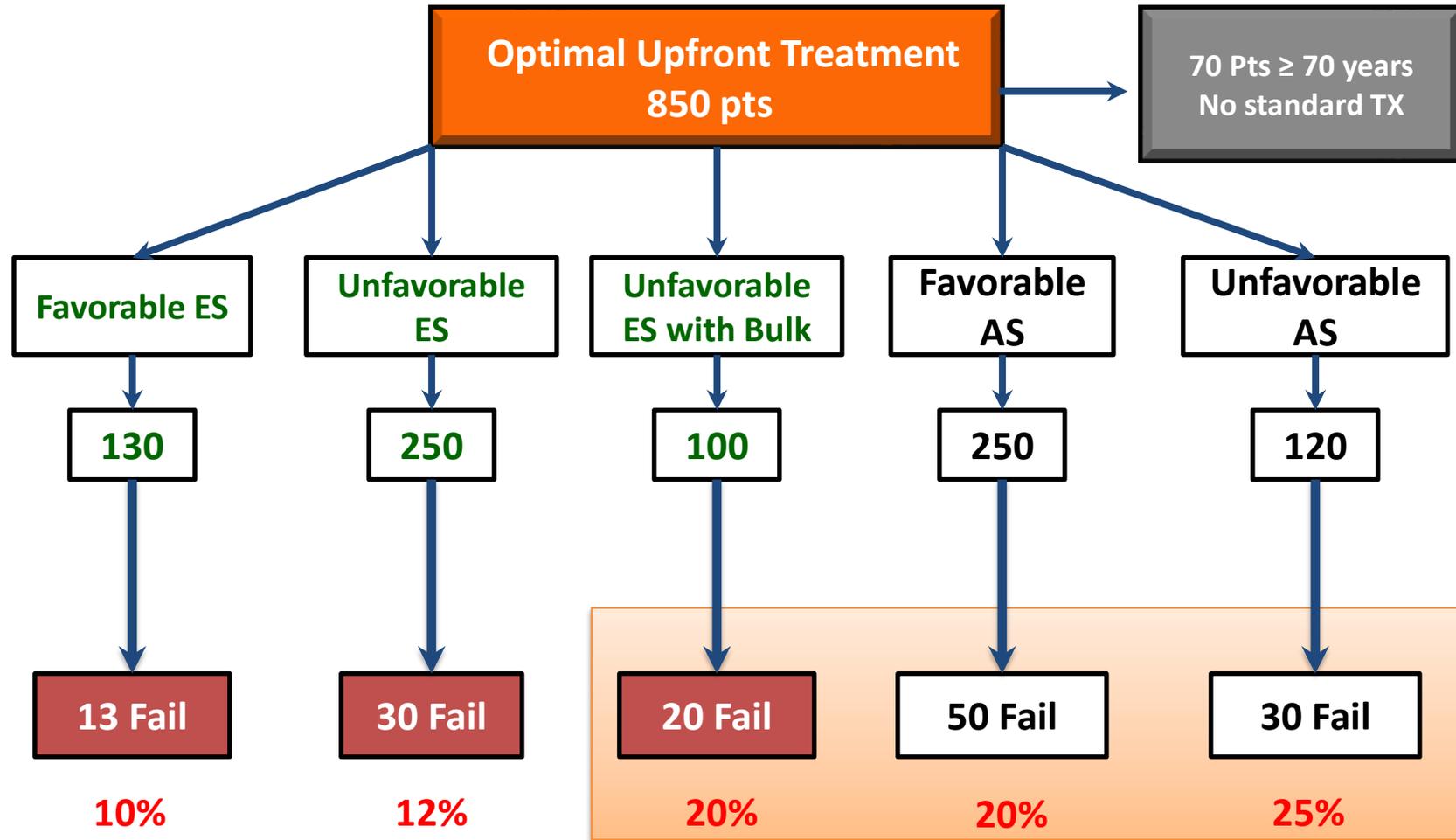
Prof. Wojciech Jurczak MD, PhD

HL by the Numbers (US)



TREATMENT FAILS IN 1400 PATIENTS

HL by the Numbers (Poland - estimation)



TREATMENT FAILS IN 140 + 70 PATIENTS

Jak poprawić wyniki leczenia HD ?

- Leczenie 1 Linii



- ASCT



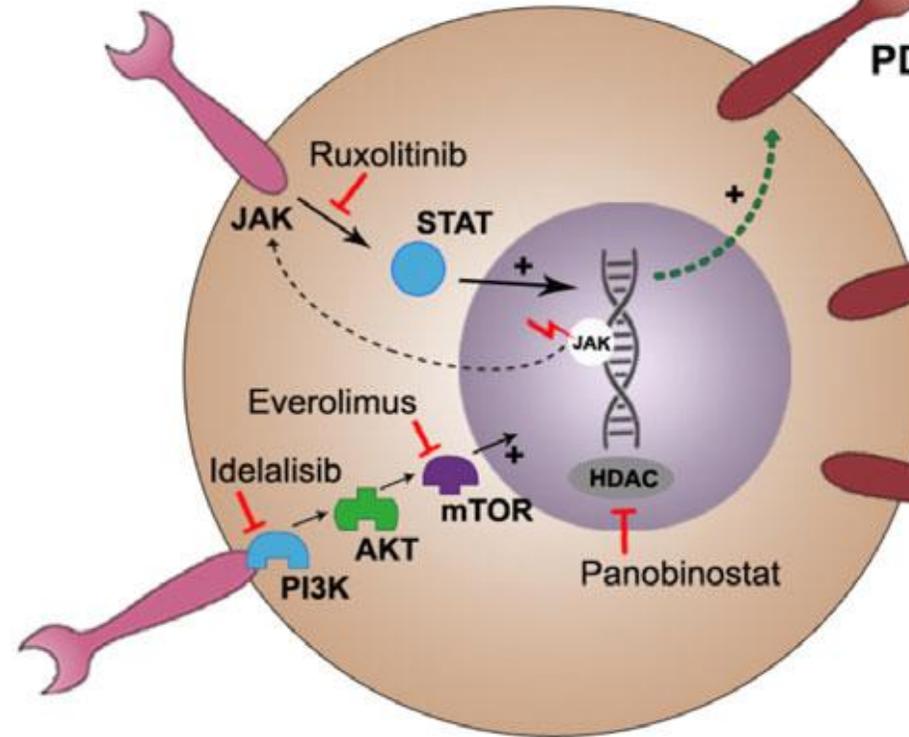
- Leczenie po ASCT

HD – novel therapeutic agents

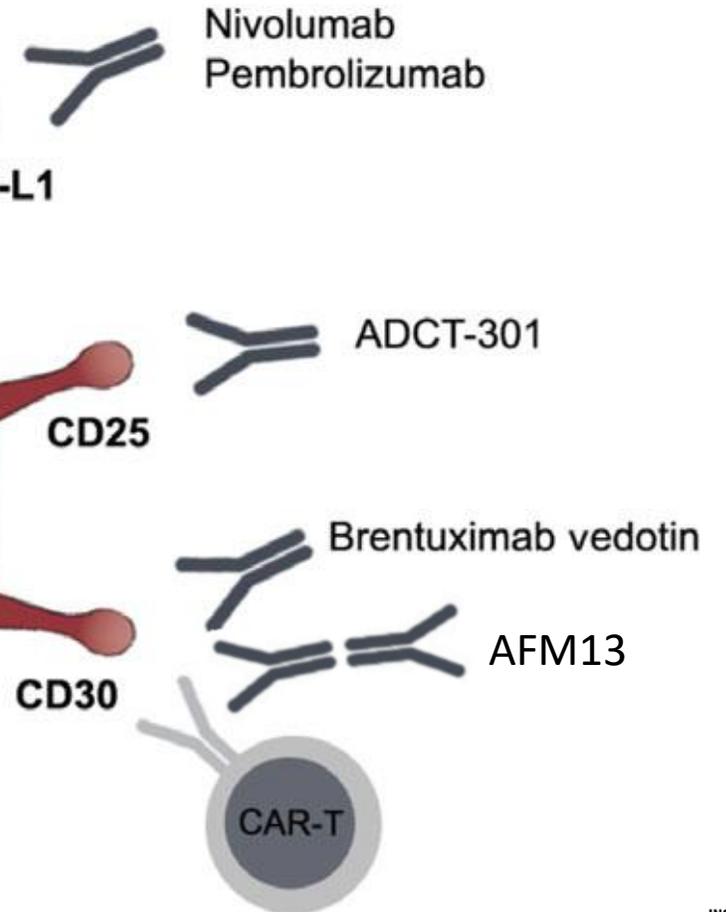
Classical Hodgkin Lymphoma

- CD20-, CD15+, CD30+ (strong)
- Upregulation JAK/STAT and NF-κB
- TNFAIP3 alterations
- Loss B2M
- Overexpression PD-L1

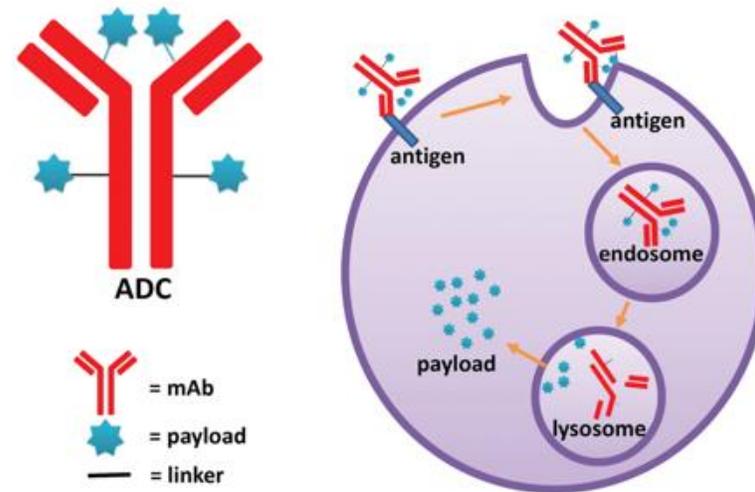
Targeted therapies



Immune therapies



ADC (Antibody Drug Conjugates)



60% - microtubule inhibitors
(i.e. auristatine in BV)

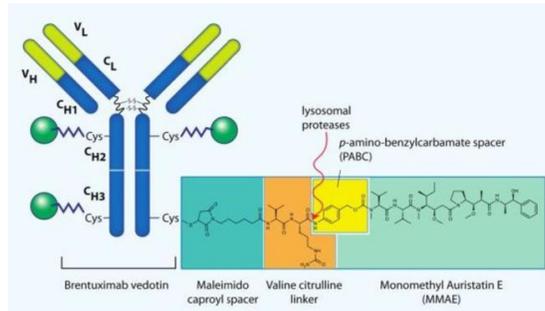
DNA damaging agents:

- Calicheamicin (i.e. in Myelotarg)
- Benzodiazepine (PBD)
- Duocarmycin
- Camptothecin analogues
- Doxorubicin

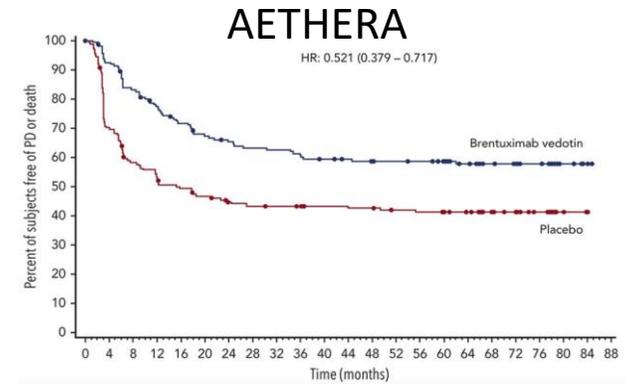
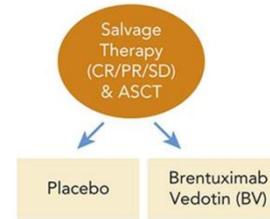
Brentuximab Vedotin – approved indications

| Indication | FDA | EMA |
|------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| R/R HL (failing 2 regimens) | 2011 | 2012 |
| R/R sALCL | 2011 | 2012 |
| Consolidation Post ASCT HL | 2016 | 2016 |
| CTCL | 2017 | 2017 |
| R/R Primary cutaneous ALCL | 2017 | - |
| 1st line HL | 2018 (stage III,IV) | 2019 (stage IV) |
| 1 st line PTCL (CD30+) | 2018 | - |

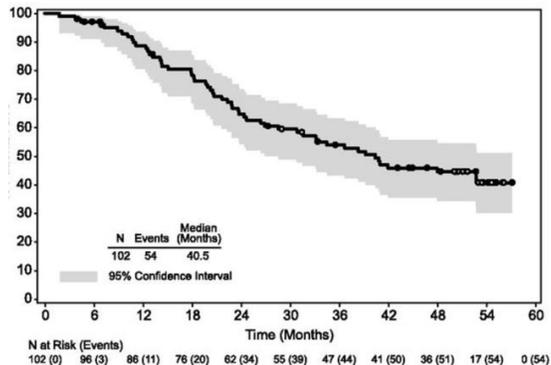
Brentuximab Vedotin – approved in HL



- RISK FACTORS:
- 1) Primary refractory
 - 2) Relapsed within 12 months
 - 3) Extranodal disease

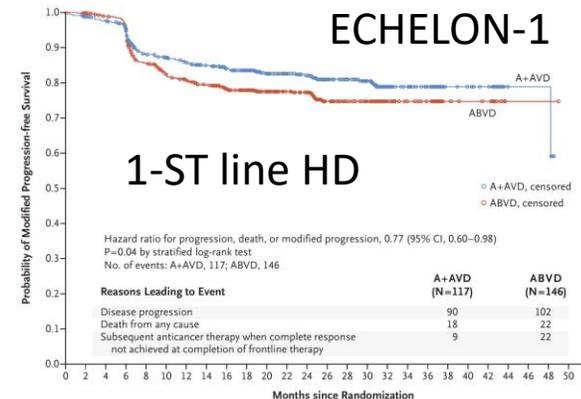


Moskowitz et al, Lancet 2015



Younes et al., NEJM 2010,

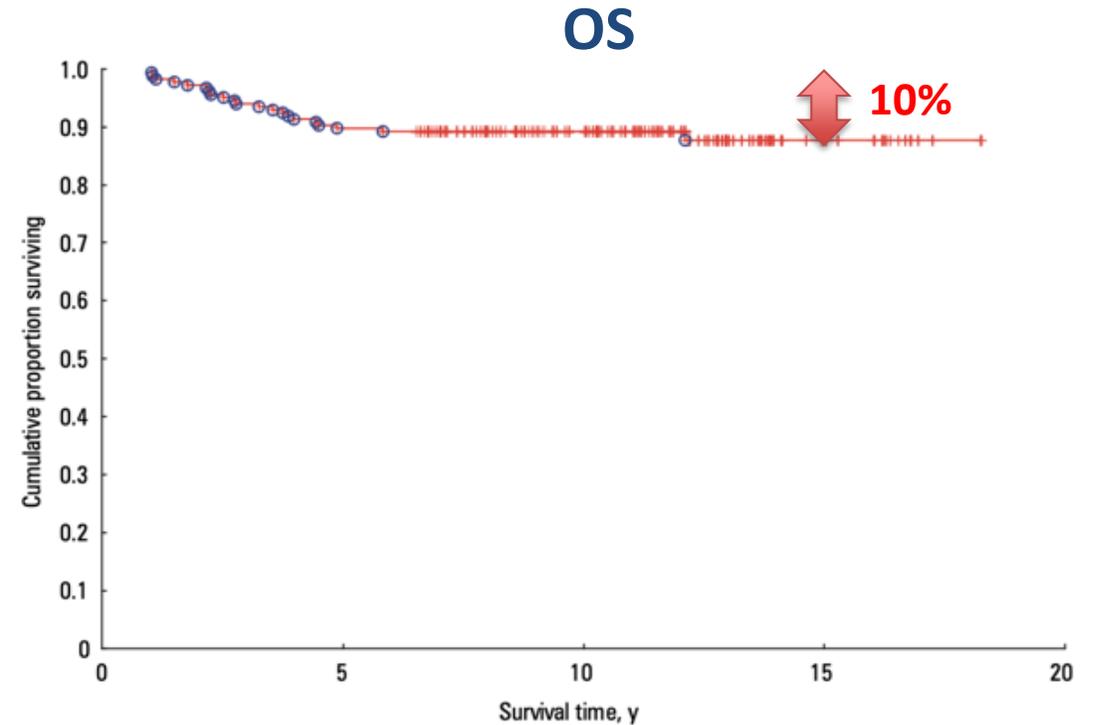
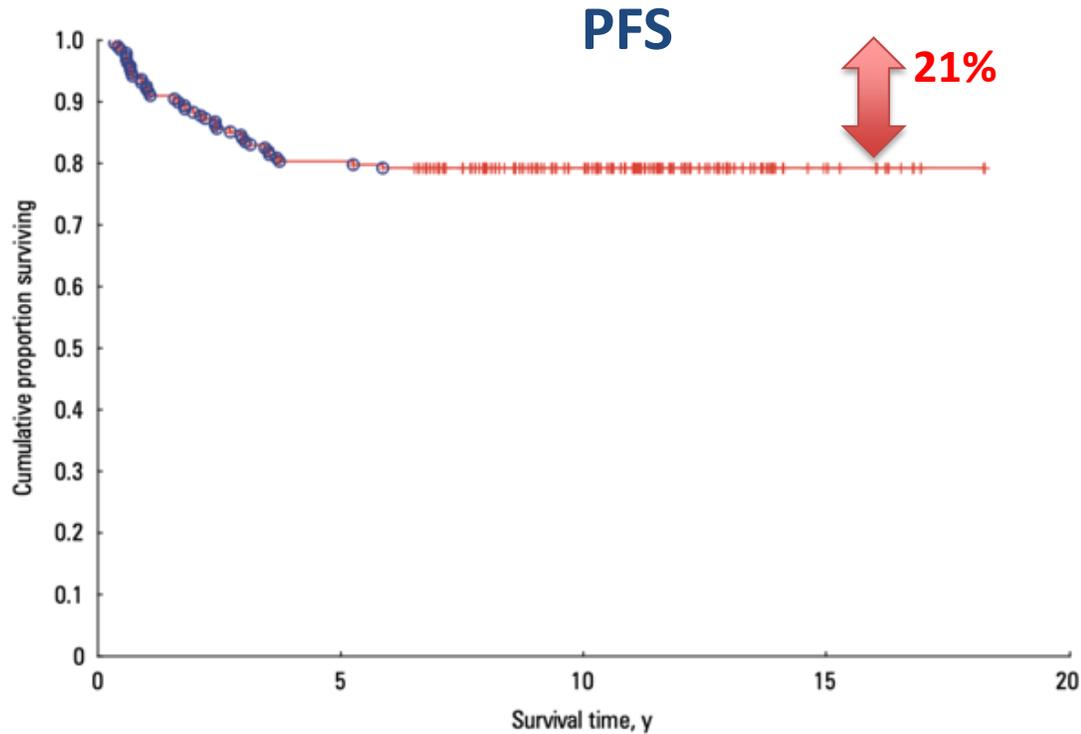
PL/ADC/19/0033



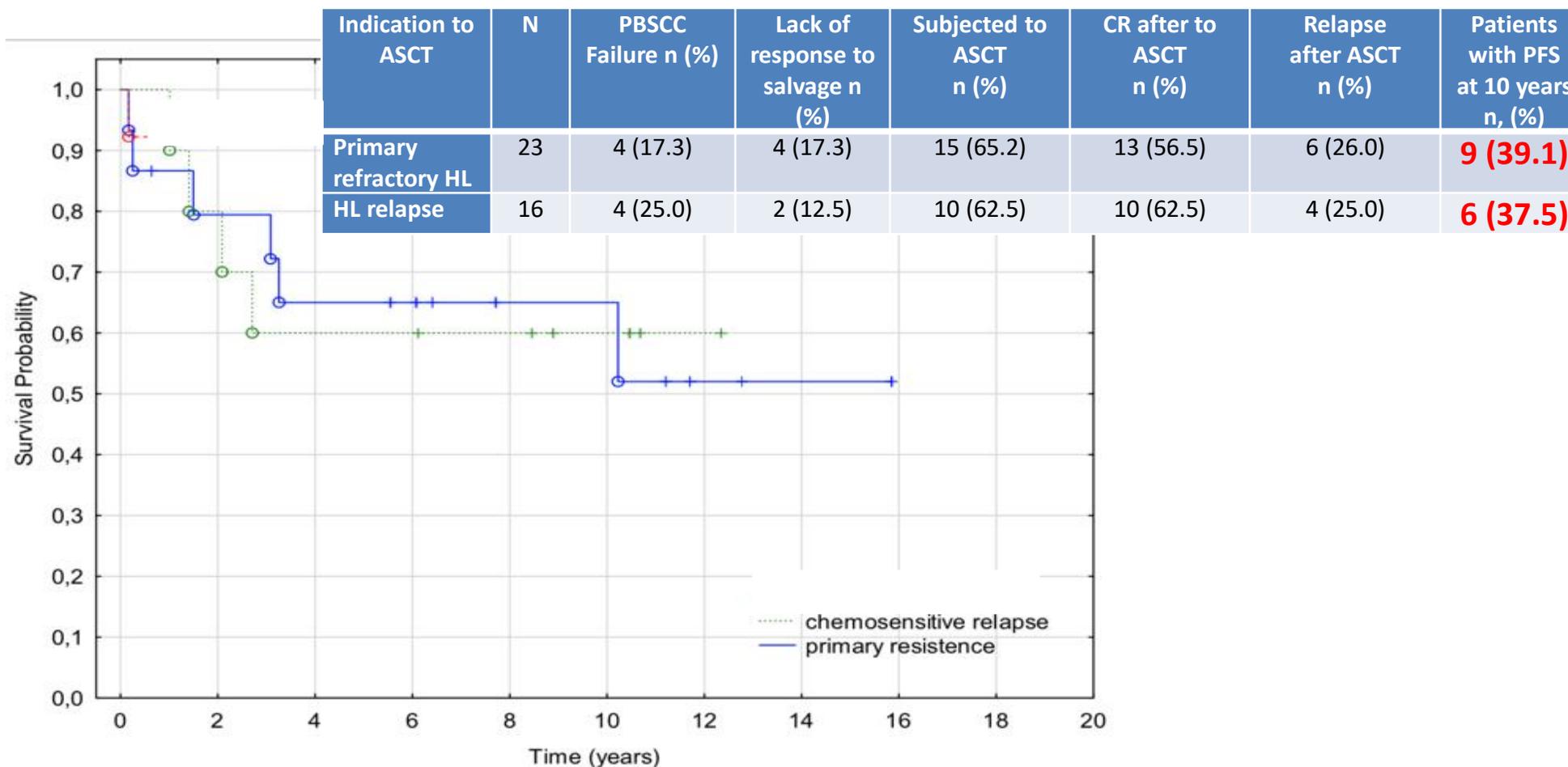
Connors et al., NEJM 2018



HL (IIBX-IV) treated with escalated BEACOPP (N=188)



ASCT in HD R/R to escalated BEACOPP (N=39)



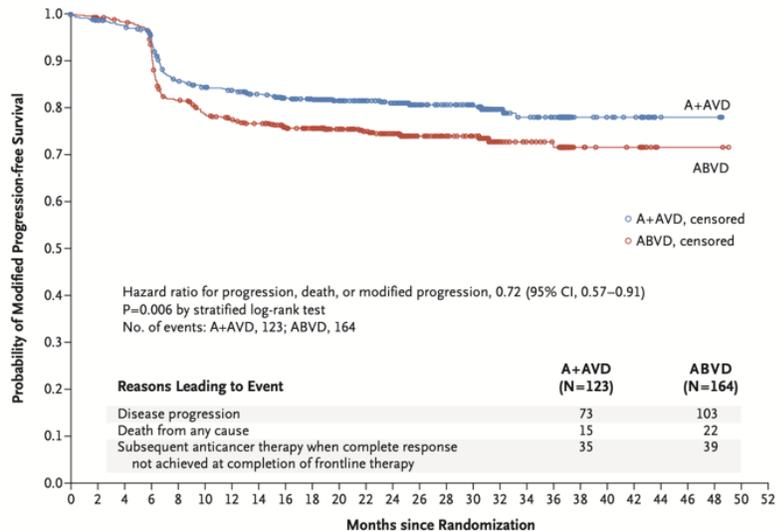


Rzeczywiste pytania a rejestracja leków

ORIGINAL ARTICLE

Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma

J.M. Connors, W. Jurczak, D.J. Straus, S.M. Ansell, W.S. Kim, A. Gallamini, A. Younes, S. Alekseev, Á. Illés, M. Picardi, E. Lech-Maranda, Y. Oki, T. Feldman, P. Smolewski, K.J. Savage, N.L. Bartlett, J. Walewski, R. Chen, R. Ramchandren, P.L. Zinzani, D. Cunningham, A. Rosta, N.C. Josephson, E. Song, J. Sachs, R. Liu, H.A. Jolin, D. Huebner, and J. Radford, for the ECHELON-1 Study Group*



N=1334

6 x ABVD

6 x AVD + Brentuximab

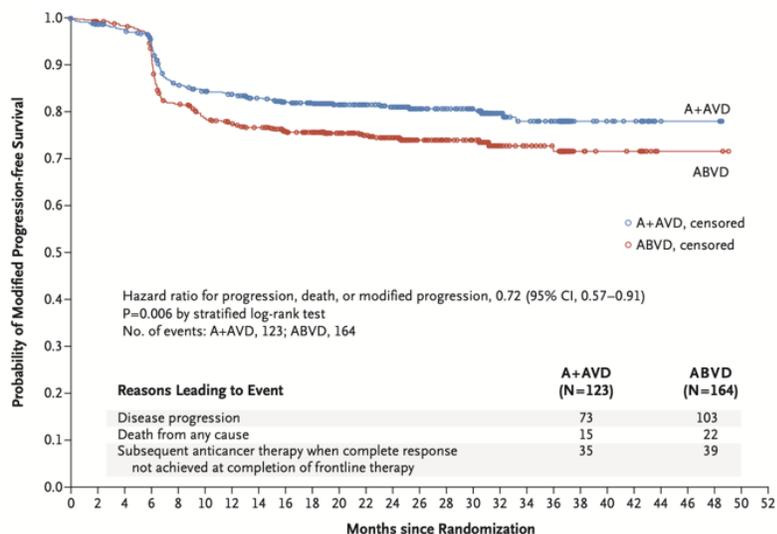
| No. at Risk | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 40 | 42 | 44 | 46 | 48 | 50 | 52 |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| A+AVD | 664 | 640 | 626 | 604 | 536 | 523 | 514 | 495 | 468 | 448 | 360 | 340 | 324 | 202 | 191 | 175 | 99 | 87 | 79 | 27 | 24 | 21 | 3 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| ABVD | 670 | 636 | 628 | 594 | 513 | 488 | 474 | 463 | 439 | 424 | 340 | 315 | 297 | 182 | 167 | 157 | 78 | 69 | 62 | 16 | 13 | 12 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 |

Rzeczywiste pytania a rejestracja leków

ORIGINAL ARTICLE

Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma

J.M. Connors, W. Jurczak, D.J. Straus, S.M. Ansell, W.S. Kim, A. Gallamini, A. Younes, S. Alekseev, Á. Illés, M. Picardi, E. Lech-Maranda, Y. Oki, T. Feldman, P. Smolewski, K.J. Savage, N.L. Bartlett, J. Walewski, R. Chen, R. Ramchandren, P.L. Zinzani, D. Cunningham, A. Rosta, N.C. Josephson, E. Song, J. Sachs, R. Liu, H.A. Jolin, D. Huebner, and J. Radford, for the ECHELON-1 Study Group*



| No. at Risk | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 40 | 42 | 44 | 46 | 48 | 50 | 52 |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| A+AVD | 664 | 640 | 626 | 604 | 536 | 523 | 514 | 495 | 468 | 448 | 360 | 340 | 324 | 202 | 191 | 175 | 99 | 87 | 79 | 27 | 24 | 21 | 3 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| ABVD | 670 | 636 | 628 | 594 | 513 | 488 | 474 | 463 | 439 | 424 | 340 | 315 | 297 | 182 | 167 | 157 | 78 | 69 | 62 | 16 | 13 | 12 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 |

Ocena wczesnej odpowiedzi W PET CT

2 x ABVD
N > 3000 ?

CR → 4 x ABVD

Brak CR

4 x ABVD

AVD + Brentuximab

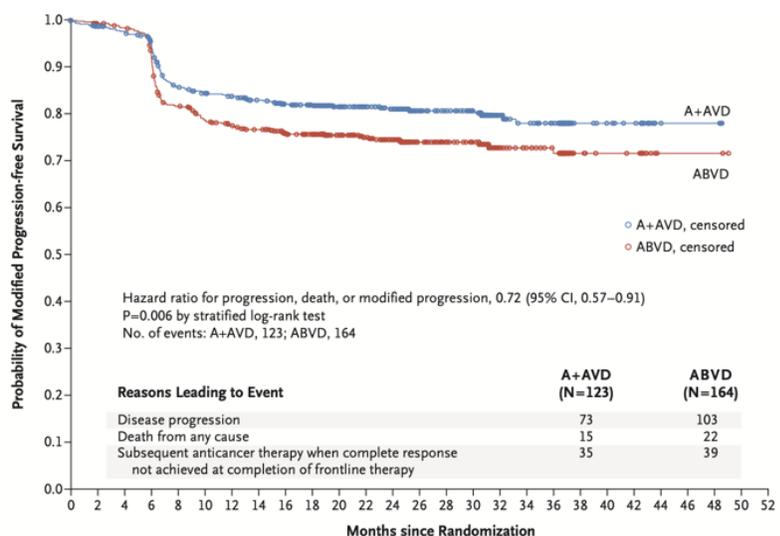


Rzeczywiste pytania a rejestracja leków

ORIGINAL ARTICLE

Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma

J.M. Connors, W. Jurczak, D.J. Straus, S.M. Ansell, W.S. Kim, A. Gallamini, A. Younes, S. Alekseev, Á. Illés, M. Picardi, E. Lech-Maranda, Y. Oki, T. Feldman, P. Smolewski, K.J. Savage, N.L. Bartlett, J. Walewski, R. Chen, R. Ramchandren, P.L. Zinzani, D. Cunningham, A. Rosta, N.C. Josephson, E. Song, J. Sachs, R. Liu, H.A. Jolin, D. Huebner, and J. Radford, for the ECHELON-1 Study Group*



| No. at Risk | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 40 | 42 | 44 | 46 | 48 | 50 | 52 |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| A+AVD | 664 | 640 | 626 | 604 | 536 | 523 | 514 | 495 | 468 | 448 | 360 | 340 | 324 | 202 | 191 | 175 | 99 | 87 | 79 | 27 | 24 | 21 | 3 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| ABVD | 670 | 636 | 628 | 594 | 513 | 488 | 474 | 463 | 439 | 424 | 340 | 315 | 297 | 182 | 167 | 157 | 78 | 69 | 62 | 16 | 13 | 12 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 |

Ocena wczesnej odpowiedzi W PET CT

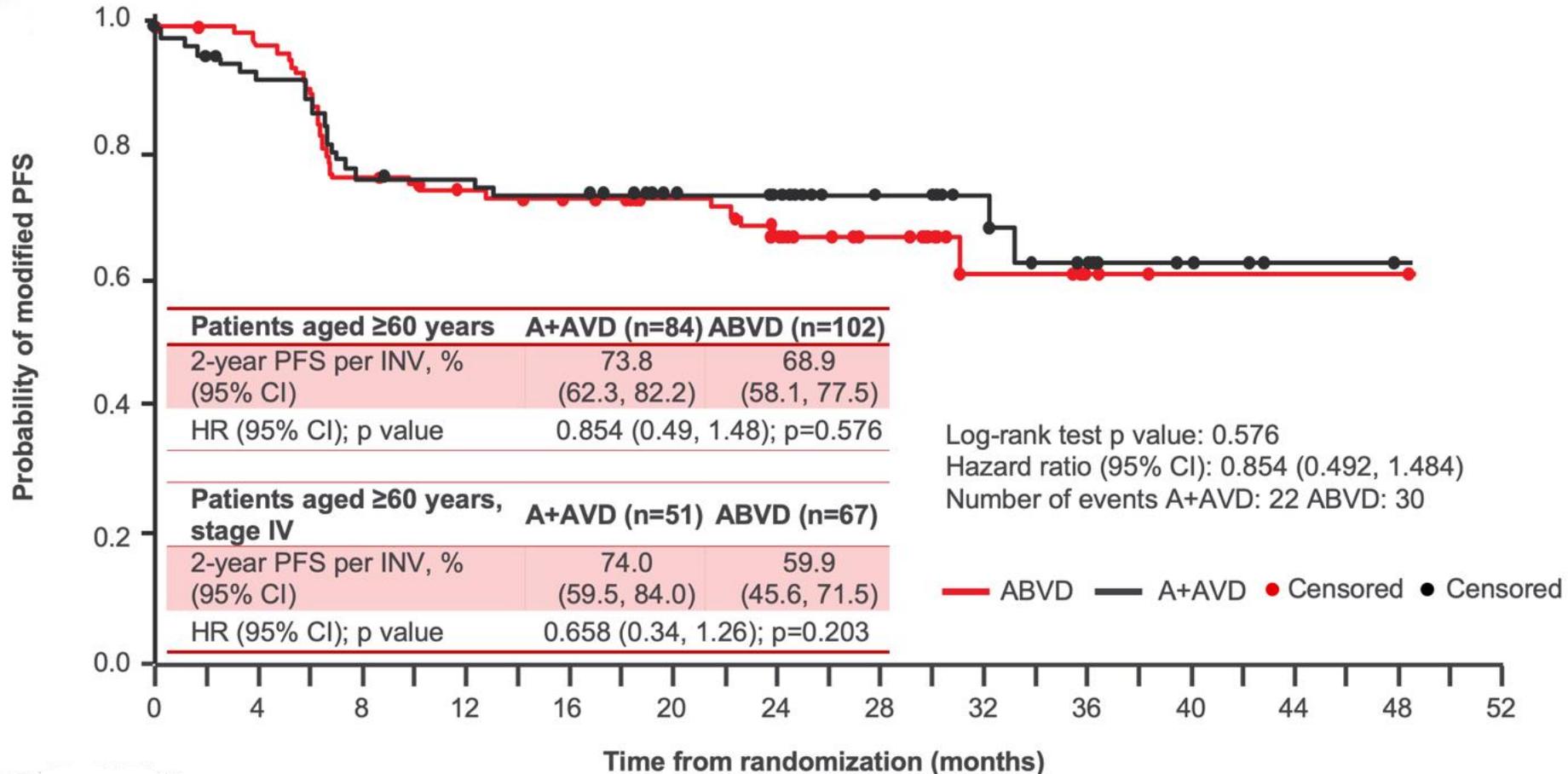
2 x ABVD
N=500 ?

CR → 4 x ABVD

Brak CR. → AVD + Brentuximab

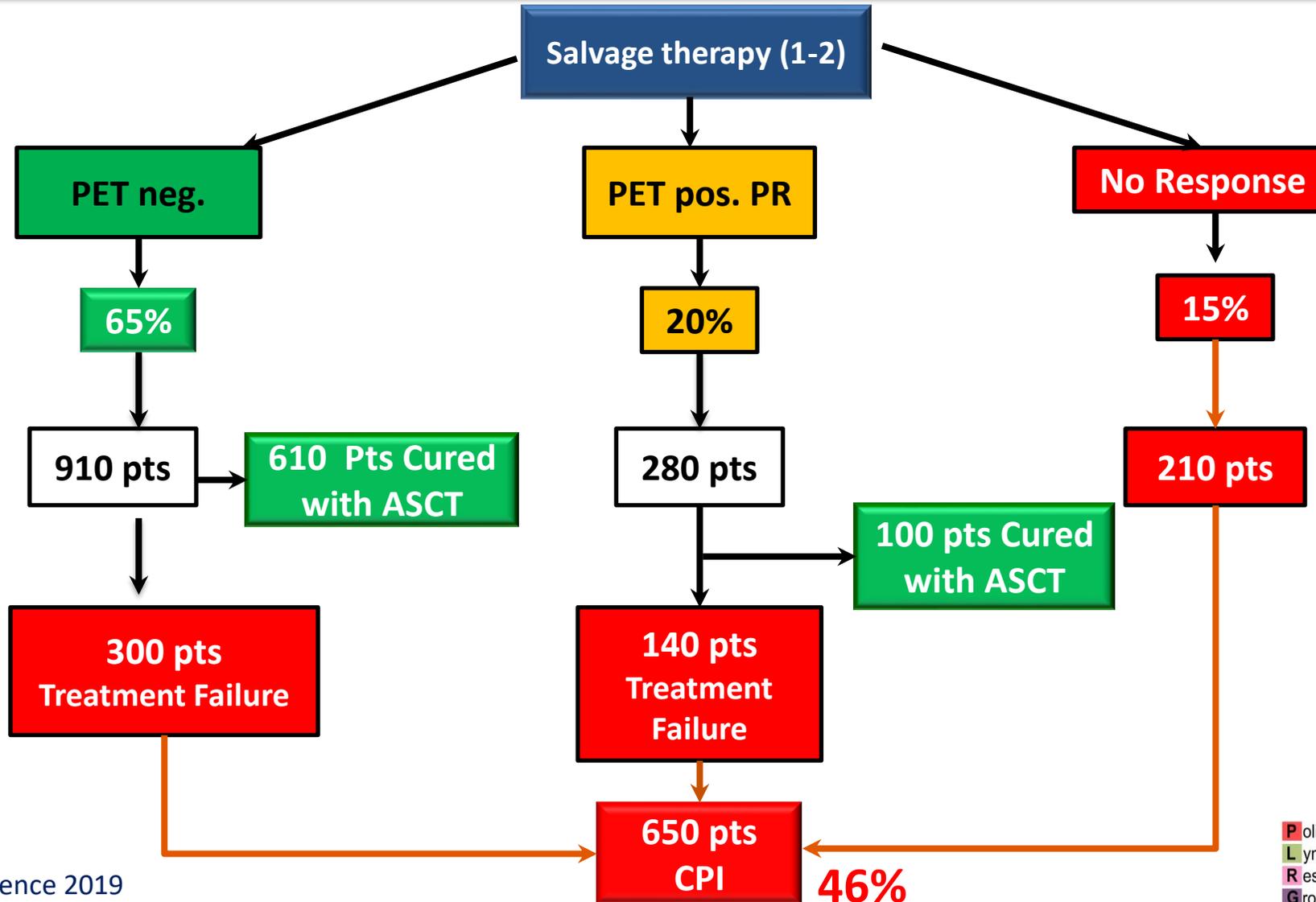


Older patients with HL: ECHELON-1 study



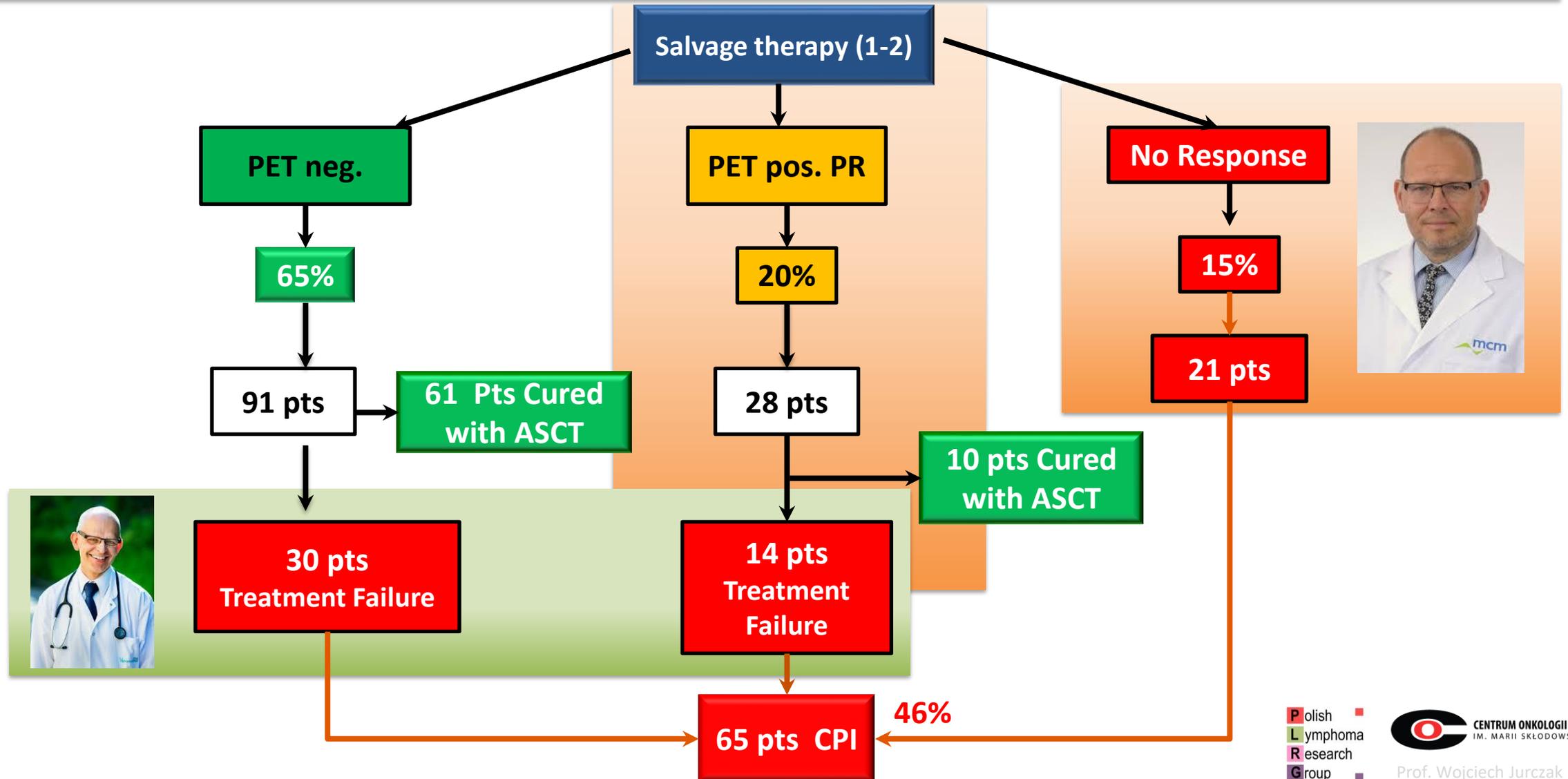
Evens et al, ASH 2018

R/R HL: 1400 pts/year (in US)



R/R HL: 140 pts/year (estimations for Poland)

Potential role of Brentuximab



Program NFZ – Brentuximab w R/R HL

Brentuximab w nawrotowym lub opornym na leczenie HL:



a) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplantation, ASCT*)

lub

- po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia;



2 x ABVD → (esk. BEACOPP, ESHAP, IGEV lub podobne) → PD lub SD

2 x esk. BEACOPP → (ESHAP, IGEV lub podobne) → PD lub SD

Brentuximab
Salvage

Brentuximab
Salvage

Current State of BV in a Salvage Therapy

| Regimen | Pt # | Rel | Primary Ref | CR-PET neg pre-ASCT | CD34 | ASCT % | PFS ITT |
|------------------|------|-----|-------------|---------------------|------|--------|----------|
| BV + Nivo | 62 | 34 | 28 | 62% | 7.9 | 87 | Too soon |

BV + Chemotherapy

| | | | | | | | |
|---------------------------------|----|----|----|-----|------|-----|----------------|
| BV-ESHAP | 66 | 26 | 40 | 70% | 5.75 | 92 | Too soon |
| Benda-BV | 54 | 27 | 27 | 74% | 4 | 74 | 63% at 2 years |
| BV-ICE | 16 | 5 | 11 | 69% | 11 | 75 | Too soon |
| BV-DHAP | 12 | 10 | 2 | 90% | 5.3 | 100 | Too soon |
| BV → Sequential ICE | 66 | 33 | 33 | 73% | 6.2 | 95 | 79% at 3 yrs |
| BV → Sequential Salvage therapy | 37 | 13 | 24 | 73% | 5.6 | 89 | 72% at 18 mo |

Chemotherapy

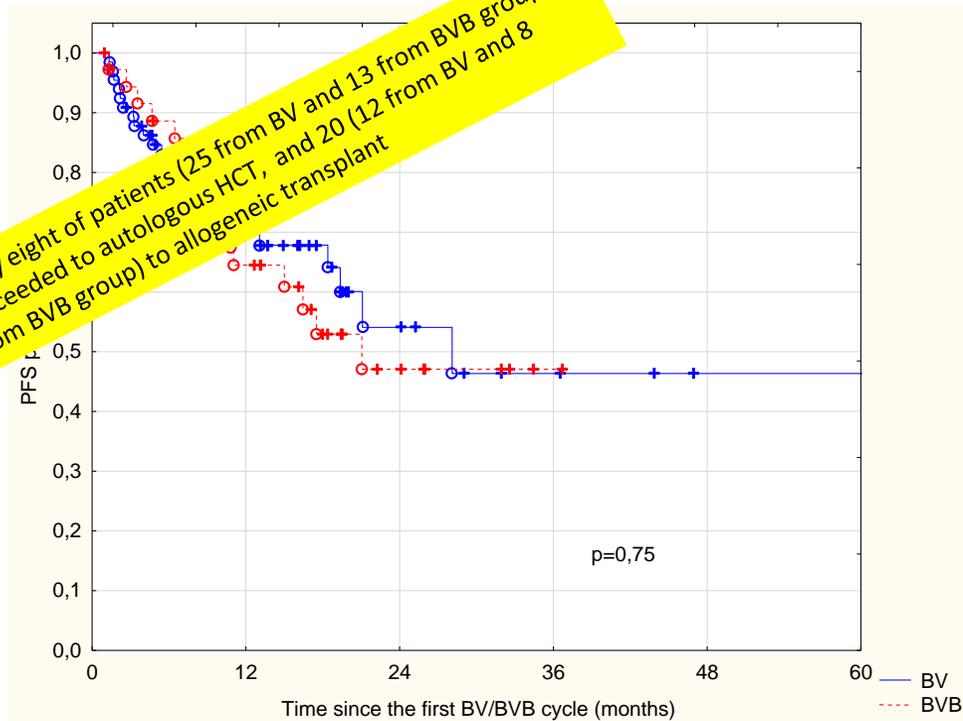
| | | | | | | | |
|----------|----|----|----|-----|-----|----|--------------|
| ICE/GVD | 97 | 56 | 41 | 76% | 6.3 | 88 | 68% at 8 yrs |
| Benda-GV | 59 | 27 | 32 | 73% | 8.8 | 73 | 63% at 2 yrs |

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5638176/>

Sequential vs concomitant BV ?

- CR to single agent BV is NOT inferior to that of chemotherapy
- 1/3 of patients can avoid chemotherapy for salvage if BV is used first
- Chemotherapy alone without BV offers a CR rate of 60-70% with ICE or BeGV
 - BV can be used as salvage number 2
- Bendamustine-BV seems no better than BeGV
- Platinum based salvage regimens combined with BV are “challenging”

BV real life data from Poland



| | BV N=66 | BVB N=37 | P |
|---------------------------------------|------------|-------------|------|
| Response after 2 cycles | | | |
| CMR | 20 (33%) | 17 (47%) | 0.08 |
| PMR | 22 (37%) | 16 (44%) | |
| SMD | 11 (18%) | 1 (3%) | |
| PD | 7 (12%) | 1 (3%) | |
| Death before response assessment | 0 (0%) | 1 (3%) | |
| The best response to treatment | | | |
| CMR | 41 (63%) | 25 (68%) | 0.50 |
| PMR | 12 (18%) | 8 (22%) | |
| SMD | 7 (11%) | 1 (3%) | |
| PD | 6 (9%) | 2 (5%) | |
| Death before response assessment | 0 (0%) | 1 (3%) | |

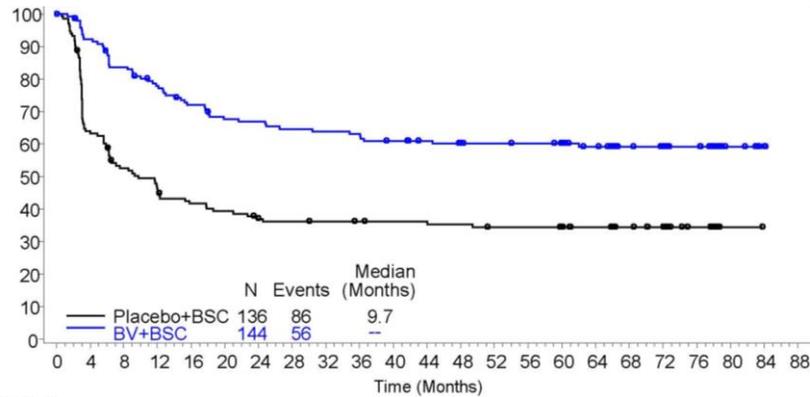
Courtesy of Czyż, unpublished PLRG data

5-Year PFS by Number of Risk Factors*

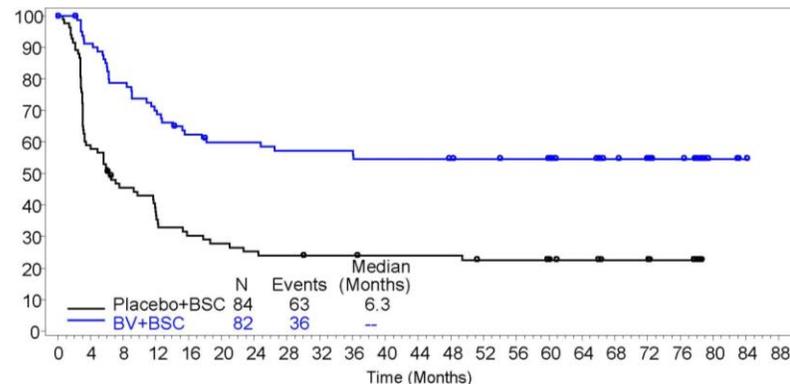
AETHERA Trial

Progression-free survival, %

≥ 2 Risk factors† (N=280)



≥ 3 Risk factors† (N=166)



Risk Factors

- Primary-refractory HL or relapse <12 months from completion of frontline therapy
- PR or SD as best response to salvage therapy pre-ASCT
- ≥2 previous salvage therapies
- Extranodal disease at pre-ASCT relapse
- B symptoms after failure of frontline therapy

1. Moskowitz CH, et al. *Lancet* 2015;385:1853-1862.

BV as a “snadwitch”



BV as a Salvage regimen
PLRG experience – Czyż et al

BV as maintenance
AETHERA study – Moskowitz et al

Brentuximab Vedotin w HD – przed ASCT

- Im wcześniej podamy BV tym lepsze są wyniki leczenia
- Jakość CR nie zależy od tego, czy zastosujemy BV w monoterapii, czy w skojarzeniu z chemioterapią, sekwencyjne stosowanie pozwala natomiast uniknąć podania kolejnej linii chemioterapii u 1/3 chorych
- Każdy Pacjent poddany ASCT po BV, jest chorym wysokiego ryzyka, stąd ma rejestracyjne wskazania do kontynuowania leczenia BV po przeszczepie



1 Co powinno Cię zaniepokoić?

OBJAWY CHŁONIAKA

- ▶ Bolesne i tklive powiększone węzły chłonne to raczej objaw infekcji niż chłoniaka. Niepokój powinny wzbudzić NIEBOLESNE węzły chłonne oraz pozostałe objawy.

[WIĘCEJ](#)



2 Jeśli pojawiły się u Ciebie objawy.

DIAGNOSTYKA

- ▶ Najważniejsze jest postawienie prawidłowego rozpoznania. Mniej istotne jest to, czy rozpoczniemy leczenie od razu, ważne czy będzie ono prawidłowo dobrane!

[WIĘCEJ](#)



3 Usłyszałeś diagnozę? Poznaj chorobę!

PODTYPY CHŁONIAKA

- ▶ Chłoniaki to zespół chorób o wielkiej różnorodności i dynamice. Przebiegają one w sposób agresywny lub nie wymagający leczenia latami.

[WIĘCEJ](#)



4 Jak walczy się z chłoniakiem?

METODY LECZENIA

- ▶ Leczenie chłoniaków jest coraz skuteczniejsze, ostatnie lata przyniosły przełom w postaci rozwoju leków celowanych, które zmieniły standard leczenia.

[WIĘCEJ](#)



5 Kiedy metoda leczenia nie jest refundowana...

BADANIA KLINICZNE

- ▶ Większość najnowszych metoda jest w Polsce nierefundowana lub limitowana. Dla pacjenta drogą do ich stosowania w leczeniu są badania kliniczne.

[WIĘCEJ](#)

CHŁONIAK TO DIAGNOZA, NIE WYROK

[CENTRUM INFORMACJI](#)

[JAK KORZYSTAĆ Z TEJ STRONY?](#)

[DLACZEGO WERSJA BETA](#)

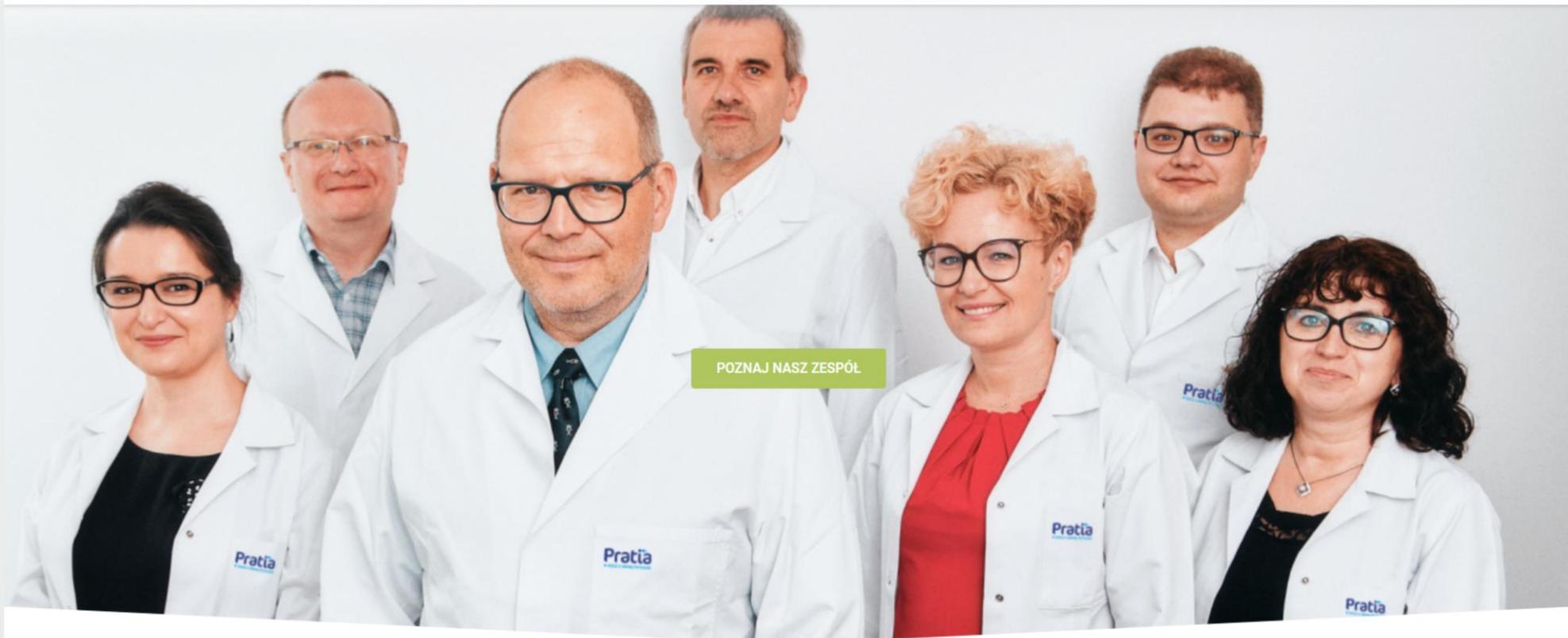
Witaj w serwisie Pokonaj Chłoniaka!

Najważniejszą informacją dla pacjentów

ze zdiagnozowanym chłoniakiem oraz ich rodzin jest możliwość leczenia tego nowotworu na każdym etapie choroby!

Ⓢ CHŁONIAKI to nowotwory, które mogą być leczone coraz skuteczniej i mniej obciążająco dla pacjenta.





POZNAJ NASZ ZESPÓŁ



Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak
Centrum Onkologii – Instytut
Im. Marii Skłodowskiej - Curie

Polish
Lymphoma
Research
Group

 **CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT**
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

Prof. Wojciech Jurczak MD, PhD