

INCONTRO DI AGGIORNAMENTO
SUI **DISORDINI LINFOPROLIFERATIVI**
E SUI PROTOCOLLI
DELLA **FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI**

Torino, 14 dicembre 2018

Sede

Sala Giolitti - Centro Congressi Torino Incontra
Via Nino Costa, 8 - Torino



Aggiornamento Protocolli FIL

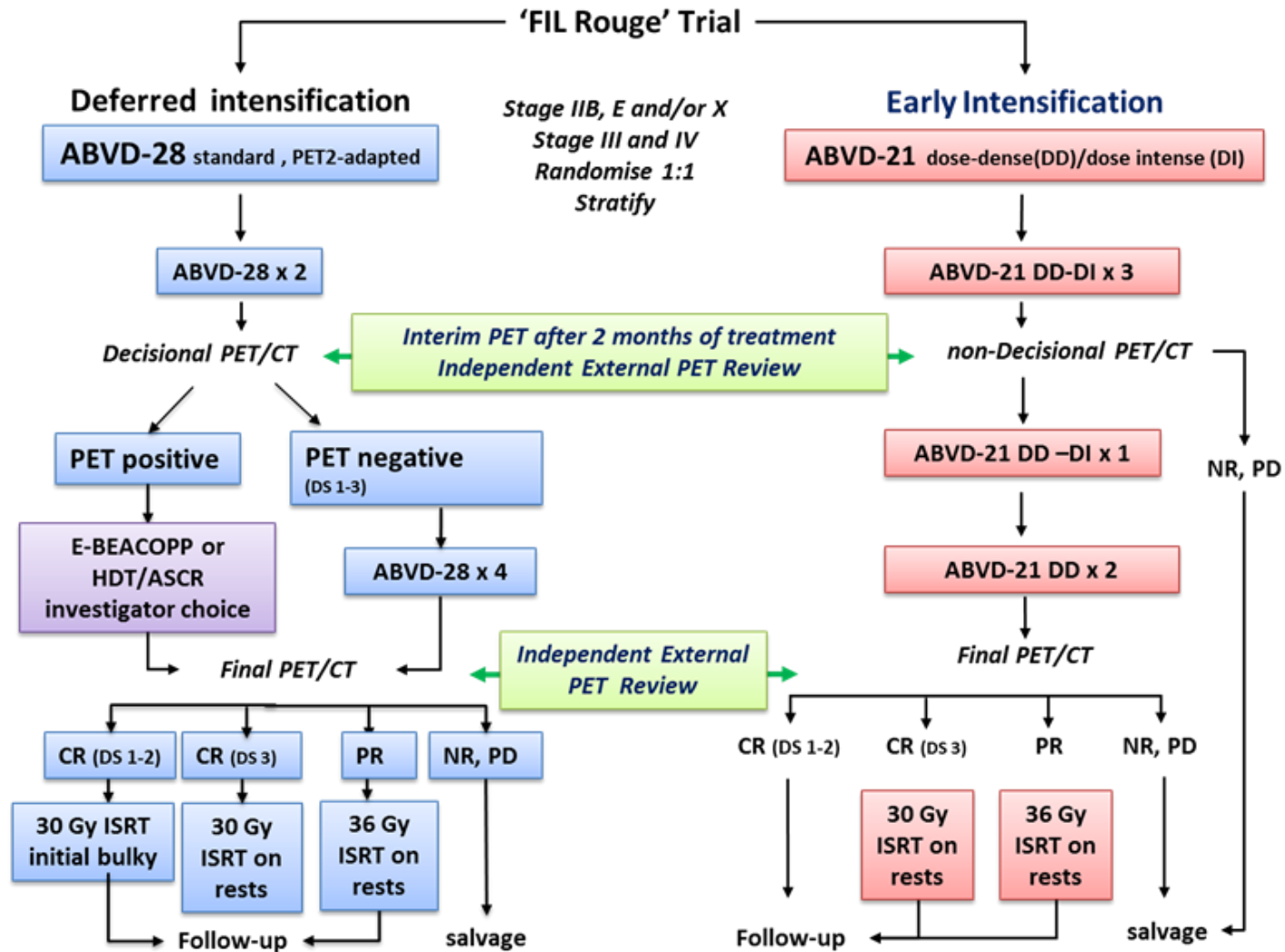
Linfoma di Hodgkin

Barbara Botto

SC Ematologia

AOU Città della Salute e della Scienza Torino

Flow Chart



Objectives

- **Primary:** To demonstrate the superiority of an intensified ABVD variant (ABVD DD-DI, *Experimental arm*) over an interim PET response-adapted ABVD treatment (*Comparator arm*) in improving PFS.
- **Secondaries:**
 - To compare the anti-lymphoma activity of ABVD DD-DI and interim PET response-adapted ABVD according to Lugano 2014 Classification.
 - To compare the OS of ABVD DD-DI vs. interim PET response-adapted ABVD
 - To compare the safety of ABVD DD-DI and interim PET response-adapted ABVD
 - To compare the effect of ABVD DD-DI and interim PET response-adapted ABVD on Quality of life (QoL)
 - To compare ABVD DD-DI vs. interim PET response-adapted ABVD in term of cost-effectiveness.

Study Design

- **Study design:** randomized, open-label, multicenter, phase III, 2-arm study
- **Number of patients:** 500 patients (250 patients per arm)
- **Duration of the study:** 66 months in total, 30 months for patient accrual, 6 months for treatment duration and 30 months for follow up.

Inclusion Criteria

- Histologically confirmed classical HL
- Previously untreated disease
- **Age 18-60 years**
- **Ann Arbor stage IIB with extranodal involvement and/or mediastinal bulk, III and IV**
- At least one target PET-avid bidimensionally assessable lesion
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) ≤ 2
- Adequate organ and marrow function as defined below: absolute neutrophil count $>1,0 \times 10^9/L$, platelets $>75 \times 10^9/L$
- Total bilirubin <2 mg/dl without a pattern consistent with Gilbert's syndrome
- Aspartate Transaminase and Alanine Transaminase (AST/ALT) <3 X institutional Upper Limits of Normality (ULN)
- Creatinine within normal institutional limits or creatinine clearance >50 mL/min/1.73 m²
- Females of childbearing must have a negative pregnancy test at medical supervision even if had been using effective contraception
- Life expectancy > 6 months
- Able to adhere to the study visit schedule and other protocol requirements
- Sign (or their legally acceptable representatives must sign) an informed consent document indicating that they understand the purpose of and procedures required for the study and are willing to participate in the study.
- **Access to PET-CT scans facilities qualified by FIL**

Statistical considerations

- The primary objective is to show the superiority of the intensified ABVD regimen over a PET-adapted ABVD treatment on the primary efficacy endpoint of PFS.
- A stratified randomization will allocate patients with a 1:1 ratio in the two arms.
- With 30 months of uniform accrual and a minimum follow-up of 30 months, 3-years PFS rate of about 75% for the *comparator* PET-2-adapted ABVD arm and a minimum expected absolute improvement of 10% in the *experimental arm*.
- Statistical power of 85%, type I alpha error of 0.05 and drop out of no more than 5% of pts, a minimum of 250 pts per arm are required (N=500, with a cumulative number of failures of 110).
- One interim efficacy analysis is planned when 33% (N=37) of the total expected events will be recorded
- **Interim analyses to evaluate safety will be performed by an independent DSMC without pre-specified statistical restraints (1st Safety assessment: February 2018: PASS)**

Experimental Arm: Treatment Schedule

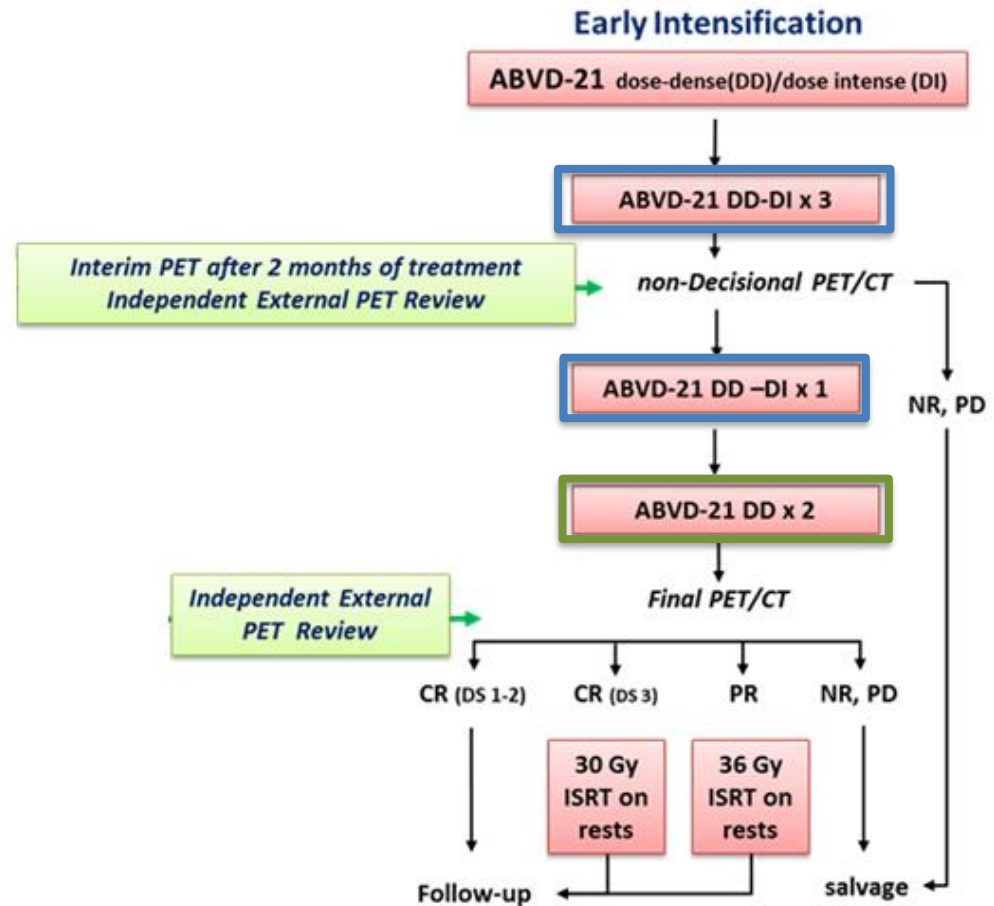
ABVD DD-DI (repeated every 21 days) - Cycles 1 to 4

Doxorubicin	35 mg/m ²	i.v.	days 1,11
Bleomycin	10,000 units/m ²	i.v.	days 1,11
Vinblastine	6 mg/m ²	i.v.	days 1,11
Dacarbazine	375 mg/m ²	i.v.	days 1,11
G-CSF	263 µg	s.c.	days 6-8, 17-19

Reevaluate the patient's weight and recalculate the BSA at each new cycle, especially in the early cycles (to optimize the planned upfront treatment intensification) and in patients with B symptoms (since, upon treatment start, they can quickly recover the initial weight loss)

ABVD DD (repeated every 21 days) – Cycles 5 and 6

Doxorubicin	25 mg/m ²	i.v.	days 1,11
Bleomycin	10,000 units/m ²	i.v.	days 1,11
Vinblastine	6 mg/m ²	i.v.	days 1,11
Dacarbazine	375 mg/m ²	i.v.	days 1,11
G-CSF	263 µg	s.c.	days 6-8, 17-19



THE IMPLEMENTATION OF ABVD PLATFORM

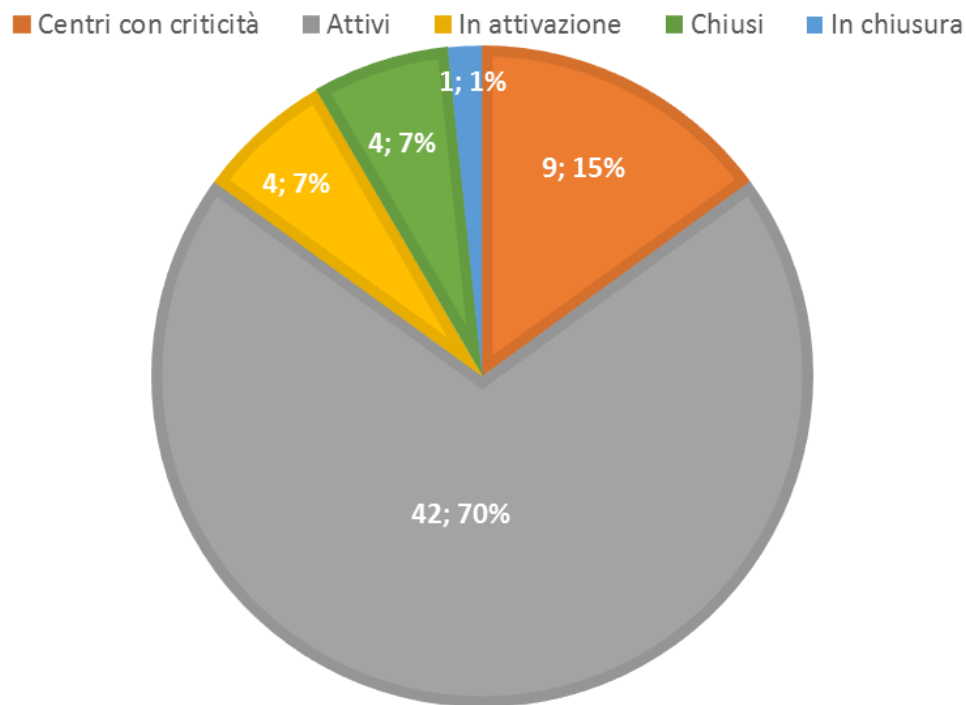
TIME AND DOSE INTENSIFICATION

Chemotherapy	Cumulative dose		Dose density per week		
	ABVD	ABVD DD-DI	ABVD	ABVD DD-DI	Increase in dose intensity
Doxorubicin mg/mq	300	380	12.5	21.1	69%
Bleomycin units/mq	120	120	5	6.6	33%
Vinblastine mg/mq	72	72	3	4	33%
Dacarbazine mg/mq	4500	4500	188	250	33%

Stato attivazione centri

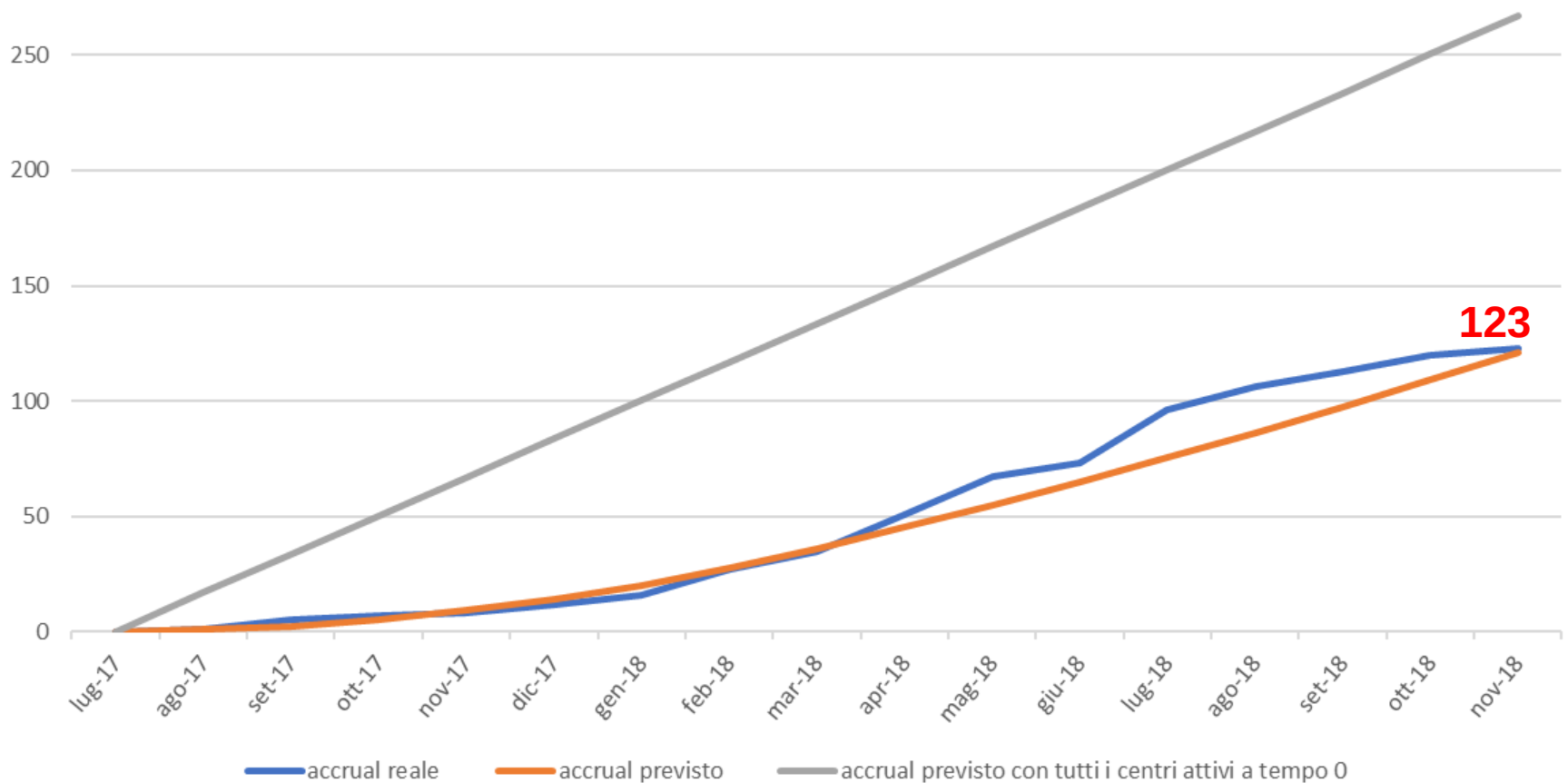
- Autorizzazione AlFA: 17/07/2017
- Parere Unico Centro Coordinatore: 19/04/2017

- Centri partecipanti: **55** (60 centri iniziali, 5 centri chiusi o in chiusura)
- Centri attivi: **42**
- Centri in fase di attivazione (ufficio Start up FIL in attesa dei docs per formalizzare l'apertura del centro): **4**
- Centri arruolanti: **28**



Arruolamento

- **123** pazienti arruolati al 09/11/18



Cardiologic assessment



cTnI level will be assessed before every treatment infusion in the two arms (*Comparator* and *Experimental*).

Troponin level will be considered above normal if present an elevation > 0.08 ng/mL from baseline assessed at local checks.

Standard transthoracic 2D echocardiography must be done at baseline, at the end of chemotherapy (3-4 weeks), at the end of eventual radiotherapy (3-4 weeks) and during follow-up (every six months in the first year and then annually) in both two arms (*Comparator* and *Experimental*).

GLS should be assessed with a 2D speckle tracking echocardiography using three apical views.

A relative percentage GLS reduction $>15\%$ from baseline will be considered to be abnormal according to ESC Guidelines.

Amendment

- Ancillary biological study
- Integration to Supportive therapy protocol chapters
 - ✓ Use of G-CSF
 - ✓ Antibiotic administration
 - ✓ Diagnostic criteria for:
 - ✓ Opportunistic infections
 - ✓ Bleomycin toxicity
- RT decision @ EOT (under final discussion)
- Activation of additional sites

FIL-Rouge Bio: objectives

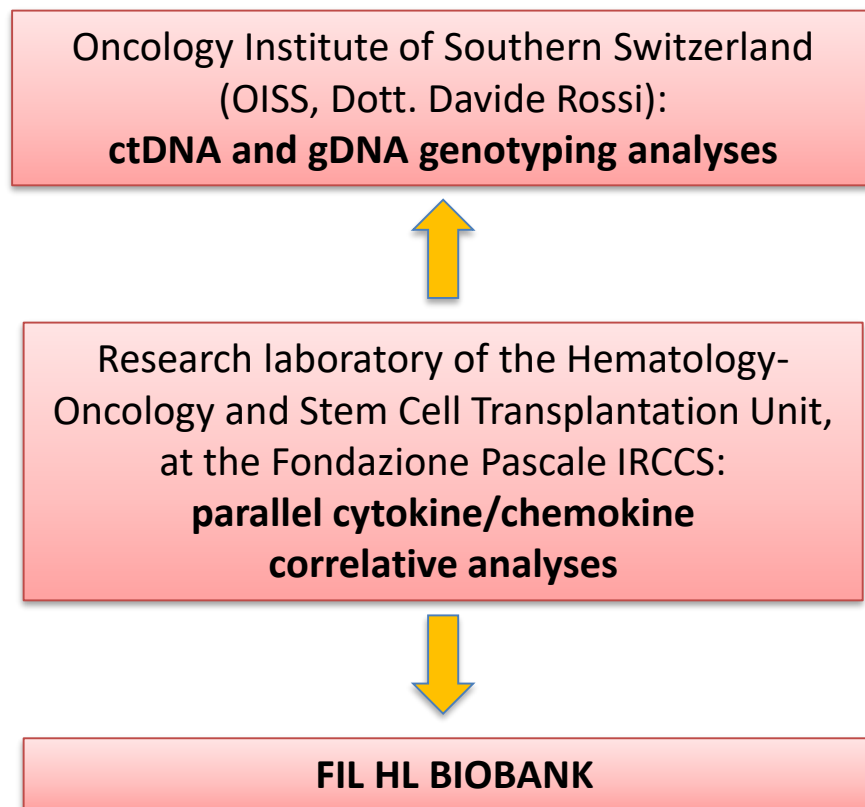
Validare in uno studio

- Il significato predittivo della MRD nel HL
- Le differenze tra ABVD e ABVD_{DD-DI} in termini di cell-log-kill capacity (>2-log drop in ctDNA rate)
- La capacità predittiva del ctDNA approach (>2-log drop in ctDNA) per l'identificazione dei casi:
 - interim-PET negative  progressors
- Il significato predittivo delle variazioni dei livelli di un panel di molecole solubili tra i due bracci di trattamento
- **Creare una Biobanca HL della FIL**

FIL-Rouge Bio

Prospective validation of the concept of the liquid biopsy as a biomarker for disease response assessment in cHL. Impact of the study will be the incorporation of the liquid biopsy in the next international consensus on treatment response criteria for cHL.

- PB samples (20 ml of peripheral blood in Cell-Free DNA BCT tubes) will be collected at the following timepoints:
 - ✓ before treatment start
 - ✓ interim PET/CT assessment
 - ✓ end of treatment PET/CT assessment
 - ✓ disease progression/end of study
- Centralized to FIL designated laboratory
 - Pre-analytical work-up



BANDO AIFA

- Finanziati **40**/343 studi
- I criteri identificati per la valutazione (linee guida del Ministero della Salute):
 - rilevanza scientifica
 - metodologia/disegno di studio/bibliografia di riferimento
 - livello di innovatività
 - organizzazione/centro sperimentale
 - sperimentatore principale
- FIL_ROUGE è alla posizione n. **16**



"Merito e trasparenza sono i principi che hanno ispirato l'intero percorso di valutazione. Sono stati premiati progetti di qualità eccellente dai quali ci attendiamo un contributo importante sia in termini di arricchimento delle conoscenze cliniche e terapeutiche in aree di minore interesse per la ricerca profit, sia in termini di ricadute regolatorie e razionalizzazione dei costi per il Servizio Sanitario Nazionale.."

**A phase II study with bendamustine plus brentuximab vedotin
in Hodgkin's lymphoma and CD30⁺ peripheral T-cell lymphoma
in first salvage setting: the BBV regimen.**

Study ID: FIL-BBV

EudraCT n. 2014-005382-79

Coorte linfoma di Hodgkin

RAZIONALE DELLO STUDIO

- Brentuximab vedotin e bendamustina sono farmaci dotati di un ruolo rilevante nella terapia di salvataggio dei pazienti con linfoma di Hodgkin:

- sono entrambi attivi come agenti singoli;
- tasso di risposte complete con brentuximab: 34%

Younes A. *J Clin Oncol*, 2012; 30: 2183-2189

- tasso di risposte complete con bendamustina: 29-33%

Anastasia A. *Blood (ASH annual meeting abstr)*, 2012; 120: 3652a

Corazzelli G. *Br J Haematol*, 2013; 160: 207-215

Moskowitz AJ. *J Clin Oncol*, 2013; 31: 456-460

- hanno meccanismi d'azione differenti;
- mostrano un favorevole profilo di tossicità.

- La combinazione di brentuximab vedotin e bendamustina come trattamento di salvataggio nei pazienti con linfoma di Hodgkin può essere una valida alternativa ai regimi chemioterapici attualmente utilizzati.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

- **Obiettivo primario:** effetto antitumorale della combinazione bendamustina + brentuximab vedotin (BBV) in termini di risposta globale, quando applicata come terapia di primo salvataggio nei pazienti con linfoma di Hodgkin (o linfoma a cellule T periferiche), CD30⁺.
- **Obiettivi secondari:** sicurezza e tollerabilità del regime BBV; sopravvivenza dei pazienti e miglioramento clinico (riduzione della sintomatologia linfoma-correlata).
- **Endpoint primario:** tasso globale di risposta (*overall response rate*, ORR) .
- **Endpoints secondari:** durata di risposta (DOR), tasso di risposta completa (CR rate), sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) e sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) a 1 anno.

CRITERI DI INCLUSIONE

- Diagnosi di linfoma di Hodgkin, in prima ricaduta o refrattario ad una sola precedente linea di trattamento.
- Malattia CD30⁺.
- Età compresa tra 18 e 60 anni (*).
- Malattia misurabile in TC (linfonodi: Ø massimo > 1,5 cm oppure asse lungo compreso tra 1,1 e 1,5 cm e asse corto > 1 cm) e FDG-PET-positiva.
- ECOG ≤ 1.
- Laboratorio: neutrofili ≥ 1.500/mmc, piastrine ≥ 75.000/mmc, bilirubina e creatinina sieriche ≤ 1,5 × ULN, AST/ALT ≤ 2,5 × ULN, albumina ≥ 3 g/dL.
- Adeguate misure contraccettive.

(*) Emendamento n° 1, v. 05/01/2016

PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO

Fase di trattamento (1 ciclo = 21 giorni)

Screening/baseline

Brentuximab vedotin 1.8 mg/kg (giorno 1)
Bendamustina 90 mg/m² (giorni 1-2 o 2-3)
Premedicazione (steroidi + antistaminici)

Numero massimo di cicli: 6

Almeno 4 cicli di trattamento

Per pazienti in risposta completa
Mobilizzazione con G-CSF ± plerixafor

Trapianto
Autologo

Follow-up

12 ± 1
sett.

↑
TC+2

↑
PET+3

↑
TC+4

↑
TC+6
PET+6

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Caratteristiche (N = 40)	N (%)
Età mediana (anni, <i>range</i>)	38 (20-59)
Sesso maschile	21 (52,5)
Periodo intercorso dalla diagnosi (mesi, <i>range</i>)	7 (5-67)
Stadio alla diagnosi	
- I	4 (10,0)
- II	21 (52,5)
- III	7 (17,5)
- IV	8 (20,0)
<i>Performance status</i> (ECOG)	
- 0	33 (82,5)
- 1	7 (17,5)
Caratteristiche cliniche alla diagnosi	
- Malattia <i>bulky</i>	2 (5,0)
- Sintomi B	11 (27,5)
- Malattia extranodale	8 (20,0)
- Interessamento midollare	1 (2,5)

RISPOSTA ALLA TERAPIA DI PRIMA LINEA

Caratteristiche (N = 40)	N (%)
Pazienti con malattia in ricaduta	20 (50,0)
Pazienti con malattia refrattaria	20 (50,0)

RISPOSTA POST-BBV

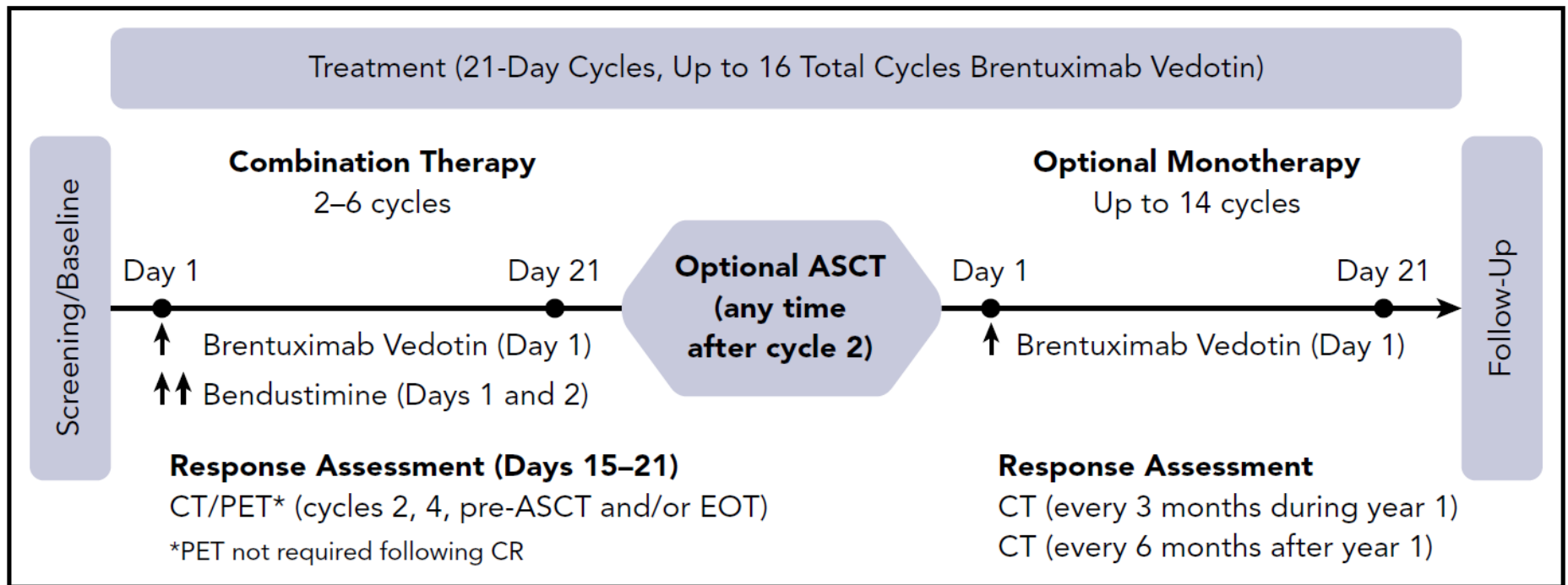
Tipologia di risposta (N = 38)	Per investigatore	Centralizzato
Risposta globale dopo BBV	25 (65,8%)	29 (76,3%)
Risposta completa	13 (34,2%)	26 (68,4%)
Risposta parziale	12 (31,5%)	3 (7,9%)

MOBILIZZAZIONE E AUTOTRAPIANTO

Caratteristiche (N = 38)	N (%)
Pazienti sottoposti a mobilizzazione cellule staminali	35 (92,1)
Utilizzo di plerixafor nella mobilizzazione	12 (34,3)
Media CD34 ⁺ raccolte ($\times 10^6/\text{kg}$)	3,2
Fallimento mobilizzazione cellule staminali	0
Pazienti sottoposti a trapianto autologo	33 (86,8)
Risposte complete post-trapianto autologo	33 (100)
Pazienti in risposta completa post-trapianto all'ultimo <i>follow-up</i>	19 (57,6)

Tipologia e grado	Eventi	Dettagli
Ematologica - grado 1-2 - grado 3 - grado 4	41 21 17 3	14 pazienti coinvolti (35,0%) Neutropenia, piastrinopenia Neutropenia
Extraematologica - grado 1-2 - grado 3 - grado 4	166 155 11 0	37 pazienti coinvolti (92,5%) 9 reazioni cutanee; 1 reazione febbrile; 1 rialzo γ GT
Interruzione trattamento	7 (17,5%)	1 interruzione per neutropenia grado 3 6 interruzioni per reazione cutanea grado 3

Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma



Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma

- 55 pazienti arruolati, 53 valutabili per l'efficacia
- 28 pazienti con malattia refrattaria
- 27 pazienti con malattia in ricaduta

Population	Best clinical response, n (%) [95% CI]				
	CR	PR	SD	PD	ORR*
Overall, N = 53	39 (73.6) [59.7, 84.7]	10 (18.9)	3 (5.7)	1 (1.9)	49 (92.5) [81.8, 97.9]
Response to frontline therapy					
Primary refractory, n = 28	18 (64.3) [44.1, 81.4]	6 (21.4)	3 (10.7)	1 (3.6)	24 (85.7) [67.3, 96.0]
Relapsed, n = 25	21 (84.0) [63.9, 95.5]	4 (16.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (100) [86.3, 100]
ASCT					
Yes, n = 40	34 (85.0) [70.2, 94.3]	4 (10.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	38 (95.0) [83.1, 99.4]
No, n = 13	5 (38.5) [13.9, 68.4]	6 (46.2)	1 (7.7)	1 (7.7)	11 (84.6) [54.6, 98.1]

CONCLUSIONI (1)

Variabile	BBV (<i>LaCasce</i>)	BBV (<i>FIL</i>)
Pazienti arruolati	53	38
Età mediana (anni)	36	38
Periodo dalla diagnosi al trattamento (m)	14	7
Tasso globale di risposta (ORR)	92,5%	76,3%
Tasso di risposte complete	73,6%	68,4%
Pazienti refrattari	50,9%	50,0%
Pazienti sottoposti a trapianto autologo	72,7%	86,8%
Interruzione per tossicità	36,4%	17,5%

CONCLUSIONI (2)

Studio	Tipologia	Pazienti	ORR %	CR %
BBV (<i>LaCasce</i>)	Fase 1/2, prospettico	53	92,5	73,6
BBV (<i>FIL</i>)	Fase 2, prospettico	38	76,3	68,4
BBV (<i>LYSA</i>)	Retrospettivo	76	76,0	68,8
BBV (<i>PLRG</i>)	Retrospettivo	41	89,0	71,0