



SINTOMA²⁶

14 A 16 DE MAIO | HOTEL INTERCONTINENTAL | SÃO PAULO

PARCERIA **soho**
society of hematologic oncology

APOIO INSTITUCIONAL Faculdade **bp**

GERENCIAMENTO
E PRODUÇÃO

RV+
EVENTOS

Linfoma de Hodgkin Recidivado/Refratário: Imunoterapia, Transplante e Novas Estratégias

Antonio A. G. S. Brandão
Hospital BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo
ICESP



- Consultoria: Amgen, BMS, Recordati Rare Diseases, Roche
- Pesquisa Clínica: nada a declarar
- Honorários: aulas (Amgen, BMS, CSL Vifor, Recordati Rare Diseases, Sanofi), prestação de serviços (Saventis Health)
- Apoio educacional: AstraZeneca, Sanofi
- Patentes e Royalties: nada a declarar
- Afiliação na Diretoria de uma Entidade ou Conselho: nada a declarar

▶ **Introdução**

- Histórico
- Definições
- Cenário atual

▶ **Terapia de resgate**

- Quimioterapia convencional
- Imunoterapia (+/- quimioterapia)
- TCTH

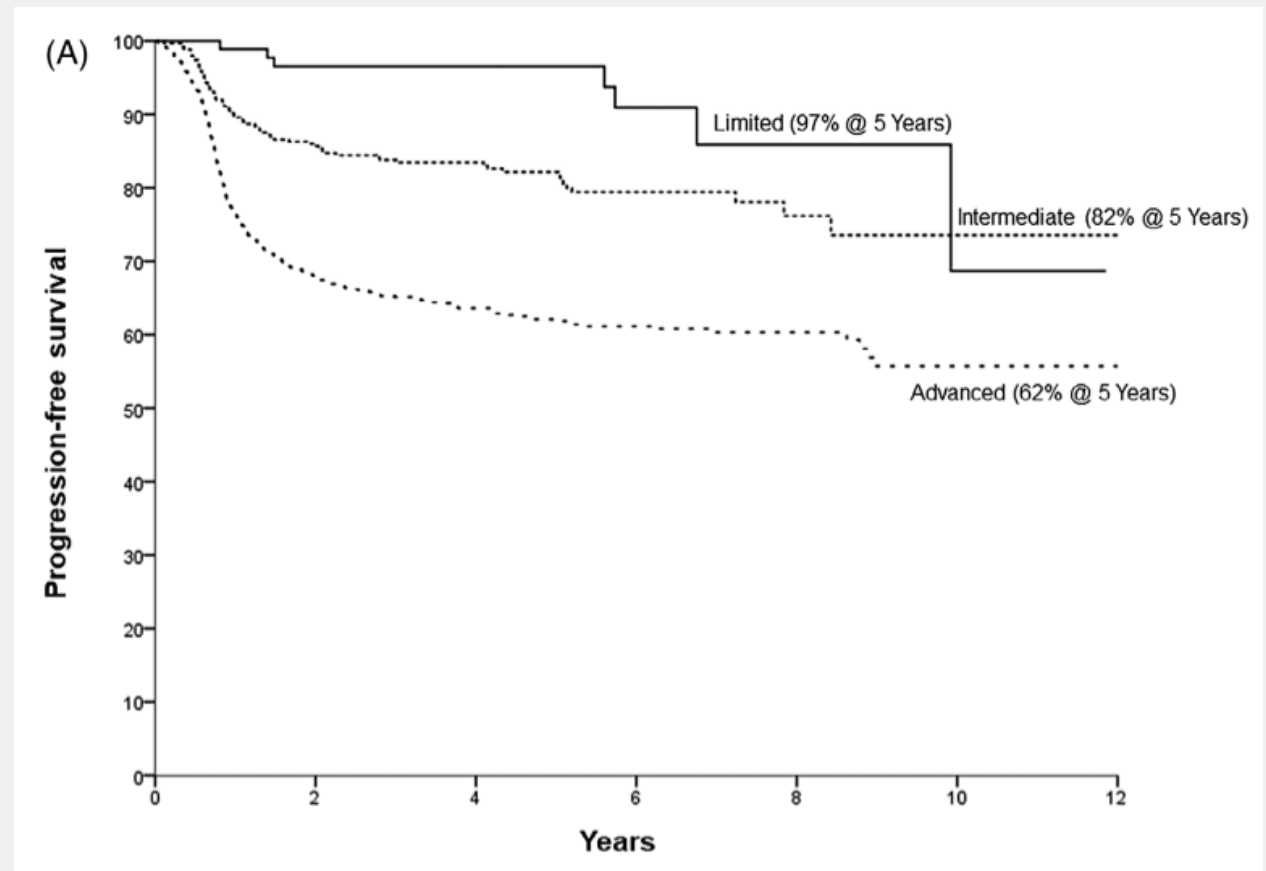
▶ **Perspectivas futuras**

▶ **Resumo/take-home message**

INTRODUÇÃO



- ▶ Brasil: dados entre 2009-2018¹
- ▶ Progressão em 5 anos:
 - **Precoce favorável:** 3%
 - **Precoce desfavorável:** 18%
 - **Avançado:** 38%
 - **Subgrupo acima de 60 anos:** 45%²

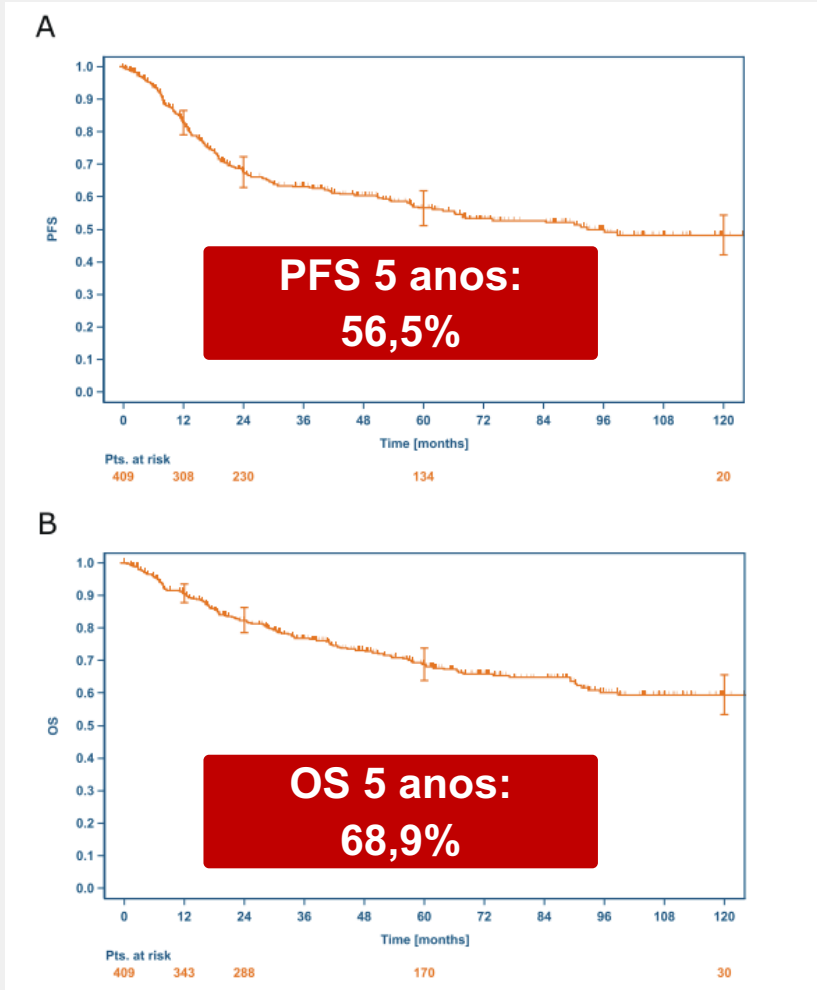


¹Biasoli I, et al. *EJHaem*. 2023;4(4):1191-5.

²Goveia, L, et al. *Ann Hematol* 102, 2815–22 (2023).

SEMPRE CONFIRMAR HISTOLOGICAMENTE!!!

CENÁRIO ATUAL



- ▶ Uso em 1ª linha de agentes utilizados para tratamento de pacientes recidivados e refratários
- ▶ Esquemas aprovados para uso no Brasil (indicações em bula)
 - Bv-AVD**¹ — EC III ou IV; PFS ECHELON-1: 82,3% em 6 anos (Bv-AVD)
 - BrECADD**² — EC IIB desfavorável, III ou IV; PFS HD21: 94,3% em 4 anos
 - N-AVD**³ — EC III ou IV; PFS SWOG1826: 92% em 2 anos (N-AVD)
- ▶ Progressão ainda é realidade para 5-15% dos pacientes mesmo com uso de novas terapias

¹ Connors JM, et al. *N Engl J Med.* 2018;378(4):331-44. ² Borchmann P, et al. *Lancet.* 2024;404(10450):341-52.

³ Herrera AF, et al. *N Engl J Med.* 2024;391(15):1379-89.

TERAPIA DE RESGATE



▶ Protocolos à base de gemcitabina

- GDP, GVD, IGEV

▶ Protocolos à base de platina

- ICE, DHAP, ESHAP

▶ Alcaloides da vinca

▶ Bendamustina

- Monoterapia, BeGEV

▶ Sem estudos comparativos

▶ ORR 39-89%; RC 9-54%

▶ Sem perspectiva curativa:

- Uso como ponte para TCTH ou palição exclusiva

Table 1. Conventional cytotoxic therapy options in R/R cHL

Agent	Study design	Median age (range), years	Total, N	Prior AHCT (n)	ORR% (CR%)	Median PFS/EFS (mo)	Reference
<i>Gemcitabine based</i>							
Gemcitabine	II	35 (19–58)	23	0	39 (9)	6.7	Santoro et al ⁸
GDP	II	36 (19–57)	23	0	69 (17)	NR	Baetz et al ⁹
GVD	I/II	33 (19–83)	91	40	70 (19)	8.5*	Bartlett et al ¹⁰
IGEV	II	30 (17–59)	91	NA	81 (54)	3-y FFP 53%	Santoro et al ¹¹
<i>Platinum based</i>							
ICE	II	27 (12–59)	65	NA	88 (26)	58% [†]	Moskowitz et al ¹²
DHAP	II	34 (21–64)	102	NA	89 (21)	NR	Josting et al ¹³
ESHAP	II	34 (18–66)	22	2	73 (40)	3-y DFS 27%	Aparicio et al ¹⁴
<i>Vinca alkaloids</i>							
Vinblastine	II	31 (23–48)	17	17	59 (12)	8.3	Little et al ¹⁵
Vinorelbine	II	NR	24	4	50 (14)	6	Devizzi et al ¹⁶
<i>Alkylators</i>							
Bendamustine	II	34 (21–75)	35	27	53 (33)	5.2	Moskowitz et al ¹⁷

- ▶ Anti-PD-1 -> papel importante em expostos a Bv
- ▶ Contra-indicados em doenças auto-imunes com necessidade de imunossupressão (e em PD < 3 meses pós anti-PD-1)

▶ Monoterapia

Nivolumab¹ — Nivolumab 3 mg/kg IV 1x/14d

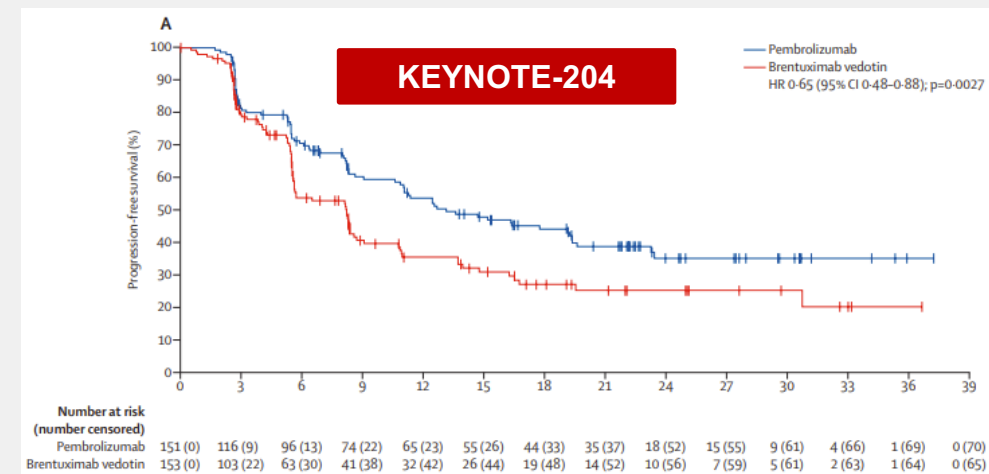
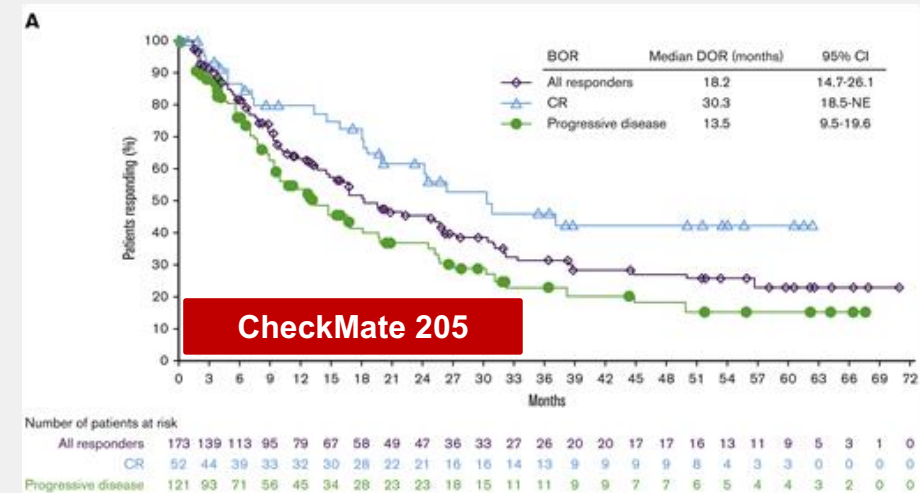
ORR 69%, CR 16%; PFS 5 anos 18% (CheckMate 205)

Pembrolizumab^{2,3} — Pembrolizumab 200 mg/kg IV 1x/21d

ORR 69%, CR 22%; PFS 5 anos 14% (KEYNOTE-087)

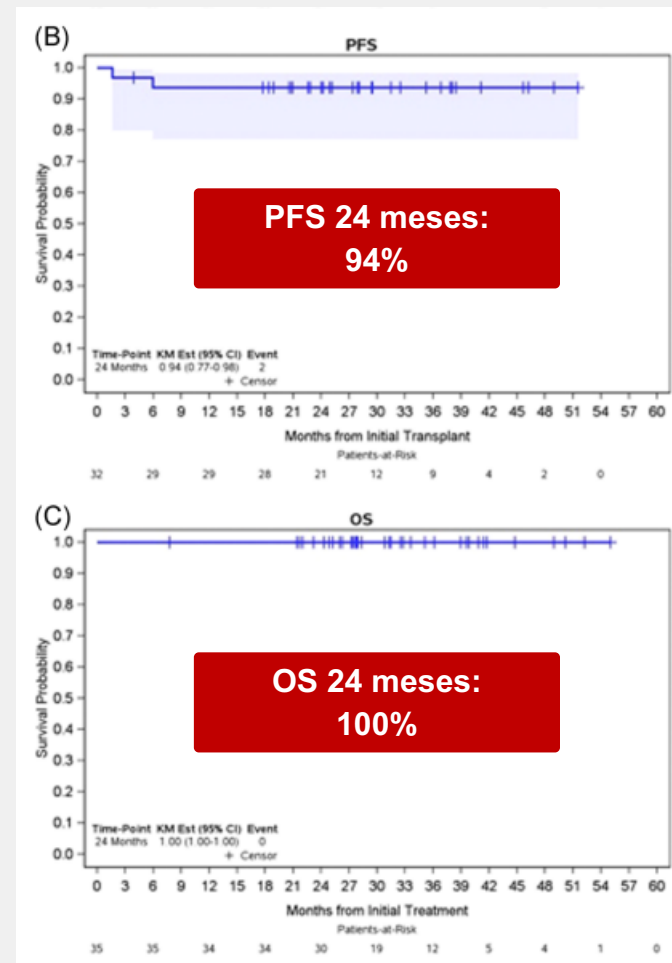
Vs. Bv: HR 0,65 para PFS (KEYNOTE-204)

- ▶ Preferível em pacientes inelegíveis ou refratários a TCTH
- ▶ Considerar suspensão após 1 ano de RC
- ▶ Reexposição pode ser efetiva se recidiva após 3 meses



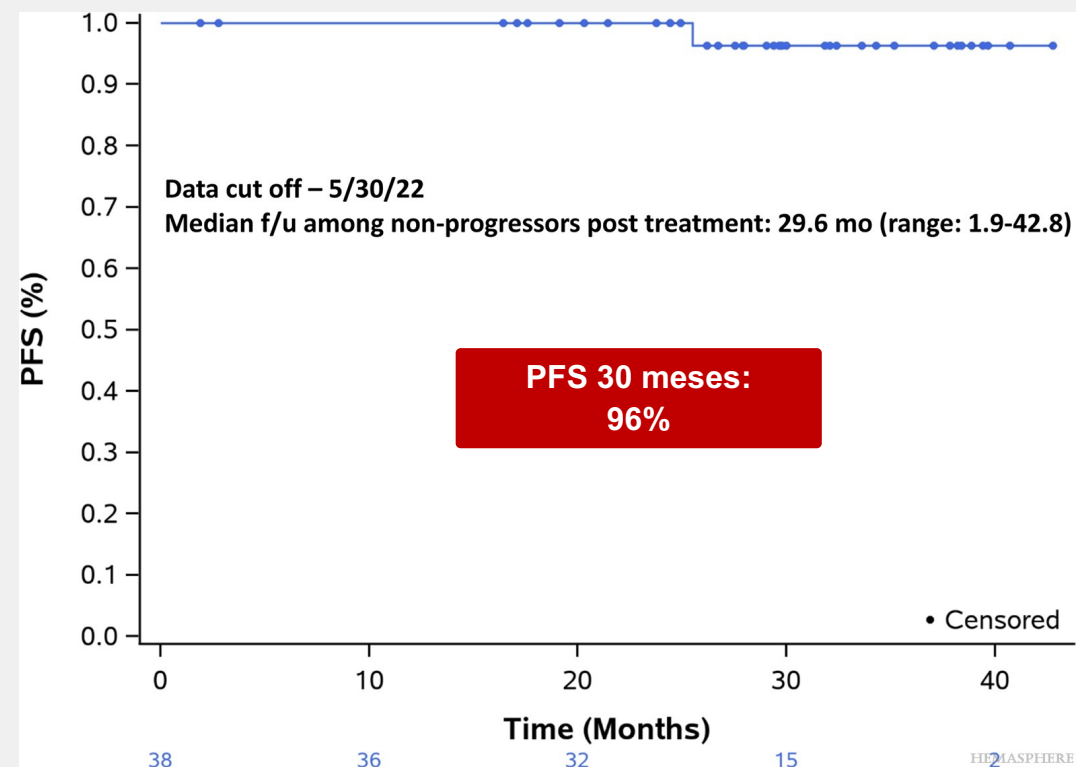
▶ N-ICE

- ▶ LH clássico R/R após 1 linha, elegível autoTCTH
- ▶ Fase 2, braço único; n=35; 2 coortes (coorte B: alto risco, incluindo exposição a Bv)
- ▶ 60% refratário primário e 17% exposição a Bv
- ▶ N 240 mg 1x -> após 2 semanas: N-ICE x 2 ciclos -> PET
- ▶ DS \leq 3 -> autoTCTH
- ▶ ORR 100% e CR 86%
- ▶ 54% toxicidades G3-4 (basicamente hematológicas)
- ▶ 14% síndrome da pega

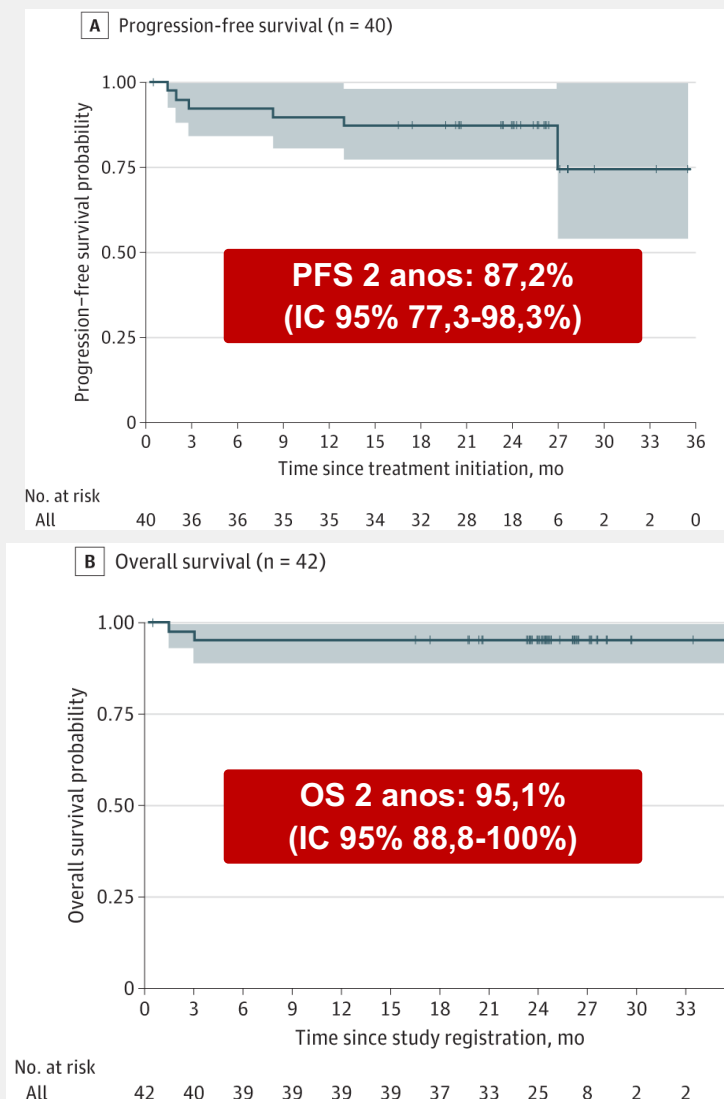


▶ Pembro-GVD

- ▶ LH clássico R/R após 1 linha, elegível autoTCTH
- ▶ Fase 2, braço único; n=39; 24% exposição a Bv
- ▶ 41% refratário primário e 38% recidiva precoce
- ▶ PEM-GVD x 2 ciclos (21 dias) -> PET2
- ▶ DS ≤ 3 -> autoTCTH
- ▶ DS > 3 -> PEM-GVD x 2 ciclos -> PET4
- ▶ ORR 100% e CR 95%
- ▶ 28% toxicidades G3-4
- ▶ 13% com uso de corticoide por evento imunomediado



- ▶ **Pembro-ICE**
- ▶ LH clássico R/R elegível autoTCTH
- ▶ Fase 2, braço único; n=42; sem exposição a Bv
- ▶ 43% refratário primário e 32% recidiva precoce
- ▶ PEM-ICE x 2 ciclos (21 dias) -> mobilização + coleta CPP -> PEM (1 ciclo) -> PET2
- ▶ DS \leq 3 -> autoTCTH (ou PEM 1 ciclo + autoTCTH)
- ▶ ORR 97,3% e CR 86,5% pós PET2
- ▶ 52,4% toxicidades G3-4
- ▶ 5 pacientes com toxicidades associadas a PEM



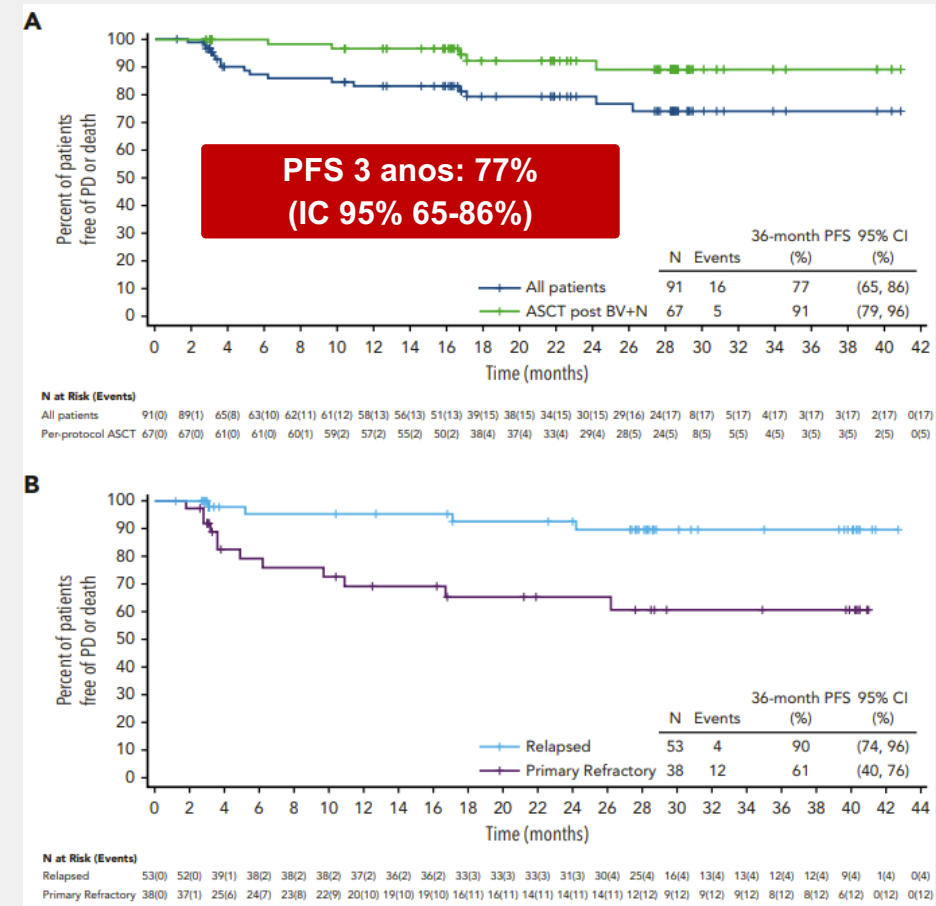
- ▶ R/R pós Bv é cenário cada vez mais comum
- Bv-AVD, BrECADD, AETHERA
- ▶ Uso em subgrupos específicos:
 - não expostos
 - uso há > 6 meses sem intolerância prévia
- ▶ **Bv-Benda¹**
- ▶ **Bv-ICE²**
- ▶ **BrESHAP³**
- ▶ **Bv-DHAP⁴**

Table 2. Selected trials utilizing brentuximab vedotin in relapsed/refractory disease

Regimen	N	Median follow-up (months)	ORR/CR	ASCT (%)	PFS
BV combinations					
BV-bendamustinex2-6	55	44.5	92.5% ORR 73.6% CR	74%	3-year: 60.3%
BV-ICEx2	45	37	91% ORR 74% CR	75%	2-year: 80.4%
Sequential BV-ICE	46	20	76% CR	98%	2-year: 80%
BV-DHAPx3	55	27	90% ORR	100%	2-year: 74%
BRESHAPx3	66	27	91% ORR 70% CR	70%	30-month: 71%

¹ LaCasce AS, et al. *Blood*. 2018;132(1):40-8. ² Lynch RC, et al. *Lancet Haematol*. 2021;8(8):e562-e571. ³ Sureda A, et al. *Blood* (2024) 144 (Supplement 1): 3049. ⁴ Kersten MJ, et al. *Haematologica*. 2021; 106(4):1129-37.

- ▶ **Bv-Nivo**
- ▶ LH clássico R/R após 1 linha (exceto Bv e TCTH)
- ▶ Fase I/II, braço único; n=35
- ▶ 42% refratário primário e 30% recidiva precoce
- ▶ Bv 1,8 mg/kg + N 3 mg/kg IV 1x/21d (4 ciclos)
- ▶ ORR 85% e CR 67%
- ▶ 33% toxicidades G3-4
- ▶ 18% necessidade de corticoide por evento imune



EDITORIAL

M.G. Mei and A.F. Herrera

Can we cure relapsed/refractory Hodgkin lymphoma without a stem cell transplant?

▶ **Auto-TCTH**

- ▶ LH clássico R/R em CR pós resgate (com elegibilidade)
- ▶ **Utilizar novos agentes no resgate**
- ▶ Condicionamento: BEAM, CBV
- ▶ Atenção à síndrome da pega (anti-PD-1)

▶ **Alo-TCTH**

- ▶ Considerar em pacientes expostos a Bv e anti-PD-1 (com elegibilidade)
- ▶ Condicionamento: RIC
- ▶ PTCy
- ▶ 30-60 dias intervalo entre anti-PD-1 e alo-TCTH (DECH)

**American Society of Transplantation and Cellular Therapy
Clinical Practice Recommendations for Transplantation in
Classical Hodgkin Lymphoma**



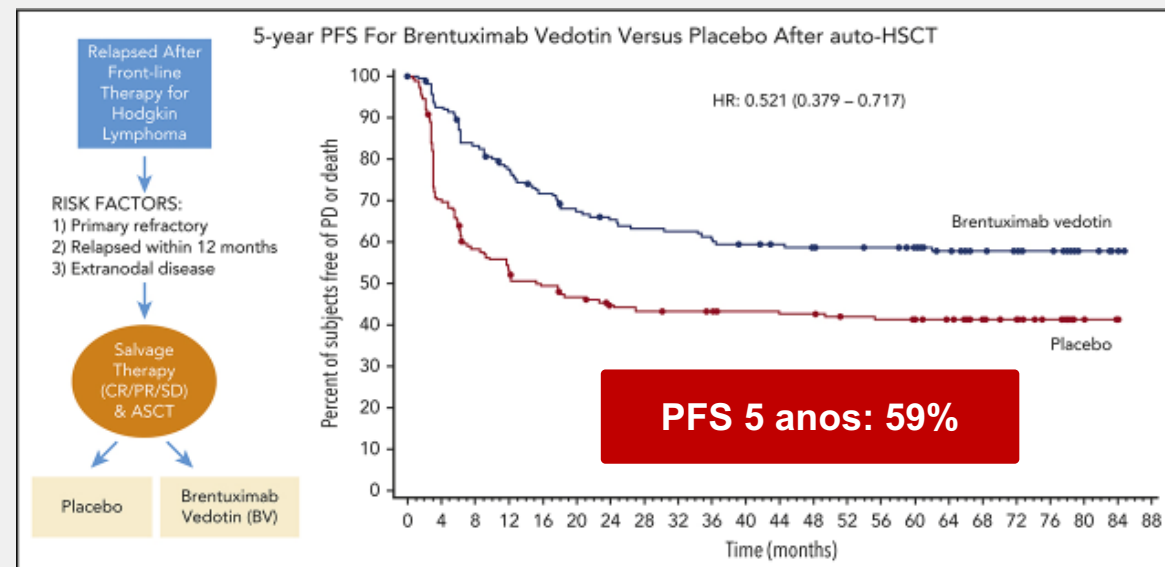
Sairah Ahmed^{1,21,*}, Ambuj Kumar², Paul Carpenter³, Alex Herrera⁴, Kara Kelly⁵, Chelsea Pinnix⁶, Sarah Rutherford⁷, Natalie Grover⁸, Andrew Evens⁸, Ryan Lynch⁹, Vaishalee Kenkre¹⁰, Reid Merryman¹¹, Craig Sauter^{23,24}, Taiga Nishihori¹², Alison Moskowitz¹³, Farrukh Awan¹⁴, Jakub Svoboda¹⁵, Jane Winter¹⁶, Pamela Allen¹⁷, Ralph Ermoian¹⁸, Stephen Ansell¹⁹, Taha Aljuhaishi²⁰, Yago Nieto²¹, Mehdi Hamadani²², Miguel-Angel Perales^{23,24}

▶ AETHERA¹

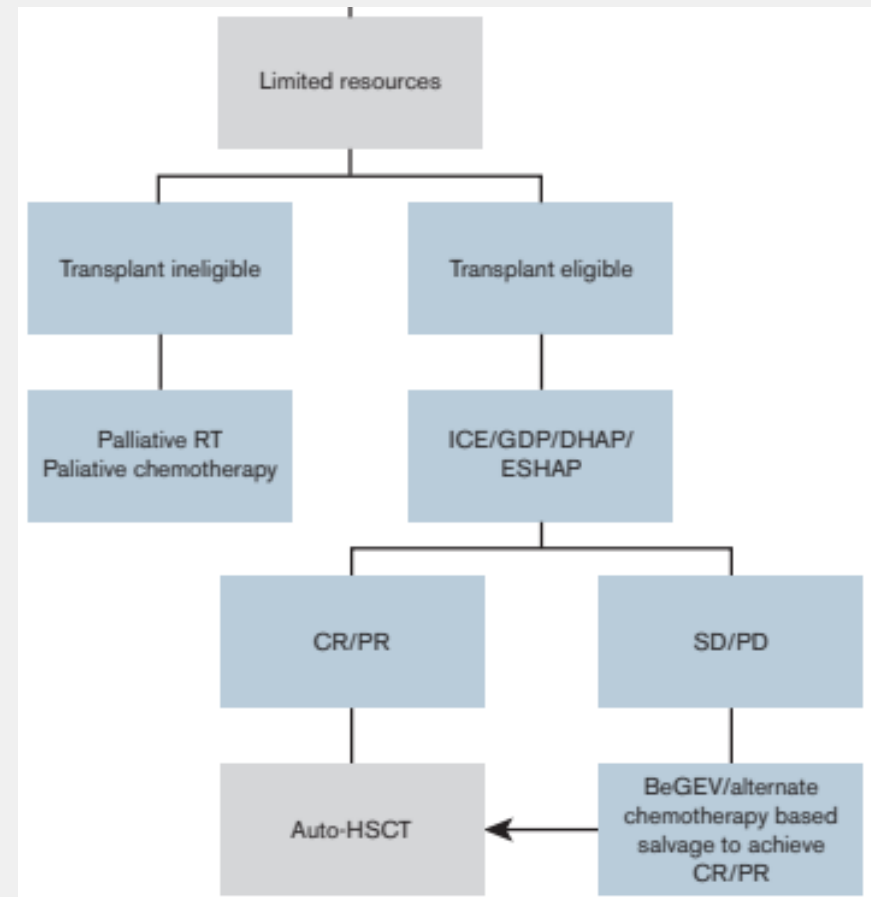
- ▶ Bv 1,8 mg/kg IV 1x/21d até 16 doses
- ▶ Toxicidade limitante frequente
- ▶ **Não incluiu pacientes com uso de Bv primeira linha**
- ▶ Reduzir para até 10 doses se Bv prévio²
- Caso sem intolerância e uso há mais de 1 ano

▶ RDT²

- ▶ Doença bulky ou localizada não irradiada previamente
- ▶ Pós-TCTH (porém pode ser usado como ponte se < CR pré)



- ▶ Racionalização de recursos
- ▶ Indisponibilidade de acesso a novas drogas
- ▶ QT resgate convencional e TCTH se elegível
- ▶ RDT consolidação (se bulky não irradiado previamente)



PERSPECTIVAS FUTURAS



▶ **Bv-Nivo consolidação pós TCTH¹**

- ▶ LH R/R alto risco (refratário 1º, recidiva < 1 ano, sintomas B ou EC IV à recaída, > 1 linha pré-autoTCTH)
- ▶ Bv 1,8 mg/kg + N 3 mg/kg IV 1x/21 dias (até 8 ciclos); início D+30 a D+60
- ▶ n=59; Bv prévio 51%; anti-PD-1 prévio 42%
- ▶ 5/6 conversões de PR para CR; PFS 24 meses: 92%; descontinuação 24%

▶ **Pembro + ISRT²**

- ▶ Precoce favorável R/R após primeira linha; n=22 (18 analisados)
- ▶ Pembrolizumab x 4 ciclos + ISRT conforme resposta (20, 30, 36-40 Gy)
- ▶ CMR 67%; PFS 2 anos: 67% (sem TCTH)

▶ **Pembro manutenção vs. autoTCTH³**

- ▶ EC I-III
- ▶ Pembro-GVD x 2 -> se RC: autoTCTH vs. Pembro-GVD x 2 + Pembro manutenção x 13

▶ **CHARIOT Fase 2¹**

- ▶ Progressão após 3 ou mais linhas; n=12
- ▶ linfodepleção (bendamustina + fludarabina) + CD30.CAR-T
- ▶ ORR 75%, CR 50%

▶ **ACTION Fase 1b²**

- ▶ Refratário primário ou falha recidiva (incluindo uso de anti-PD-1); n=13
- ▶ nivolumab x 4 ciclos + linfodepleção (bendamustina + fludarabina) + CD30.CAR-T
- ▶ consolidação (autoTCTH ou nivo x 6)
- ▶ ORR 92%, CR 77%

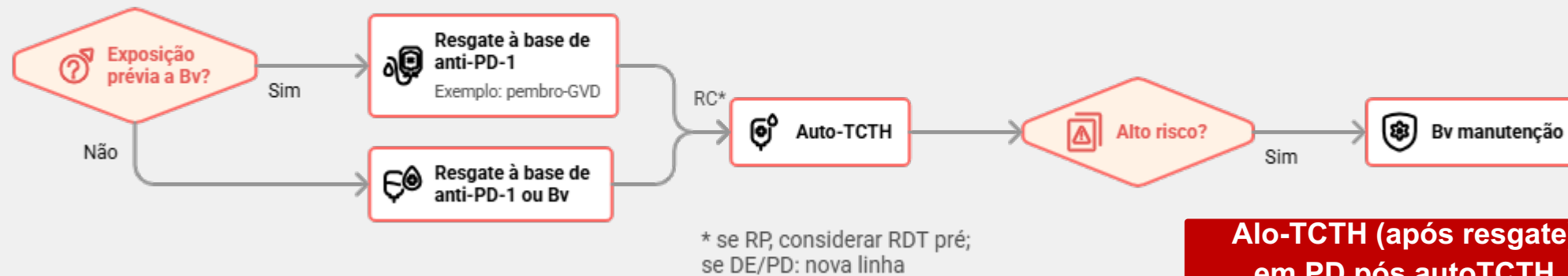
▶ **CAMIDANLUMAB TESIRINE³**

- ▶ ADC anti-CD25
- ▶ Refratário após 3 ou mais linhas (incluindo TCTH) ou 2 ou mais linhas (se inelegível TCTH); n=117
- ▶ Cami 45 mcg/kg 1x/3 Semanas C1-2 e 30 mcg/kg 1x/3 Semanas após
- ▶ ORR 70,1%, CR 33,3%; mediana DOR 13,7 meses
- ▶ Toxicidades graves (incluindo SGB); descontinuação por EAs: 28,2%

TAKE-HOME MESSAGE



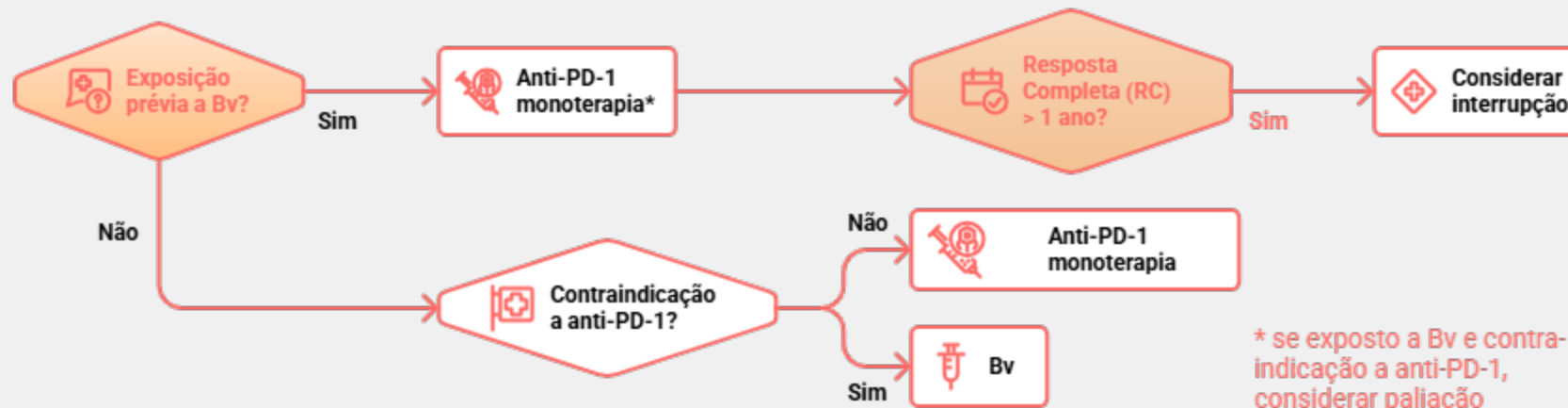
LH clássico R/R elegível TCTH



**Alo-TCTH (após resgate)
em PD pós autoTCTH**

Made with Napkin

LH clássico R/R inelegível TCTH



Made with Napkin

- ▶ **LH R/R será cada vez menos frequente (mas não menos desafiador)**
- ▶ Biópsia mandatória para confirmação diagnóstica
- ▶ Esquemas à base de anti-PD-1 quando uso de Bv em 1ª linha (realidade atual para grande parte dos pacientes)
- ▶ AutoTCTH: ainda necessário para melhores desfechos (quando elegível)
- ▶ Grande desafio para desenvolvimento de avanços futuros

Obrigado!

antonio.brandao@hc.fm.usp.br





SINTOMA²⁶

14 A 16 DE MAIO | HOTEL INTERCONTINENTAL | SÃO PAULO

PARCERIA **soho**
society of hematologic oncology

APOIO INSTITUCIONAL Faculdade **bp**

GERENCIAMENTO
E PRODUÇÃO

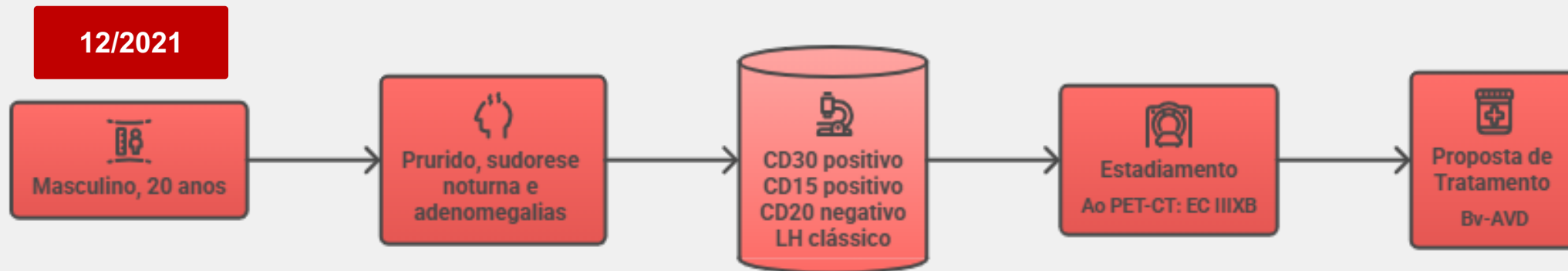
RV+
EVENTOS

Linfoma de Hodgkin Recidivado/Refratário: Flash Cases

Antonio A. G. S. Brandão
Hospital BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo
ICESP



CASO 1



Made with Napkin

Bv suspenso no C5 por pneumopatia
PET-CT pós C6: DS 2

**02/2024:
dor
torácica**



**Recidiva tardia
Exposição a Bv com
intolerância
Elegível auto-TCTH**

**Pembro-GVD x 2
Rash G2**

**LH clássico recidivado
(confirmado por biópsia)
EC IIXA**

**04/2024:
PET-CT
DS1**



Proceder com auto-TCTH

**05/2024:
auto-TCTH**



**PET-CT
D+30 DS1**

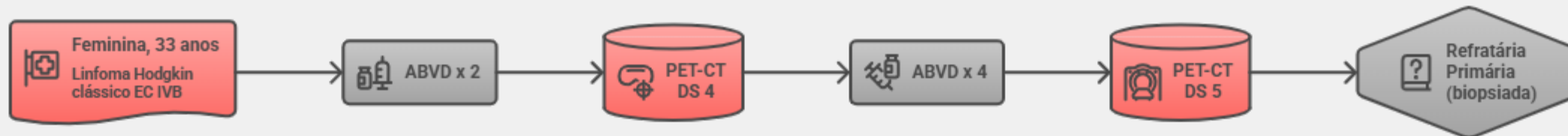
**RDT em
bulky não
irradiado
previamente**

**RC mantida
Atual 24
meses**

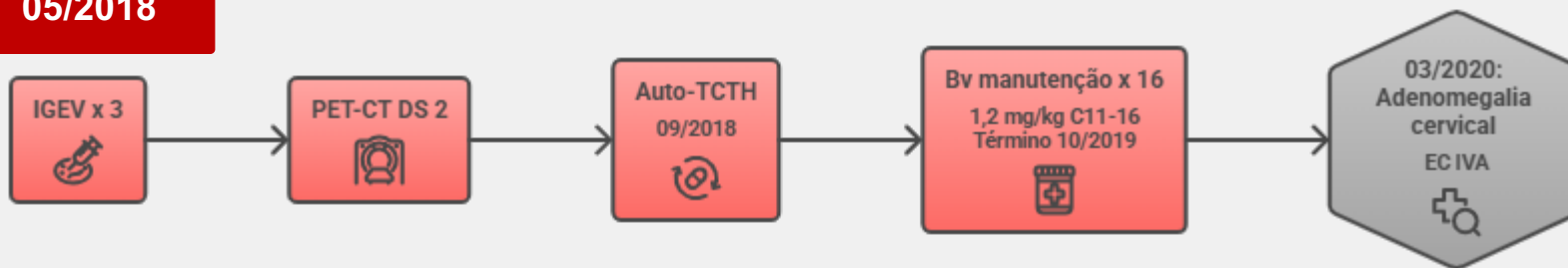
CASO 2



10/2017



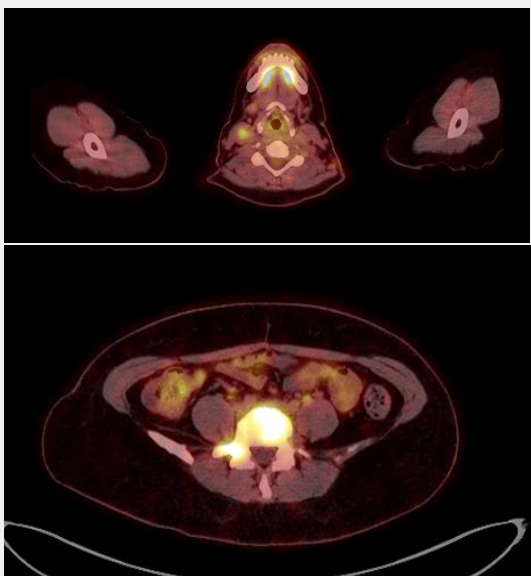
05/2018



Made with Napkin

**Recidiva após auto-TCTH
Bv término < 1 ano**

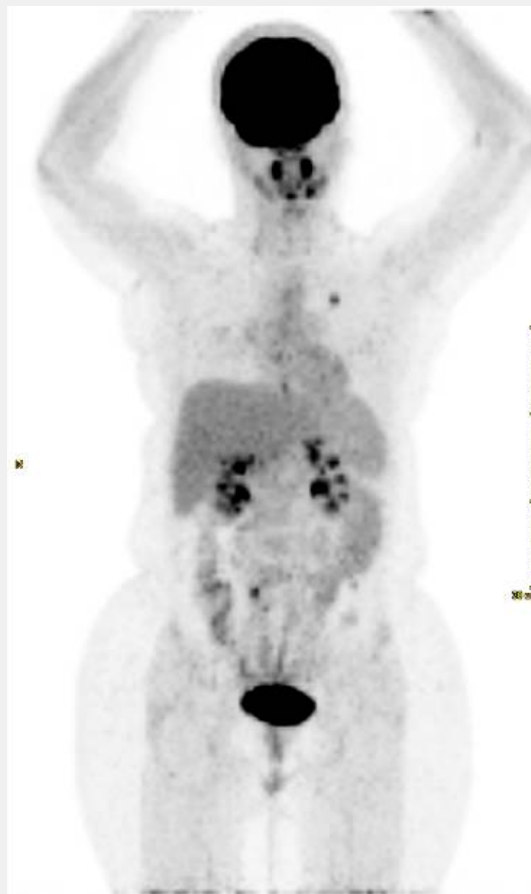
03/2020



Indicado
anti-PD-1

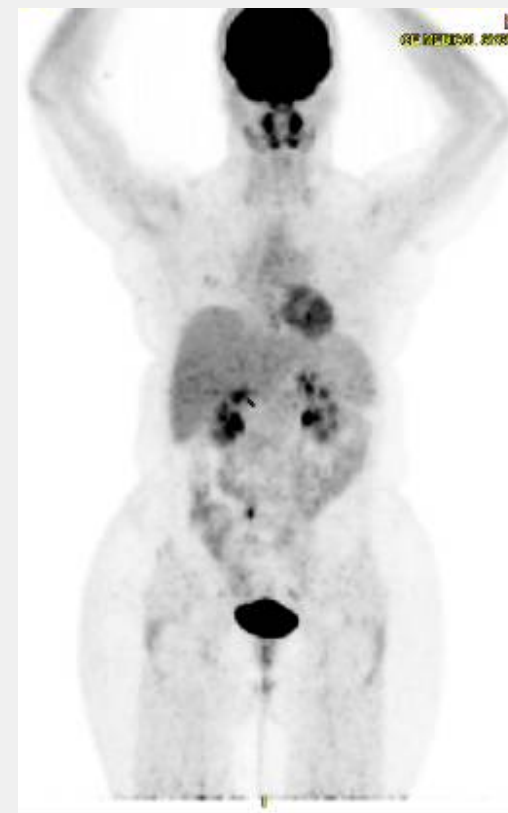
Nivolumab
x 6

PET-CT
RP/DE



Indicado aloTCTH
Irmão full-match

Nivo x 2 e pausa por 1 mês
10/2020: AloTCTH
RIC PTCy



D+100: PET DS 1
sem DECH

RC
mantida
Atual 5
anos

Obrigado!

antonio.brandao@hc.fm.usp.br

