

Treatment of Hodgkin Lymphomas

Prof. Paolo Corradini

Chair of Hematology, University of Milano

Division of Hematology , Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI MILANO



FONDAZIONE IRCCS
ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI

Sistema Sanitario  Regione
Lombardia

Conflict of Interest Declaration

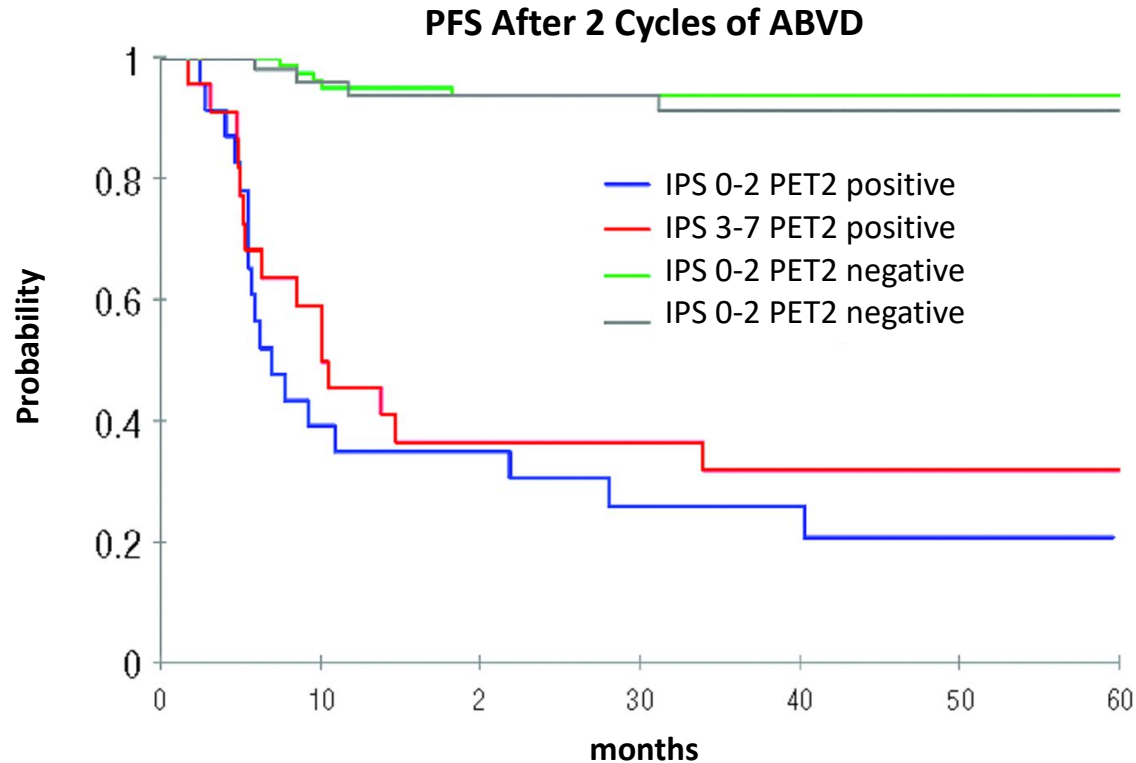
Prof. Paolo Corradini

- No employment for any for-profit health care company (public or private) to disclose
- No leadership role (officer or board of directors) in any for-profit health care company (public or private) to disclose
- No stock or other ownership interest in any for-profit health care company (public or private) to disclose
- No activity as speakers' bureau for any for-profit health care company (public or private) to disclose
- I had honoraria paid by for-profit health care companies during the past 2 years: Abbvie, Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, Gilead, Janssen, Kite, Novartis, Roche, Sanofi, Servier, Takeda (Consulting, Advisory role or Lecturer)
- I had travel and accommodations paid by for-profit health care companies during the past 2 years: Novartis, Janssen, Celgene, BMS, Takeda, Gilead, Amgen, AbbVie, Roche, Sanofi

Ruolo della PET-2

- Predittore prognostico fondamentale
- Deauville score:
 - Deauville 1-3: risposta favorevole.
 - Deauville 4-5: considerare intensificazione terapeutica.
- Riduce sovratrattamento e sottotrattamento.
- Guida intensificazione o de-escalation terapeutica

Early Interim PET Negativity Predicts Favorable Outcomes

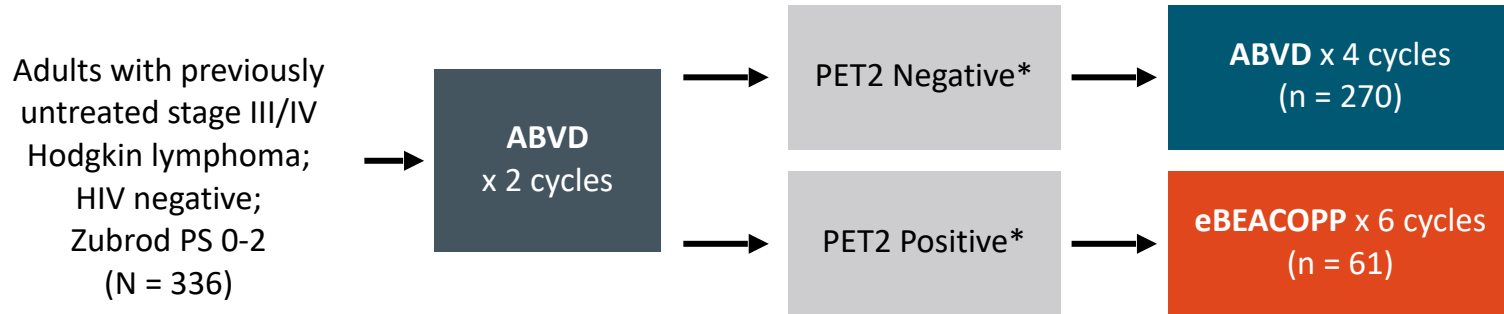


Stadi avanzati: trattamenti disponibili

- ABVD PET-guided
- Escalation/de-escalation secondo PET2
- Brentuximab vedotin + AVD in pazienti selezionati
- Nivo-AVD (?)
- BrECADD (?)

S0816: PET-Adapted Approach to HL

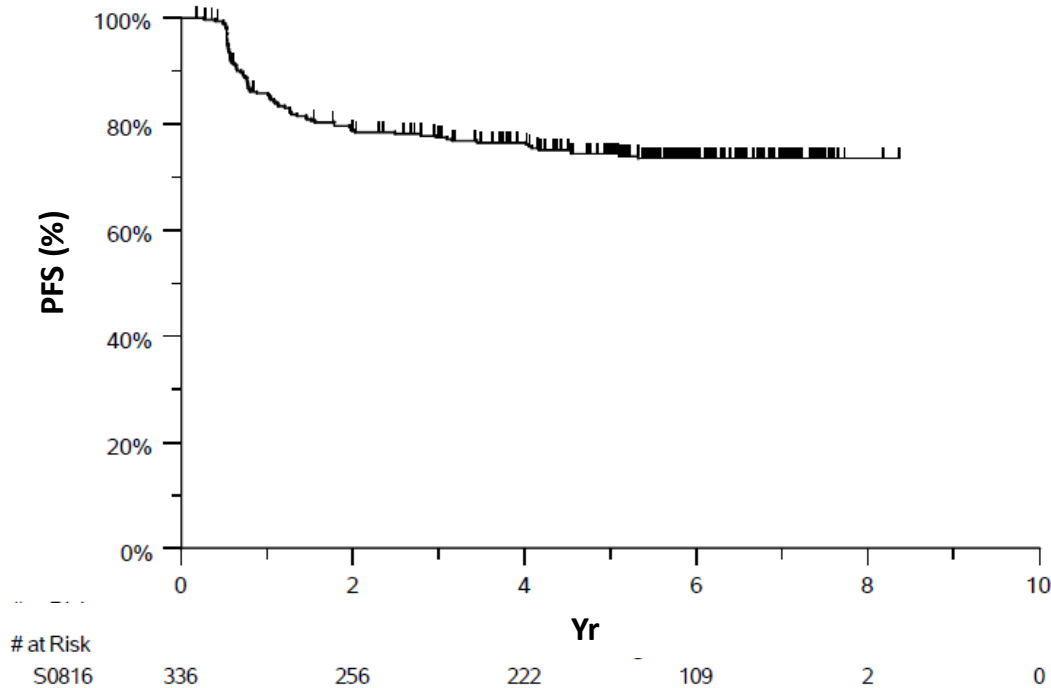
- PET-Guided, multicenter phase II study



*PET Negative if Deauville ≤ 3 , PET Positive if Deauville ≥ 4 .

- **Primary endpoint:** 2-Yr PFS
- **Secondary endpoints:** OS, CR, and PR rates

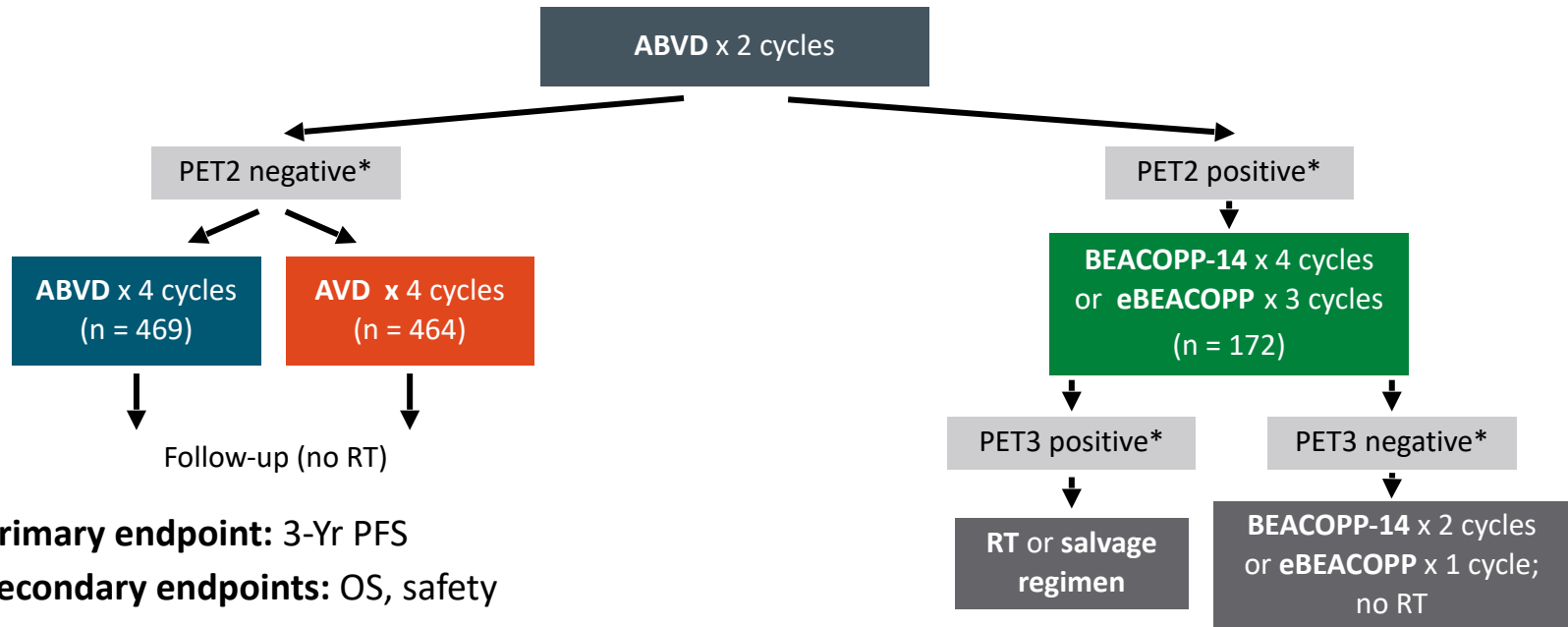
S0816: 5-Yr PFS and PFS by PET2 Designation



Result	PET2 + (N = 61)	PET2- (N = 270)
Events, n (%)	20 (33)	64 (25)
5-Yr PFS rate, %	66	76
95% CI, %	52 - 76	70 - 81

RATHL: Response-Adapted Therapy for Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma (Escalate or De-escalate)

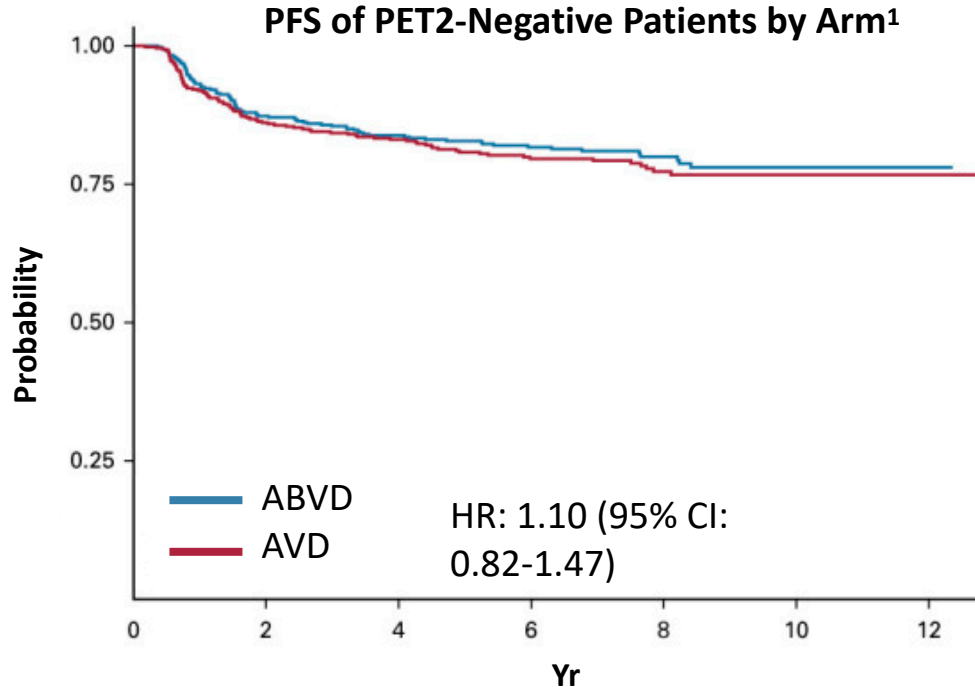
- Multicenter, randomized phase III study assessing efficacy of response-adapted first-line therapy for patients aged ≥ 18 yr with stage II (adverse), III, IV HL, IPS 0-7 (N = 1201)



- **Primary endpoint:** 3-Yr PFS
- **Secondary endpoints:** OS, safety

*PET Negative if Deauville ≤ 3 , PET Positive if Deauville ≥ 4 .

RATHL: Long-term Follow-up PFS of ABVD vs AVD



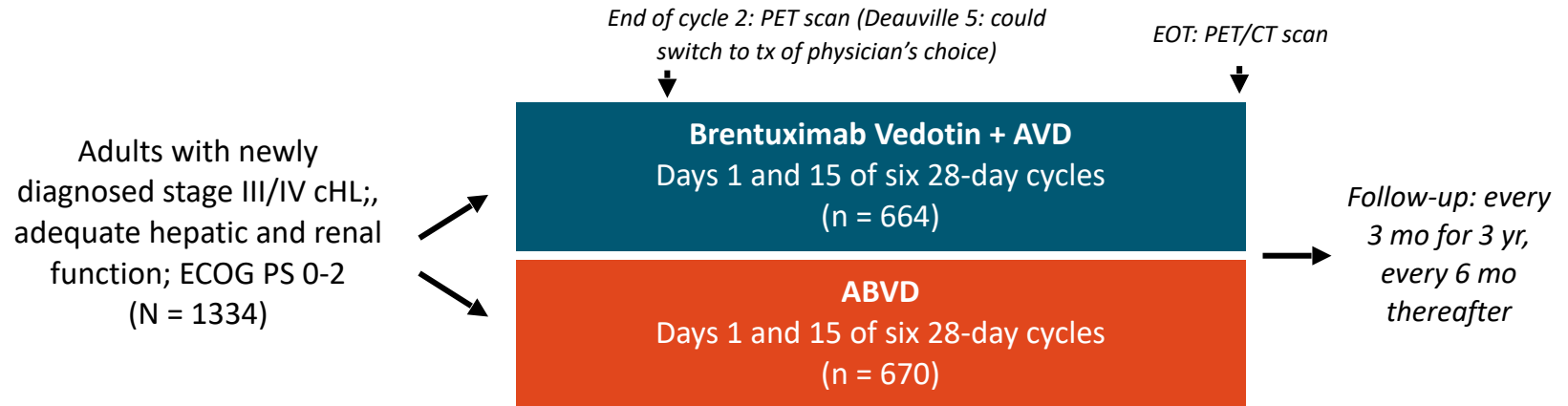
- In advanced HL with a negative interim PET after 2x ABVD, it is safe to omit further bleomycin, with minimal consolidation radiotherapy
- Results similar to S0816 trial: ~25% of patients with negative PET2 will relapse²

Tossicità e follow-up a lungo termine

- Cardiotoxicità da antracicline
- Tossicità polmonare da bleomicina (mai riprendere a fumare)
- Secondi tumori e fertilità
- Sorveglianza a lungo termine

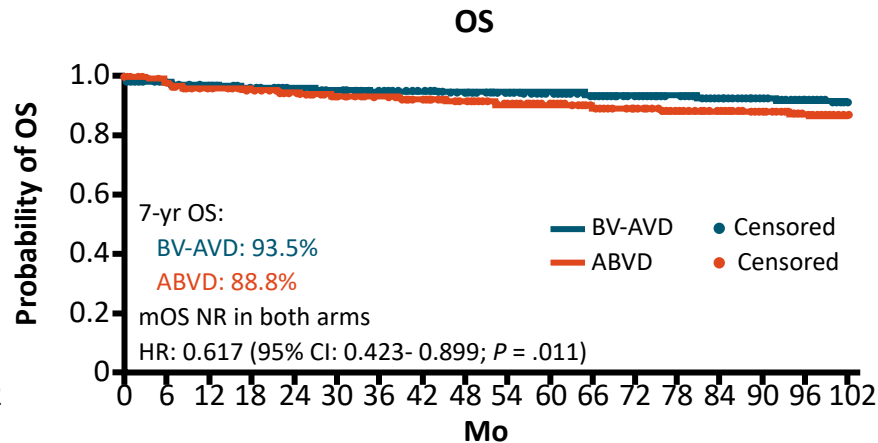
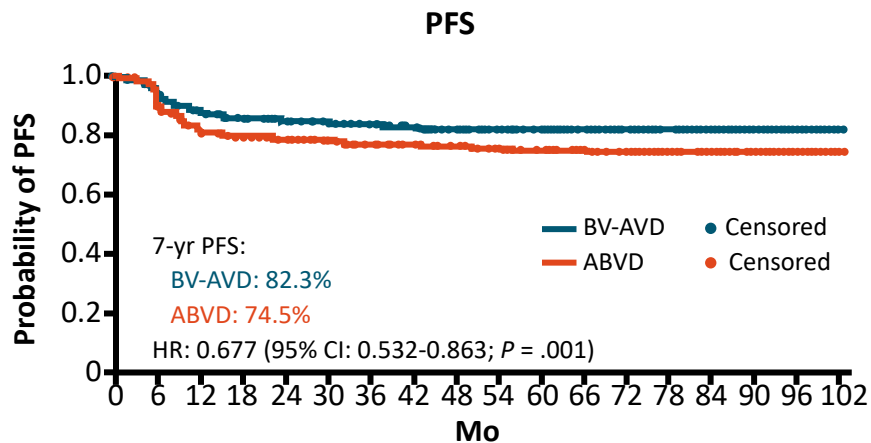
ECHELON-1: Brentuximab Vedotin + AVD vs ABVD in Newly Diagnosed Stage III/IV Hodgkin Lymphoma

- Multicenter, randomized, open-label phase III trial



- **Primary endpoint:** *modified* PFS per IRC
- **Secondary endpoints:** OS, ORR, EFS, DoR, PET negativity per IRC, safety

ECHELON-1 : Long-term Follow-up PFS, OS, and Other Outcomes



Result	BV-AVD (n = 664)	ABVD (n = 670)
Secondary cancers, n (%)	33 (5)	39 (6)
Pregnancies, n	55	31
Partner pregnancies, n	37	42

BV-AVD: quali pazienti trattiamo oggi in Italia?

- Indicazione EMA: linfoma di Hodgkin classico CD30+, stadio III-IV, prima linea.
- Particolarmente considerato nei pazienti con stadio IV.
- Utile quando vi sono controindicazioni alla bleomicina (pneumopatia, ridotta funzione respiratoria, precedente tossicità polmonare).
- Obiettivo: mantenere elevata efficacia evitando la tossicità polmonare della bleomicina.
- Ruolo della PET 2 ?

Chi beneficia maggiormente di BV-AVD?

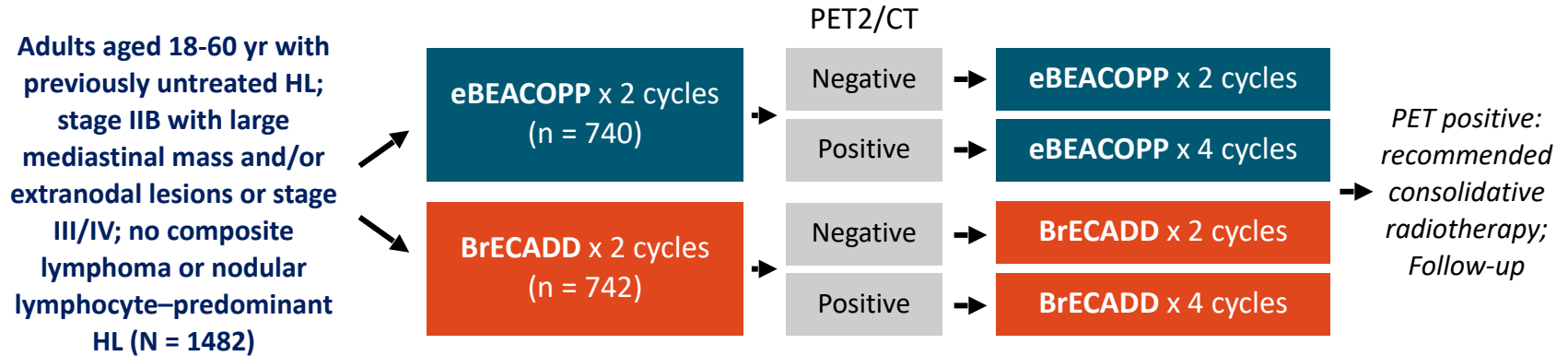
- Stadio IV e malattia ad alto rischio.
- • IPS elevato e fattori prognostici sfavorevoli.
- • Pazienti con patologia respiratoria preesistente.
- • Necessità di evitare la bleomicina.
- • Profilassi primaria con G-CSF raccomandata.
- • Maggiore neuropatia periferica rispetto ad ABVD.

HD21: Studio che ha introdotto BrECADD

- Studio randomizzato di fase III del German Hodgkin Study Group (GHSB).
- • Pazienti con linfoma di Hodgkin classico avanzato.
- • Confronto tra eBEACOPP PET-guided e BrECADD PET-guided.
- • Obiettivo: migliorare efficacia e ridurre tossicità.

HD21: Reducing Toxicity of eBEACOPP









- Randomized, noninferiority phase III study



- **Primary endpoint:** PFS, treatment-related morbidity
- **Secondary endpoints:** CR, OS, EFS, gonadal toxicity, safety

escBEACOPP vs BrECADD

CONFRONTO DEI FARMACI NEI PROTOCOLLI PER LINFOMA DI HODGKIN

	escBEACOPP	BrECADD
 PROTOCOLLO	Schema intensificato derivato da BEACOPP	Schema basato su ABVD con intensificazione con etoposide
 TIPO DI INTENSITÀ	Alta intensità	Intensità intermedia
 FARMACI UTILIZZATI E DOSAGGI*	<ul style="list-style-type: none"> Bleomicina (B) 10 mg/m² EV giorni 1, 8, 15 Etoposide (E) 200 mg/m² EV giorni 1-3 Doxorubicina (A/doxorubicina) 35 mg/m² EV giorno 1 Ciclofosfamide (C) 1.250 mg/m² EV giorno 1 Oncovin (vincristina, O) 1,4 mg/m² (max 2 mg) EV giorno 8 Procarbazina (P) 100 mg/m²/die per os giorni 1-7 Prednisone (P) 40 mg/m²/die per os giorni 1-14 Dacarbazina (D) 375 mg/m² EV giorno 1 	<ul style="list-style-type: none"> Bleomicina (B) 10 mg/m² EV giorni 1 e 15 Etoposide (E) 150 mg/m² EV giorni 1-3 Ciclofosfamide (C) 1.250 mg/m² EV giorno 1 Doxorubicina (A/doxorubicina) 25 mg/m² EV giorno 1 Dacarbazina (D) 375 mg/m² EV giorno 1 Desametasone (d) 10 mg/m²/die per os giorni 1-4 (max 40 mg/die)
 FARMACI IN COMUNE	Bleomicina, Etoposide, Ciclofosfamide, Doxorubicina, Dacarbazina	
 FARMACI DIFFERENTI	<ul style="list-style-type: none"> Vincristina (Oncovin) 1,4 mg/m² (max 2 mg) EV giorno 8 Procarbazina 100 mg/m²/die per os giorni 1-7 Prednisone 40 mg/m²/die per os giorni 1-14 	<ul style="list-style-type: none"> Desametasone 10 mg/m²/die per os giorni 1-4 (max 40 mg/die) (assenza di vincristina e procarbazina)
 NOTE	 Maggiore intensità e tossicità ematologica, con uso di procarbazina e vincristina. Spesso riservato a stadi avanzati o alto rischio.	 Schema più tollerabile, con sostituzione di prednisone con desametasone e assenza di vincristina e procarbazina.

*DOSAGGI PER CICLO (21 GIORNI) – BASATI SU SUPERFICIE CORPOREA (m²)

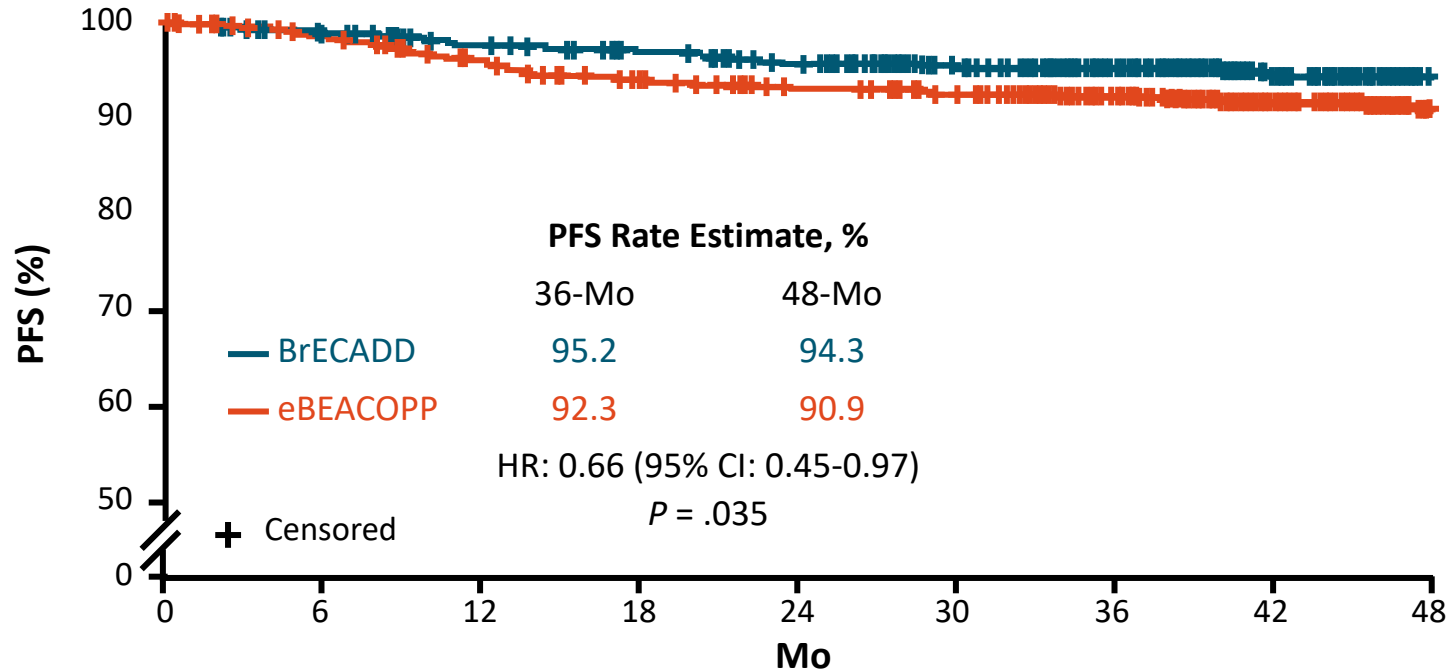


IN SINTESI: escBEACOPP è più intensivo e include vincristina, procarbazina e prednisone; BrECADD è basato su ABVD con etoposide e utilizza desametasone al posto di prednisone.

HD21: Risultati principali

- BrECADD ha dimostrato superiorità rispetto a eBEACOPP.
- • PFS a 4 anni circa 94% vs 90%.
- • OS eccellente in entrambi i gruppi.
- • Riduzione del rischio di progressione o recidiva.

HD21: BrECADD Improves PFS vs eBEACOPP



Tossicità di BrECADD

- Meno tossicità ematologica rispetto a eBEACOPP.
- Riduzione di anemia, trombocitopenia e infezioni severe.
- Minore impatto atteso sulla fertilità.
- Possibile riduzione del rischio di secondi tumori.

ABVD PET-guided vs BV-AVD vs BrECADD (2026)

- ABVD PET-guided: riferimento consolidato, minore costo, ampia esperienza clinica.
- BV-AVD: vantaggio di efficacia in stadi avanzati selezionati e assenza di bleomicina.
- BrECADD: risultati eccellenti negli studi GHSG, riduzione tossicità rispetto a eBEACOPP.
- La scelta dipende da stadio, rischio, comorbidità e disponibilità nel sistema sanitario.
- Trend attuale: tentativo di maggiore personalizzazione basata su rischio e PET.

Incorporating PD-1 Blockade Into First-line cHL Therapy Is Well-Tolerated and Highly Effective

- Studies of frontline PD-1 blockade in cHL have been promising¹⁻⁴
 - N-AVD well tolerated
 - Excellent PFS

Study	PFS
Concurrent Nivo-AVD in early-stage cHL ¹	3-yr PFS: 100%
Sequential Nivo→AVD in early-stage cHL ¹	3-yr PFS: 98%
Nivo-AVD in advanced-stage cHL ²	9-mo PFS: 92%
Concurrent Pembro-AVD in cHL ³	2-yr PFS: 97%
Sequential Pembro→AVD in cHL ⁴	5-yr PFS: 100%

SWOG S1826: Nivolumab-AVD versus BV-AVD

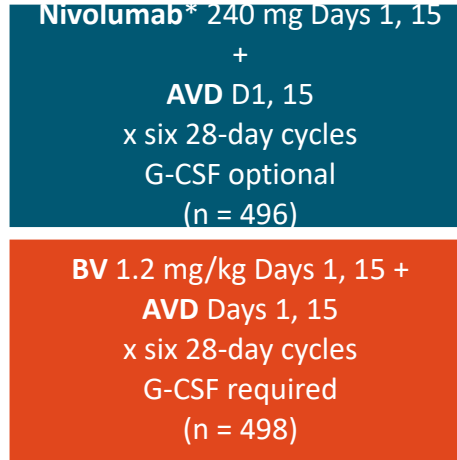
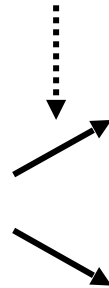
- Studio randomizzato di fase III.
- 970 pazienti con linfoma di Hodgkin classico stadio III-IV.
- Confronto tra Nivolumab + AVD e Brentuximab vedotin + AVD.
- Endpoint primario: Progression-Free Survival (PFS).
- Razionale: portare l'immunoterapia anti-PD1 in prima linea.

S1826: Nivo-AVD vs BV-AVD for Frontline cHL

- International, randomized, open-label phase III trial (data cutoff: December 15, 2022)

Stratified by age (12-17, 18-60, or >61 yr), IPS
(0-3 or 4-7), EOT RT intended (yes or no)

Patients ≥12 yr of age with newly diagnosed stage III-IV cHL; CrCl ≥30 mL/min; LVEF ≥50% (or SF ≥27%); Tbili ≤2 x ULN; AST and ALT ≤3 x ULN; no ILD/pneumonitis, active autoimmune disease, peripheral neuropathy grade ≥2; ECOG PS 0-2⁺
(N = 994)



Nivolumab* 240 mg Days 1, 15
+
AVD D1, 15
x six 28-day cycles
G-CSF optional
(n = 496)

BV 1.2 mg/kg Days 1, 15 +
AVD Days 1, 15
x six 28-day cycles
G-CSF required
(n = 498)

*Optional EOT RT at
physician discretion
(if residual FDG-avid
lesions)*

*For ages ≤17 yr, 3 mg/kg, max 240 mg. †Pediatric: Lansky score vs ECOG; CrCl/GFR ≥70 mL/min or SCr ≤1.5 ULN.

- Primary endpoint: PFS**
- Secondary endpoints: OS, EFS, safety**

SWOG S1826: Risultati principali

- PFS a 2 anni: circa 92% con N-AVD vs 83% con BV-AVD.
- Riduzione significativa del rischio di progressione o morte.
- Beneficio osservato in tutti i principali sottogruppi.
- Risultati coerenti nei giovani e negli adulti.

S1826: N-AVD Better Tolerated Than BV-AVD

Result, %	Nivo-AVD (n = 482)	BV-AVD (n = 476)
Received G-CSF	56	97
Grade ≥3 neutropenia	48	26
Febrile neutropenia	6	7
Grade ≥3 infections and infestations	5	7
Grade ≥3 sepsis	2	3
Bone pain	8	20

AEs, %	Nivo-AVD (n = 482)	BV-AVD (n = 476)
Peripheral sensory neuropathy		
▪ All grade	29	56
▪ Grade ≥2	9	32
Peripheral motor neuropathy		
▪ All grade	4	7
▪ Grade ≥2	2	5
Thyroid dysfunction	10	1
ALT increased	33	42
Pneumonitis	2	3
Colitis	1	1

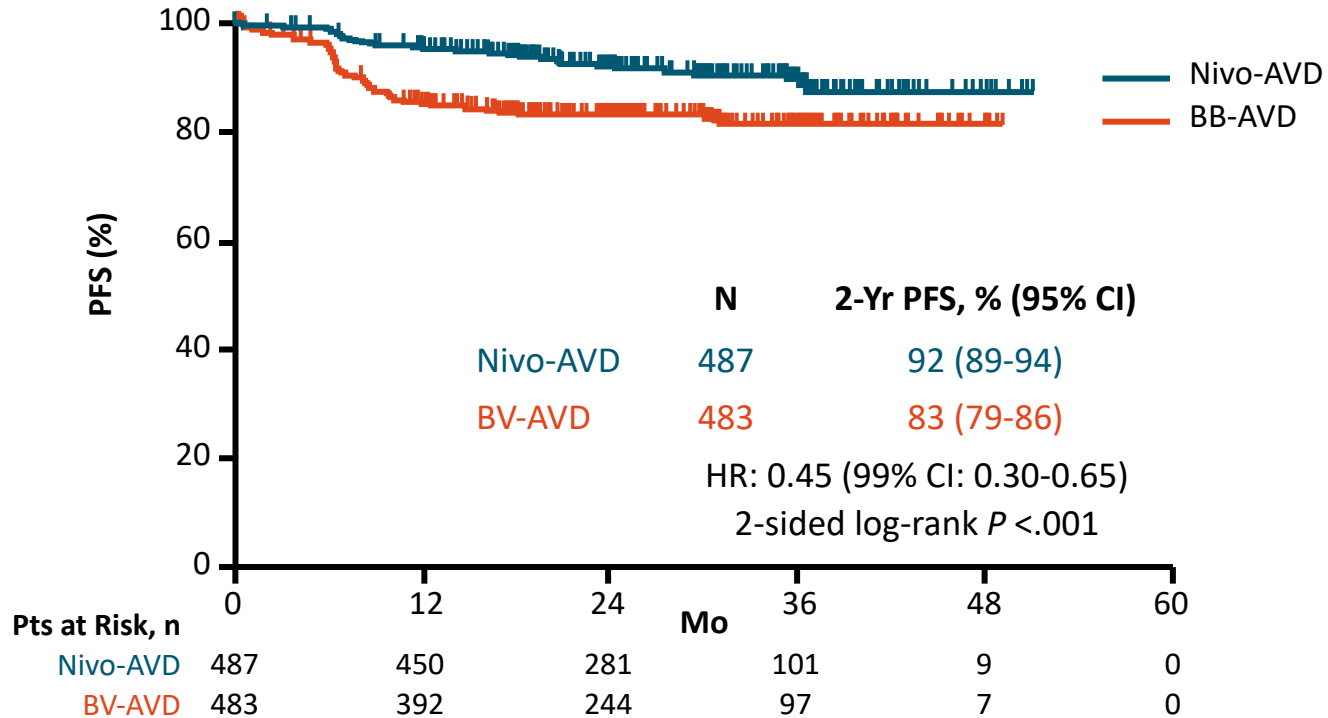
S1826: Treatment Discontinuation and Deaths

Disposition, n (%)	Nivo-AVD (n = 487)	BV-AVD (n = 483)
Completed treatment	450 (92.4)	425 (88.0)
Discontinued all treatment early	37 (7.6)	58 (12)
■ AE	20 (4.1)	20 (4.1)
■ Refusal unrelated to AE	9 (1.8)	13 (2.7)
■ Progression/relapse	0 (0)	9 (1.9)
■ Death on treatment	3 (0.6)	8 (1.7)
■ Other – not protocol specified	5 (1.0)	8 (1.7)
Any discontinuation BV or nivolumab	46 (9.4)	107 (22.2)
Dose reduction	NA	129 (26.7)
Received radiotherapy	3 (0.6)	4 (0.8)

Profilo di tossicità

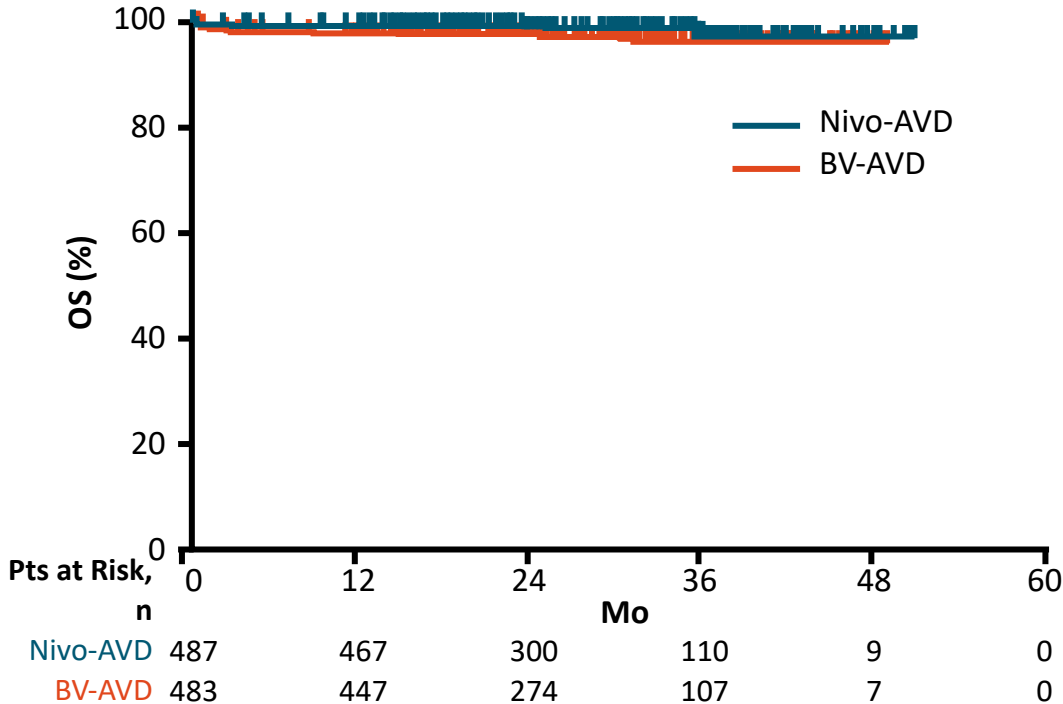
- Meno neuropatia periferica rispetto a BV-AVD.
- Meno neutropenia febbrile e meno interruzioni terapeutiche.
- Possibili eventi immuno-correlati: pneumonite, colite, endocrinopatie.
- Eventi immuno-mediati severi relativamente rari.

S1826: PFS Benefit of N-AVD Sustained With 2-Yr FU



Median follow-up: 2.1 yr

S1826: Overall Survival



Median follow-up: 2.1 yr

Herrera. NEJM. 2024;391:1379.

Cause of Death, n	Nivo-AVD (n = 489)	BV-AVD (n = 487)
Total deaths	7	14
Infection/sepsis	4	6
Lymphoma	1	2
Medical issues other than cancer	2	4
New primary malignancy	0	1
Unknown	0	1

	N	2-Yr OS, % (95% CI)
BV-AVD	483	98 (96-99)
Nivo-AVD	487	99 (97-100)
		HR: 0.39 (95% CI: 0.15-1.03)

Changing the Standard of Care for Advanced-Stage cHL: Conclusions

- N-AVD improved PFS compared to BV-AVD in advanced-stage cHL
- N-AVD was well-tolerated with few immune-related adverse events
- <1% of patients received consolidative RT
 - May reduce late effects
- Follow-up ongoing to assess long-term safety, OS, and PROs
- Key step towards harmonizing pediatric and adult therapy of cHL
- BrECADD improved PFS compared to eBEACOPP in advanced-stage cHL
- BrECADD was well-tolerated
 - No adverse impact on gonadal function like eBEACOPP

Take-home messages

- N-AVD rappresenta uno dei principali avanzamenti recenti nella prima linea dell'Hodgkin avanzato.
- L'immunoterapia entra stabilmente nella discussione terapeutica upfront.
- Confronto aperto tra strategie immunologiche (N-AVD) e strategie intensive (BrECADD).
- La personalizzazione del trattamento è sempre più centrale
- Ruolo della liquid biopsy nelle decisioni cliniche ?