



Étude rétrospective et multicentrique de l'association du Brentuximab Vedotin et de la Bendamustine dans le lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute et revue de la littérature

Delphine Martineau

► To cite this version:

Delphine Martineau. Étude rétrospective et multicentrique de l'association du Brentuximab Vedotin et de la Bendamustine dans le lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute et revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02385430

HAL Id: dumas-02385430

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02385430>

Submitted on 28 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

N°3133

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
DISCIPLINE : HEMATOLOGIE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par MARTINEAU Delphine

Né(e) le 25/02/1987 à Paris 13^{ème} (75)

Le 17 octobre 2018

Titre :

Etude rétrospective et multicentrique de l'association du Brentuximab Vedotin et de la Bendamustine dans le lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute et revue de la littérature
--

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur BOUABDALLAH Kamal

Jury

Monsieur le Professeur N. MILPIED

Président

Monsieur le Professeur G. CARTRON

Juge et Rapporteur

Monsieur le Professeur G. MARIT

Juge

Madame le Docteur L. OBERIC

Juge

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Noel MILPIED, merci de me faire l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Je tiens à vous exprimer mon profond respect, c'est un grand honneur et un immense plaisir d'apprendre à vos côtés. Merci de me faire confiance en m'intégrant dans votre équipe.

Monsieur le Professeur Guillaume CARTRON, vous me faites l'honneur de rapporter et de juger ce travail. Merci pour le temps que vous y avez consacré et votre expertise nécessaire à son amélioration.

Monsieur le Professeur Gerald MARIT, merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Je tiens à vous exprimer toute mon admiration pour vos compétences, votre rigueur, votre investissement au quotidien auprès de vos patients et le partage de vos connaissances tout au long de ces années avec beaucoup de pédagogie.

Madame le Docteur Lucie OBERIC, merci d'avoir accepté de juger et participer à ce travail. Merci pour votre accueil dans la bonne humeur durant ces quelques jours de recueil à Toulouse.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Kamal BOUBDALLAH, merci de m'avoir fait confiance en me proposant ce travail. Merci pour ton écoute, ta disponibilité, ton soutien et ton aide à chaque étape sans m'avoir fait ressentir le moindre stress. Merci également pour toutes ces années d'apprentissage à tes côtés.

Merci à l'ensemble des centres ayant accepté de participer à ce projet,

Au Pr N. MILPIED, du service d'hématologie clinique du CHU de Bordeaux.

Au Docteur L. OBERIC, du Service d'hématologie, Institut universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole

Aux Professeur G. CARTRON et Docteur A. MAZARI, du service d'hématologie clinique du CHU de Montpellier

Au Docteur A. BANOS, du service d'hématologie CH de Bayonne. Merci pour ta gentillesse, ton soutien et ta constante joie de vivre.

Au docteur F. BIJOU du service d'hématologie clinique de l'institut Bergonié, à Bordeaux.

Au docteur P. BRICE, du service d'hématologie clinique de l'hôpital Saint-Louis, à Paris.

Au Professeur A. THYSS et docteur L. GASTAUD, du service d'hématologie clinique du CHU de Nice

Au docteur A-C.GAC, du service d'hématologie clinique du CHU de Caen

Au docteur E. GYAN et à N. VALLET, du service d'hématologie clinique du CHU de Tours

Au docteur A. PERROT et à L. CLEMENT-FILLIATRE, du service d'hématologie clinique du CHU de Nancy

Aux docteur M-P. GOURIN et M. TOUATI, du service d'hématologie clinique du CHU de Limoges

Au docteur W. ABARAH, du service d'hématologie clinique du CH de Meaux

Au docteur M. FABBRO, de l'Institut régional du cancer de Montpellier

Au docteur B. CHOUI, du service d'hématologie clinique du CH de Boulogne-sur-mer

Au docteur F. MERABET, du service d'hématologie du CH de Versailles

Au docteur O. FITOUSSI, du service d'hématologie clinique de la polyclinique Bordeaux-Nord.

Enfin merci à Mathieu S. pour avoir réalisé les analyses statistiques.

Aux équipes médicales et paramédicales qui m'ont vu évoluer au cours de mon internat.

Je vous remercie pour votre enseignement, votre écoute, votre gentillesse et votre soutien.

Au Professeur Arnaud Pigneux et docteurs A.Lascaux, S.Dimicoli-Salazar, S.Vigouroux, T.Leguay, R.Tabrizi, M-S Dilhuydy, docteur P-Y Dumas, docteur C. Hulin, docteur L.Clément qui participent (ou ont participé) depuis 6 ans à ma formation d'hématologue.

Je tiens particulièrement à remercier :

L'équipe du G6 qui m'a accueillie et guidée dans mes premiers pas d'interne et que je retrouve bientôt pour mes premiers pas de docteur.

L'équipe du G1, qui m'a soutenue, remotivée quand il le fallait, divertie et nourrie pendant ces 6 mois d'hôpital de jour et avec qui j'aurai de nouveau le plaisir de travailler.

L'équipe d'hématologie clinique et biologique du CH Bayonne, pour leur accueil, leur bonne humeur, leur soutien, gentillesse et qui m'ont convaincue de revenir pour 6 mois supplémentaires dans le Pays Basque.

Les services de réanimation médicale du CHU de Pellegrin et de Bayonne qui sont parvenu à faire balancer mon cœur entre ces deux belles spécialités, et par conséquent ont rendu encore un peu plus compliqué mes choix de post-internat.

Merci à l'équipe CSHNL de l'unité Inserm 1035 de m'avoir accueillie pour cette année de Master 2. Merci pour le partage de toutes vos connaissances, toujours réalisé dans la bonne humeur.

A mes co-internes et amis,

A tous mes compagnons d'un semestre.

A mes co internes d'hématologie. Aux plus grands, Edouard, Claire C., Catherine, Margot M. A mes acolytes : Clémence, Claire B. Simon, Baptiste, FX. Et aux « petits » : Harmony, Titouan, Nathan, Jean et Raphaëlle. Sans oublier Gaëlle, ma maman d'hémato, pour ton écoute, tes conseils et ton soutien.

Au trio Vévé, Féfé et Sophiste, je ne désespère pas de trouver une date commune pour un verre. Et en mémoire d'une sacrée soirée paloise, même Pikachu n'y a pas survécu.

Aux néphrologues, Simon, Laure, et Charlie qui m'ont intégrée le temps d'un semestre et avec bonne humeur dans leur cercle et Catherine qui y a ajouté un peu d'âme pédiatrique.

Aux bayonnais, Charlotte, Catherine, Emilie, Iona, Joelle, Alex, Maxime, merci pour ses (2) semestres d'été (et de fêtes).

A Marine (qui a pu suivre toutes les étapes de la thèse, promis on va enfin pouvoir parler d'autre chose), Caro, Juliette, Valoris pour cette année de master 2.

Emmanuelle et Wendy, pour ces 6 mois de coloc, nos soirées « séries coloc », même s'il y a eu trahison dans le visionnage anticipé d'épisodes mais dont les repas ont toujours été délicieux.

Noémie et Loïc, grâce à vous j'ai réussi à un peu m'évader durant cette année à travers vos voyages, j'ai bien retenu le tuto noix de coco ! Noémie, merci de m'avoir chaperonnée lors de ces 2 semestres de réanimation, pour ton efficacité, ta rigueur, nos pauses commérages, et ton timing inégalable (grâce à toi, j'ai pu enfin me sentir à l'heure).

Claire B., merci pour avoir été la co-interne parfaite tout au long de ces années, pour ton soutien, ton écoute, ta disponibilité dans les périodes difficiles et tes anecdotes toujours hallucinantes et trépidantes rendant les moments plus légers.

Adeline et Laure pour votre soutien sans faille, votre écoute et vos conseils dans mes diverses tergiversations (et elles furent nombreuses) sur mon avenir, pour les à-côtés et les belles choses encore à venir.

A mes amis rencontrés pendant l'externat et particulièrement Cécile et Charlène, merci pour toutes ces belles années d'amitié malgré la distance et pour votre soutien sans faille.

A la « Domus Dream Team », qui a fait de mon année d'Erasmus une expérience inoubliable. Dix ans déjà, il s'en est passé des choses depuis mais les souvenirs restent intacts. A Francesca et Clotilde, loin des yeux mais toujours près du cœur. Kiitos.

Enfin je dédie ce travail, à ma famille.

A mes parents pour leur soutien et amour inébranlable depuis toutes ces années. Merci d'avoir tenté de comprendre mon parcours, et d'y être presque parvenu.

A mon frère, pour toutes nos chamailleries d'enfance et pour avoir endossé le rôle d'aîné, ce qui m'a rendu la vie bien plus facile. Et à Adriana qui est venu compléter la famille, pour ta joie de vivre, ta gentillesse et ton soutien.

J'ai de la chance de vous avoir à mes côtés, et si je ne vous le montre pas assez, sachez que j'en suis bien consciente.

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières	6
Table des illustrations	7
Abréviations	8
1 Introduction.....	9
1.1 Lymphome de Hodgkin et rechute	9
1.2 Traitement standard de la rechute	10
1.2.1 Groupes pronostiques.....	10
1.2.2 Place de l'autogreffe dans le lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute.....	10
1.2.3 Place de l'allogreffe dans le lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute.....	11
1.2.4 Rôle de la tomographie par émission de positron (TEP/CT) et obtention d'une rémission complète.....	11
1.2.5 Traitements standards de la rechute	12
1.3 Place du Brentuximab Vedotin dans la prise en charge du lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute	16
1.4 Place de la Bendamustine dans la prise en charge du le lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute	21
1.5 Place de l'association du Brentuximab Vedotin et de la Bendamustine dans le lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute.....	23
2 Objectifs	24
3 Article: Brentuximab Vedotin plus Bendamustine: a highly effective salvage treatment in refractory/relapsed patients with Hodgkin Lymphoma. A retrospective, multicenter and collaborative study.....	25
3.1 Abstract	25
3.2 Introduction	26
3.3 Patients and methods.....	27
3.4 Results	28
3.4.1 Patient characteristics and Treatment.....	28
3.4.2 Response to BV+B combination.....	28
3.4.3 Outcome.....	30
3.4.4 Allogeneic stem cell transplantation	31
3.4.5 Stem cell mobilization and transplantation.....	31
3.4.6 Safety assessment	32
3.5 Discussion	33
3.6 Disclosure.....	35
3.7 References	36
3.8 Tables and Figures	39
4 Discussion et perspectives	47
5 Conclusion	51
6 Références.....	52
7 Serment d'Hippocrate.....	59
8 Résumé en anglais	60
9 Résumé en français.....	61

Table des illustrations

Tableau 1 : classification pronostic du lymphome de hodgkin en rechute ou réfractaire selon les critères LYSA/EORTC	10
Tableau 2: récapitulatif des essais sur les thérapies standards du lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute	15
Tableau 3:récapitulatif des études incluant le Brentuximab Vedotin dans le lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute	20
Tableau 4: Récapitulatif des traitements incluant le Brentuximab Vedotin dans le lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute	22

Figures et tableaux de l'article :

Table 1: Patients' characteristics	42
Table 2: Clinical response to BV+V combination	43
Table 3: Treatment-emergent adverse events	44
Figure 1: patients' disposition	44
Figure 2: PFS curves	45
Figure 3: OS curves	46

Abréviations

LH	Lymphome de Hodgkin
R/R	réfractaire/rechute
RC	rémission complète
RP	rémission partielle
RG	réponse globale
SG	survie globale
PFS	survie sans progression
BV	Brentuximab Vedotin
B	Bendamustine
J	jour

1 Introduction

1.1 Lymphome de Hodgkin et rechute

Le lymphome de Hodgkin est une hémopathie lymphoïde B maligne. Il s'agit d'une pathologie rare, représentant 5 à 7% des cancers et 15 à 20% des lymphomes. Son incidence estimée en 2018 en France est de 2,8 nouveaux cas/100000 habitants (ajusté sur l'âge) (1). Si l'on s'intéresse à la répartition selon les âges, on observe deux pics d'incidence, le premier entre 15 et 25 ans et le second aux alentours de 60 ans. En revanche il est exceptionnel chez l'enfant de moins de 5 ans. Il existe une prédominance féminine de la maladie chez les sujets jeunes, alors qu'elle est masculine chez les patients de plus de 50 ans.(1). Sur le plan étiologique, l'infection à EBV est un des facteurs étiologiques retrouvé dans 20 à 80% des cas, majoritairement chez les sujets jeunes, dans les sous-types à cellularité mixte et les cas familiaux.

Sur le plan histologique, 2 formes sont décrites :

- Les formes classiques, majoritaires (95% des cas), incluant les formes scléro-nodulaires (70%), à cellularité mixte (25%), riches en lymphocytes (<2%), et à déplétion lymphocytaire (<2%)
- Les formes nodulaires à prédominance lymphocytaire, aussi appelées « Paragranulome de Poppema » (5%)

Si environ 80% des patients sont guéris après une seule ligne de traitement (2), entre 10 et 30% vont rechuter. Ce taux varie en fonction des caractéristiques de la maladie.

Il se situe entre 10 et 20% dans les lymphomes de Hodgkin localisés au diagnostic (3–5). Le groupe du LYSA/ EORTC a défini des facteurs pronostics défavorables chez les patients présentant au diagnostic une maladie localisée : l'âge (> 50 ans), une VS augmentée ≥ 30 en présence de signes B et ≥ 50 en l'absence de signes B, l'atteinte de plus de 4 aires ganglionnaires, un rapport médiastino-thoracique $>0,35$. D'autres scores pronostics ont été développés, comme le score GHGS qui comme dans les score du LYSA intègre le taux élevé de VS et le Bulk médiastinal mais également une localisation extra-nodale et l'atteinte d'au moins 3 aires ganglionnaires (6).

Ce taux de rechute atteint 30% dans les lymphomes de Hodgkin disséminés (7). Le score IPS (international pronostic score) pour les stades avancés prend en compte: l'âge > 45 ans, le sexe masculin, un taux d'albumine <40g/l, une Hb<10,5g/dl, un taux de leucocytes >15G/l, un taux de lymphocytes<0,6G/l, et les localisations extra-nodales (8).

Les patients âgés de plus de 60 ans représentent un groupe thérapeutique particulier. Le pronostic est plus grave que chez les sujets jeunes, car lié à une mortalité plus élevée lors de la première ligne de traitement et d'un taux d'échec du traitement plus important. Ce taux d'échec plus important

peut être dû aux doses réduites de chimiothérapie administrées, ainsi qu'à la toxicité du traitement ou encore aux comorbidités des patients (9). L'âge constitue un facteur pronostic indépendant. De même, chez ces patients, les signes généraux, le type histologique « cellularité mixte », un état général altéré et la présence de signes inflammatoires sont plus répandus (10).

1.2 Traitement standard de la rechute

1.2.1 Groupes pronostiques

Une fois la première rechute diagnostiquée, on peut distinguer 3 groupes de risques de patients définis par les critères du LYSA/EORTC (11) qui vont orienter la stratégie de prise en charge thérapeutique (11–13) (**cf tableau 1**).

Malgré la réalisation d'une intensification thérapeutique, les patients réfractaires ou en première rechute avec critères défavorables gardent une survie sans événement avant la deuxième rechute significativement inférieure aux patients à risque intermédiaire (à 5 ans, 46% versus 73%). Il en est de même pour la survie globale (à 5 ans 57% versus 85%) (14).

Par ailleurs, la rechute après plus d'une ligne de traitement ainsi que la résistance au traitement de rattrapage constituent également, à eux seuls, des critères de mauvais pronostic (12).

Groupe de haut risque	Maladie réfractaire primaire, rechute avec 2 facteurs de mauvais pronostic (rechute précoce et stade III/IV à la rechute)
Groupe de moyen risque	Rechute avec un facteur de mauvais pronostic (rechute précoce ou stade III/IV à la rechute)
Groupe de bas risque	Rechute sans facteur de risques (rechute $\geq$ 12 mois et stades I et II)

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION PRONOSTIC DU LYMPHOME DE HODGKIN EN RECHUTE OU REFRACATAIRE SELON LES CRITERES LYSA/EORTC

1.2.2 Place de l'autogreffe dans le lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute

L'intensification thérapeutique chez ces patients en rechute ou réfractaires consiste en l'administration de fortes doses de chimiothérapie dont le but est d'éradiquer les cellules lymphomateuses résiduelles.

La réalisation d'une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe est devenue un standard du traitement de la rechute d'un lymphome de Hodgkin.

La première étude publiée par LINCH *et al.* en 1993, sur 20 patients, retrouvait une augmentation significative de la PFS chez les patients réfractaires primaires ou en première rechute recevant une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe (15).

Depuis, de nombreux travaux ont validé ces résultats. On peut citer notamment l'étude publiée par SCHMITZ *et al.* en 2002, réalisée chez 161 patients, retrouvant une PFS à 3 ans de 55% versus 34% ($p=0,02$) (16).

Une métaanalyse, publiée en 2013, regroupant 3 études avec 14 publications, et incluant 398 patients, retrouvait une augmentation significative de la PFS chez les patients autogreffés après intensification thérapeutique en comparaison de ceux recevant une chimiothérapie conventionnelle de rattrapage ($p=0,009$) sans différence significative en revanche sur la survie globale ($p=0,10$) (17).

Enfin, l'essai de phase II H96 incluant notamment 150 patients appartenant au groupe pronostique de haut risque, rapportait un intérêt à la réalisation d'une double intensification thérapeutique lorsque les patients étaient chimiorésistants ou en réponse partielle (total de 55 patients) après chimiothérapie de cytoréduction (30/55 patients répondeurs après une première autogreffe et 17/55 patients répondeurs après la seconde autogreffe, survie sans rechute à 5 ans de 36%)(14).

1.2.3 Place de l'allogreffe dans le lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute

Si l'allogreffe reste un des traitements curatifs du lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute (18,19), sa toxicité importante d'une part et l'émergence de nouvelles molécules et associations de traitements remettent en question sa position dans l'arbre décisionnel de prise en charge des patients en rechute.

1.2.4 Rôle de la tomographie par émission de positron (TEP/CT) et obtention d'une rémission complète

Chez les patients éligibles à une intensification thérapeutique (allogreffe ou autogreffe), l'obtention d'une rémission métabolique complète par le traitement de rattrapage est un objectif majeur. En effet, MOSKOWITZ *et al.* ont montré une amélioration significative de la survie sans événement, de la PFS et de la survie globale chez les patients autogreffés en rémission complète (RC) (60%, 62%

et 66% respectivement) en comparaison aux patients n'ayant pas atteint la RC au moment de la greffe (19%, 23% et 17% respectivement) ($p < 0,001$) (20).

Ces résultats ont été confirmés par plusieurs autres études, notamment par DEVILLIER *et al.* qui retrouvaient une augmentation significative de la PFS et de la survie globale à 5 ans (79% vs 23%, $p < 0,001$ et 90% vs 55%, $p = 0,001$) (21).

Cependant, si cet examen présente une excellente valeur prédictive négative dans l'évaluation de la réponse au traitement, l'interprétation des résultats peut être rendue difficile en raison d'une valeur prédictive positive faible d'une part, et de l'inflammation engendrée par les traitements, particulièrement lors d'immunothérapies d'autre part.

Il existe donc deux principaux enjeux dans le choix du traitement de rattrapage chez ces patients en rechute éligibles à une intensification thérapeutique : 1) obtenir une réponse complète, 2) limiter la toxicité notamment médullaire afin de ne pas retarder l'intensification thérapeutique.

1.2.5 Traitements standards de la rechute

A ce jour, il n'existe pas de consensus concernant le choix de la thérapie dans le traitement de la rechute.

L'attitude la plus répandue est de réaliser une combinaison de drogues différentes de celles déjà utilisées, dont les objectifs sont l'obtention d'une rémission complète associée à une toxicité limitée afin de ne pas retarder la réalisation d'une intensification thérapeutique chez les patients éligibles.

De nombreuses études rétrospectives ou de phase I/II ont été réalisées testant différentes combinaisons de traitement chez des patients principalement en première rechute. (**cf tableau 2**).

Nous pouvons classer les différentes options de traitements de rattrapage en plusieurs groupes selon les drogues utilisées (**cf tableau 2**) :

- Les associations avec sels de platines : DHAP(22) (Dexaméthasone, Cytarabine et cisplatine), ASHAP(23) (Doxorubicine, méthylprednisolone, fortes doses d'Aracytine, Cisplatine)
- Les combinaisons incluant l'association Etoposide-Ifosfamide : ICE (24) (Ifosfamide, cyclophosphamide, Etoposide), GDP (25) (Gemcitabine, Dexaméthasone, Cisplatine), IVox (26) (Ifosfamide, Etoposide, Oxaliplatine), MIME (27) , MINE (30)
- Les associations de traitements intensifs conventionnels : miniBEAM (28), DexaBEAM (29).
- Autres combinaisons : IGEV (2) (Ifosfamide, Gemcitabine, Vinorelbine), GVD (31) (Gemcitabine, Vinorelbine, Doxorubicine).

S'il n'existe pas d'étude randomisée comparant ces différentes combinaisons, il ne semble pas exister une association privilégiée parmi ces thérapies, dites « standards ».

En termes d'efficacité, les taux de RC et RG varient entre 20 et 55% et 45 et 90% respectivement pour ces différentes associations (**cf tableau 2**).

En termes de toxicité, l'importance est de privilégier les associations les moins toxiques, notamment chez les patients ayant reçu plusieurs lignes ou éligibles à une intensification.

Sur le plan organisationnel et économique, les associations réalisables en hôpital de jour sont également à privilégier par rapport à celles nécessitant une hospitalisation.

Enfin, le choix du traitement de rattrapage doit surtout tenir compte des différentes lignes thérapeutiques déjà reçues par le patient et leur tolérance, des objectifs de ce traitement, de l'état général du patient et de ses comorbidités, et des habitudes de chaque centre incluant leur connaissance de la gestion du traitement et de ses potentiels effets secondaires.

La participation du patient lui-même dans le choix de la thérapie doit également être au centre de la prise en charge pour une meilleure adhérence.

La réalisation d'études comparant les différents régimes de chimiothérapie de rattrapage en termes de réponse complète maintenue (RCM) et de PFS sont nécessaires afin d'orienter le choix du praticien.

Combinaison	Référence	Date	Phase	N	Schéma thérapeutique	RG, %	RC, %	PFS
DHAP	Josting ²²	2010	II	281	dexamethasone 40mg J1-J4 cytarabine 2,000 mg/m ² 2/j J2 cisplatine 100 mg/m ² J1	46	24	62%
ASHAP	Rodrigues ²³	1999	II	57	doxorubicin 10 mg/m ² /j J1-J4 cisplatine 25 mg/m ² /j J1-J4 cytosine arabinoside 1,5 g/m ² J5 méthylprednisolone 500 mg J3-J5	70	34	Médiane:16 mois
ICE	Moskowitz ²⁴	2001	II	65	Etoposide, 100 mg/m ² J1-J3 Carboplatin AUC 5 J2 Ifosfamide 5 mg/m ²	88	28	58% à 43 mois
GDP	Villa ²⁵	2011	II	131	Gemcitabine 1000 mg/m ² J1-J8 Dexaméthasone 40 mg J1-J4 Cisplatine 75 mg/m ² IV J1/J21	61	15	
MIME	Hagemeister ²⁷	1987	II	100		60	31	
MINE	Fermé ³⁰	1995	II	100	Mitogiazone 500mg/m ² J1-J5 Ifosfamide 1500mg/m ² J1-J5 Vinorelbine 15mg/m ² J1-J5 Etoposide 150mg/m ² J1-J3	75		Médiane ,46 mois
IGEV	Santoro ²	2007	II	91	Ifosfamide 2000 mg/m ² J1-J4 Gemcitabine 800 mg/m ² J1-J4 Vinorelbine 20 mg/m ² J1 Prednisolone 100 mg J1-J4	81,3	53,8	53% à 3 ans

Combinaison	Référence	Date	Phase	N	Schéma thérapeutique	RG, %	RC, %	PFS
GVD	Bartlett ³¹	2007	I/II	91	Gemcitabine 1000 ou 800 mg/m ² Vinorelbine 20 mg/m ² ou 15mg/m ² , Doxorubicine 15 mg/m ² ou 10mg/m ²	76	19	62% à 3 ans**
miniBEAM	Colwill ²⁸	1995	II	55	BCNU 60 mg/m ² J1 Etoposide 75 mg/m ² de J2 à J5 Aracytine 100 mg/m ² 2/j J2 à J5 Melphalan 30 mg/m ² J6	82	49	
Dexa BEAM	Pfreundschuh ²⁹	1994	II	144		81	27	
IVOX	Sibon ²⁶	2011	II	34	Ifosfamide 1500 mg/m ² J1 à J3 Etoposide 150 mg/m ² J1-J3 Oxaliplatine 130 mg/m ² J1	76	32	63% à 5 ans

TABLEAU 2: RECAPITULATIF DES ESSAIS SUR LES THERAPIES STANDARDS DU LYMPHOME DE HODGKIN REFRACTAIRE OU EN RECHUTE

* : lymphome de Hodgkin et lymphomes anaplasiques à grandes cellules, ** : chez les patients non transplantés, PFS : survie sans progression, RG : réponse globale, RC : réponse complète, N : nombre

1.3 Place du Brentuximab Vedotin dans la prise en charge du lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute

De nouveaux agents ont émergé ces dernières années, dont les taux de réponse en monothérapie mais surtout en association aux traitements de rattrapages connus, sont en train de modifier la prise en charge du lymphome de Hodgkin en rechute.

Parmi ces nouvelles thérapies, le Brentuximab Vedotin (BV), un anticorps monoclonal chimérique anti-CD30 conjugué par liaison covalente à la Monomethyl Auristatin E (MMAE), a été particulièrement étudié dans le lymphome de Hodgkin.

En effet, le CD 30, glycoprotéine transmembranaire appartenant à la superfamille des TNF, est fortement exprimé à la surface des cellules de « Reed Sternberg », caractéristiques des lymphomes de Hodgkin scléro-nodulaires. Il est impliqué notamment dans les voies de signalisation cellulaire permettant la régulation de la sécrétion de cytokines impliquées dans l'apoptose, la survie cellulaire, la prolifération cellulaire, l'activation cellulaire et la régulation du microenvironnement. Par ailleurs sa faible expression dans les tissus sains humains fait du BV une thérapie ciblée d'autant plus intéressante (32).

Son ligand, le CD30L, est quant à lui exprimé par les lymphocytes B non activés et activés ainsi que par les lymphocytes T activés, les monocytes, les granulocytes et cellules Natural Killer (33).

Lorsque le BV est internalisé dans le cytoplasme de la cellule lymphomateuse, le MMAE empêche la polymérisation des microtubules entraînant un arrêt du cycle cellulaire et à terme la mort cellulaire par apoptose (34).

Le BV a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France en 2013 dans le lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute post-autogreffe, chez les patients inéligibles à une intensification ou en échec après 2 lignes de traitement.

Cela fait suite à la publication de 2 études pilotes entre 2010 et 2012.

Le premier essai de phase I, dont les résultats sont parus en 2010, retrouvait chez 45 patients une régression tumorale chez 86% d'entre eux, une réponse globale dans 38% des cas et une réponse complète chez 24 % des patients. Le schéma thérapeutique retenu était alors une injection de BV toutes les 3 semaines à une dose maximale tolérée de 1,8mg/kg (35).

En 2012 est parue l'étude de phase II conduite chez 102 patients, selon le même schéma thérapeutique. Avec une médiane de 9 cycles administrés, 74% des patients obtenaient une réponse globale et 34% une réponse complète avec une médiane de durée de réponse de 20,9 mois (36). Une actualisation récente de cette étude avec une durée de suivi de 5 ans a montré une médiane de survie globale de 40,5 mois et de survie sans progression (PFS) de 9,3 mois. Sur les 102 patients initialement inclus, 15 étaient toujours suivis et en rémission après 5 ans (37).

FANALE *et al.* ont également publié une étude de phase I incluant 44 patients présentant un lymphome de Hodgkin ou un lymphome T anaplasique réfractaire ou en rechute mais selon un schéma d'administration différent, à raison d'une injection de Brentuximab Vedotin au premier jour (J1), J8 et J15 de chaque cycle, tous les 28 jours. La dose maximale tolérée était de 1,2mg/kg. Le taux de réponse globale retrouvé était de 54% et celui de réponse complète de 34% (38).

Sur le plan de la tolérance, les deux essais retrouvaient un profil de toxicité similaire avec une majorité de neuropathies sensitives périphériques, une toxicité hématologique (neutropénie) et de la fatigue (35,38,39).

Plusieurs études prospectives rétrospectives ont depuis confirmé les résultats de ces études pilotes (**cf tableau 3**) (37,40–46).

Si l'on obtient de bons résultats de réponse globale avec le BV en monothérapie, le taux de patients obtenant une RC reste modeste, particulièrement chez les patients éligibles à une intensification thérapeutique.

Depuis, différentes associations incluant le BV ont été testées chez des patients présentant un lymphome de Hodgkin réfractaires ou en rechute plus ou moins lourdement traités au préalable.

Une première approche étudiée est l'association de BV aux thérapies de rattrapage connues (**cf tableau 3**).

Ainsi, les résultats intermédiaires de l'association BV+ESHAP (Etoposide, fortes doses d'Aracytine, Solumédrol, Cisplatine) montrent un taux de RC de 86%, mais au prix d'une toxicité hématologique non négligeable (47).

L'association BV-GVD (Gemcitabine, Vinorelbine, Doxorubicine) permet l'obtention d'un taux de réponse globale de 100% et de réponse partielle de 72,5% et une médiane de PFS de 11,2 mois (48). Toutefois l'effectif (11 patients) et le suivi sont limités.

L'étude BRaVE (BV+DHAP) de phase I/II dont les résultats préliminaires de la phase I ont été rapporté lors du congrès ISHL 2016 (HAGENBECK) retrouvent chez 12 patients, un taux de RC de 100% avant autogreffe sans rechute après un suivi médian de 19,4 mois.

Le BV est également en cours d'étude en association avec d'autres nouveaux agents tels que le Nivolumab (anti-PDL1), dont les résultats intermédiaires retrouve un taux de réponse globale de 82% et de réponse complète de 61%, associé à une bonne tolérance (49).

Quant à l'évaluation du BV avec l'Ipilimumab, dont les résultats intermédiaires sont rapportés chez 12 patients, le taux de réponse globale obtenue est de 62% et le taux de réponse complète de 42% (50).

L'association BV et Bendamustine fera l'objet d'un paragraphe spécifique.

MOSKOWITZ *et al.* ont quant à eux évalué l'utilisation de BV par une approche séquentielle consistant en l'administration de Brentuximab Vedotin (à J1,J2,J8) toutes les 3 semaines, à une dose de 1,2mg/kg) en traitement de rattrapage de patients atteints d'un lymphome de Hodgkin R/R. Une évaluation par TEP/CT était réalisée après 2 cycles. En cas d'obtention d'une réponse complète, il était réalisé d'emblée une autogreffe. Si le TEP-scanner restait positif, une escalade thérapeutique était réalisée avec l'administration de 4 cycles de l'association par ICE (Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide). Comme attendu, le taux de réponse complète obtenu après 2 cures de BV était de 27%, permettant d'emblée la réalisation d'une autogreffe chez ces patients et 69% des patients obtenaient une réponse complète après escalade thérapeutique par ICE. Toutefois, la majorité des patients recevait l'association ICE, entraînant un retard dans la réalisation du projet d'intensification thérapeutique. Par ailleurs, aucun facteur pronostic de réponse au BV n'a été retrouvé (51).

La dernière approche qui consiste en l'utilisation du BV en maintenance post-autogreffe chez des patients réfractaires primaires ou en première rechute avec critères pronostic défavorable, a donné les résultats les plus probants. L'étude AETHERA de phase 3, randomisée, versus placebo, en double aveugle publiée en 2015, rapporte sur 329 patients inclus une augmentation significative de la PFS dans le bras maintenance (42,2 mois versus 24,1 mois, $p=0,001$). Les patients avaient reçu une injection de BV à la dose de 1,8mg/kg toutes les semaines, 16 cycles au maximum étaient réalisés. Ces résultats étaient d'autant plus marqués que les patients présentaient des facteurs de mauvais pronostics (présence de signes B, au moins 2 lignes de traitement antérieurs, l'absence de réponse complète lors de la greffe) (52). Dans une récente mise à jour, la PFS à 3 ans était de 61% dans le bras maintenance versus 43% dans le bras placebo (53).

A ce jour une quarantaine d'études sont en cours, évaluant le BV en monothérapie ou en combinaison dans le lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute (54).

Etude	N/ maladies	Stade	schéma	RG, n(%)	RC, n (%)	PFS	référence	date
I	45 (42LH,2 LAGC,1 LTAI)	ref/rec	BV J1-J21 DMT: 1,8mg/kg	17 (40)	11 (24)	médiane, 5,9 mois	Younes ³⁵	2010
II	102 (LH)	ref/rec (après autoG)	BV J1-J2 posologie :1,8mg/kg	76 (75)	35 (35)	médiane, 9,3 mois	Younes ^{36,37}	2012, 2015
I	44 (38LH, 5 LAGC)	ref/rec	BV hebdomadaire DMT:1,2mg/kg	24 (59)	14 (34)	médiane, 7 mois	Fanale ³⁸	2012
II	17 (LH)	ref/rec (post autoG/alloG)	BV J1-J21 DMT: 1,8mg/kg	15 (83)	7 (39)	92,1% à 1 an	Chen ⁴⁵	2012
II	25 (LH)	ref/rec (post alloG)	BV J1-J21 BV 1,8mg/kg	12 (50)	9 (38)	médiane, 7,5 mois	Gopal ⁴⁴	2012
rétrospectif	65 (LH)	ref/rec (3ème ligne pré-autoG)	BV J1=J21 posologie :1,8mg/kg	20 (49,2)	10 (21,5)	médiane, 6,8 mois	Zinzani ⁴⁰	2013
II	46 (LH)	ref/rec (1ère rechute, pré- autoG)	BV J1, J8, J15 1,8mg/kg si TEP 2 : autoG, si TEP 2 +: ICE+autoG		34 (76)	80% à 2 ans	Moskowitz AJ. ⁵¹	2015
II	37 (LH)	ref/rec (1ère rechute pré- autogreffe)	BV J1-J21 posologie :1,8mg/kg	25 (68)	13 (35)	73% à 18 mois	Chen ⁴⁶	2015
rétrospectif	45 (LH)	Ref/Rec	BV J1=J21 posologie: 1,8mg/kg	(60)	(22)	médiane, 8 mois	Rothe ⁴¹	2012
rétrospectif	24 (LH, LAGC, LT CD30+)	Ref/Rec	BV J1=J21 posologie: 1,8mg/kg	(67)	(25)	médiane, 5 mois	Gibb ⁴³	2014
Rétrospectif	45 (32 LH,13 LAGC)	Ref/Rec		(62)	(46)	médiane, 7 mois	Monjanel ⁴²	2014

Etude	N/maladies	Stade	schéma	RG, n(%)	RC, n (%)	PFS	référence	date
I/II	55 (LH)	ref/rec (première rechute pré- autoG)	BV1,8mg/kg J1 Bendamustine 90mg/m ² J1, J2 J1=J21	(93)	(74)	80% à 1 an	LaCasce ⁶³	2018
I/II	37 (41 LH, 1LAGC)	ref/rec	BV 1,8mg/kg J1 Bendamustine 90mg/m ² J1, J2 J1=J21	29 (78)			O'Connor ⁶⁴	2017
I/II	28 (LH)	ref/ref (1ère rechute)	BV 1,8mg/kg J1 Etoposide 40mg/m ² J1- J4 Solumédrol 250mg/j J1- J4 Aracytine2g/m ² J5 Cisplatine 25mg/m ² J1- J4 J1-J21	(96)	(70)	87% à 1 an	Garcia- Sanz ⁴⁷	2016
rétrospectif	11 (LH)	ref/rec lignes) (après 2	BV 1,8mg/kg J8 Gemcitabine 1g/m ² J1 Vinorelbine 20mg/m ² J1 Doxorubicine 15mg/m ² J1 J1=J21	11 (100)	8 (72,5)	médiane, 11,2 mois	Michallet ⁴⁸	2015
I/II	13 (LH)	ref/rec	BV 1,8mg/kg J1 Ipilimumab 3mg/kg J1=J21	(67)	(42)	médiane, 8,8 mois	Diefenbach ⁵⁰	2016
I/II	62 (LH)	ref/rec	BV 1,8mg/kg J1 Nivolumab 3mg/kg (J8 1er cycle puis J1) J1=J21	50 (82)	37 (61)	NA	Herrera ⁴⁹	2017

TABEAU 3:RECAPITULATIF DES ETUDES INCLUANT LE BRENTUXIMAB VEDOTIN DANS LE LYMPHOME DE HODGKIN REFRACTAIRE OU EN RECHUTE

LH: lymphome de Hodgkin; LAGC: lymphome anaplasique à grandes cellules, LTAL: lymphome T angio-immunoblastique: Ref: réfractaire, Rec: rechute, RC: réponse complète, RG: réponse globale (=RC+ Réponse partielle), PFS : survie sans progression, DMT: dose maximale tolérée, BV: Brentuximab Vedotin, ICE : Ifosfamide, carboplatine, etoposide, ESHAP: etoposide, solumedrol, high-dose arac, cisplatin; GVD: gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin, autoG : autogreffe, alloG : allogreffe, LT : lymphome T, N=nombre

1.4 Place de la Bendamustine dans la prise en charge du le lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute

La Bendamustine est un agent bifonctionnel associant un analogue des purines et un agent alkylant (s'apparentant à la moutarde azotée). Ses mécanismes d'action potentiels incluent : des dommages de l'ADN, l'arrêt du cycle cellulaire et l'impact sur le cycle mitochondrial. Il s'agit d'un agent intéressant du fait de sa résistance croisée seulement partielle avec les autres agents alkylants (55).

Quelques études menées dans les années 1970 et 1980 ont étudié l'efficacité de la Bendamustine dans le lymphome de Hodgkin en monothérapie ou en combinaison.

Son efficacité dans le lymphome de Hodgkin en monothérapie a surtout été étudiée chez des patients préalablement lourdement traités, principalement en rechute après autogreffe ou allogreffe, avec un taux de réponse global entre 51-58 % et un taux de réponse complète plus modeste entre 25-37%, ce qui en fait un traitement de rattrapage intéressant dans cette population (56,57). Toutefois la courte PFS obtenue dans ces études (5,8 mois), en font plutôt une option possible chez les patients éligibles à un traitement de consolidation ou une allogreffe (56–60). Ces études retrouvent un profil de toxicité similaire avec notamment une toxicité hématologique non négligeable (20% de thrombopénie de grade 3 ou 4).

Par ailleurs, SANTORO *et al.* ont étudié dans un essai de phase 2 l'association de Bendamustine à la Vinorelbine et Gemcitabine (BeGev) chez 59 patients présentant un lymphome de Hodgkin R/R. Les excellents taux de RG et de RC obtenus, de 83% et 73% respectivement, ainsi que la survie sans progression à 2 ans de 51% en font une alternative intéressante dans la prise en charge des patients réfractaires ou en rechute avec projet d'intensification thérapeutique. On peut retenir toutefois une toxicité infectieuse (7 neutropénies fébriles et 4 infections de grade 3 ou 4) et hématologique importante (8 neutropénie ou thrombopénie de grade 3 ou 4) (61).

Le récapitulatif des principales études évaluant la Bendamustine en monothérapie ou en association dans le lymphome de Hodgkin R/R se trouve dans le tableau 4.

Etude	N/ maladies	schéma thérapeutique	RG, n (%)	RC, n (%)	PFS	référence	date
II	36 (LH)	B: 120mg/m ² J1, J2 J1=J28	19 (53)	12 (33)	Médiane, 5,2 mois	Moskowitz AJ ⁵⁶	2013
rétrospectif	41 (LH)	B: 90-120mg/m ² J1=J21 ou J28	24 (58)	13 (31)	Médiane, 11,1 mois	Corazelli ⁶⁰	2013
rétrospectif	28 (LH)	B:90-120mg/m ² J1=J28	14 (50)	8 (29)	Médiane, 5.7 mois	Guesquière ⁵⁸	2013
rétrospectif	67 (LH)	B:90-120mg/m ² J1=J28	38 (57)	17 (25)	Médiane, 10 mois	Anastasia ⁵⁷	2014
rétrospectif	27 (LH)	B: 90mg/m ² J1=J28	(56)	10 (37)		Zinzani ⁵⁹	2015
II	59 (LH)	B: 90mg/m ² J2, J3 Gemcitabine 800mg/m ² J1, J4 Vinorelbine 25mg/m ² J1 Solumedrol J1-J4	49 (83)	43 (73)	62,2% à 2 ans	Santoro ⁶¹	2015

TABEAU 4: RECAPITULATIF DES TRAITEMENTS INCLUANT LE BRENTUXIMAB VEDOTIN DANS LE LYMPHOME DE HODGKIN REFRACTAIRE OU EN RECHUTE

LH: lymphome de Hodgkin; LAGC: lymphome anaplasique à grandes cellules, LTAL: lymphome T angio-immunoblastique: Ref: réfractaire, Rec: rechute, RC: réponse complète, RG: réponse globale, PFS : survie sans progression, DMT: dose maximale tolérée, BV: Brentuximab Vedotin

1.5 Place de l'association du Brentuximab Vedotin et de la Bendamustine dans le lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute

Plusieurs études récentes ont évalué l'association du Brentuximab Vedotin et de la Bendamustine dans le lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute.

KALAC *et al.* sont les premiers à avoir rapporté en 2016 d'excellents résultats de cette association chez des patients avec un lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaires (médiane de 2 lignes de traitement antérieurs). Sur les 10 patients traités, une réponse complète était obtenue chez 5 patients lors de l'évaluation métabolique après 2 cycles et 9 à la fin du traitement (62).

LaCasce *et al.* ont récemment rapporté dans une étude de phase I/II chez 55 patients réfractaires primaires ou en première rechute des résultats excellent avec des taux de RC (72,5%), RG (92,5%) et de PFS (69,8% à 2 ans chez les patients autogreffés et 62,6% dans la population totale). Une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe a pu être réalisée chez 40 patients. Le schéma thérapeutique proposé était l'injection de BV à 1,8mg/kg à J1 de chaque cycle, et de Bendamustine à une dose de 90mg/m² au J1 et J2 de chaque cycle, toutes les 3 semaines. Les principaux effets secondaires rapportés étaient en majorité des réactions liées à la perfusion, ayant nécessité un amendement en cours d'étude avec la réalisation systématique d'une prémédication par corticoïdes et antihistaminiques. Les autres effets secondaires rapportés étaient les réactions d'hypersensibilité retardées (à type de rash cutané, fièvres, nausées et prurit), la toxicité cutanée et des neuropathies périphériques. Tous les patients ont pu être collectés avec succès en cours de traitement en vue de l'intensification thérapeutique (63).

O'CONNOR *et al.* ont également évalué cette association chez des patients (36 lymphomes de Hodgkin et 1 lymphome T anaplasique) lourdement traités au préalable (médiane de 5 lignes de traitements antérieurs) dans une étude de phase II selon le même schéma d'administration que dans l'étude de LaCasce. Les résultats intermédiaires publiés retrouvent chez 37 patients évaluable, 29 RG (78%) et une médiane de PFS non atteinte (pour la phase 2). En terme de toxicité, les réactions liées à la perfusion, les toxicités hématologique et infectieuses étaient les plus fréquentes (64).

Une étude a évalué l'association Brentuximab Vedotin et Bendamustine chez des patients de plus de 60 ans en première ligne de traitement. Si elle rapporte de bon résultats en terme d'efficacité (RG de 100% et RC de 88%), la toxicité importante rapportée a entraîné un arrêt prématuré de l'étude (65).

2 Objectifs

Les objectifs de notre étude étaient d'étudier l'efficacité de l'association du Brentuximab et de la Bendamustine dans le lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute rétrospectivement, dans une utilisation de routine clinique et dans le cadre d'une étude rétrospective de recueil de données au niveau de 15 centres du LYSA ayant accepté de participer.

L'objectif principal de l'étude était le taux de réponse complète obtenu par l'association BV+B.

Les objectifs secondaires étaient : le taux de réponse globale, la survie globale, la survie sans progression, la durée de réponse et la tolérance du traitement ainsi que les données de greffe (collecte, faisabilité de la greffe, survie post-autogreffe) chez les patients éligibles.

3 Article: Brentuximab Vedotin plus Bendamustine: a highly effective salvage treatment in refractory/relapsed patients with Hodgkin Lymphoma. A retrospective, multicenter and collaborative study

3.1 Abstract

Majority of patients with classical Hodgkin Lymphoma (HL) are cured with frontline therapy. However, 20 to 30% of them will eventually relapse. Achieving a second complete remission (CR) after salvage therapy and prior to Autologous transplantation (ASCT) is a strong predictive marker of favorable outcome. The main objective of this study was to evaluate the complete response (CR) rate after BV+B in clinical “routine practice”.

Eighty patients (pts) with refractory or relapsed (R/R) HL from 15 LYSA (Lymphoma Study Association) centers treated between 2014 and 2017 were retrospectively reviewed. BV was given at 1.8 mg/Kg on day 1 and Bendamustine at 90 mg/m² on day 1 and 2 of each cycle. Patients were evaluated for response mainly after 2 cycles. Responders (CR or PR) and eligible patients underwent ASCT.

The median number of previous lines was 2 (1-11) and median number of BV+B cycles was 4 (1-7). Seventy-six patients were evaluable for efficacy. The CR rate was 68.8%. After a median follow-up of 15,7 months, the estimated 2-year progression free survival and overall survival were 58% (54-52) and 88.5% (84.5-92.5) respectively.

After ASCT, CR rate was 86.5 % (32/37) compared to 51.4% (18/35) in the group without hematopoietic stem cell transplantation (w/o HSCT) ($p=0.01$). Median PFS was not reached, compared to 16 months (14-18) in the group w/o HSCT ($p=0.033$). Median OS was not reached in both groups.

Twenty-three patients (28.8%) experienced grade ≥ 2 toxicity, mainly hematologic (13.8%), infectious (10%), cutaneous (3.8%) and digestive (3.8%) toxicities. Treatment was stopped in 7 patients due to toxicity, with 2 deaths probably related to toxicity.

BV+B is an effective salvage therapy in patients with R/R HL. Considering the very good outcome for patients in CR and after ASCT, its use as a “bridge-to-transplantation” therapy should be considered to achieve durable remission in eligible patients. Although manageable, toxicity should be carefully monitored.

3.2 Introduction

Majority of patients with Hodgkin Lymphoma (HL) are cured after frontline therapy(1). However 10 to 20% (2–4) of patients with early-stage disease and up to 30% (5) with advanced-stage disease will relapse. High-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation (ASCT) has become a standard of care in eligible patients (6–9). Moreover, achieving second complete remission after salvage therapy and prior to ASCT is a strong predictive marker of favorable outcome (10–13).

The choice of salvage therapy should be based on its potential to induce high rate of complete response together with low toxicity, mainly bone marrow toxicity to proceed as soon as possible to high dose therapy in eligible and responding patients.

Brentuximab Vedotin (BV) is an anti-CD30 monoclonal antibody, conjugated with the antimicrotubule agent monomethyl auristatin E (MMAE), leading to selective apoptosis of the Reed-Sternberg cells. It is an approved therapy for patients with refractory or relapsed Hodgkin Lymphoma (R/R HL) when ASCT has failed, with an overall response (OR) and complete response (CR) rates of 72% and 30-40% respectively, and a median free survival (PFS) of 9.1 months (12,13) with a good safety profile, the major toxicity being peripheral sensory neuropathy. “Food and drug administration”, the “European medicines agency” and “French National Authority for Health » granted approval of BV for the treatment of HL patients who relapsed after or are ineligible to ASCT, or patients who failed to respond after at least two previous chemotherapy regimens.

Bendamustine, an alkylating agent, has also been studied as a single agent in R/R HL post-ASCT strategy, with a CR rates ranging from 25 to 35%. Hematologic toxicities were the major adverse events (14–16).

LaCasce *and al.* reported in 2018, in a phase I/II trial, 55 primary refractory patients who received the combination of BV plus Bendamustine (BV+B). The results show that this regimen is an effective salvage therapy, with an OR rate (ORR) and CR rates of 92.5% and 73.6% respectively, as well as an option as a valid option as a “bridge-to-ASCT” (2-year-PFS of 69.8%), with manageable adverse effects (17). However, one study evaluating the combination BV+V in elderly patients as frontline therapy was prematurely stopped due to safety issues, so that this combination needs more investigations in this population.(18)

The aim of our study was to evaluate retrospectively and in “clinical routine practice” the efficacy and safety of the BV+B combination as a salvage regimen and the outcome of patients who underwent a hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

3.3 Patients and methods

Patients with R/R HL from 15 LYSA centres and treated by the BV+B combination between 2014 and 2017 were reviewed retrospectively. Patients must have received at least one prior line of treatment, and a histopathologically (*Lymphopath data*) confirmed HL relapse.

A database was completed by each investigator, which included: patients characteristics, status of the disease at time of BV+B combination therapy start and at last follow-up, doses of the drugs received, response to treatment, outcome at the time of last follow-up, stem cell mobilization modalities and feasibility, consolidation with ASCT or allogenic stem cell transplantation (allo-HCT) following the combination therapy, and toxicity.

Response to treatment was assessed by Computed Tomography scan (CT-scan) using CHESON criteria or Positron Emission Tomography scan (PET/CT), using the LUGANO or DEAUVILLE criteria depending on each physician choice (19,20). Patients must have received at least 2 cycles of BV+B and had an evaluable disease assessment.

Refractory disease was defined as less than partial response or relapse within 3 months after initial response to treatment.

Early relapse was defined as relapse within 12 months after achieving partial or complete response.

Toxicities were assessed according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 (21).

Statistical analysis

The primary efficacy endpoint was assessed by CR after BV+B combination therapy. Sustained complete remission was defined as CR lasting more than 3 months.

Secondary endpoints were OR rates (ORR) including partial response (PR) and CR, duration of response (DOR), Progression free survival (PFS), overall survival (OS), stem cell collection feasibility, outcome after transplant, and safety.

OS was defined as the time from the initiation of therapy to death from any cause and was censored at the date of last follow-up. PFS was defined as the time from the initiation of therapy to progression, relapse, or death from any cause and was censored at the date of last information. DOR was defined as the time from first observation of remission to progression/relapse, start of new treatment or death. Patients were censored at the time of last follow-up.

OS and PFS were estimated according to the method of Kaplan and Meier. Exact 95% confidence intervals (95% CIs) were used when appropriate. Significance was defined by $p < 0.05$.

3.4 Results

3.4.1 *Patient characteristics and Treatment*

A total of 80 patients were included. Demographic data and patients' clinical features are summarized in **Table 1**. Briefly, median age at the onset of BV+V combination was 36.5 years old (range 19-79), 33 patients (41%) had stage IV, 49 (66.3 %) had refractory disease to previous treatment and 31 (38.8%) were in relapse. Among patients in relapse, 10 (37%) had an early relapse (<12 months). The median number of prior lines was 2 (range, 1-11).

Patients received 1.8mg/kg of BV intravenously on day 1, and 90mg/m² of B intravenously (except for 2 patients who received 70 and 120mg/m² respectively) on day 1 and 2 of each cycle, every 4 weeks. All patients received at least 1 cycle of BV+B combination with a median number of 4 cycles (range, 1-7). Response assessment was performed in most patients by PET/CT (97.4%). Only 2 patients were evaluated by CT-scan.

Forty-four patients underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), including 35 single ASCT, 2 double-ASCT, 4 allo-HCT and 3 tandem-transplant (ASCT followed by allo-HCT).

3.4.2 *Response to BV+B combination*

Global assessment

Seventy-six patients were evaluable for efficacy. The CR rate was 68.8% (n=55) and OR rate (CR+PR) was 76% (n=61). **Responses to combination therapy are summarized in table 2.**

Among the 39 patients evaluated after 2 cycles of BV+B, 24 achieved a complete metabolic response (61.5%). Eleven patients received subsequent cycles and 6 of them achieved sustained CR. Four patients were refractory and received another salvage therapy.

Among the 23 patients evaluated after 3 cycles, 19 achieved CR (82.6%). Two additional patients achieved a sustained CR after HSCT and 2 were refractory and received another salvage therapy.

Thirteen patients were evaluated after 4 cycles and 8 achieved CR (61.5%). Among the 5 patients who did not, 3 underwent HSCT and achieved CR after graft and 1 patient achieved CR after subsequent cycles. One patient was refractory and received another salvage therapy.

Relapsed versus refractory patients

There were 31 patients in relapse (14 early and 8 late relapses). All patients with early relapse and 7 patients with late relapse achieved CR.

CR rate was significantly higher in patients in relapse ($n=27$) compared to refractory patients ($n=28$) (87% Vs 57.1%, $p=0.017$). ORR was respectively 90% ($n=28$) and 67.3% ($n=33$) in each group, without significant difference.

Impact of the number of previous lines

CR and OR rates were respectively 81.8% ($n=27$) and 87.9% ($n=29$) in primary R/R patients ($n=33$) compared to 59.6% ($n=28$) and 68% ($n=32$) in patients who received more than 1 prior line of treatment ($n=47$) ($p=0.06$, $p=0.16$ respectively).

Hematopoietic stem cell transplantation

Among patients who underwent HSCT ($n=44$), 81,8% achieved CR ($n=36$) and 93.1% OR.

When considering only patients who underwent ASCT ($n=37$), 86.5% of them ($n=32$) achieved CR before ASCT. For primary refractory patients who underwent ASCT ($n=21$), all of them achieved CR before (95.2%, $n=20$) or after ASCT ($n=1$), compared to 12 patients (out of 16) who received more than one prior line of treatment ($p=0.77$).

Of the 5 patients who underwent ASCT (4 without achieving CR and status unknown for 1 patient), 3 of them achieved sustained CR after ASCT and 1 patient didn't respond to ASCT. Status of the disease after ASCT was unknown for 1 patient.

Localized versus Disseminated disease.

Among patients with localized disease at the onset of the combination ($n=34$), 79.4% achieved CR ($n=27$) with an OR rate of 85.3% ($n=29$) compared to 60.9% ($n=38$) and 69.6% ($n=32$) in patients with disseminated disease ($n=36$) respectively, without significance ($p=0.13$ and $p=0.08$ respectively).

3.4.3 Outcome

Global assessment

After a median follow-up of 15.7 months (range, 1.7-32.5) from the start of the combination therapy, the estimated 2-year PFS and OS were 58% (95%CI [54%-62%]) and 88.5% (95%CI [84.5%-92.5%]) respectively (**figures 2A and 3A**). The median PFS and OS were 25 months (range, 23-27) and not reached (NR) respectively. Median DOR was NR, with estimated 30-months DOR of 71% (95%CI [65%-77%]).

Among patients who achieved complete response, 9 (16.4%) relapsed within 12 months after initial response. Two patients had progression (out of 6 patients with partial response). 15 patients were refractory (18.8%).

8 patients died (10%): 2 during BV+V combination treatment (from digestive hemorrhage and septic shock respectively), 1 from acute graft versus host disease (aGVHD), 4 from HL and 1 from septic shock after relapse. No death occurred in the ASCT group.

Impact of the number of previous lines.

Median PFS was not reached in primary R/R patients compared to 25 months (range, 22-28) in patients who received more than one prior line of treatment. The estimated 2-year PFS was not significantly different (58% in both groups) between the two populations. Median OS was not reached in both groups and the estimated 2-year-OS was significantly higher in R/R patients (100% versus 85%, $p=0.02$). No death occurred in the primary R/R group.

Relapsed versus refractory patients.

Median PFS and OS were not reached in refractory patients (primary and more heavily treated) and were 25 months (range, 21-29) and NR in patients in relapse. However, the estimated 2-year PFS did not differ significantly between the two groups (60%; 95%CI [55%-65%] Vs 56%, 95%CI [49%-63%]). More relapses occurred in the “relapse group” compared to the “refractory group” (22.6% Vs 4.1%; $p=0.02$). The rate of deaths was similar between the two groups (10%).

Hematopoietic stem cell transplantation.

Median PFS was NR in patients who underwent HSCT compared to 17 months (range, 15-19) in patients who did not. The estimated 2-year PFS was 74% in the HSCT group (range, 68-80%) compared to 35% (range, 31-39%) in the group w/o HSCT ($p<0.00001$). Median DOR was significantly longer ($p=0.03$) in patients who underwent HSCT (NR) compared to 17 months (range, 14-20) in patients who did not without difference in the relapse rate between the two groups (11.4% in both groups, $p=0.73$). Median OS was not reached in both groups. Only one death occurred into the HSCT group (compared to 7 deaths

in the non-HSCT group). The estimated 2-year OS was 96% (range, 92-100) compared to 80% (range 74-86) in the group w/o HSCT ($p=0.005$).

Among patients in CR who underwent ASCT ($n=32$), median PFS was not reached and the estimated 2-year PFS from initiation of the combination was 75% (95%CI [69%-91%]), whereas it was 35% (CI95% [31%-39%]) in the non-HSCT group ($p<0.00001$) (**Figure. 2 B**). The median OS was not reached in both groups (**Figure 3B**). The estimated 30-months OS were 100% (no death) in transplanted patients and 53% in patients who were not (7 deaths) ($p=0.002$). There was no significant difference in the rate of relapse (13.5% vs 17% respectively, $p=0.83$).

Fifty-five patients were in CR or PR after BV+B and 36 of them underwent ASCT (1 refractory patient before ASCT). The median PFS from time of response (OR) did not differ significantly between patients who underwent ASCT and the one who did not ($p=0.39$) even if there is a trend of better survival after a longer follow-up (**Figures 2C**). The median DOR was not reached in the ASCT group compared to 17 months (range, 14-20) in the non-HSCT group ($p=0.05$).

When comparing patients with primary R/R HL or more heavily pretreated who underwent ASCT, we found no difference in PFS ($p=0.38$). Median PFS was not reached in the primary R/R group and was 28 months in patients who received more than one prior line or treatment.

3.4.4 Allogeneic stem cell transplantation

Allo-HCT was performed in 7 patients, including 3 tandem-transplant (ASCT followed by allo-HCT). Two patients received MAC conditioning regimen, and 5 patients RIC conditioning regimen. At time of allo-HCT, 5 patients were in CR, 1 patient in PR and 1 patient had progressive disease. One patient in CR died from aGVHd.

After a median follow-up of 22 months (range, 4-29), 5 patients were alive and in CR (1 patient was loss of follow-up)

3.4.5 Stem cell mobilization and transplantation

Among the 53 patients who had stem cell mobilization, 29 had stem cells collection before BV+V combination treatment and 9 during the combination (missing data for 15 patients). All the 29 patients (100%) achieved successful stem cell collection after only one apheresis and 4 of them had Plerixafor with G-CSF. Among the 9 other patients, 7 received Plerixafor ($p=0.0001$) and 5 of them reached the

target number of CD34 required while 2 failed to be collected. One patient received DHAOX regimen for mobilization without success.

The median number of apheresis was significantly higher when mobilization was performed during BV+V combination (2 vs 1; $p<0.000001$).

3.4.6 Safety assessment

Fifty-seven patients experienced toxicity (71.3%) and 23 (28.8%) had grade ≥ 2 toxicity. The most frequent toxicities were hematologic ($n=23$, 28.8%), infectious ($n=11$, 13.8%), cutaneous ($n=12$, 15%) and digestive ($n=20$, 25%). Treatment was discontinued for 7 patients due to toxicity, including 2 deaths probably related to toxicity (**Results for Toxicity are summarized in table 3**).

We report 8 patients who developed peripheral sensory neuropathy (10%) but no grade 3-4 neuropathy occurred. Among the 8 patients, BV was permanently stopped for 3 due to toxicity.

Hematologic toxicities included anaemia ($n=4$; 3.5%), thrombocytopenia ($n=9$; 7.8%) and neutropenia ($n=15$, 13%). Eleven patients had $>$ grade 2 toxicity (13.8%), with a majority of neutropenia ($n=9$, 7.8%).

3.5 Discussion

Our study aimed to assess efficacy of the combination of BV+V in R/R HL and its effectiveness as a “bridge-to-transplantation” therapy as well as its safety in “clinical routine practice”.

Our results suggest that BV+B combination is a potent salvage therapy with high rates of CR (68.8%) and OR (76.4%). We report also good outcomes with a satisfactory median PFS in patients who achieved CR (median of 25 months), DOR and OS rates in overall population (median not reached). Another advantage of this combination regimen is its administration in an outpatient setting.

It is difficult to make a comparison with other salvage regimens without randomised studies. Many salvage combination therapies are available for R/R HL such as ICE (Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide), DHAP (Cytosine Arabinoside, Cisplatin and Dexamethasone), and GVD (Gemcitabine, Vinorelbine and liposomal Doxorubicin), with CR and OR rates ranging from 20-60% and 60-80% respectively (1,22–24). In our study, BV+B seems to be superior in achieving CR with a high percentage of OR. However, criteria for response assessment were not the same across these studies, which could explain these discrepancies in the results. Moreover, there is no randomized trial comparing this combination to the standard salvage regimens.

Brentuximab Vedotin and Bendamustine have been studied as single agents for salvage therapy in R/R HL patients with an ORR of 68-76% for BV and 53% for Bendamustine but with only 27-35% and 33% of CR rates respectively (25–28). Moskowitz et al. studied BV as salvage therapy prior to ASCT. Patients without response after 2 cycles were salvaged with ICE chemotherapy. Even if some patients (27%) could undergo ASCT without receiving ICE regimen, majority of them had to receive chemotherapy to achieve CR, delaying the time of transplantation (29).

In a recent prospective phase I/II trial, LaCasce and al. reported in 55 primary R/R HL patients a high rate of CR and OR (73.5% and 92.5% respectively). (17) These results are better than those reported in our study (69% and 76% respectively) and could be explained in part by the number of more heavily pre-treated patients (median number of prior lines of 2) and the retrospective data of our study. However, when considering only primary refractory patients receiving BV+B as second line treatment (same patients than those reported in LaCasce study), we find a higher rate of CR (81.8%) with similar ORR (87.9%). Thus, when we compare our primary R/R patients to those who were more heavily pre-treated, we find an upward trend for a better response in primary R/R HL patients ($p=0.06$) even if not statistically significant possibly due to the low number of patients and therefore a lack of power.

Results of another recent Phase I/II trial also reported good responses and outcomes with BV+V combination in heavily pre-treated patients (OR and CR ate of 78% and 50% respectively) (30).

All these results suggest that BV+V is an effective salvage therapy in primary R/R or more heavily pre-treated HL lymphoma patients.

If we focus on the best time when to perform response assessment, our results suggest that performing evaluation by PET/CT after 3 or 4 cycles is a good timing. Indeed, even if 61.5% of patients evaluated after cycle 2 achieved CR, more than half of patients who did not achieve CR reached it with subsequent cycles. Moreover, when assessment was performed after cycle 3, 82.6% of patients achieved CR.

Our results confirm the importance of performing ASCT in eligible patients in CR, with better outcome than in the “non-transplanted” group (significantly increased PFS, $p<0.0001$ and OS, $p=0.02$). As achieving complete response before ASCT is a strong favourable predictive marker(10–13), the high rate of CR in the whole study population (69%) after BV+V regimen makes such combination a good alternative as “bridge-to-transplant” therapy. However, when considering the impact of ASCT from the time when the patients achieve a response (PR or CR) we didn’t find significant difference in PFS, probably due to a relative short follow-up.

BV+B was relatively well tolerated, majority of adverse events being manageable. However, 28.8% of patients experienced grade 3 or 4 toxicity and 2 patients died during the combination therapy. Treatment was interrupted for 7 patients due to toxicity. The more frequent toxicities reported were hematologic, infectious and cutaneous as expected.(17,30) We report less infusion-related reactions (3 patients) than in other studies, probably due to the consistent administration of premedication. The incidence of peripheral sensory neuropathy was lower than in other studies (8 patients) and was manageable in most cases.

Successfully stem cell collection was mostly performed before starting the combination. Additionally, more apheresis was needed when mobilization was performed during association ($p=0.02$), with a greater use of Plerixaflor. The 2 patients who failed to collect were mobilized during the combination and could not undergo ASCT. Our results suggest that mobilization before BV+V combination should be considered in ASCT eligible patients, especially in heavily pre-treated patients.

Currently, other combinations with Brentuximab Vedotin have shown good outcomes. Garcia and Al. reported data of an ongoing study of 36 R/R HL patients treated with ESHAP plus BV. The CR rate was 82% but with significant hematologic toxicities.(31) Herrera and al. published interim results of a phase 1/2 study of 62 R/R HL patients treated by the combination of Brentuximab and Nivolumab. CR and OR rates were respectively 61% and 82% with a high rate (98%) of adverse event, mostly grade 1/ 2 and manageable (32).

Some other ongoing studies are also evaluating BV in association with conventional chemotherapy like BV-ICE (ongoing phase I/II trial in several centres from the LYSA group, results are

pending) or BV-DHAP (primary results from the Phase I/II BRaVE trial showed all of the 12 patients achieving CR before ASCT, with no relapse after median follow-up of 19.4 months). Hence, the strategy, that consists to combining BV to salvage therapy regimen or other novel agents in patients with R/R HL, is an appealing approach to increase the response rate as well as to achieve CR before stem cell transplantation in eligible patients.

Moskowitz et al. showed in a phase III trial the effectiveness of BV as consolidation therapy after ASCT in patients with R/R HL(28). Unfortunately, this question couldn't be covered here due to the low number of patients who did receive the consolidation.

In conclusion, despite some limitations in our study (missing data, not randomized study, short follow-up), our results suggest that the combination of Brentuximab Vedotin plus Bendamustine is an effective and safe salvage therapy in refractory or relapsed Hodgkin lymphoma. Considering the very good outcome of patients in CR before ASCT, its use as a “bridge-to-transplantation” strategy should be considered to achieve durable remission in eligible patients.

The submission of this article will be considered after the modifications suggested by the jury members have been completed.

3.6 Disclosure

3.7 References

1. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. janv 2007;92(1):35-41.
2. Radford J, McKay P, Malladi R, Johnson R, Bloor A, Percival F, et al. Treatment pathways and resource use associated with recurrent Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(3):452-4.
3. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2 févr 2012;366(5):399-408.
4. Raemaekers JMM, André MPE, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol*. 20 avr 2014;32(12):1188-94.
5. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med*. 21 juill 2011;365(3):203-12.
6. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 24 avr 1993;341(8852):1051-4.
7. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 15 juin 2002;359(9323):2065-71.
8. Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 12 avr 2018;131(15):1689-97.
9. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 juin 2013;(6):CD009411.
10. Shah GL, Yahalom J, Matasar MJ, Verwys SL, Goldman DA, Bantilan KS, et al. Risk factors predicting outcomes for primary refractory hodgkin lymphoma patients treated with salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*. 1 nov 2016;175(3):440-7.
11. Jabbour E, Hosing C, Ayers G, Nunez R, Anderlini P, Pro B, et al. Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 15 juin 2007;109(12):2481-9.
12. Gentzler RD, Evens AM, Rademaker AW, Weitner BB, Mittal BB, Dillehay GL, et al. F-18 FDG-PET predicts outcomes for patients receiving total lymphoid irradiation and autologous blood stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. juin 2014;165(6):793-800.

13. Nieto Y, Popat U, Anderlini P, Valdez B, Andersson B, Liu P, et al. Autologous stem cell transplantation for refractory or poor-risk relapsed Hodgkin's lymphoma: effect of the specific high-dose chemotherapy regimen on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* mars 2013;19(3):410-7.
14. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales M-A, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 1 févr 2013;31(4):456-60.
15. Zinzani PL, Viviani S, Anastasia A, Vitolo U, Luminari S, Zaja F, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. *Haematologica.* août 2013;98(8):1232-6.
16. Ghesquière H, Stamatoullas A, Casasnovas O, Morschhauser F, Gyan E, Gabarre J, et al. Clinical experience of bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a retrospective analysis of the French compassionate use program in 28 patients. *Leuk Lymphoma.* nov 2013;54(11):2399-404.
17. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, Caimi P, Agura E, Matous J, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 1 janv 2018;blood-2017-11-815183.
18. Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordoni RE, Cline VJM, Patel Donnelly D, Flynn PJ, et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged ≥60 years with HL. *Blood.* 28 2017;130(26):2829-37.
19. Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol.* mars 2015;4(1):5.
20. Meignan M, Barrington S, Itti E, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the 4th International Workshop on Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 3-5 October 2012. *Leuk Lymphoma.* janv 2014;55(1):31-7.
21. CTCAE Files [Internet]. [cité 29 août 2018]. Disponible sur: <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>
22. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol.* juin 2007;18(6):1071-9.
23. Josting A, Müller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Döhner H, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1 déc 2010;28(34):5074-80.
24. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, Nimer SD, Gerecitano J, Hamlin P, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood.* 16 févr 2012;119(7):1665-70.
25. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 20 juin 2012;30(18):2183-9.
26. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales M-A, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 1 févr 2013;31(4):456-60.

27. Chen R, Chen B. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:1729-33.
28. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 9 mai 2015;385(9980):1853-62.
29. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, McCall SJ, Fox SY, Gerecitano J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *The Lancet Oncology.* 1 mars 2015;16(3):284-92.
30. O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, Amengual JE, Deng C, Kalac M, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* févr 2018;19(2):257-66.
31. Garcia-Sanz R, Sureda A, Alonso-Alvarez S, Gonzalez AP, Rodriguez A, Salar A, et al. Evaluation of the Regimen Brentuximab Vedotin Plus ESHAP (BRESHAP) in Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma Patients: Preliminary Results of a Phase I-II Trial from the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). *Blood.* 3 déc 2015;126(23):582-582.
32. Garcia-Sanz R, Sureda A, Gonzalez AP, Cruz FD la, Sanchez-Gonzalez B, Rodriguez A, et al. Brentuximab Vedotin Plus ESHAP (BRESHAP) Is a Highly Effective Combination for Inducing Remission in Refractory and Relapsed Hodgkin Lymphoma Patients Prior to Autologous Stem Cell Transplant: A Trial of the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). *Blood.* 2 déc 2016;128(22):1109-1109.

3.8 Tables and Figures

Table 1: Patients' characteristics at the time of the beginning of BV+V combination.

- a: number of cycles were not specified
- b: 1 patient received 2 BEACOPP followed by 2 ABVD, 1 patient received 2 BEACOPP followed by 4 ABVD, 1 patient received 6 BEACOPP followed by 2 ABVD, 7 patients received ABVD followed by radiotherapy
- c: 1 patient received 2 BEACOPP followed by 2 ABVD, 1 patient received 2 BEACOPP followed by 4 ABVD, 1 patient received 6 BEACOPP followed by 2 ABVD
- d: 2 patients received GVD with Brentuximab Vedotin
- e: 1 patient received ICE followed by radiotherapy
- f: 7 patients received Brentuximab Vedotin only, 1 patient received Brentuximab Vedotin twice, 2 patients received GVD with Brentuximab Vedotin, 1 patient received Brentuximab Vedotin followed by HSCT then Brentuximab Vedotin followed by radiotherapy.

Table 2: Clinical response to BV+V combination

CR: complete response, PR: partial, response, OR: overall response
HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; ASCT: autologous stem cell transplantation, allo-SCT: allogenic stem cell transplantation.

*: comparison of CR, χ^2 Pearson test, significance if $p < 0.05$, ns=non-significant

Table 3: Treatment-emergent adverse events

- ^a: one patient can experience several toxicities
- ^b: number of patients who experienced toxicity out of overall population ($n=80$)
- ^c: rate based on the total number of events ($n=115$)

Figure 1: Patients' disposition

CR; complete response, OR: overall response, PR: partial response, HSCT: hematopoietic stem cell transplantation, ASCT: autologous stem cell transplantation, allo-SCT: allogenic stem cell transplantation.

Figure 2: Progression-free survival curves

- A) In overall population
- B) PFS (CR) from time of initiation of BV+V combination in the ASCT group and “not transplanted group”. Mann-Whitney test, significance if $p < 0.05$.
- C) PFS (OR) from time of response in the ASCT group and not transplanted group. Mann-Whitney test used, significance when $p < 0.05$ ns=not significant

Figure 3: overall survival

- A) In overall population
- B) Overall survival in the ASCT group and the “not transplanted”. Mann-Whitney test used, significant result if $p < 0.05$, ns= non-significant

TABLE 5: PATIENTS' CHARACTERISTICS

Patient characteristics	N=80
age, median (range)	36.5 (19-79)
Male, n (%)	49 (61.2)
ECOG status, n (%)	
≤1	66 (82.5)
>1	7 (8.8)
Days since diagnosis, median (range)	464 (33-5062)
Disease stage at diagnosis, n (%)	
I	2 (2.5)
II	32 (40)
III	19 (23.8)
IV	26 (32.5)
Disease stage at association, n (%)	
I	3 (3.8)
II	31 (38.8)
III	13 (16.3)
IV	33 (41.3)
Number of lines received, median (range)	2 (0-11)
1 line	32 (40)
> 1line	47 (58.8)
type of treatment received	
chemotherapy	61 (76.3)
Radiotherapy + chemotherapy	17 (21.3)
radiotherapy only	0
Other	2 (2.5)
previous chemotherapies,n ^a	
ABVD ^b	37
BEACOPP ^c	12
GVD ^d	3
ICE ^e	6
DHAC/DHAP	9
Brentuximab Vedotin ^f	10 (12.5)
Other	14
previous treatment by BV=10	10
OR to BV, n	3
refractory to BV, n	5
unkwnown, n	2
HSCT	
Previous ASCT, n (%)	13
Previous allo-SCT, n (%)	3 (3.75)
Response to previous therapy	
refractory, n (%)	51 (66.3)
relapsed, n (%)	27 (33.8)
CR> 1y, n (%)	8 (29.6)
CR<1y, n (%)	10 (37)
Unknown	9 (33.3)
Baseline disease characteristics	
B symptoms, n (%)	16 (20)
extranodal disease, n (%)	33 (41.3)

TABLE 6: CLINICAL RESPONSE TO BV+V COMBINATION

Population	clinical response, n (%)			p*
	CR	PR	OR	
overall (n=80)	55 (68.8)	6 (7.5)	61 (76.3)	
response to prior line				0,06
1 prior line treatment (n=33)	27 (81.8)	2 (6)	29 (87.9)	
> 1 prior line of treatment (n=47)	28 (59.6)	4 (8.5)	32 (68.1)	
Refractory/relapse				0,017
Refractory (n=49)	28 (57,1)	5 (10,2)	33(67,3)	
Relapse (n=31)	27 (87,1)	1(3,2)	28(90,3)	
time of relapse				
<12 months (n=14)	14	0	14	
>12 months (n=8)	7	0	7	
Unknown (n=9)				
localized/disseminated disease				ns
localized (n=34)	27 (79.4)	2 (58.8)	29 (85.3)	
disseminated (n=46)	28 (60.9)	4 (8.7)	32 (69.6)	
HSCT				
no (n=35)	18 (51.4)	1 (2,9)	19(54.3)	
yes (n=44)	36 (81.8)	5(11.4)	41 (93.2)	0.006
ASCT (n=37)	32 (86.5)	4(10,8)	36 (97.3)	0.003
Allo-SCT (n=7)	4	1	5	

TABLE 7: TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS

adverse events	grade 1/2, n (%)	grade 3/4 ,n (%)	total, n(%)
Any event^{a,b}	33 (41.3)	23 (28.8)	57 (71.3)
non hematological events^{a,b}	31 (38.8)	16 (20.0)	48 (60.0)
digestive ^{a,b}	17 (21.3)	3 (3.8)	20 (25.0)
abdominal pain ^c	3 (2.7)	0	3 (2.7)
nausea/vomiting ^c	11 (9.5)	2 (1.7)	14 (12.2)
diarrhea ^c	6 (5.2)	1 (0.9)	7 (6.0)
constipation ^c	1	0	1
infection ^{a,b}	3 (3.8)	8 (10.0)	11 (13.8)
cutaneous ^{a,b}	9 (11.3)	3 (3.8)	12 (15.0)
rash ^c	8 (7.0)	5 (4.3)	14 (12.2)
mucite ^c	1	0	2 (1.7)
alopecia ^c	0	0	0
peripheral sensory neuropathy ^{a,b}	8 (10.0)	0 0	8 (10.0)
fatigue ^c	6 (5.2)	0	6 (5.2)
tumoral lysis syndrome ^c	0	0	0
infusion-related reaction ^c	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (2.6)
pleuro pericarditis ^c	0	1	1
interstitial pneumopathy ^c	0	1	1
hepatic cytolysis ^c	1	0	1
pruritis ^c	1	0	1
haemorrhage ^c	0	1	1
sinusal tachycardy ^c	1	0	1
hot flush ^c			1
myalgia ^c	1	0	1
sweating ^c	1	0	1
venous thrombosis ^c	1	0	1
hematological events^{a,b}	12 (15.0)	11 (13.8)	23 (28.8)
neutropenia ^c	6 (5.2)	9 (7.8)	15 (13.0)
thrombocytopenia ^c	6 (5.2)	3 (2.6)	9 (7.8)
anaemia ^c	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (3.5)
pancytopenia ^c	0	1	1

FIGURE 1: PATIENTS' DISPOSITION

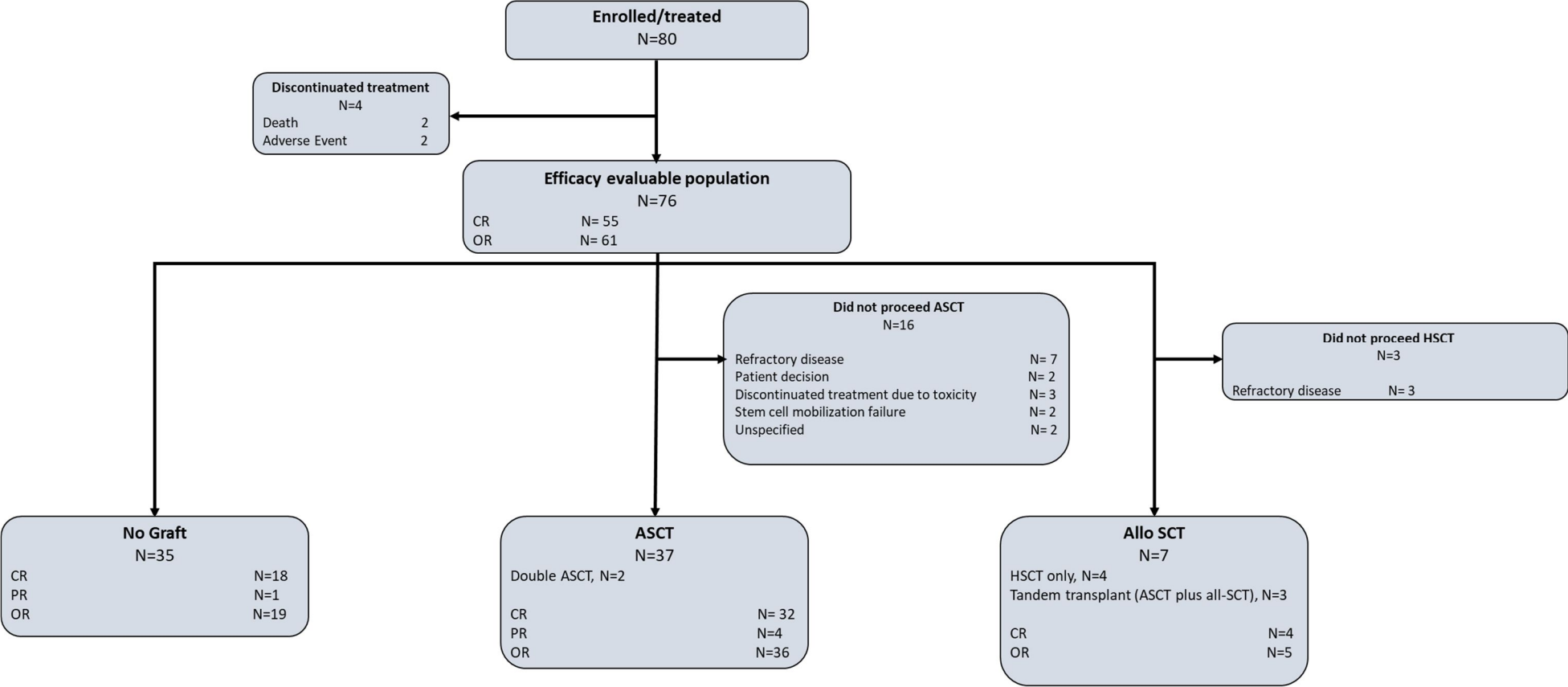
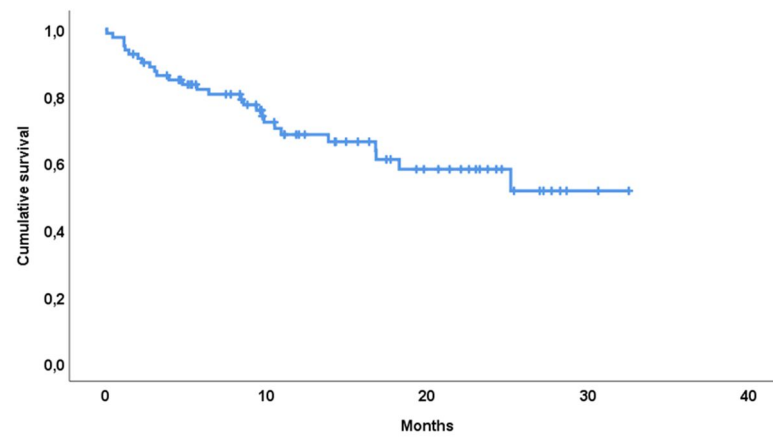
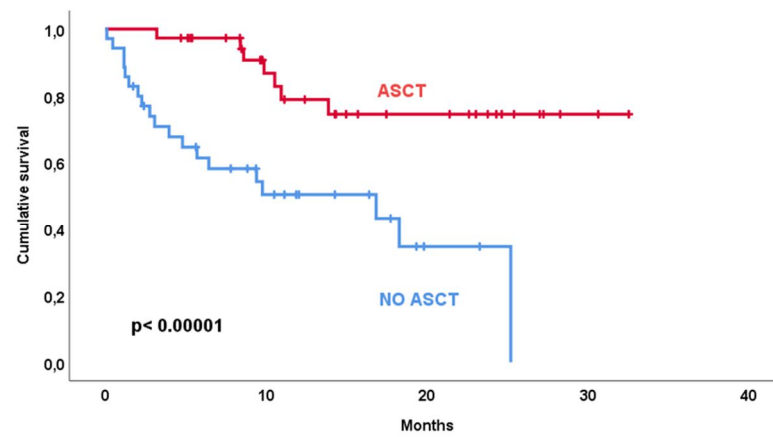


FIGURE 2: PFS CURVES

A)



B)



C)

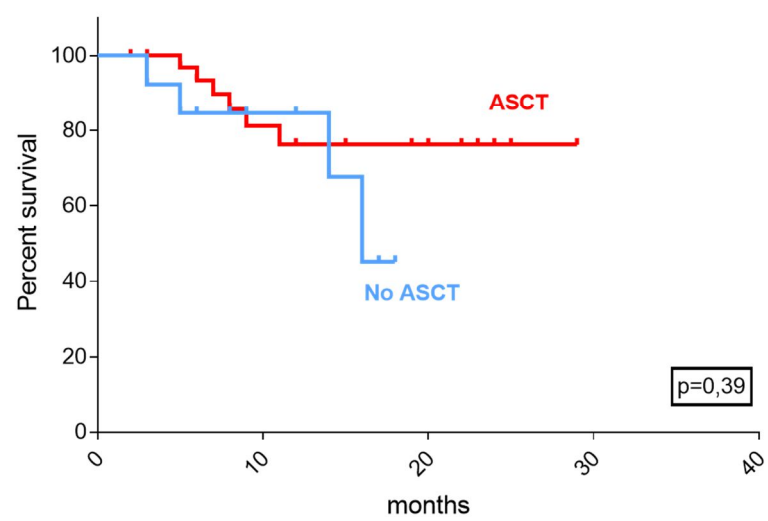
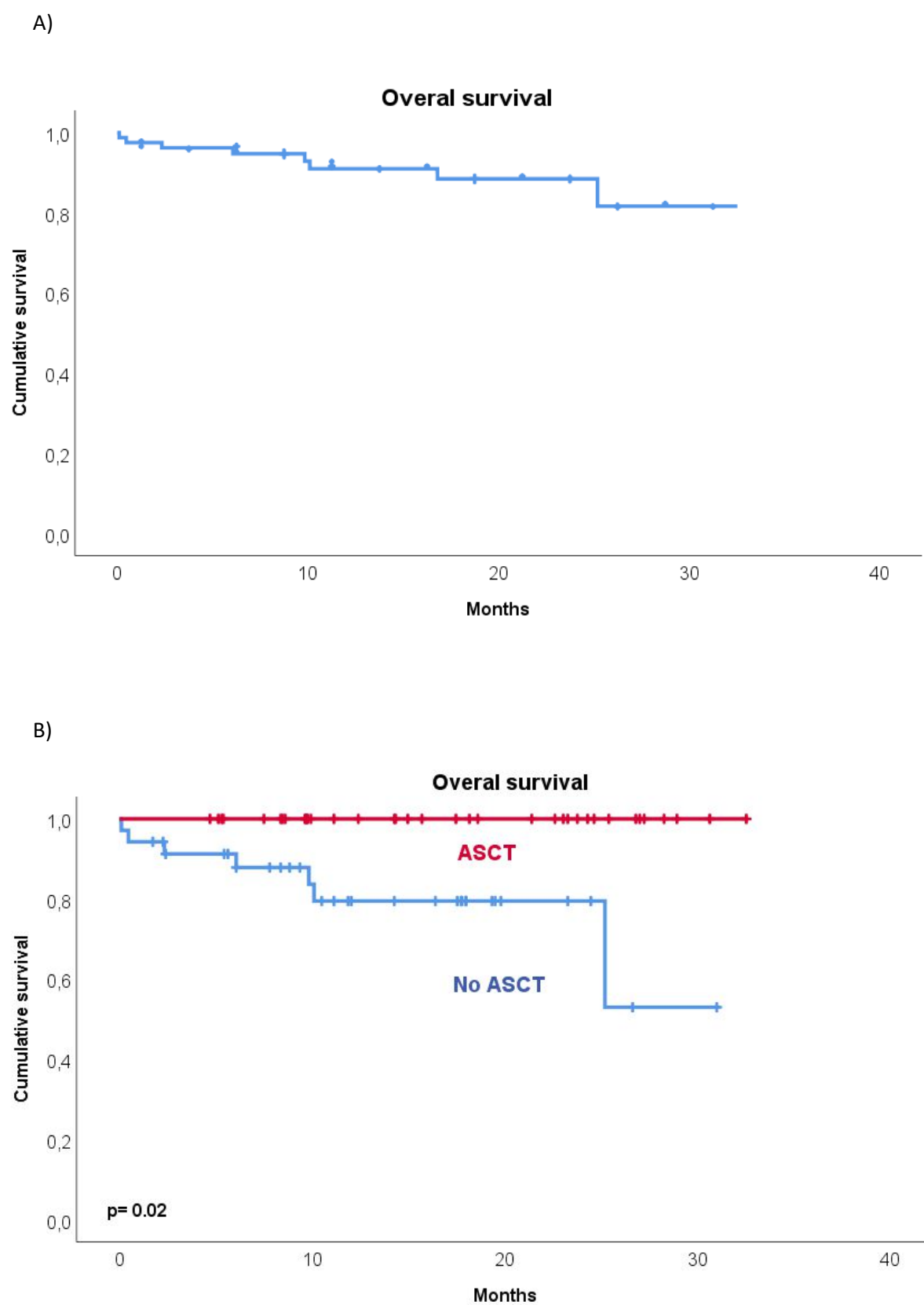


FIGURE 3: OS CURVES



4 Discussion et perspectives

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité de l'association Brentuximab Vedotin et de la Bendamustine, de sa capacité à être utilisée comme « Bridge-to-transplant » et de sa tolérance en condition de routine clinique.

Il s'agit de la plus grande cohorte de patients réfractaires ou en rechute d'un lymphome de Hodgkin traités par cette association disponible à ce jour (n=80).

Nos résultats suggèrent que cette association est un traitement de rattrapage efficace avec un taux élevé de RC (68,8%) et de RG (76,4%). Les résultats sont également très bons quant au devenir des patients (médiane de PFS de 25 mois chez les patients en RC et une survie globale très bonne dans la population générale).

Un autre avantage de cette thérapie est sa réalisation possible en hôpital de jour.

Sur le plan de l'efficacité, il est difficile d'établir une comparaison avec les traitements de rattrapage standards en l'absence d'étude randomisée. Il existe de nombreuses combinaisons conventionnelles utilisées chez les patients réfractaires ou en rechute comme nous l'avons développé en introduction telles que les associations ICE, GVD, DHAP avec des taux de réponse complète et de réponse globale allant de 20 à 60% et 60 à 80% (20,22,31) respectivement. Dans notre étude, l'association BV+B semble faire mieux en termes de RC, et présente également d'excellents résultats pour la RG. Cependant, les critères d'évaluation de la réponse ne sont pas les mêmes selon les études réalisées, ceci pouvant en partie expliquer les résultats différents retrouvés. De plus, il n'existe pas d'étude randomisée comparant les différentes combinaisons disponibles à ce jour.

Le Brentuximab Vedotin et la Bendamustine ont d'abord été étudiés en monothérapie dans le LH R/R avec des taux de réponse globale entre 68 et 76% pour le BV et 53% pour la B, mais seulement entre 27 et 35% et 33% de RC respectivement (36,46,51,56). MOSKOWITZ *et al.* ont étudié l'utilisation de BV en traitement de rattrapage avant intensification thérapeutique, si 27% des patients obtenaient une RC après 2 cycles, la majorité nécessitait une escalade thérapeutique par ICE, retardant la réalisation de l'intensification thérapeutique, limitant l'usage du BV en monothérapie en pré-intensification thérapeutique (51).

Dans un récent essai de phase I/II, LaCasce *et al* ont rapporté chez 55 patients R/R primaires des taux élevés de RC et de RG (73,5% et 92,5% respectivement). Nos résultats sont légèrement inférieurs en ce qui concerne le taux de RC obtenu. Ceci peut être expliqué par le recrutement différent des patients,

ceux de notre étude ayant été plus lourdement traités au préalable (médiane de 2 lignes de traitement antérieurs). Ainsi, lorsqu'on étudie le groupe des R/R primaires (même population que celle rapportée par LaCasce *et al.*), nos taux de RC sont supérieurs (81,8%) avec un taux similaire de RG (87,9%) même s'il est difficile de comparer frontalement ces deux études.

Lorsque l'on compare les patients R/R primaires et les patients ayant reçu plus d'une ligne de traitement antérieure, on observe une tendance à un taux de RC supérieur dans le groupe R/R primaire ($p=0,06$). L'absence de significativité s'explique par un manque de puissance, lié au faible effectif.

Les résultats d'une autre étude de phase I/II sur l'association BV+V dans le LH R/R, cette fois-ci dans une population lourdement traitée au préalable (médiane de ligne de traitements antérieurs de 5), sont également très bons (RG et RC respectivement de 78% et 50%) (64).

Tous ces résultats suggèrent que l'association BV+V est un traitement de rattrapage efficace de le LH R/R.

Si l'on se focalise sur le moment idéal pour évaluer les patients, nos résultats suggèrent que la réalisation du TEP-scanner après 3 ou 4 cycles serait le plus optimale. En effet, si 61,5% des patients obtiennent un RC après 2 cycles de traitement, un peu plus de la moitié ayant poursuivi l'association en l'absence de RC l'obtiendra. De plus, le taux de RC obtenu après 3 cycles est nettement supérieur (82,6%).

Nos résultats confirment également les données de la littérature sur l'importance de la réalisation d'une intensification thérapeutique chez les patients éligibles en RC concernant leur devenir (survie globale et PFS significativement augmentée, $p=0,02$ et $p<0,0001$ respectivement).

Nous avons vu que l'obtention d'une réponse complète avant la réalisation d'une intensification thérapeutique est un facteur pronostic majeur (66–69). Le taux élevé de RC dans notre étude (69%) fait de l'association BV+B une bonne option dans un objectif de « Bridge-to-transplant ».

Cependant, lorsque l'on considère l'impact de l'autogreffe sur le devenir des patients ayant obtenu une réponse, nous n'avons pas trouvé de différence significative pour la PFS. Ceci est probablement liée à un suivi relativement court. En effet, si les courbes sont superposables dans la première année de suivi, on remarque qu'elles se séparent par la suite à l'avantage du groupe « autogreffé ».

L'association BV+B est relativement bien tolérée avec des effets secondaires qui sont pour la majorité contrôlables. Il faut tout de même retenir que 28,8% des patients ont présenté des effets

secondaires de grade 3 ou 4, 2 patients sont décédés pendant la période de traitement et l'association dû être arrêtée pour 7 patients. Les toxicités rapportées les plus fréquentes sont hématologiques, infectieuses et digestives, en accord avec les précédentes études (63,64). Nous avons retrouvé moins de réactions liées à la perfusion (3 patients) que dans les autres études, ceci est probablement lié à l'administration systématique d'une prémédication. D'autre part, le taux de neuropathie sensitive périphérique retrouvé est également inférieur (8 patients) et gérable dans la majorité des cas.

Concernant la collection de cellules souches périphériques (CSH), la majorité des patients a été collectée avant le début de l'association. Davantage d'aphérèses ont été réalisées lorsque les patients étaient collectés en per-association ($p=0,02$), avec une utilisation plus importante de Plérixaflor. Deux échecs de collecte ont été rapportés, tous deux lorsque la mobilisation a été réalisée en per-association. Nos résultats suggèrent donc que la collecte de CSH devrait être envisagée avant le début de l'association chez les patients éligibles à une intensification thérapeutique.

Actuellement, plusieurs essais sont en cours testant différentes associations incluant le BV avec de bons résultats. On peut citer l'étude de GARCIA *et al.* qui évalue l'association BV+ ESHAP avec un taux de RC de 82%, au prix toutefois d'une toxicité hématologique assez élevée et d'une hospitalisation systématique (70). Par ailleurs HERRERA *et al.* ont publié les résultats intermédiaires d'un essai de phase II évaluant l'association BV et Nivolumab avec là encore de très bons résultats (OR et RG de 61% et 82% respectivement), un taux certes élevé d'effets secondaires (98%) mais contrôlables dans la majorité des cas (71).

On peut également rapporter d'autres études comme l'association BV+ICE dont une phase II du groupe LYSA est en cours (résultats en attente) ainsi que l'association BV+DHAP (Etude de phase I/II BRaVE, en cours) dont les résultats préliminaires de la phase I, rapportés lors du congrès ISHL 2016, montre l'obtention d'une RC chez la totalité des 12 patients avant autogreffe, sans rechute décrite après une médiane de suivi de 19,4 mois (HAGGENBACK *et al.*).

Ainsi la stratégie qui consiste à associer du BV avec des traitements de rattrapage connus ou d'autres nouvelles molécules est très intéressante pour majorer le taux de réponse et notamment de RC, particulièrement chez les patients éligibles à une intensification thérapeutique.

Enfin l'utilisation de Brentuximab Vedotin en consolidation post-autogreffe dont l'efficacité a été montrée par MOSKOWITZ *et al.* dans un essai de phase III, n'a pu être étudiée dans ce travail en raison d'un nombre trop faible de patient ayant eu accès à un traitement de consolidation.

Notre étude présente quelques limites, principalement son caractère rétrospectif avec un taux non négligeable de pertes de données et l'absence de comparaison avec les autres thérapies disponibles, et un suivi relativement court. Un suivi plus long pourrait permettre de valider l'amélioration de la survie sans progression et de la survie à long terme chez ces patients.

5 Conclusion

Malgré les quelques limites de notre étude, nos résultats suggèrent que l'association du Brentuximab Vedotin et de la Bendamustine en traitement de rattrapage dans le lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute est une thérapie efficace et sûre. En considérant le très bon devenir des patients en rémission complète avant la réalisation d'une autogreffe, son utilisation comme « Bridge-to-transplant » devrait être considérée pour une rémission durable chez les patients éligibles.

La soumission de l'article sera envisagée après avoir tenu compte des remarques du jury lors de la soutenance.

6 Références

1. European Cancer Information System [Internet]. [cité 12 juill 2018]. Disponible sur: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\\$0-0](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$0-0)
2. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. janv 2007;92(1):35-41.
3. Radford J, McKay P, Malladi R, Johnson R, Bloor A, Percival F, et al. Treatment pathways and resource use associated with recurrent Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(3):452-4.
4. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2 févr 2012;366(5):399-408.
5. Raemaekers JMM, André MPE, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol*. 20 avr 2014;32(12):1188-94.
6. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol ADG, Kluin-Nelemans JC, et al. Combined-Modality Therapy for Clinical Stage I or II Hodgkin's Lymphoma: Long-Term Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 Randomized Controlled Trials. *JCO*. 1 juill 2006;24(19):3128-35.
7. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med*. 21 juill 2011;365(3):203-12.
8. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 19 nov 1998;339(21):1506-14.
9. Proctor SJ, Wilkinson J, Sieniawski M. Hodgkin lymphoma in the elderly: a clinical review of treatment and outcome, past, present and future. *Crit Rev Oncol Hematol*. sept 2009;71(3):222-32.
10. Hodgkin's Lymphoma in Elderly Patients: A Comprehensive Retrospective Analysis From the German Hodgkin's Study Group: *Journal of Clinical Oncology*: Vol 23, No 22 [Internet]. [cité 10 sept 2018]. Disponible sur: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.11.080>
11. Van Den Neste E, Casasnovas O, André M, Touati M, Senecal D, Edeline V, et al. Classical Hodgkin's lymphoma: the Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant. *Haematologica*. août 2013;98(8):1185-95.
12. Brice P, Bouabdallah R, Moreau P, Divine M, André M, Aoudjane M, et al. Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with

- relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. Société Française de Greffe de Moëlle. Bone Marrow Transplant. juill 1997;20(1):21-6.
13. Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 15 août 2000;96(4):1280-6.
 14. Morschhauser F, Brice P, Fermé C, Diviné M, Salles G, Bouabdallah R, et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. J Clin Oncol. 20 déc 2008;26(36):5980-7.
 15. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet. 24 avr 1993;341(8852):1051-4.
 16. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet. 15 juin 2002;359(9323):2065-71.
 17. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. 20 juin 2013;(6):CD009411.
 18. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica. févr 2012;97(2):310-7.
 19. Sureda A, Domenech E, Schmitz N, Dreger P, Lymphoma Working Party of the European Group for Stem Cell Transplantation. The role of allogeneic stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma. Curr Treat Options Oncol. juin 2014;15(2):238-47.
 20. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, Nimer SD, Gerecitano J, Hamlin P, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. Blood. 16 févr 2012;119(7):1665-70.
 21. Devillier R, Coso D, Castagna L, Brenot Rossi I, Anastasia A, Chiti A, et al. Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy. Haematologica. juill 2012;97(7):1073-9.
 22. Josting A, Müller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Döhner H, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 1 déc 2010;28(34):5074-80.
 23. Rodriguez J, Rodriguez MA, Fayad L, McLaughlin P, Swan F, Sarris A, et al. ASHAP: a regimen for cyto-reduction of refractory or recurrent Hodgkin's disease. Blood. 1 juin 1999;93(11):3632-6.

24. Moskowitz CH. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood*. 1 févr 2001;97(3):616-23.
25. Villa D, Seshadri T, Puig N, Massey C, Tsang R, Keating A, et al. Second-line salvage chemotherapy for transplant-eligible patients with Hodgkin's lymphoma resistant to platinum-containing first-line salvage chemotherapy. *Haematologica*. mai 2012;97(5):751-7.
26. Sibon D, Ertault M, Al Nawakil C, de Bazelaire C, Franchi P, Brière J, et al. Combined ifosfamide, etoposide and oxalipatin chemotherapy, a low-toxicity regimen for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma after ABVD/EBVP: a prospective monocentre study on 34 patients. *Br J Haematol*. avr 2011;153(2):191-8.
27. Hagemester FB, Tannir N, McLaughlin P, Salvador P, Riggs S, Velasquez WS, et al. MIME chemotherapy (methyl-GAG, ifosfamide, methotrexate, etoposide) as treatment for recurrent Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. avr 1987;5(4):556-61.
28. Colwill R, Crump M, Couture F, Danish R, Stewart AK, Sutton DM, et al. Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. févr 1995;13(2):396-402.
29. Pfreundschuh MG, Rueffer U, Lathan B, Schmitz N, Brosteanu O, Hasenclever D, et al. DEXA-BEAM in patients with Hodgkin's disease refractory to multidrug chemotherapy regimens: a trial of the German Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol*. mars 1994;12(3):580-6.
30. Fermé C, Bastion Y, Lepage E, Berger F, Brice P, Morel P, et al. The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. juill 1995;6(6):543-9.
31. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol*. juin 2007;18(6):1071-9.
32. Mir SS, Richter BW, Duckett CS. Differential effects of CD30 activation in anaplastic large cell lymphoma and Hodgkin disease cells. *Blood*. 15 déc 2000;96(13):4307-12.
33. Smith CA, Gruss HJ, Davis T, Anderson D, Farrah T, Baker E, et al. CD30 antigen, a marker for Hodgkin's lymphoma, is a receptor whose ligand defines an emerging family of cytokines with homology to TNF. *Cell*. 2 juill 1993;73(7):1349-60.
34. Francisco JA, Cervený CG, Meyer DL, Mixan BJ, Klussman K, Chace DF, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood*. 15 août 2003;102(4):1458-65.
35. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 4 nov 2010;363(19):1812-21.
36. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 20 juin 2012;30(18):2183-9.

37. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 22 2016;128(12):1562-6.
38. Fanale MA, Forero-Torres A, Rosenblatt JD, Advani RH, Franklin AR, Kennedy DA, et al. A phase I weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory CD30-positive hematologic malignancies. *Clin Cancer Res*. 1 janv 2012;18(1):248-55.
39. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 20 juin 2012;30(18):2183-9.
40. Zinzani PL, Viviani S, Anastasia A, Vitolo U, Luminari S, Zaja F, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. *Haematologica*. août 2013;98(8):1232-6.
41. Rothe A, Sasse S, Goergen H, Eichenauer DA, Lohri A, Jäger U, et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience. *Blood*. 16 août 2012;120(7):1470-2.
42. Monjanel H, Deville L, Ram-Wolff C, Venon M-D, Franchi P, Benet C, et al. Brentuximab vedotin in heavily treated Hodgkin and anaplastic large-cell lymphoma, a single centre study on 45 patients. *Br J Haematol*. juill 2014;166(2):306-8.
43. Gibb A, Jones C, Bloor A, Kulkarni S, Illidge T, Linton K, et al. Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Haematologica*. avr 2013;98(4):611-4.
44. Gopal AK, Chen R, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 19 févr 2015;125(8):1236-43.
45. Chen R, Palmer JM, Thomas SH, Tsai N-C, Farol L, Nademanee A, et al. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 28 juin 2012;119(26):6379-81.
46. Chen R, Palmer J, Martin P, Armenian S, Tsai N, Mott M, et al. Post Transplant Outcome of a Multicenter Phase II Study of Brentuximab Vedotin As First Line Salvage Therapy in Relapsed/Refractory HL Prior to AHCT. *Blood*. 3 déc 2015;126(23):519-519.
47. Garcia-Sanz R, Sureda A, Alonso-Alvarez S, Gonzalez AP, Rodriguez A, Salar A, et al. Evaluation of the Regimen Brentuximab Vedotin Plus ESHAP (BRESHAP) in Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma Patients: Preliminary Results of a Phase I-II Trial from the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). *Blood*. 3 déc 2015;126(23):582-582.
48. Michallet A-S, Guillermin Y, Deau B, Lebras L, Harel S, Amorin S, et al. Sequential combination of gemcitabine, vinorelbine, pegylated liposomal doxorubicin and brentuximab as a bridge regimen to transplant in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Haematologica*. juill 2015;100(7):e269-271.

49. Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, Vose JM, Ramchandren R, Feldman TA, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 15 mars 2018;131(11):1183-94.
50. Diefenbach CS, Hong F, Cohen JB, Robertson MJ, Ambinder RF, Fenske TS, et al. Preliminary Safety and Efficacy of the Combination of Brentuximab Vedotin and Ipilimumab in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E4412). *Blood*. 3 déc 2015;126(23):585-585.
51. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, McCall SJ, Fox SY, Gerecitano J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 1 mars 2015;16(3):284-92.
52. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 9 mai 2015;385(9980):1853-62.
53. Updated Efficacy and Safety Data from the AETHERA Trial of Consolidation with Brentuximab Vedotin after Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Hodgkin Lymphoma Patients at High Risk of Relapse | *Blood Journal* [Internet]. [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/3172?sso-checked=true>
54. Search of: Brentuximab Vedotin | Interventional Studies | Hodgkin Lymphoma, Adult - List Results - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Hodgkin+Lymphoma%2C+Adult&term=Brentuximab+Vedotin&type=Intr&rslt=&age_v=&gndr=&intr=&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=
55. Metabolism and mechanisms of action of bendamustine: Rationales for combination therapies - *ScienceDirect* [Internet]. [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093775402900072>
56. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales M-A, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 1 févr 2013;31(4):456-60.
57. Anastasia A, Carlo-Stella C, Corradini P, Salvi F, Rusconi C, Pulsoni A, et al. Bendamustine for Hodgkin lymphoma patients failing autologous or autologous and allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Br J Haematol*. juill 2014;166(1):140-2.
58. Ghesquière H, Stamatoullas A, Casasnovas O, Morschhauser F, Gyan E, Gabarre J, et al. Clinical experience of bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a retrospective analysis of the French compassionate use program in 28 patients. *Leuk Lymphoma*. nov 2013;54(11):2399-404.
59. Zinzani PL, Vitolo U, Viviani S, Corradini P, Motta G, Tani M, et al. Safety and efficacy of single-agent bendamustine after failure of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory

hodgkin's lymphoma: experience with 27 patients. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. juill 2015;15(7):404-8.

60. Corazzelli G, Angrilli F, D'Arco A, Ferrara F, Musto P, Guarini A, et al. Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. janv 2013;160(2):207-15.
61. Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, Re A, Bonfichi M, Zilioli VR, et al. Bendamustine in Combination With Gemcitabine and Vinorelbine Is an Effective Regimen As Induction Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Multicenter Phase II Study. J Clin Oncol. 20 sept 2016;34(27):3293-9.
62. Kalac M, Lue JK, Lichtenstein E, Turenne I, Rojas C, Amengual JE, et al. Brentuximab vedotin and bendamustine produce high complete response rates in patients with chemotherapy refractory Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. mars 2018;180(5):757-60.
63. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, Caimi P, Agura E, Matous J, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 1 janv 2018;blood-2017-11-815183.
64. O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, Amengual JE, Deng C, Kalac M, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. févr 2018;19(2):257-66.
65. Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordoni RE, Cline VJM, Patel Donnelly D, Flynn PJ, et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged ≥ 60 years with HL. Blood. 28 2017;130(26):2829-37.
66. Shah GL, Yahalom J, Matasar MJ, Verwys SL, Goldman DA, Bantilan KS, et al. Risk factors predicting outcomes for primary refractory hodgkin lymphoma patients treated with salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. British Journal of Haematology. 1 nov 2016;175(3):440-7.
67. Jabbour E, Hosing C, Ayers G, Nunez R, Anderlini P, Pro B, et al. Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. Cancer. 15 juin 2007;109(12):2481-9.
68. Gentzler RD, Evens AM, Rademaker AW, Weitner BB, Mittal BB, Dillehay GL, et al. F-18 FDG-PET predicts outcomes for patients receiving total lymphoid irradiation and autologous blood stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. juin 2014;165(6):793-800.
69. Nieto Y, Popat U, Anderlini P, Valdez B, Andersson B, Liu P, et al. Autologous stem cell transplantation for refractory or poor-risk relapsed Hodgkin's lymphoma: effect of the specific high-dose chemotherapy regimen on outcome. Biol Blood Marrow Transplant. mars 2013;19(3):410-7.
70. Garcia-Sanz R, Sureda A, Gonzalez AP, Cruz FD la, Sanchez-Gonzalez B, Rodriguez A, et al. Brentuximab Vedotin Plus ESHAP (BRESHAP) Is a Highly Effective Combination for Inducing Remission in Refractory and Relapsed Hodgkin Lymphoma Patients Prior to Autologous Stem Cell Transplant: A Trial of the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). Blood. 2 déc 2016;128(22):1109-1109.

71. Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, Vose JM, Ramchandren R, Feldman TA, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 15 mars 2018;131(11):1183-94.

7 Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

8 Résumé en anglais

Brentuximab Vedotin plus Bendamustine: a highly effective salvage treatment in refractory/relapsed patients with Hodgkin Lymphoma. A retrospective, multicentre and collaborative study

Introduction: The aim of our study was to assess the efficacy and tolerance of the combination Brentuximab Vedotin plus Bendamustine (BV+V) in patients with Refractory or relapsed (R/R) Hodgkin lymphoma (HL) in “clinical routine practice”.

Patients and Methods: This a retrospective and multicentre study. Eighty patients (pts) with refractory or relapse (R/R) HL from 15 LYSA centres treated between 2014 and 2017 were retrospectively reviewed. The primary efficacy endpoint was CR after BV+B combination therapy. Secondary endpoints were PR and OR rates, duration of response (DOR), PFS, overall survival (OS), stem cell collection feasibility, outcome after transplant, safety and tolerability.

Results: 76 pts were evaluable for efficacy. The CR rate was 68.8%. After a median follow-up of 15,7 months, the estimated 2-year progression free survival and overall survival were 58% (54-52) and 88.5% (84.5-92.5) respectively. After ASCT, complete response rate was 86.5 % (32/37) compared to 51.4% % (18/35) in the group without hematopoietic stem cell transplantation (w/o HSCT) (p=0.01). Median PFS was not reached, compared to 16 months (14-18) in the group w/o HSCT (p=0.033). Median OS was not reached in both groups. Twenty-three patients (28.8%) experienced grade ≥ 2 toxicity, mainly hematologic (13.8%), infectious (10%), cutaneous (3.8%) and digestive (3.8%) toxicities. Treatment was interrupted for 7 patients due to toxicity, with 2 deaths probably related to toxicity.

Conclusion: BV+B is an effective salvage therapy in patients with R/R HL. Considering the very good outcome for patients in CR and after ASCT, its use as a “bridge-to-transplantation” therapy should be considered to achieve durable remission in eligible patients.

9 Résumé en français

Etude rétrospective et multicentrique de l'association du Brentuximab Vedotin et de la Bendamustine dans le lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute et analyse de littérature

Introduction : L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association du Brentuximab Vedotin (BV) et de la Bendamustine (B) dans le lymphome de Hodgkin (LH) réfractaire ou en rechute (R/R) en routine clinique.

Méthode : 80 patients présentant un LH R/R traités par l'association BV+V entre 2014 et 2016 dans 15 centres du groupe LYSA ont été inclus. Il s'agit d'une étude rétrospective pour laquelle les investigateurs remplissaient une base de données prédéfinie. Le critère de jugement principal était le taux de réponse complète (RC). Les critères de jugement secondaires étaient : le taux de réponse globale (RG), la survie globale (SG), la survie sans progression (PFS), la durée de réponse (DOR) et la tolérance du traitement.

Résultats : Sur les 80 patients inclus, 76 étaient évaluable et 68,8% ont obtenu une RC. Après une médiane de suivi de 15,7 mois la PFS estimée à 2 ans était de 58% et la survie globale de 88,5%. Après réalisation d'une autogreffe, le taux de RC était de 86,5% versus 51,4% dans le groupe non greffé ($p=0,01$). La médiane de PFS n'était pas atteinte dans le groupe « autogreffé » et était de 16 mois pour le groupe « non greffé » ($p=0,033$). 23 patients ont présenté des effets secondaires de grade ≥ 2 , principalement hématologique (13,8%), infectieux (10%), cutané (3,8%) et digestif (3,8%). Le traitement a été arrêté chez 7 patients pour toxicité et 2 patients sont décédés.

Conclusion : L'association BV+V est un traitement de rattrapage efficace dans le LH R/R. En considérant le bon devenir des patients en RC avant intensification thérapeutique, son utilisation comme « Bridge-to-transplant » devrait être considéré chez les patients éligibles.

Discipline : Hématologie Clinique

Mots clés : lymphome de Hodgkin, rechute, Brentuximab, Bendamustine, autogreffe, allogreffe

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES, Université de Bordeaux

Sciences de la santé, 146 rue Léo Saignat, 33076 BORDEAUX CEDEX