



66th ASH Meeting 2024
San Diego & virtuell

Lymphom Kompetenz KOMPAKT



KML KONGRESSE

Expert:innen berichten zu
Lymphomen & Leukämien



Prof. Dr. med. Christoph Röllig
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Leukämie SPEZIAL

Offenlegung potentieller Interessenskonflikte

LymphomKompetenz KOMPAKT – ASH2024 wird in Kooperation mit sieben unterstützenden Firmen durchgeführt.

Meine persönlichen Disclosures betreffen:

Anstellungsverhältnis, Führungsposition	-
Beratungs-/ Gutachtertätigkeit	-
Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds	-
Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz	-
Honorare	AbbVie, Astellas, Daiichi Sankyo, Johnson&Johnson, Jazz, Novartis, Pfizer, Servier, Otsuka
Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	AbbVie, Astellas, Novartis, Pfizer
Andere finanzielle Beziehungen	-
Immaterielle Interessenkonflikte	-

Kapitel 1

Tyrosinkinase-Inhibition bei FLT3-mutierter AML

FLT3-Inhibitoren in Kombination mit intensiver Induktionstherapie

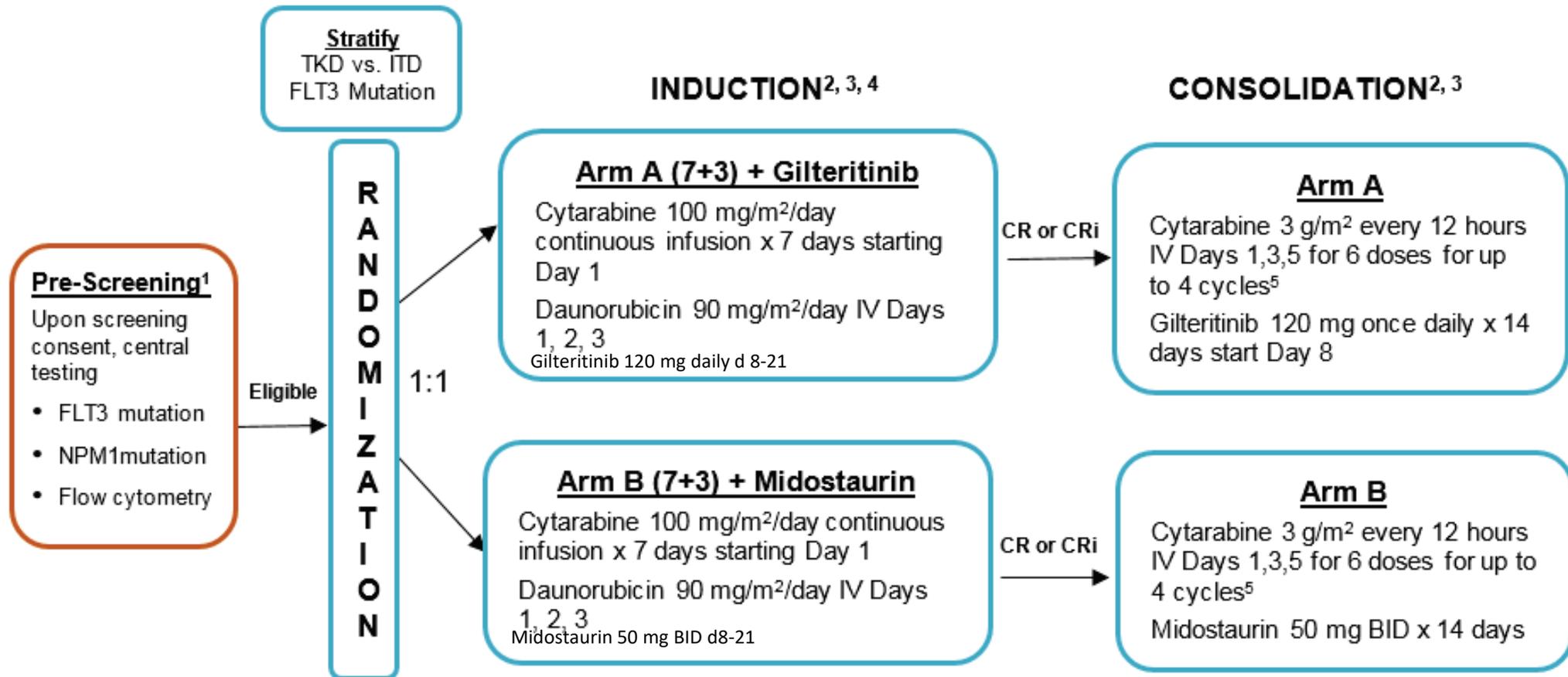
221: Gilteritinib Results in Higher Remission and Transplant Rates Than Midostaurin but Does Not Increase the Post-Induction Mutational MRD Negative Rate: Results of the Phase 2 Randomized Precog 0905 Study in Newly Diagnosed FLT3 Mutated AML

Selina Luger et al., Philadelphia, USA

Hintergrund

- Zweitgenerations-FLT3-Inhibitor Gilteritinib mit hoher Monowirksamkeit, aber bislang nur Zulassung als Monotherapie in rezidiert-refraktärer FLT3-mutierter AML
- Erstgenerations-FLT3-Inhibitor Midostaurin (ohne relevante Monowirksamkeit) als therapeutischer Standard in Kombination mit 7+3 bei neudiagnostizierter AML mit FLT3-Mutation
- Bislang kein Vergleich der Wirksamkeit von Gilteritinib versus Midostaurin in Kombination mit 7+3 bei neudiagnostizierter AML mit FLT3-Mutation
- Studie: randomisierter Vergleich 1L AML 18-70 J mit 7+3 (mit 90 mg Daunorubicin) mit Midostaurin versus Gilteritinib, primärer Endpunkt: CRc und MRD-Negativität nach 1-2 Induktionen

Studiendesign Precog 0905 Study



Ergebnisse

- 177 eligible and treated
 - Arm A (Gilteritinib) 90, Arm B (Midostaurin) 87
 - 5 (5.6%) vs 6 (6.9%) received 2 cycles induction
 - **CRc (Gilteritinib) 85.6% vs 72.4% (Midostaurin), p=0.042**

	Arm A (<u>Gilteritinib</u>) N=90	Arm B (<u>Midostaurin</u>) N=87
CR	68 (75.6%)	57 (65.5%)
<u>CRi</u>	9 (10%)	6 (6.9%)
<u>CRc</u>	77 (85.6%)	63 (72.4%)
No Response	13 (14.4%)	24 (27.6%)

Ergebnisse

NGS-FLT3-ITD-MRD

- *FLT3m* negative CRc post induction
 - 40% Gilteritinib (A) vs 47.1% Midostaurin (B), $p=0.366$

Flow-MRD

FC MRD post induction	<u>Gilteritinib</u> Arm A N=90	<u>Midostaurin</u> , Arm B N=87
MRD positive, not in CR or dropped out/unknown	32 (35.6%)	35 (40.2%)
MRD negative <u>CRc</u>	58 (64.4%)	52 (59.8%)

Fazit

- Gilteritinib mit signifikant höherer CRc-Rate als Midostaurin
- Kein signifikanter Unterschied in Rate der MRD-negativen Remissionen nach Induktion (numerische Vorteile für Gilteritinib in FLT3-TKD-Subgruppe und FLT3-ITD-NPN1-DNMT3A-Subgruppe)
- Höherer Anteil MRD-Konversionen nach einer Konsolidierung und höherer Anteil allogener Transplantationen im Gilteritinib-Arm
- Für endgültige Bewertung fehlen noch Überlebensdaten

Kapitel 2

Induktionstherapie bei fitten neudiagnostizierten AML-Patienten: intensiv oder weniger intensiv?

Induktionstherapie bei fitten neudiagnostizierten AML-Patienten: intensiv oder weniger intensiv?

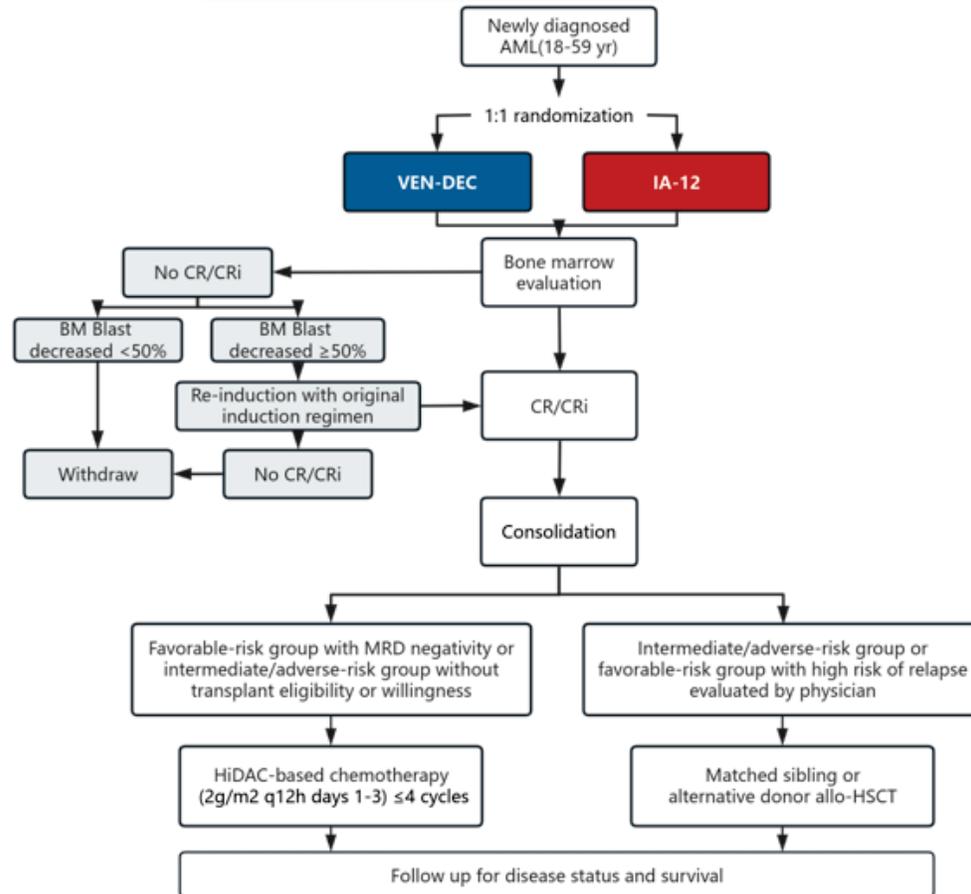
971: Venetoclax and Decitabine Compared with Standard Intensive Chemotherapy As Induction Therapy in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: Updated Results of a Multicenter, Randomized, Phase 2b Trial.

Jing Lu et al., Suzhou, China

Hintergrund

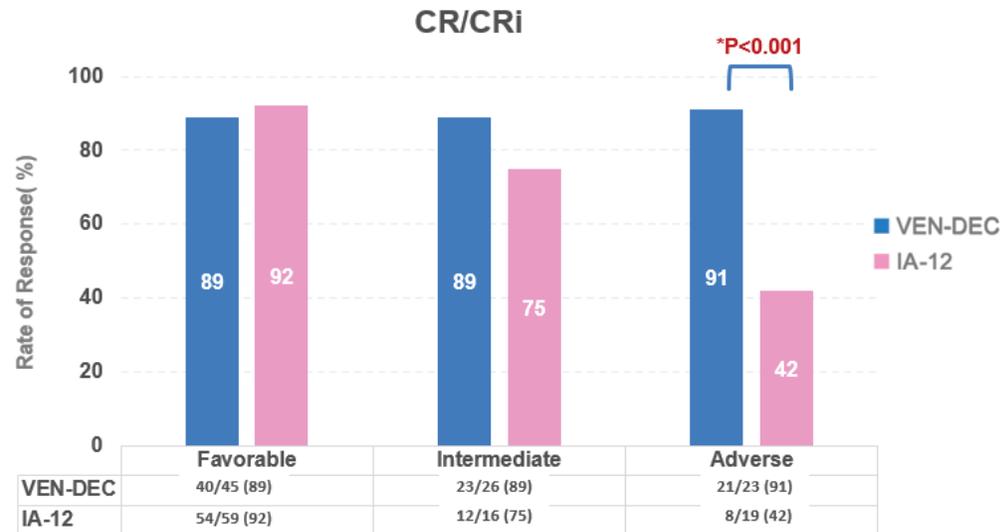
- Kombination aus Venetoclax und hypomethylierenden Substanzen (VEN+HMA) ist wirksam bei älteren unfitten AML-Patienten, wurde aber bisher nicht prospektiv mit intensiver Chemotherapie bei jüngeren und fitten Patienten verglichen.
- Phase-2-Studie: randomisierter Vergleich von VEN+Decitabin (VEN-DEC) mit 7+3 (Idarubicin+Cytarabin, IA-12) hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei neu diagnostizierten AML-Patienten, die für intensive Chemotherapie geeignet sind.

Studiendesign und Patientencharakteristika

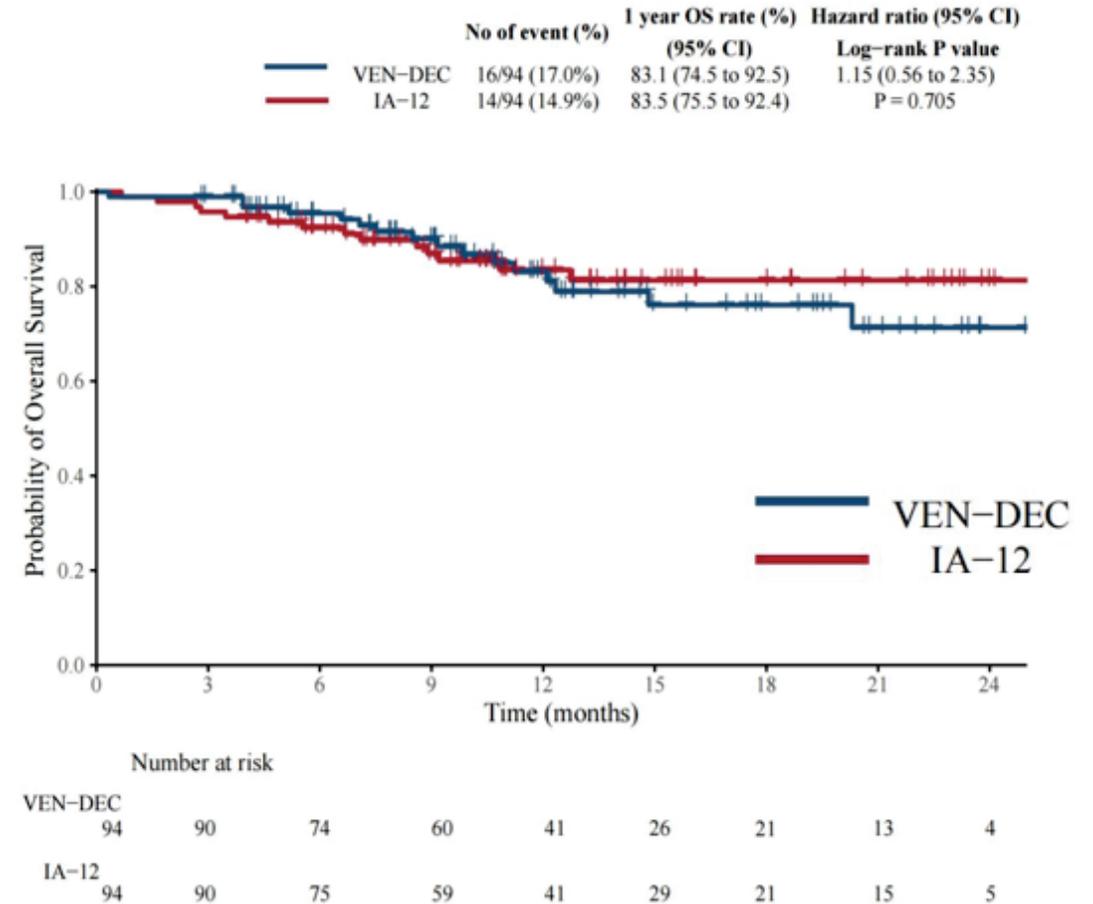


Baseline characteristics	VEN-DEC (N=94)	IA-12 (N=94)	P
Male, n(%)	50 (53)	62 (66)	0.102
Age, median (range), years	45 (19-59)	40 (18-59)	
WBC count $\geq 30 \times 10^9/L$, n(%)	30 (32)	31 (34)	>0.99
Bone marrow blast count $\geq 50\%$, n(%)	55 (59)	57 (61)	0.882
ELN-2022 risk stratification, n(%)			0.098
Favorable	45 (48)	59 (63)	
Intermediate	26 (28)	16 (17)	
Adverse	23 (24)	19 (20)	
Cytogenetic Evaluation, n(%)			
inv(16)/CBFB::MYH11	11 (12)	15 (16)	0.527
t(8;21)/RUNX1::RUNX1T1	9 (10)	17 (18)	0.138
Complex karyotype	6 (6)	3 (3)	0.497
KMT2A-rearrangement	4 (4)	3 (3)	>0.99
Molecular Evaluation, n(%)			
Epigenetic modifier mutations*	33 (35)	33 (35)	>0.99
RAS pathway mutations†	31 (33)	35 (37)	0.647
FLT3-ITD	23 (24)	20 (21)	0.729
Myelodysplasia-related mutations‡	22 (23)	28 (30)	0.409
CEBPA ^{bZIP-inf}	18 (19)	18 (19)	>0.99
IDH1 or IDH2	16 (17)	14 (15)	0.842
NPM1	16 (17)	13 (14)	0.687
DNMT3A	14 (15)	13 (14)	>0.99
KRAS	7 (7)	5 (5)	0.767
RUNX1	7 (7)	2 (2)	0.169
U2AF1	4 (4)	7 (7)	0.536
TP53	4 (4)	0	0.121

Ergebnisse



	VEN-DEC (Mean, IQR)	IA-12 (Mean, IQR)	P-value
Duration of neutropenia, day	23 (17-28)	19 (16-23)	0.001
Duration of thrombocytopenia, day	13 (0-20)	19 (14-26)	<0.001
Platelet transfusion, unit	25 (0-40)	35 (25-45)	<0.001
Red blood cell transfusion, unit	6 (4-10)	10 (6-12)	0.012



Fazit

- Vorläufige Daten suggerieren ähnliche Wirksamkeit von VEN+DEC als Induktion wie Standardtherapie 7+3 (IA-12), aber mit besserem Sicherheitsprofil (weniger Infektionen trotz längerer Neutropenie; kürzere Thrombozytopenie).
- Unsicherheit bezüglich Subgruppen bei kleiner Fallzahl
- Kein Unterschied im Überleben bei bislang kurzem Follow-Up

Kapitel 3

Intensive Induktionstherapie bei fitten Patienten: Addition von neuen Substanzen zu 7+3

Intensive Induktionstherapie bei fitten Patienten: Addition von Venetoclax zu 7+3

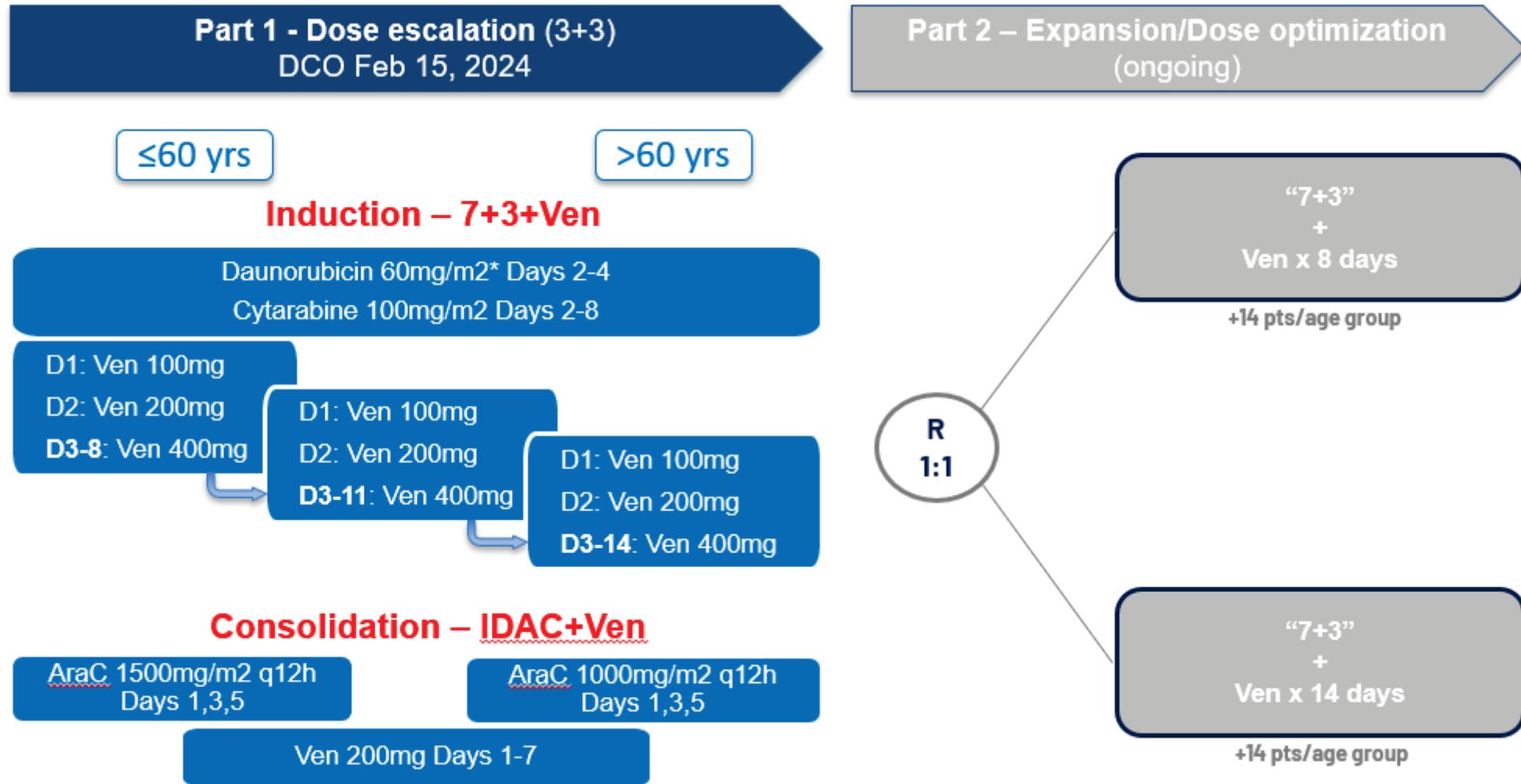
57: Venetoclax Combined with "7+3" Induction Chemotherapy Induces High MRD-Negative Response Rates in Newly Diagnosed AML Patients Fit for Intensive Chemotherapy across Ages.

Ioannis Mantzaris et al., Bronx (NY), USA

Hintergrund

- Gute Wirksamkeit von Venetoclax (Ven) in Kombination mit Hypomethylierenden Substanzen bei unfitten Patienten
- 7+3 intensive Chemotherapie als Standard bei fitten Patienten
- Ziel der Studie: Bestimmung der optimalen Dosis von Venetoclax in Kombination mit der “7+3” Chemotherapie und Evaluierung von Therapieergebnissen (z. B. Gesamtüberleben und eventfreies Überleben).

Studiendesign



Ergebnisse

ELN 2022 risk, n (%)	
Favorable	13 (38.2)
Intermediate	6 (17.7)
Poor	15 (44.1)

	All Cohorts (n=34)
Response	
No response	5 (15)
CR	28 (82)
CRh	1 (3)
CR _C MRD-	25/29 (86)

	CBF (n=5)	NPM1 (n=13)	FLT3-ITD (n=7)	TP53 (n=5)	ELN22 Favorable (n=13)	ELN22 Intermediate (n=6)	ELN22 Adverse (n=15)
Response	n (%)						
No response	-	-	1 (14)	3 (60)	-	-	5 (33)
CR/CRh	5 (100)	13 (100)	6 (86)	2 (40)	13 (100)	6 (100)	10 (67)
MFC-MRD-neg CR	5 (100)	13 (100)	5/6 (83)	1 (20)	13 (100)	6 (100)	6/10 (60)
Mol-MRD-neg CR	5* (100)	9/10* (90)	3/6 (50)	N/A	10/10 (100)	3/5 (60)	-

Fazit

- hohe Wirksamkeit von Venetoclax in Kombination mit "7+3" Chemotherapie
- Optimale Venetoclax-Dosis: Die optimale Dauer der Venetoclax-Therapie muss noch bestimmt werden: randomisierte Dosisfindung mit 8 und 14 Tagen Venetoclax folgt

Kapitel 4

MRD-gestützte Postremissionstherapie bei Hochrisiko-ALL:
allogene Transplantation oder Chemo-Konsolidierung:
Ergebnisse der GMALL 08/2013

MRD-gestützte Postremissionstherapie bei Hochrisiko-ALL

961: Chemotherapy or Stem Cell Transplantation in Adult High Risk Ph/BCR::ABL1-Negative ALL Patients with Early MRD Negativity: Results of the Randomized GMALL Trial 08/2013

Nicola Gökbuget et al., Frankfurt, Deutschland

Hintergrund

- GMALL-Therapieempfehlungen als Therapiestandard in Deutschland
- ALL mit Hochrisikomerkmale mit Transplantationsindikation nach Konsolidie
- Frage: ist Transplantation bei sehr gutem Ansprechen (MRD-Negativität) vermeidbar?
- Hypothese: Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens durch Verzicht auf Transplantation

Studiendesign GMALL 08/2013

Patienten:

PH-negative HR ALL
CR nach Induktion
MRD-negativ
Spender verfügbar

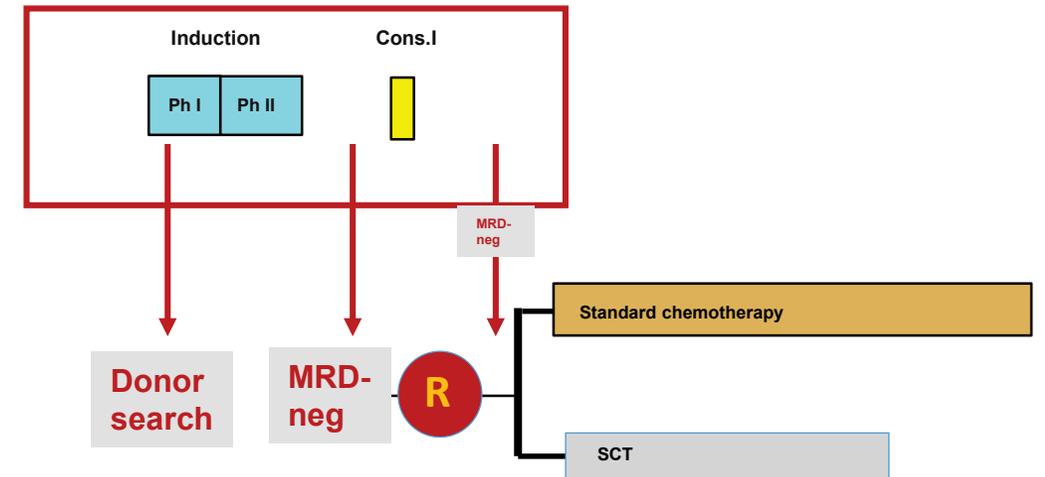
Randomisation:

SZT vs Standardchemotherapie

Statistische Annahme (primärer Endpunkt):

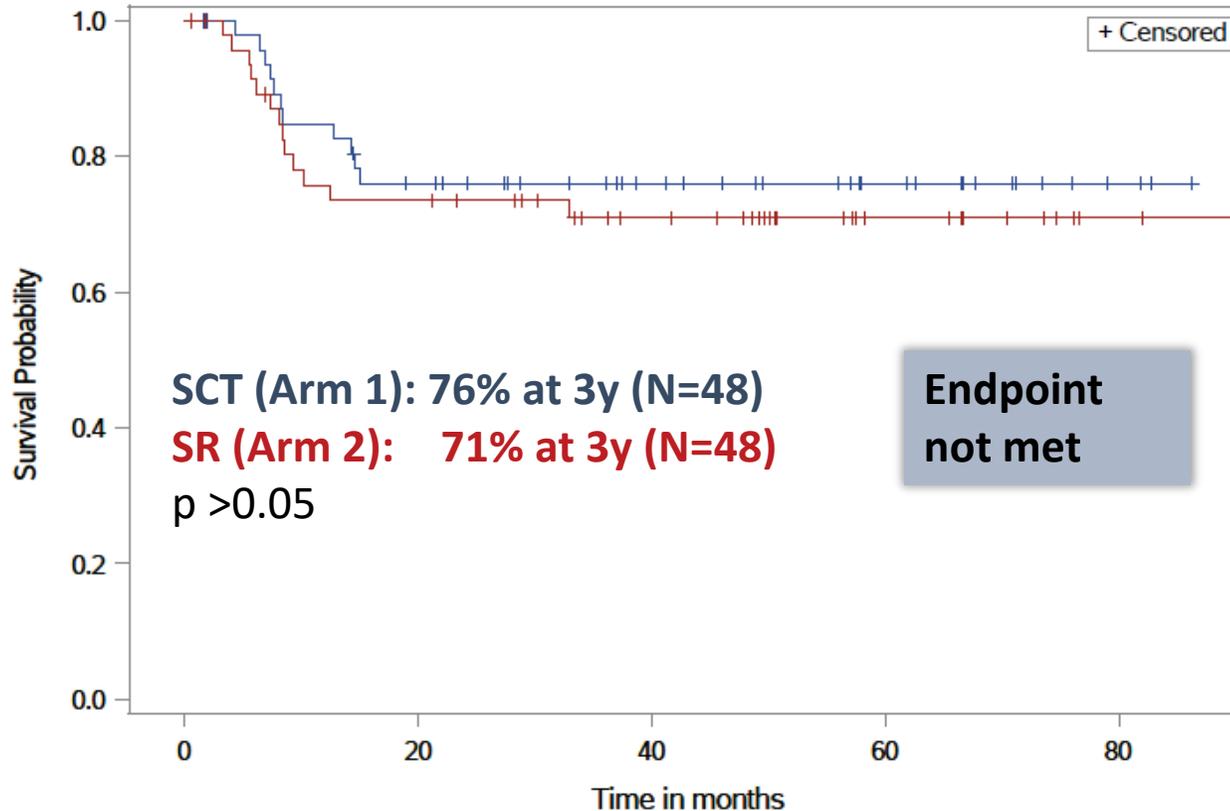
Bei 88 Pat. mit Power >90% und einem zweiseitigen α -Wert von 5% eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) von 70% auf 86% nach 3,5 Jahren

Ereignisse waren hämatologisches Rezidiv (hemR), molekulares Rezidiv (molR), Sekundärmalignom oder Tod in CR (TRM)



Ergebnisse

GMALL 08: Disease Free Survival* in HR ALL According to Randomization II (ITT)



*DFS: Defined as time from date of randomization II to relapse, molecular relapse, death, secondary malignancies or last date in remission.

B-Vorläufer ALL (SZT vs Standard)

DFS 3J 81% vs 56% (p=.04)

OS 3J 80% vs 60%

SZT: 1 Rezidiv (keine SZT Patientenwunsch)

SR: 8 Rezidive (2/8 BCR-ABL-like; 2/8 KMT2Ar)

T-ALL (SZT vs Standard)

DFS 3J 67% vs 94% (p=.04)

OS 3J 69% vs 100%

SZT: 4 Rezidive

SR: 1 Rezidiv

- Endpoint not met
- Trend towards SCT in B precursor and toward SR therapy in T-ALL
- Excellent outcomes in MRD negative HR ALL
- Very poor results for molecular / cytologic relapse

Fazit

- Primärer Endpunkt nicht erreicht: gleiches DFS
- Trend für Transplantation in B-Vorläufer-ALL und Trend für Chemo in T-ALL
- Sehr gute Langzeitergebnisse in beiden Gruppen
- Ausblick: Einsparung Transplantation in Zukunft durch Einsatz von Blinatumumab? Verzicht auf Transplantation in MRD-negative T-ALLs?

Zusammenfassung | Take-Home-Messages

- AML: Verbesserung des Chemostandards durch Hinzunahme von neuen Substanzen (z.B. FLT3-Inhibitoren, Venetoclax)
- Anhaltende Debatte über Stellenwert von HMA-Venetoclax in fitten Patienten
- Diskussion Stellenwert allogener Transplantation bei MRD-negativen Hochrisiko-ALLs

Die Kurzpräsentationen sind online unter

www.lymphome.de/ash2024

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. med. Christoph Röllig

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden



Das Informationsprojekt wird unterstützt von den Firmen:

abbvie

AMGEN

AstraZeneca 

 Bristol Myers Squibb™



Lilly

Diese hatten keinen Einfluss auf die Inhalte.