

  
Kompetenznetz  
Maligne Lymphome

# Lymphom Kompetenz KOMPAKT



**KML KONGRESSE**

Expert:innen berichten zu  
Lymphomen & Leukämien



## EHA2024 HYBRID



**Prof. Dr. med. Björn Chapuy**  
CBF | Charité Universitätsmedizin Berlin

# Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

# Offenlegung potentieller Interessenskonflikte

LymphomKompetenz KOMPAKT – EHA2024 HYBRID wird in Kooperation mit sieben unterstützenden Firmen durchgeführt.  
Meine persönlichen Disclosures betreffen:

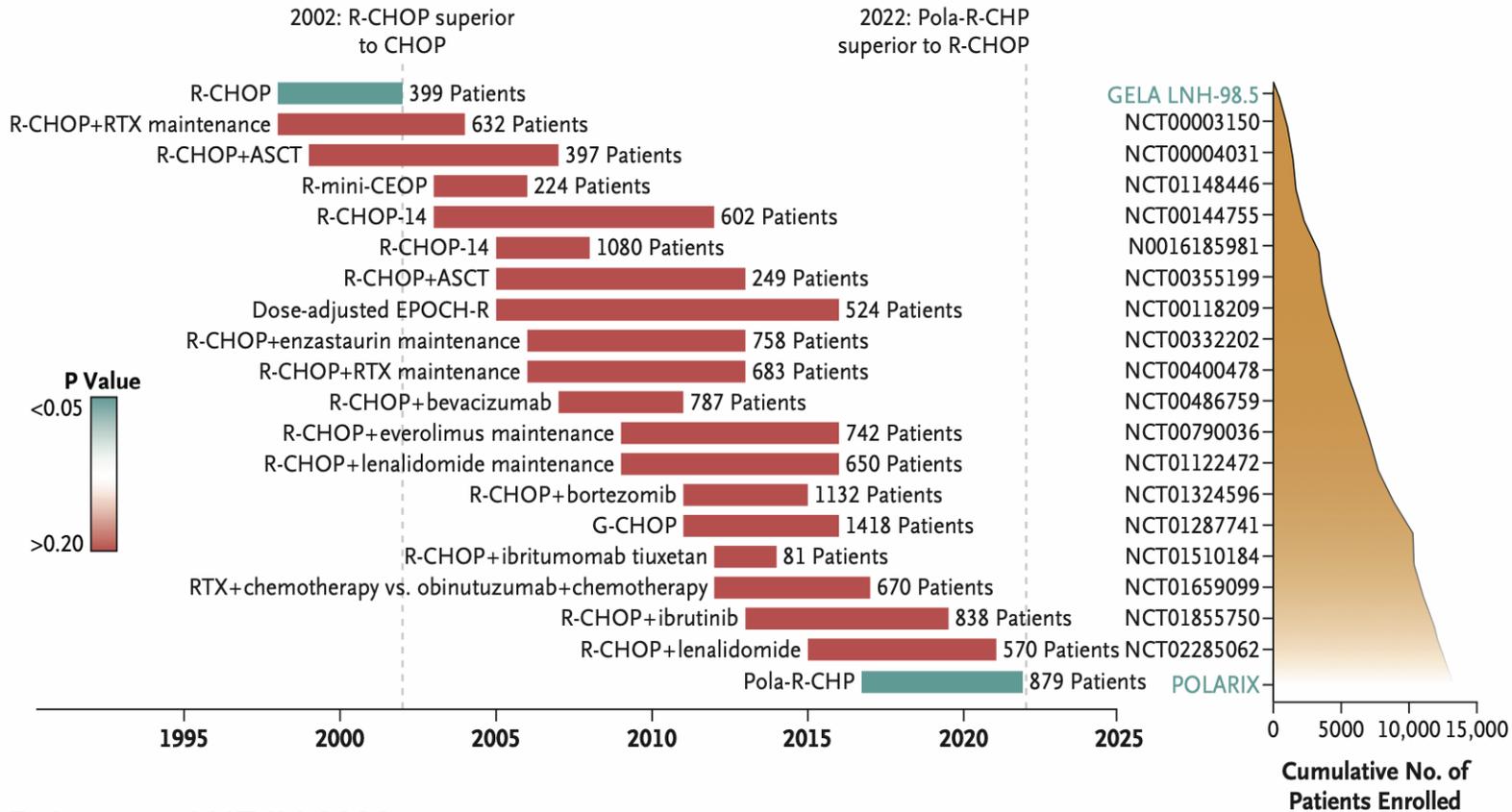
<b>Anstellungsverhältnis, Führungsposition</b>	-
<b>Beratungs-/ Gutachtertätigkeit</b>	AbbVie, ADC, BMS, Incyte, Janssen, Regeneron, Roche, Sobi
<b>Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds</b>	-
<b>Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz</b>	Prof. Chapuy besitzt Patente zur genetischen Stratifikation von großzelligen Lymphomen
<b>Honorare</b>	AbbVie, Ars tempi, Astra Zeneca, BMS, Incyte, Janssen, Gilead, KML, Roche, Sandoz, Sobi, Ono
<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen</b>	IKF/Roche ist sponsor der von Prof. Chapuy geleiteten R-Pola-Glo Studie
<b>Andere finanzielle Beziehungen</b>	-
<b>Immaterielle Interessenkonflikte</b>	-

# Kapitel 1

## Erstlinientherapie

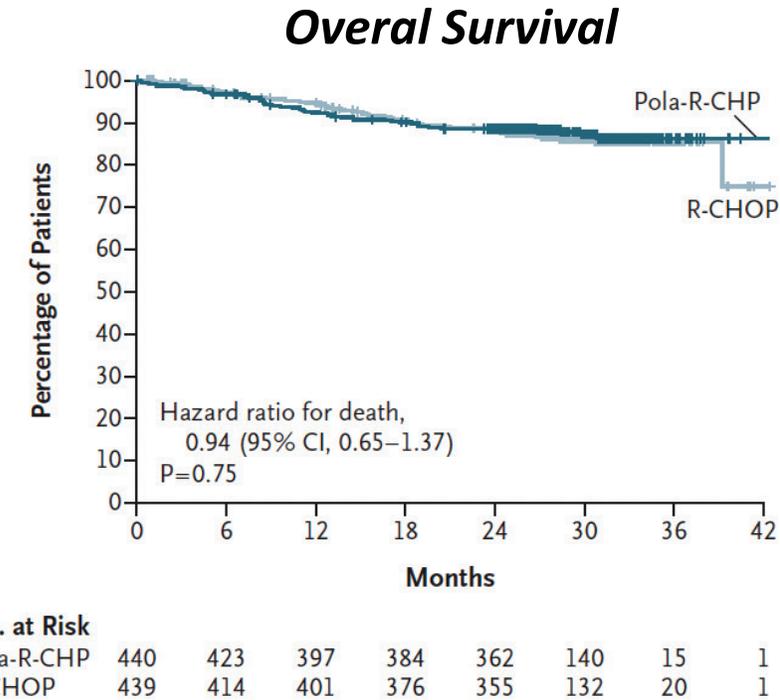
# Optimierung der Erstlinientherapie

## A Randomized, Controlled Trials for Previously Untreated DLBCL



Palmer et al NEJM 2023

Tilly et al N Engl J Med. 2021



➔ Pola-R-CHP ist in der Erstlinie für Patienten mit IPI  $\geq 2$  als etablierter Erstlinien Therapiestandard mit sehr gutem Gesamtüberleben.

➔ Gegenwärtig zwei all-comer Studien mit Bispezifischen AK in 1L (EPCO-NHL5/Skyglo)

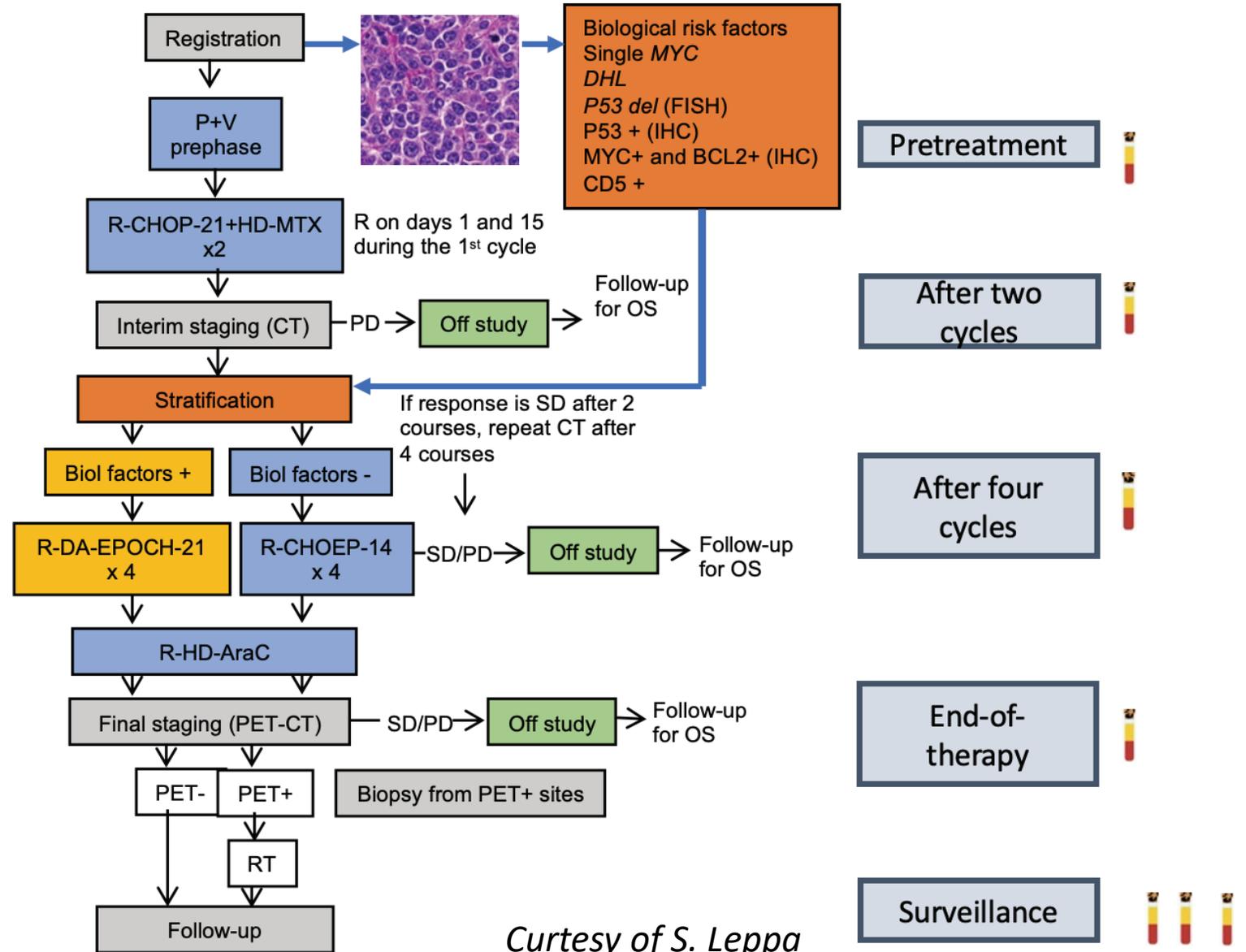
➔ Was bringt die risiko-adaptierte Therapie?

# Biomarker- und Risiko-adaptierte Therapieintensivierung in der Erstlinien



## Inclusion criteria & schedule

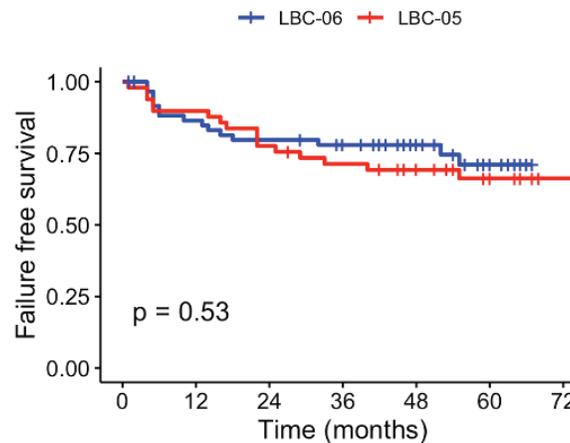
- Age 18-65 years
- Histologically confirmed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma
  - High grade B-cell lymphomas allowed
  - Follicular lymphomas grade 3B allowed
- Patients with at least stage II with aaIPI score of 2 or 3 and/or patients with
  - More than one extranodal site
  - Testicular lymphoma, stage IIE and higher
  - Paranasal sinus and orbital lymphoma with destruction of bone
- Previously untreated, except steroids allowed
- WHO performance status 0-3



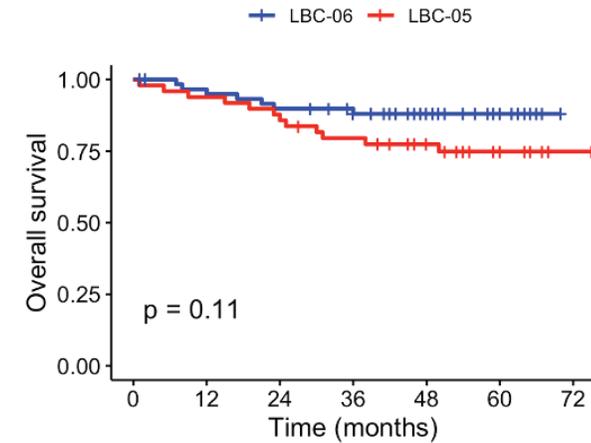
# Gutes Gesamtüberleben mit Trend für den Intensivierten Arm, jedoch statistisch nicht signifikant

Event	All N=123 (%)
<b>Treatment failure</b>	<b>27 (22)</b>
Adverse event	9 (7.3)
Lymphoma progression	17 (0.8)
<u>Death</u>	1 (0.8)
<u>Consent withdrawn</u>	5 (4.1)
<b>Progression</b>	<b>19 (15)</b>
Primary refractory lymphoma	5 (4.1)
Later progression	14 (11)
CNS progression	1 (0.8)
Systemic & CNS progression	1 (0.8)
Indolent lymphoma	2 (1.6)
<b>Death</b>	<b>12 (9.8)</b>
<u>Lymphoma</u>	11 (8.9)
<u>Other disease</u>	1 (4.3)

	5-year	FFS	PFS	OS
<b>All</b>		75%	83%	89%
<u>Biol high risk</u>		71%	77%	88%



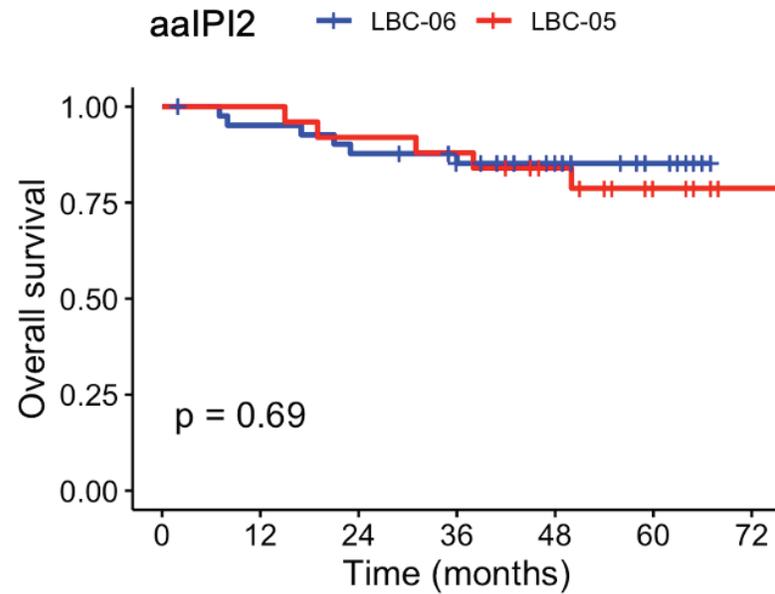
	0	12	24	36	48	60	72
LBC-06	61	51	47	44	27	16	0
LBC-05	49	44	38	34	28	20	5



	0	12	24	36	48	60	72
LBC-06	61	57	53	50	31	19	0
LBC-05	49	46	43	38	31	21	6

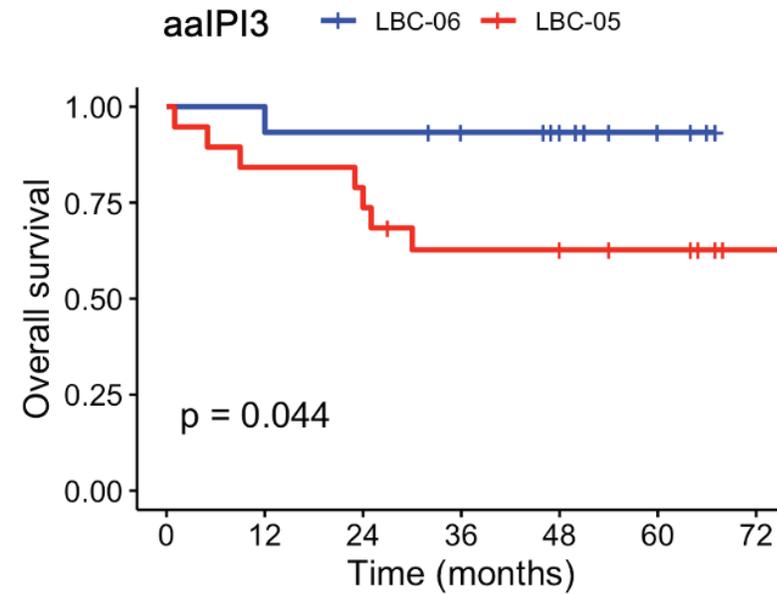
Curtesy of S. Leppa

# ....aber die Dosisintensivierung besitzt Vorteile bei aalPI3 Patienten



LBC-06	42	39	36	34	20	13	0
LBC-05	25	25	23	22	16	10	2
	0	12	24	36	48	60	72

Time (months)



LBC-06	15	15	14	13	9	5	0
LBC-05	19	16	15	11	11	9	4
	0	12	24	36	48	60	72

Time (months)

*Courtesy of S. Leppa*

# Zusammenfassung

- Intensivierte Chemoimmuntherapie besitzt eine sehr gutes Gesamtüberleben selbst in Hochrisiko Patienten\*innen
- Patienten mit aalPI3 und biologischem Hochrisiko profitieren von dosisintensiverer Behandlung
- Keine Veränderung des Therapiealgorithmus

# Kapitel 2

## Zweitlinientherapie

# Glofitamab ▼ plus Gemcitabine and Oxaliplatin (Glofit-GemOx) for Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL): Results of a Global Randomized Phase III Trial (STARGLO)



## **Jeremy Abramson**

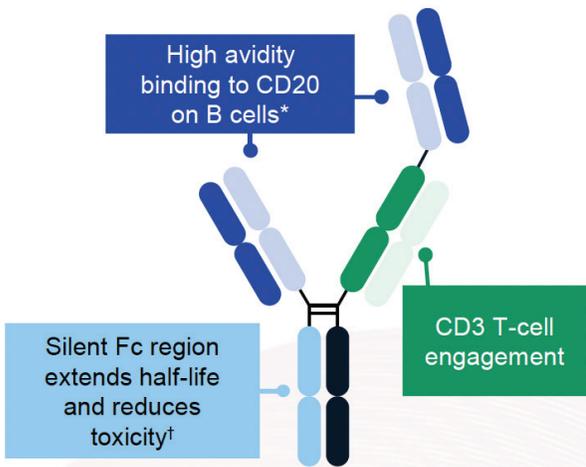
Massachusetts General Hospital Cancer Center, Harvard Medical School

(Boston, Massachusetts, United States of America)

# STARTGLO (Phase III): Glofitamab-GemOX vs. R-GemOX

**Glofitamab: off-the-shelf, fixed duration treatment for R/R LBCL<sup>1,2</sup>**

Approved in more than 50 countries for R/R LBCL after  $\geq 2$  therapies have failed



**Patients R/R DLBCL (N=274)**

- R/R DLBCL not otherwise specified after  $\geq 1$  prior systemic therapy
- Patients with only 1 prior line must be transplant ineligible
- ECOG PS 0-2

**Stratification factors**

- Relapsed\* vs refractory disease†
- 1 vs  $\geq 2$  prior lines of therapy

Randomized

2:1

**Glofit-GemOx (n=183)**

**Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin**  
Step-up dosing in Cycle 1,  
whole dose given on Day 1 from Cycle 2 onwards

**Cycles 1-8**

(each cycle is 21 days)

**Glofitamab**  
Given on Day 1  
of each cycle

**Cycles 9-12**

**R-GemOx (n=91)**

**Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin**  
Given on Day 1 of each cycle

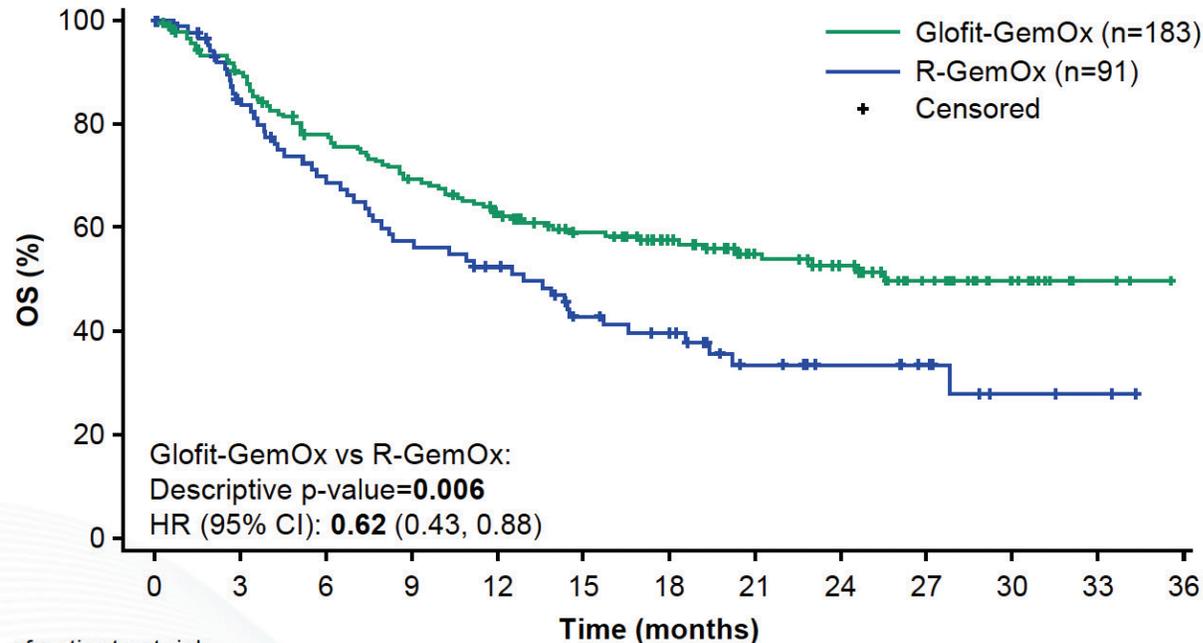
**Primary endpoint: OS**  
(how long people live)

**Key secondary endpoints‡: PFS** (how long people live without their cancer getting worse), **CR rate**, and **DoCR**

**Safety: number, type,**  
and **seriousness of AEs**

# Statistisch Signifikanter Gesamtüberlebensvorteil von Glofitamab-GemOx

Overall survival at the updated analysis



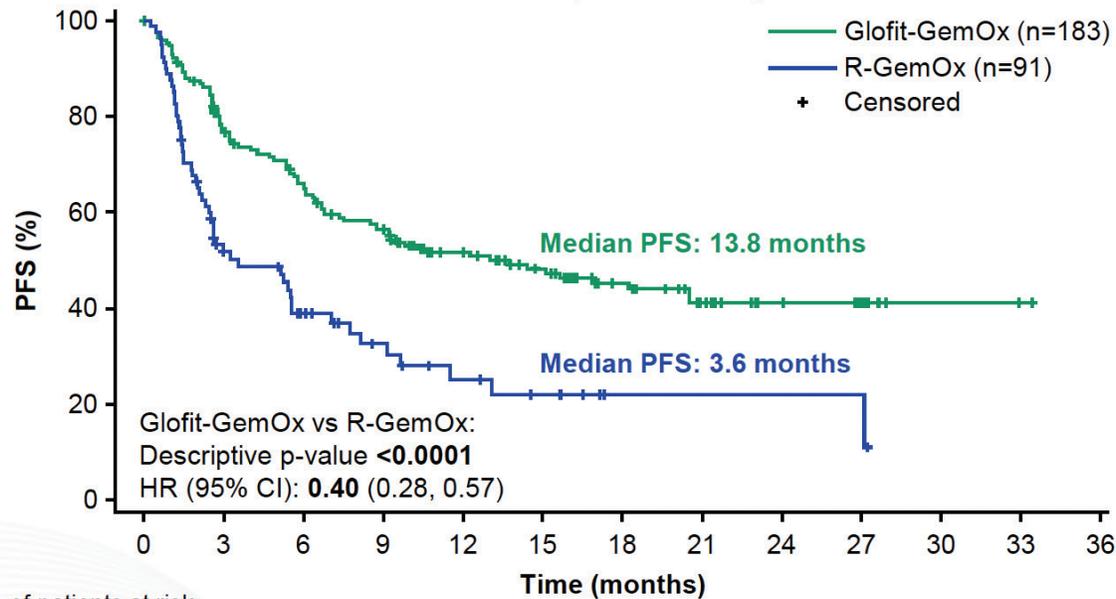
No. of patients at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Glofit-GemOx	183	159	135	119	104	86	71	51	40	26	11	3	NE
R-GemOx	91	68	55	46	40	29	23	14	10	8	3	2	NE

- **At updated analysis**
  - **20.7 months'** median follow-up
  - All patients have **finished treatment**
  - **38% lower risk of death with Glofit-GemOx** compared with R-GemOx
  - **Median OS was 25.5 months** with Glofit-GemOx (versus 12.9 months with R-GemOx)

# Glofitamab-GemOx erreicht auch sekundäre Endpunkte des Progressionsfreien Überlebens sowie der CR-Rate

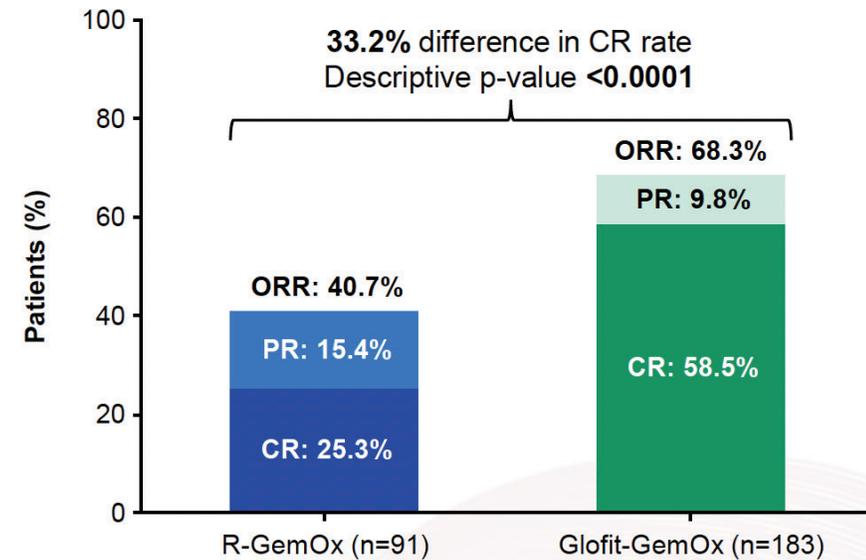
PFS at the updated analysis



No. of patients at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Glofit-GemOx	183	130	107	89	66	54	37	26	14	10	2	1	NE
R-GemOx	91	34	22	14	9	6	2	2	2	2	NE	NE	NE

Statistically significant and clinically meaningful  
**PFS benefit** with Glofit-GemOx versus R-GemOx

Response rates at the updated analysis



Significantly higher CR rate with Glofit-GemOx compared with R-GemOx

# Glofitamab-GemOx weist ein erwartbares, aber managebares Sicherheitsprofil auf

AE summary n (%), unless otherwise stated	R-GemOx (n=88)	Glofit-GemOx* (n=180)
<b>Any Grade AEs</b>	84 (95.5)	180 (100.0)
Rituximab/glofitamab related	58 (65.9)	149 (82.8)
<b>Serious AEs</b>	15 (17.0)	98 (54.4)
Rituximab/glofitamab related	7 (8.0)	62 (34.4)
<b>Grade 3–5 AEs</b>	36 (40.9)	140 (77.8)
Rituximab/glofitamab related	20 (22.7)	85 (47.2)
<b>Grade 5 (fatal) AEs</b>	4 (4.5)	15 (8.3)
Rituximab/glofitamab related	1 (1.1)	5 (2.8)
<b>AE leading to any treatment discontinuation</b>	11 (12.5)	48 (26.7)
<b>Number of cycles,<sup>†</sup> median (range)</b>	4 (1–8)	11 (1–13)

AEs of interest n (%)	R-GemOx (n=88)	Glofit-GemOx* (n=180)
<b>CRS, any grade<sup>‡</sup></b>	NA	76/172 (44.2)
Grade 1	NA	54/172 (31.4)
Grade 2	NA	18/172 (10.5)
Grade 3	NA	4/172 (2.3)
Grade 4+	NA	0
<b>Neurological AEs</b>	35 (39.8)	105 (58.3)
Grade ≥3	0	12 (6.7)
<b>ICANS<sup>‡</sup></b>	NA	4/172 (2.3) <sup>§</sup>
Grade ≥3	NA	1/172 (0.6) <sup>¶</sup>
<b>Tumor flare</b>	0	1 (0.6)
Grade ≥3	0	0
<b>Infections</b>	26 (29.5)	103 (57.2)
Grade ≥3	11 (12.5)	42 (23.3)
<b>Serious infections</b>	11 (12.5)	46 (25.6)
<b>Neutropenia<sup>  </sup></b>	27 (30.7)	76 (42.2)
Grade ≥3	16 (18.2)	61 (33.9)
<b>Febrile neutropenia</b>	1 (1.1)	6 (3.3)

- CRS associated with glofitamab was generally **low grade** and **primarily occurred in Cycle 1**

# STARGLO - Zusammenfassung

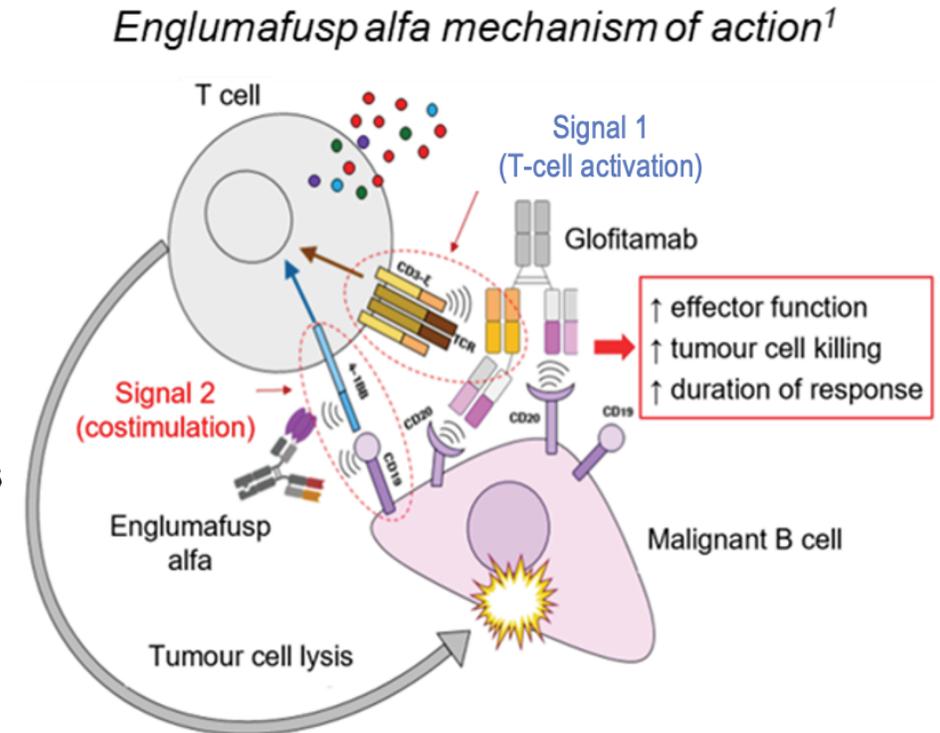
- Glofitamab-GemOx stellt einen neuen Therapiestandard für Nicht-hochdosisfähige Patienten in der 2 Therapielinie dar
  - **Verdoppeltes Gesamtüberlebe** (25,5 vs 12,9 Monate für Glo-GemOx vs. GemOx)
  - Verdreifachung des Progressionsfreien Überlebens (13,8 vs. 3,6 Monate für Glo-GemOx vs. GemOx)
  - Verdoppelter CR Rate (58,5%% vs. 25,3 für Glo-GemOx vs. GemOx)
- ➔ Glofitamab ist damit erster CD20xCD3 bispezifischer Antikörper der Gesamtüberlebensvorteil in einer randomisierten Phase III demonstriert.
- ➔ Damit Veränderung des gegenwärtigen „standard of care“.

# Kapitel 3

## Kombination aus zwei bispezifischen Antikörpern

# Englumafusp alfa : Hintergrund

- Glofitamab (CD20xCD3 T-cell-engaging bispecific antibody)<sup>1</sup>
  - targets malignant B cells (CD20) and activated T cells (CD3) (**signal 1**)
  - demonstrates significant single-agent activity in R/R NHL<sup>2-4</sup>
- Englumafusp alfa (CD19x4-1BBL costimulatory bispecific antibody-like fusion protein)<sup>5</sup>
  - targets B cells (CD19) and immune cells expressing 4-1BB
  - elicits strong costimulatory signal (**signal 2**) that augments and prolongs T-cell activity, and has the potential to increase anti-tumour activity
- Ongoing Phase I study (BP41072\*) is evaluating englumafusp alfa in combination with glofitamab in R/R B-cell NHL (B-NHL)<sup>6</sup>



**Aim:** Present updated safety data for all patients with R/R B-NHL (N=134) and efficacy data for patients with R/R aggressive B-NHL (aNHL; n=83) in the dose-escalation part of the Phase I study

# Design der BP41072 Studie: Phase I zu Englumafusp alfa

*Open-label Phase I study investigating escalating IV englumafusp alfa dose levels in combination with IV glofitamab in patients with R/R B-NHL*

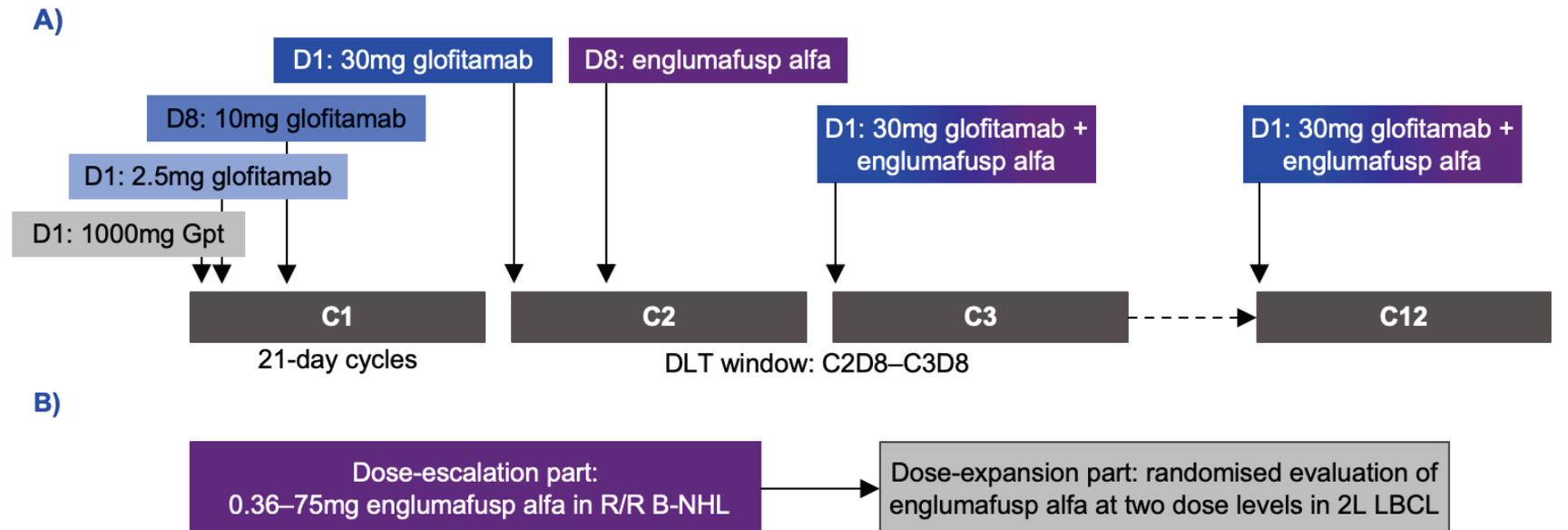
## Patients

- Age  $\geq 18$  years
- R/R B-NHL
- $\geq 1$  measurable lesion
- $\geq 1$  prior therapy
- ECOG PS  $\leq 1$

## Primary objectives

- Safety and tolerability
- RP2D
- PK

## Treatment schedule (A) and dose escalation (B)



Englumafusp alfa is initiated after glofitamab step dosing on C2D8, and is co-administered with glofitamab on the same day from C3 onwards

# Patienten Charakteristik

n (%) unless stated		R/R NHL (N=134)	R/R aNHL (n=83)
Median age, years (range)		63 (20–86)	63 (22–86)
Male		82 (61.2)	49 (59.0)
ECOG PS	0	79 (59.0)	44 (53.0)
	1	55 (41.0)	39 (47.0)
Ann Arbor stage	I	12 (9.0)	10 (12.0)
	II	29 (21.6)	17 (20.5)
	III	23 (17.2)	14 (16.9)
	IV	70 (52.2)	42 (50.6)
IPI score	0/1	25 (18.6)	20 (24.1)
	2/3	73 (54.4)	54 (65.1)
	4	10 (7.5)	7 (8.4)
	Missing	26 (19.4)	2 (2.4)
Number of prior lines of therapy	Median, n (range)	3 (1–8)	3 (1–8)
	≥2 prior lines	116 (86.6)	70 (84.3)

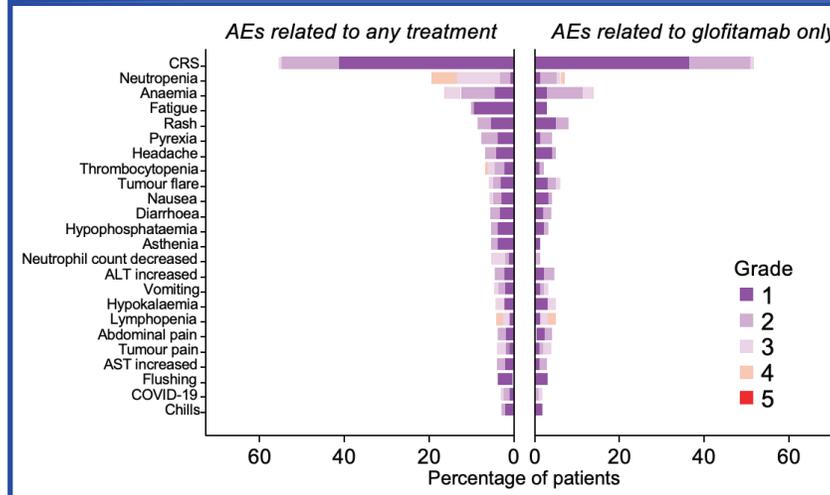
n (%) unless stated		R/R NHL (N=134)	R/R aNHL (n=83)
Bulky disease (>6cm)		45 (33.6)	32 (38.6)
NHL subtype	DLBCL	79 (59)	60 (72.3)
	FL3B	2 (1.5)	2 (2.4)
	trFL	23 (17.2)	18 (21.7)
	trOther	3 (2.2)	3 (3.6)
	FL	24 (17.9)	–
	MZL	1 (0.7)	–
	PMBCL	2 (1.5)	–
Prior ASCT		13 (9.7)	8 (9.6)
Refractory to anti-CD20		89 (66.4)	60 (72.3)
Refractory to CAR-T		46 (34.3)	35 (42.2)
Refractory to any prior therapy		107 (79.9)	68 (81.9)
Primary refractory		22 (16.4)	16 (19.3)

76/83 patients with R/R aNHL received at least one dose of englumafusp alfa (0.36–75mg)

# Die Kombination aus Englumafusp alpha und Glofitamab erhöht nicht wesentlich die Toxizität

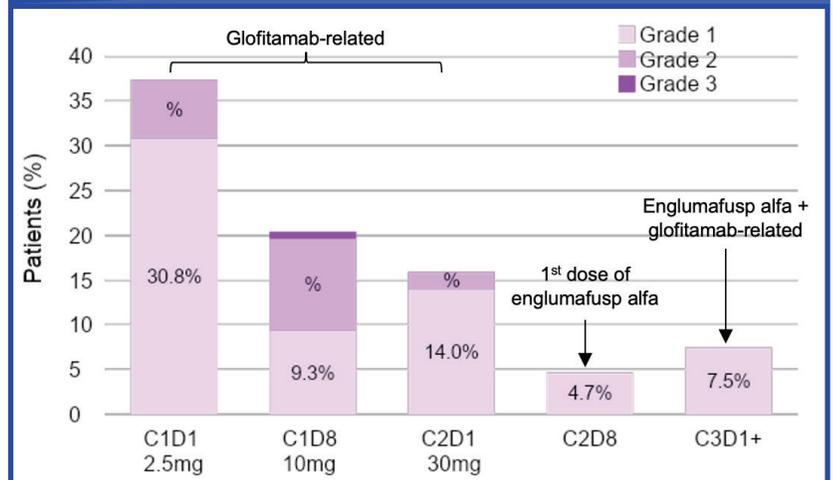
n (%)	N=134
Any AE*	131 (97.8)
Infections	78 (58.2)
Gr 3 infections (no Gr 4)	22 (16.4)
Gr 5 infections	7 (5.2)
CRS	74 (55.2)
Anaemia	43 (32.1)
COVID-19	36 (26.9)
Neutropenia	34 (25.4)
Diarrhoea	32 (23.9)
Pyrexia	28 (20.9)
Any SAE†	82 (61.2)
CRS	32 (23.9)
COVID-19	11 (8.2)
COVID-19 pneumonia	8 (6.0)
Pyrexia	7 (5.2)
Any TRAE	120 (89.6)
Related to glofitamab only	98 (73.1)
Related to glofitamab and englumafusp alfa	71 (53.0)
Related to englumafusp alfa only	16 (11.9)‡
Any TRAE leading to drug withdrawal	4 (3.0)
Any Gr 5 (fatal) TRAE (including 1 DLT IPJPI)	3 (2.2)§

AEs in ≥4 patients related to any treatment or glofitamab only



Addition of englumafusp alfa did not result in any new or cumulative safety signals compared with glofitamab alone

CRS by Cycle and Grade



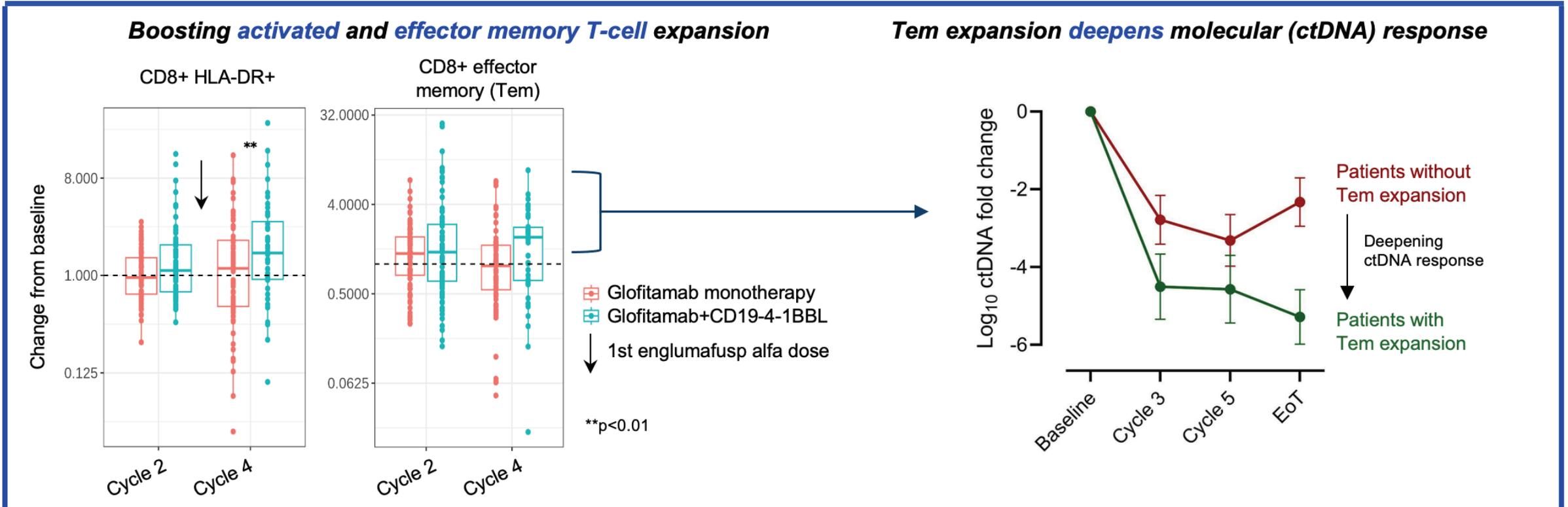
CRS primarily occurred during glofitamab step dosing and was mostly Gr 1–2; no Gr 4–5 events occurred

# Ansprechraten

*Response rates across all dosing levels in evaluable patients with 2L+ R/R aNHL*

n (%)	n	BOR	CR
R/R aNHL			
2L+	83	56 (67.0)	47 (57.0)
3L+	70	46 (65.7)	37 (52.8)
R/R aNHL with prior CAR-T	42	26 (61.9)	20 (47.6)
R/R aNHL without prior CAR-T			
2L+	41	30 (73.2)	27 (66.0)
3L+	28	20 (71.4)	17 (60.7)
2L	13	10 (77.0)	10 (77.0)
R/R aNHL with <i>TP53</i> mutation	22	17 (77.0)	15 (68.0)

# Englumafusp alpha verstärkt die CD8 Effektor Memory T-Zell Produktion und vertieft das molekulare Ansprechen



Significantly greater expansion of activated and effector memory T cells in combination setting vs monotherapy  
 Effector memory boost is more pronounced in CMR patients and associated with deep ctDNA response at EoT

# Zusammenfassung

- Englumafusp alpha zeigt in Kombination mit Glofitamab vielversprechende Ansprechraten (BOR: 67%, CR 57%)
- Keine relevanten zzgl. Sicherheitssignale gegenüber der Monotherapie
- Anti-tumor Effekte im 2L und vor Car-T besser

# Kapitel 4

## RWA Glofitamab CUP

# Glofitamab CUP RWA in Deutschsprachigen Ländern

## Einschlusskriterien

- Therapieversagen nach mindestens drei Therapielinien oder Kontraindikationen für die nächsten Therapieoptionen
- Nicht geeignet für autologe/allogene Stammzelltransplantation oder CAR-T-Zelltherapie

## Analysierter Zeitraum

- September 2020 - Oktober 2023

## Teilnehmende Länder

- 20 Zentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz

Shumilov\*, Wurm-Kuczera\*, Kerkhoff\*, ...Lenz\*\*, Chapuy\*\*, Manuskript in preparation

# Glofitamab CUP RWA Patientenmerkmale

70 Patienten mit r/r großzelligem B-Zell-Lymphom

*Medianes Alter bei Diagnose des aggressiven Lymphoms: 62 (23-94)*

*Geschlecht: 59% männlich vs. 41% weiblich*

*Histologie:*

- De novo DLBCL n=40 (57%)
- Transformiertes DLBCL n=18 (26%)
- Hochgradiges B-Zell-Lymphom n=11 (16%)
- T-Zell/histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom n=1 (1%)

Bulky disease (>7.5 cm) n=22 (32%)

Refraktär gegenüber der letzten Behandlung n=49 (71%)

Mediane Anzahl der Therapielinien vor Glofitamab n=4 (2-14)

CAR-T vorbehandelt n=50 (71%) vs. CAR-T naive n=20 (29%)

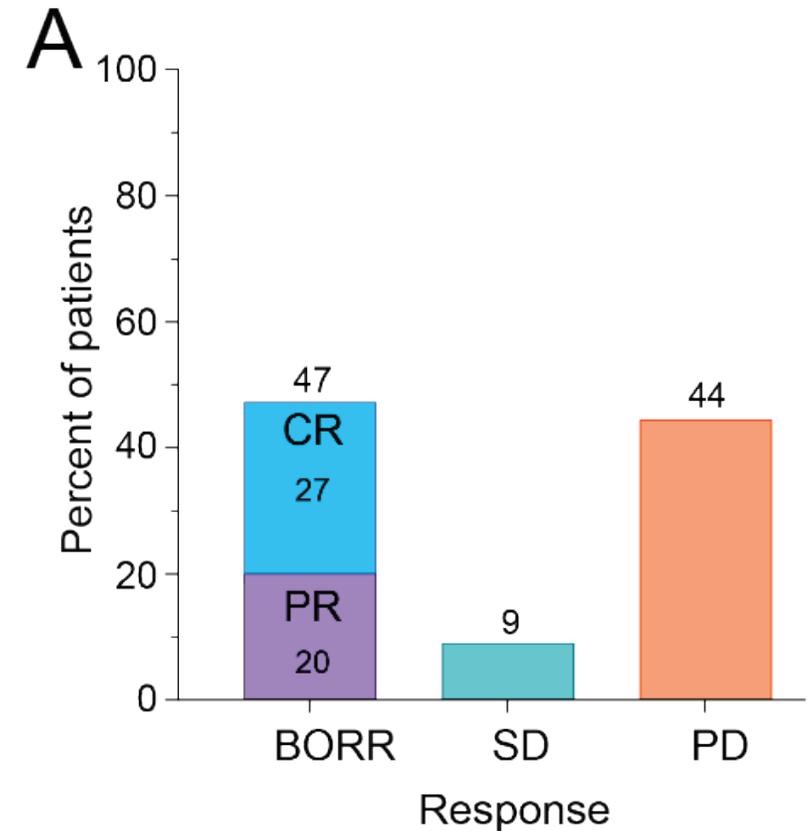
Shumilov\*, Wurm-Kuczera\*, Kerkhoff\*, ...Lenz\*\*, Chapuy\*\*, Manuskript in preparation

# Ansprechraten von Glofitamab in CUP RWA

Medianer Zeitpunkt zur besten ORR  
(BORR) – 54 Tage

BORR 47%

- CR 27%
- PR 20%

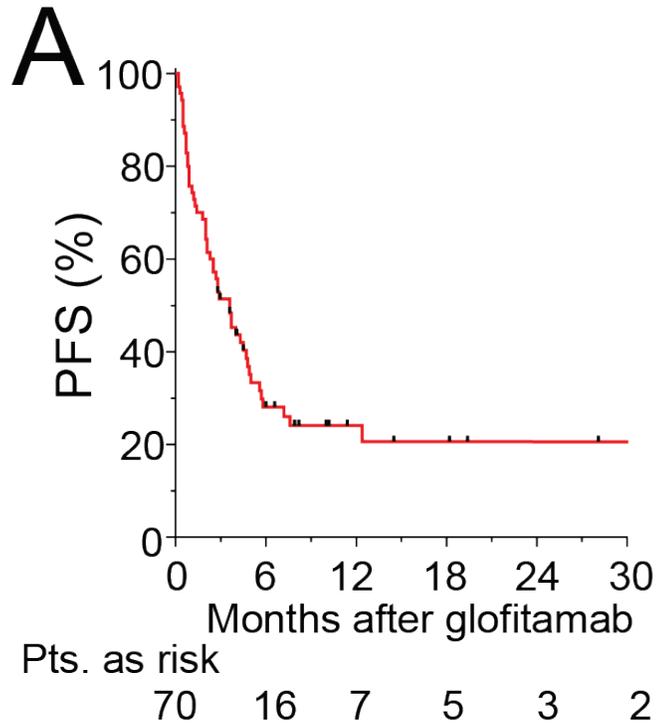


- **Ca. 50% der Patienten hatten ein Ansprechen auf Glofitamab**
- **Erwartbar geringere CR Rate als in der Zulassungsstudie (27 vs 40%)**

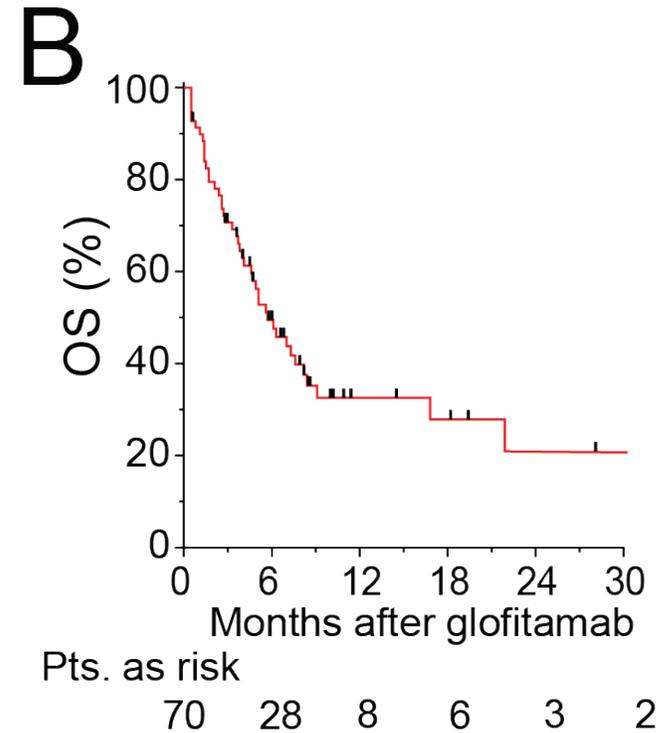
Shumilov\*, Wurm-Kuczera\*, Kerkhoff\*,....Lenz\*\*, Chapuy\*\*, Manuskript in preparation

# Überlebensraten nach Beginn der Glofitamab-Behandlung im CUP

PFS



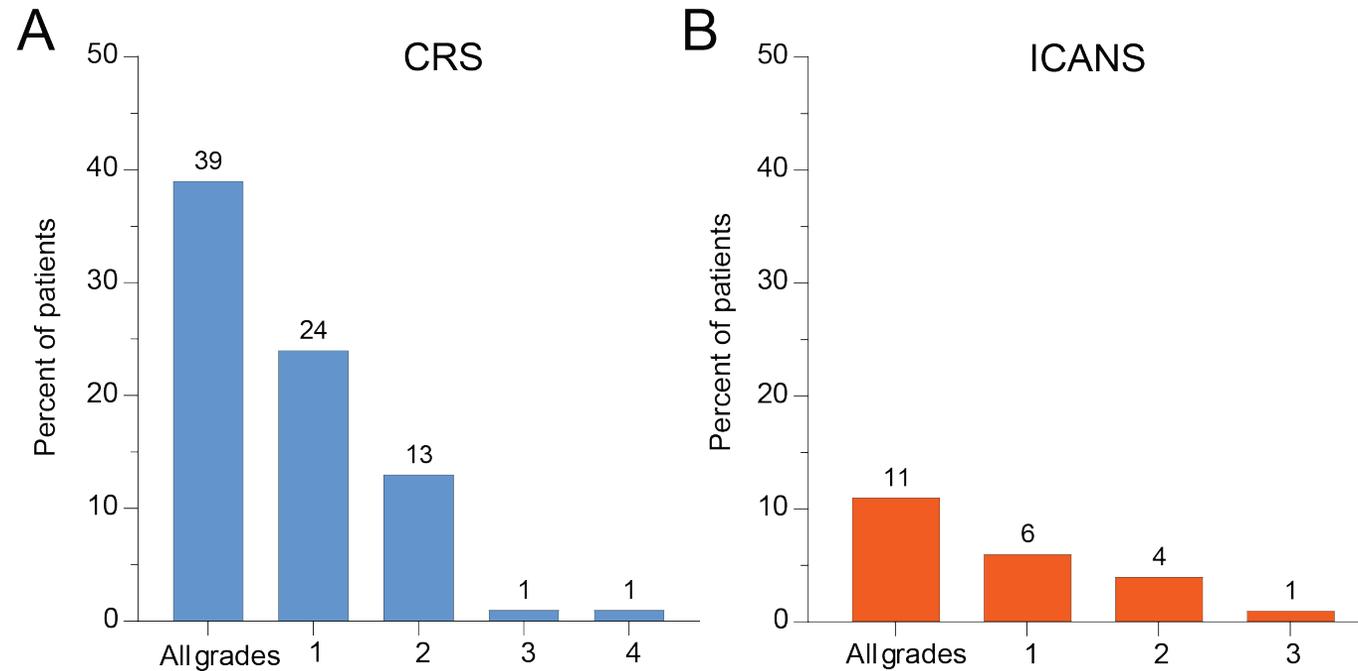
OS



**Medianer Follow-up 5 Monate**  
**Medianes PFS 3,6 Monate**  
**Medianes OS 5,7 Monate**

Shumilov\*, Wurm-Kuczera\*, Kerkhoff\*, ....Lenz\*\*, Chapuy\*\*, Manuskript in preparation

# Nicht-hämatologische Toxizitäten



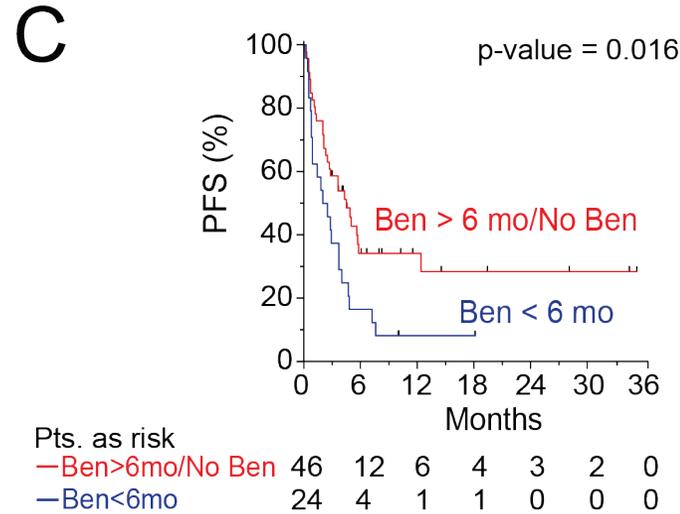
- **CRS-Häufigkeit 39%, Grad 3-4 nur 2%**
- **11% der Patienten mit ICANS Grad 1-2, ein Patient (1%) mit Grad 3, keine Grad 4 ICANS-Ereignisse**
- **Infektionen bei 31% der Patienten, Grad 3 bei 12%, zwei Patienten mit Grad 5 (beide COVID-19)**

Shumilov\*, Wurm-Kuczera\*, Kerkhoff\*, ....Lenz\*\*, Chapuy\*\*, Manuskript in preparation

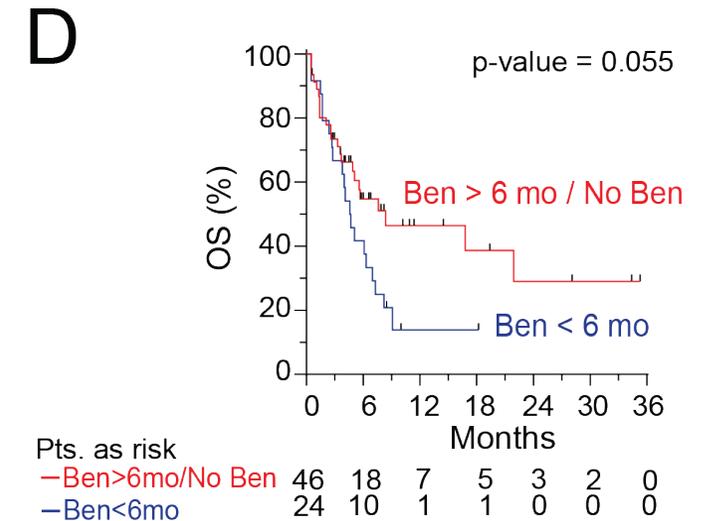
# Subgruppenanalyse: Bendamustinvorbehandlung

- Gruppe 1**  
Bendamustin > 6 Monate/  
No Bendamustin
- Gruppe 2**  
Bendamustin < 6 Monate

## PFS



## OS



**Verabreichung von Bendamustin innerhalb von 6 Monaten vor Glofitamab war mit schlechteren Überlebensraten assoziiert**

Shumilov\*, Wurm-Kuczera\*, Kerkhoff\*,....Lenz\*\*, Chapuy\*\*, Manuskript in preparation

# Schlussfolgerungen

- Glofitamab zeigt Wirksamkeit und ein handhabbares Sicherheitsprofil bei hochgradig vorbehandelten r/r DLBCL-Patienten in der realen Welt
- Die Ansprechraten in der RWA sind erwartungsgemäß etwas niedriger als in der zulassungsrelevanten klinischen Studie
- Patienten mit CR unter Glofitamab zeigen gute Überlebensraten
- Patienten mit Hochrisikofaktoren (Bulky disease, hoher LDH-Wert, Refraktärität gegenüber vorheriger Therapie) sprechen schlechter auf Glofitamab an
- Bendamustin sollte vor der Verabreichung von bsAB mit Vorsicht oder besser gar nicht eingesetzt werden

# Zusammenfassung | Take-home Messages

- **Erstlinientherapie**

- Pola-R-CHP ist in der Erstlinie für IPI  $\geq 2$  Patienten weiter der etablierte Erstlinien Therapiestandard mit sehr gutem Gesamtüberlebensraten.
- Dosisintensivierung oder alternative Strategien werden im Rahmen von Studien getestet, derzeit ohne Konsequenz für die Routineversorgung von Patienten.

- **Zweitlinientherapie**

- Glofitmab-GemOx weist gegenüber GemOx in den Nicht-Hochdosistherapie eligiblen Patienten einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil, besseres Progressionsfreies Überleben sowie höhere Ansprechraten auf und wird nach Zulassung der neue Therapiestandard.

- **On the Horizont**

- Die Kombination von zwei bispezifischen Antikörpern, die das 1. (glofitamab) und 2. (Englufamab alpha) Signal der T-Zellaktivierung therapeutisch aktivieren sind sicher applizierbar und vertiefen das Ansprechen.

- **RWA Glofitamab**

- Glofitamab zeigt Wirksamkeit und ein handhabbares Sicherheitsprofil bei hochgradig vorbehandelten r/r DLBCL-Patienten in der realen Welt
- Kein Bendamustine <6mo vor Glo!

Die Kurzpräsentationen sind online unter

**[www.lymphome.de/eha2024](http://www.lymphome.de/eha2024)**

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. med. Björn Chapuy

Charité Universitätsmedizin Berlin

Das Informationsprojekt wird unterstützt von den Firmen:

abbvie

AMGEN

AstraZeneca

Bristol Myers Squibb™



A Sandoz Brand



Diese hatten keinen Einfluss auf die Inhalte.