

Lymphom Kompetenz KOMPAKT



ASH 2020 VIRTUAL
5. – 8. Dezember 2020



Aggressive Lymphome (aNHL)



Prof. Dr. med. Björn Chapuy

Klinik für Hämatologie und Medizinischen Onkologie | Universitätsmedizin Göttingen

Offenlegung potentieller Interessenskonflikte

Lymphom Kompetenz KOMPAKT – ASH2020 wird in Kooperation mit fünf unterstützenden Firmen durchgeführt. Diese Firmen haben keinen Einfluss auf die Inhalte dieses Vortrags. Meine weiteren Disclosures betreffen:

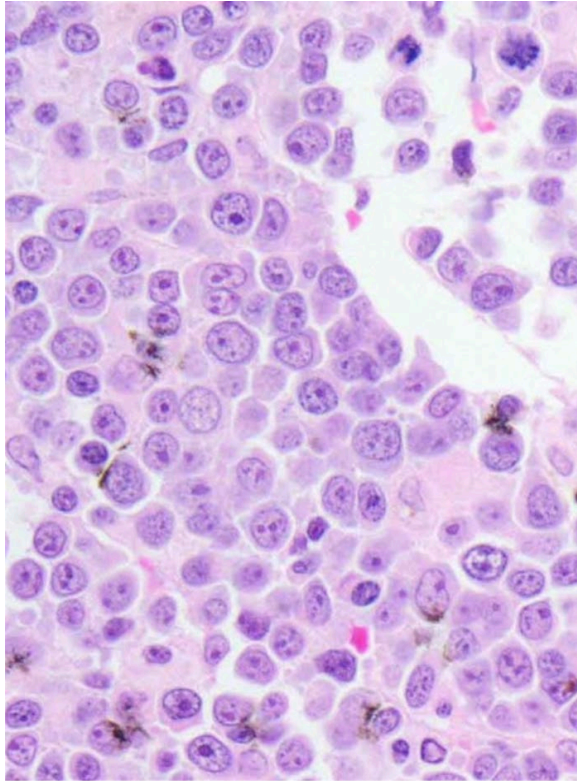
Anstellungsverhältnis, Führungsposition	Universitätsmedizin Göttingen, gewähltes Mitglied des Leitgremium der German Lymphoma Alliance
Beratungs-/ Gutachtertätigkeit	-
Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds	-
Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz	Akademisches Patent zum „Molecular Subtyping of DLBCL“
Honorare	AstraZeneca, Incyte, Regeneron
Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Gilead Oncology Award Winner 2018
Andere finanzielle Beziehungen	Travel Grant Janssen
Immaterielle Interessenkonflikte	-

Kapitel 1

Erstlinientherapie

Optimierung von R-CHOP

Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)

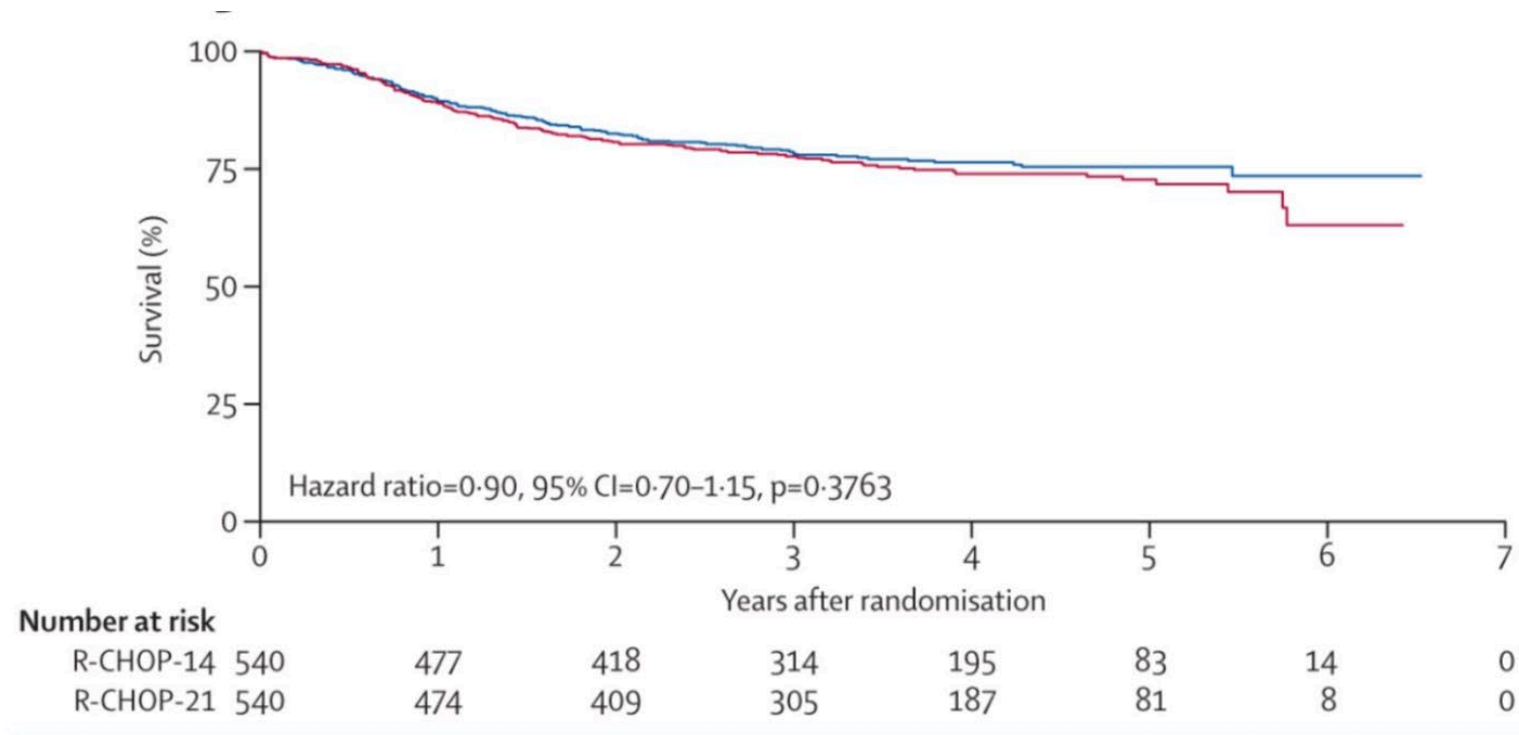


- Most common Non-Hodgkin lymphoma in adults.
- Arises from antigen-exposed germinal center B-cells.
- Transcriptionally subtypes with distinct functional characteristics.
- Genetically-defined DLBCL subtypes recently discovered
- Treatments for relapsed/refractory disease is an unmet medical need

→ Outcomes for patients have not substantially improved in the last 20 years.

<https://imagebank.hematology.org/image/1811>

1. Primärtherapie DLBCL



Cunningham et al., Lancet, 2013

- Viele negative all-comer Studien über die letzten Jahre nach dem Modus R-CHOP + X
- **R-CHOP bleibt Standard.**

1. Primärtherapie DLBCL - REMARC Trial

2098: Final Analysis of the International Double-Blind Randomized Phase III Study of Lenalidomide Maintenance in Elderly Patients with DLBCL in Response after R-CHOP, the Remarc Study from Lysa

Presenter: Thieblemont C. et al., Paris, Frankreich

- **REMARC Studie**

- Internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, plazebo (PLA)kontrollierte Phase III-Studie von Lenalidomid (LEN)-Erhaltung (25mg/d an 21/28d) für 2 J nach R-CHOP bei Pts 60-80J
- Endauswertung nach 81 Monaten medianer Nachbeobachtungszeit
- *primärer Endpunkt: PFS*
- *sekundäre Endpunkte: Sicherheit, PR/CR-Conversionrate, OS*

1. Primärtherapie DLBCL - REMARC Trial

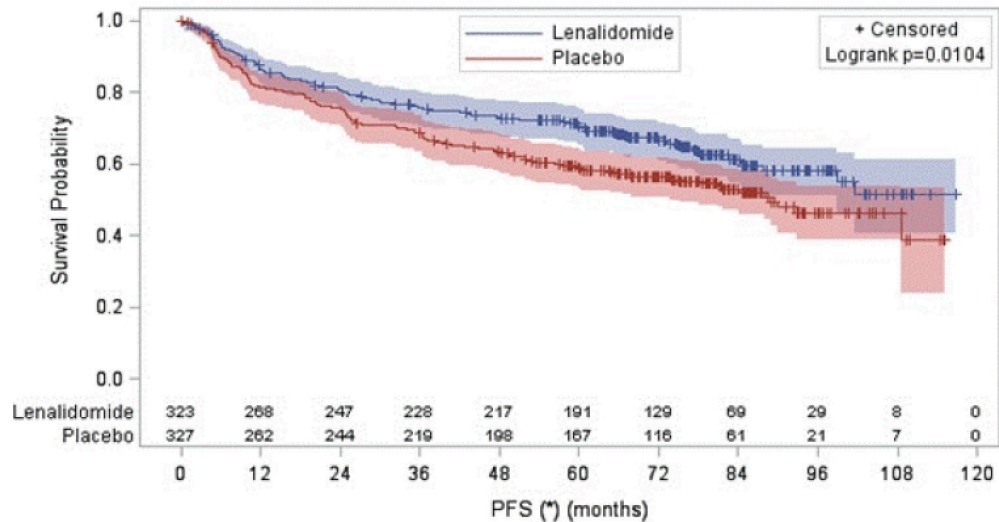


Abbildung: Progressionsfreies Überleben - Nachbeobachtung : 81,1 Monate

• PFS

- Nicht erreicht in LEN Arm vs 89 Monate in PLA, $p=0,01$
- Vorteil für GCB-type DLBCLs vs. ABC-type DLBCLs, HR 0.55, $p=0.003$

• OS

- Kein Vorteil für Lenalidomid ($p=0,003$)
- GCB cs ABC; , HR=0.47, $p<0,001$
- Effektivität steht erhöhte Toxizität im LEN arm gegenüber (haupts. Neutropenie)

ASH 2020: Thieblemont C. *et al.*, 2018: Final Analysis of the International Double-Blind Randomized Phase III Study of Lenalidomide Maintenance in Elderly Patients with DLBCL in Response after R-CHOP, the Remarc Study from Lysa

- **Kein** Vorteil für Gesamtkohorte, GCBs profitieren, zzgl. Toxizität mit vielen Abbrüchen
- Firma beantragt keine Zulassung, **R-CHOP bleibt Standard**

1. Primärtherapie DLBCL - First-MIND

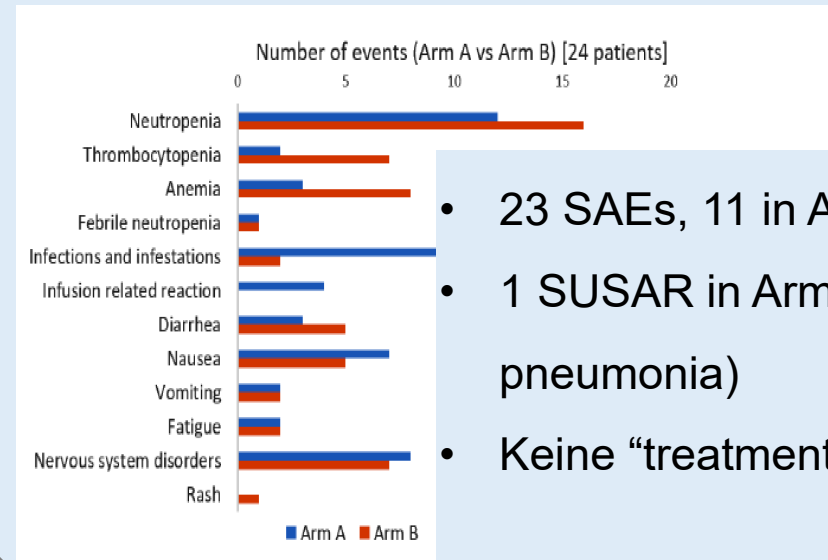
3028: A Phase Ib, Open-Label, Randomized Study to Assess Safety and Preliminary Efficacy of Tafasitamab (MOR208) or Tafasitamab + Lenalidomide in Addition to R-CHOP in Patients with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Analysis of the Safety Run-in Phase

Belada D et al., Hradec Králové, Czech Republic

Tafasitamab - Einleitung

- **Tafasitamab** ist ein human. anti-CD19-Antikörper
- **L-MIND-Studie** (einarmige Phase II bei R/R-DLBCL) zeigte hohen Anteil an CR in der Lenalidomid/Tafasitamab Kombination (Salles Lancet 2020)
- **First-MIND** (NCT04134936) ist eine randomisierte Phase-Ib-Studie mit Tafasitamab + R-CHOP (Arm A) oder Tafasitamab + Lenalidomid + R-CHOP (Arm B)

Safety run-in der First-MIND Studie

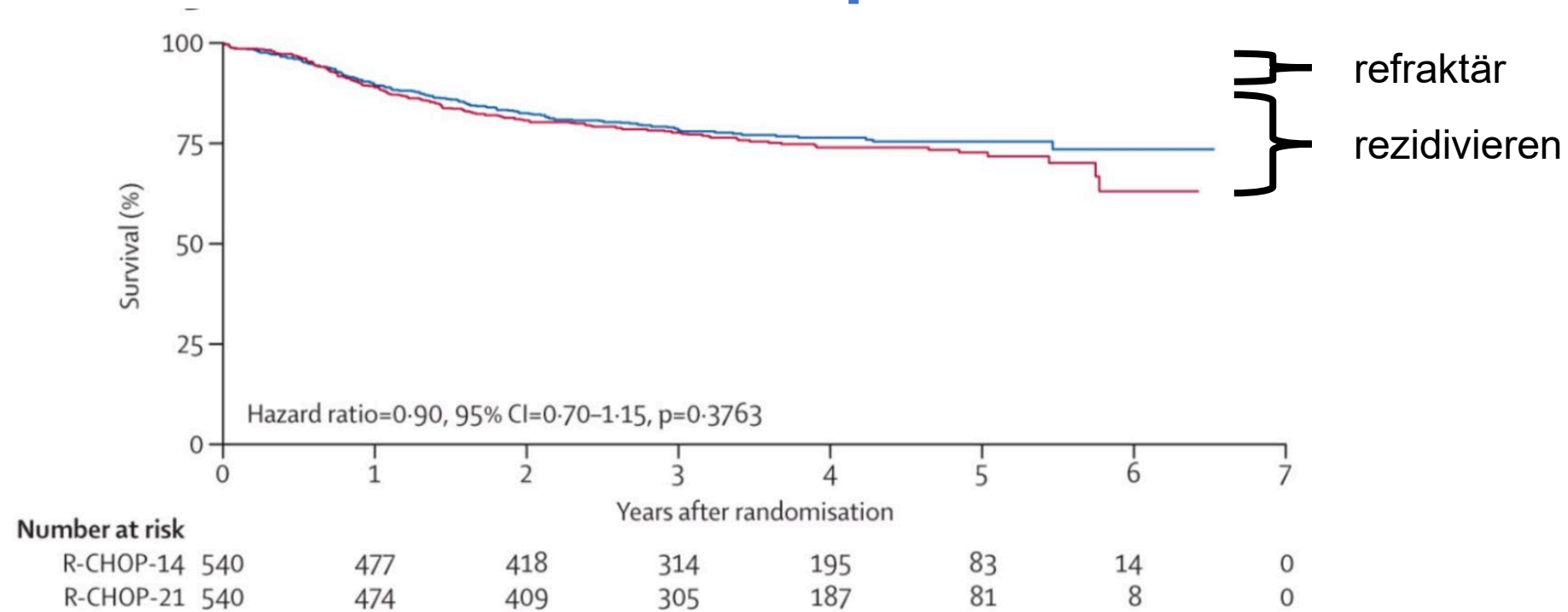


- 23 SAEs, 11 in Arm A, 12 in Arm B
- 1 SUSAR in Arm B (*P. jirovecii* pneumonia)
- Keine "treatment-related deaths"

➔ R-CHOP + Tafasitamab +/- Lenalidomid ist sicher.

➔ Weitere Entwicklung bleibt abzuwarten. Erstlinien Phase III ist in Planung.

1. Primärtherapie DLBCL

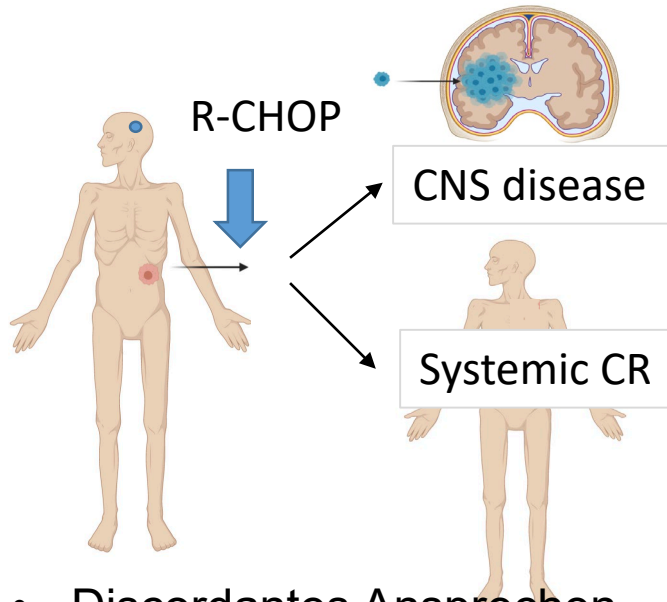


Cunningham et al., Lancet, 2013

- 30% der der primären DLBCLs rezidivieren in 24 Monaten
- Bis zu 10% der primären DLBCLs sind primär refraktär

1. Primärtherapie - ZNS IPI und Prophylaxe

Clinical Problem



- Discordantes Ansprechen
- ZNS "Rezidiv" in 2-10%

Figures mit biorender

ZNS IPI

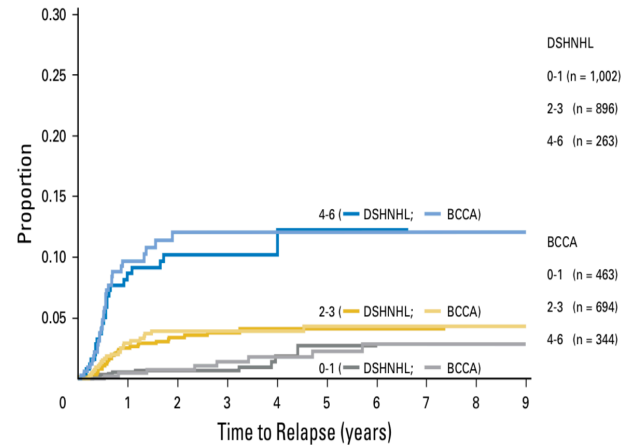


Table 2. Factors Defining the CNS International Prognostic Index: Results of Multivariable Analysis

Factor	Hazard Ratio	95% CI	P
Kidney and/or adrenal glands involved	2.8	1.3 to 5.8	.006
Age > 60 years	2.5	1.3 to 4.5	.001
LDH > normal	2.4	1.3 to 4.5	.005
ECOG PS > 1	2.2	1.3 to 3.9	.006
Stage III/IV disease	2.0	1.0 to 3.8	.039
Extranodal involvement > 1	1.0	0.5 to 1.8	.935

Abbreviations: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDH, lactate dehydrogenase.

Schmitz et al JCO 2016

ZNS Prophylaxe

- Blood Brain barrier as one problem
- No good data, options:
 - **IT chemo** – no evidence
 - **Rituximab** – less CNS relapse with R-CHOP
 - **Etoposide** – less CNS relapse but in pre-R area
 - **HD-MTX** – maybe reduced CNS relapse; toxic, delays RCHOP

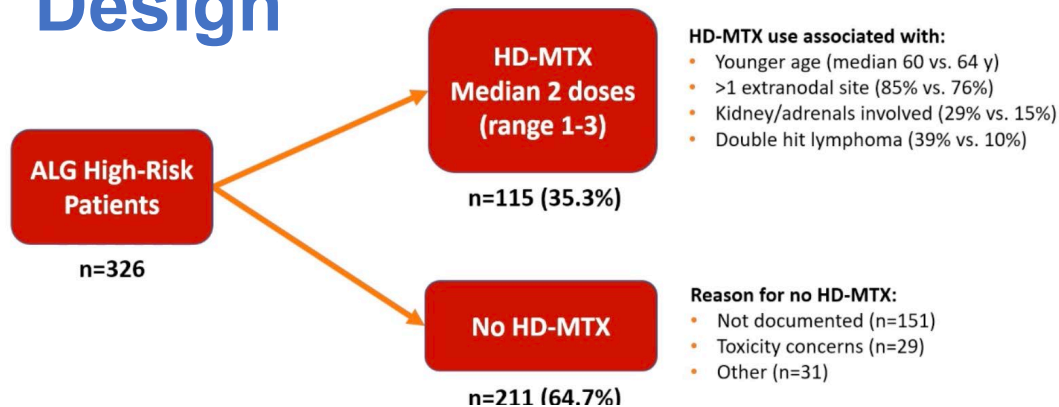
→ i.v. HD-MTX wird in vielen Zentren verwendet bei ZNS-IPI hohen Patienten

1. Primärtherapie - ZNS Prophylaxe

477: Lack of Effectiveness of Intravenous High-Dose Methotrexate for Prevention of CNS Relapse in Patients with High-Risk DLBCL: A Retrospective Analysis from Alberta, Canada.

Puckrin R. et al., Toronto, Kanada

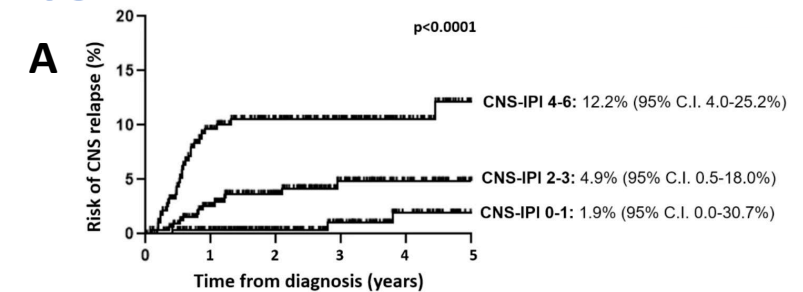
Design



Einschluss von:

- ZNS IPI 4-6; HGBL ("DH"); Testikulärer Befall

Results



B

Treatment	CNS relapse			Progression-free survival			Overall survival		
	Hazard Ratio	95% C.I.	P value	Hazard Ratio	95% C.I.	P value	Hazard Ratio	95% C.I.	P value
HD-MTX prophylaxis	1.61	0.72-3.69	0.25	1.06	0.71-1.58	0.78	1.12	0.72-1.75	0.61
Higher intensity	0.38	0.08-	0.25	0.59	0.30-	0.14	0.63	0.29-	0.25
Chemotherapy	1.30	1.09-	0.001	0.41	0.24-0.71	0.001	0.56	0.32-0.98	0.043

➔ ZNS-IPI bestätigt, aber HD-MTX wirkungslos (11,2% vs 12.2%)

➔ Vielleicht Wirksamkeit einer konsolidierende HD-Therapie mit autologer SCT

1. Primärtherapie - ZNS Prophylaxe

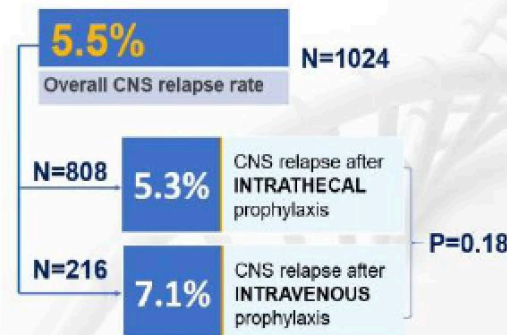
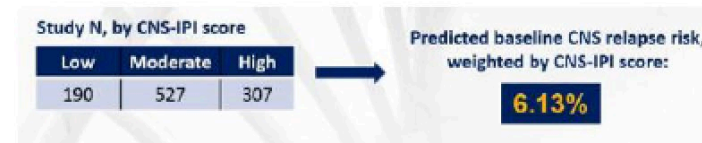
478: CNS Prophylaxis during Front-Line Therapy in Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas: Real-World Outcomes and Practice Patterns from 19 US Academic Institutions (2013-2019).

Orellana-Noia V.M. et al., Atlanta, USA

Design

- Multicenter US trial, retrospective
- 1030 Patienten mit NHL ohne ZNS Beteiligung (kein Burkitt)
- ZNS Befall je nach Therapie und Prophylaxe

Results



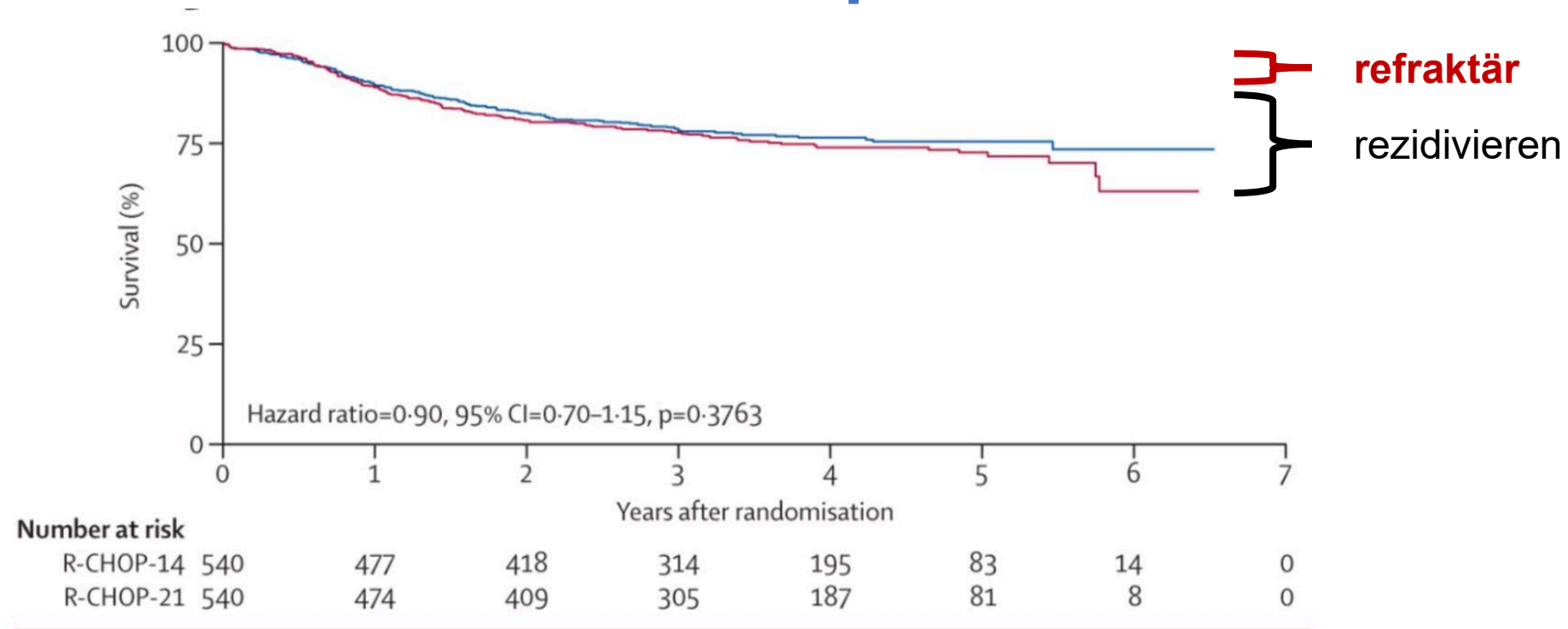
No significant difference between routes

Results did not vary by:

- Age
- Stage
- Histology
- Cell of origin (Hans)
- Serum LDH
- Double-hit status
- HIV status
- CNS-IPI
- Number of EN sites
- Individual EN site(s)
- No. prophylaxis doses
- Frontline regimen

→ ZNS-IPI bestätigt, aber Prophylaxe wirkungslos!

1. Primärtherapie DLBCL



Cunningham et al., Lancet, 2013

- 30% der primären DLBCLs rezidivieren in 24 Monaten
- Bis zu 10% der primären DLBCLs sind primär refraktär

1. Primärtherapie - ZUMA-12

Design

Inclusion criteria

LBCL IPI ≥ 3

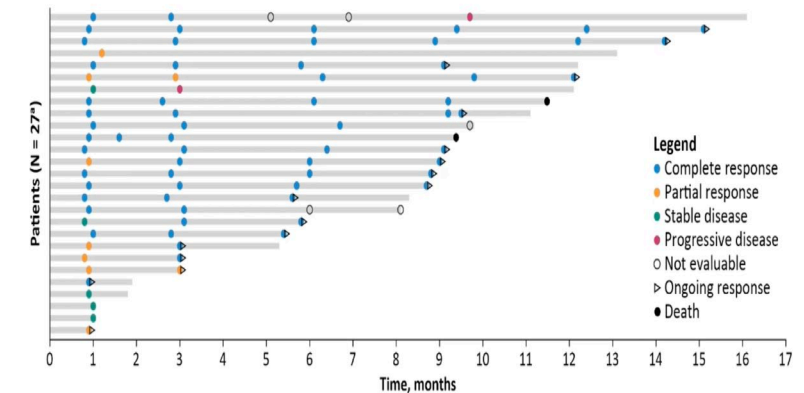
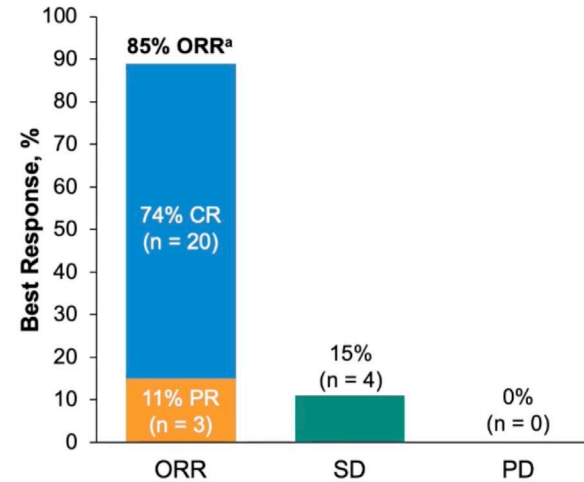
HGBCL

PET-CT (DS 4 or 5) nach 2 Zyklen R-CHOP

ECOG 0-1

Characteristic	N = 32
Median age (range), years	61 (23 - 86)
≥ 65 years, n (%)	13 (41)
Male, n (%)	23 (72)
Disease stage III/IV, n (%)	28 (88)
ECOG ≥ 1 , n (%)	21 (66)
1 Prior line of systemic therapy, n (%)	32 (100)
DH/TH as determined by FISH per investigator, n (%)	17 (53)
IPI score ≥ 3	23 (72)
Deauville 5-point scale, n (%)	
4	16 (50)
5	16 (50)

Ansprechrate und Dauer des Ansprechens



• Median DOR, median PFS, and median OS were not reached after a median follow-up of 9.5 months

- 84% ORR, 75% CR
- Medianes DOR, PFS, OS not reached

➔ Erstmalige Evaluation von CAR-T in Erstlinie an einem Hochrisiko Kollektiv

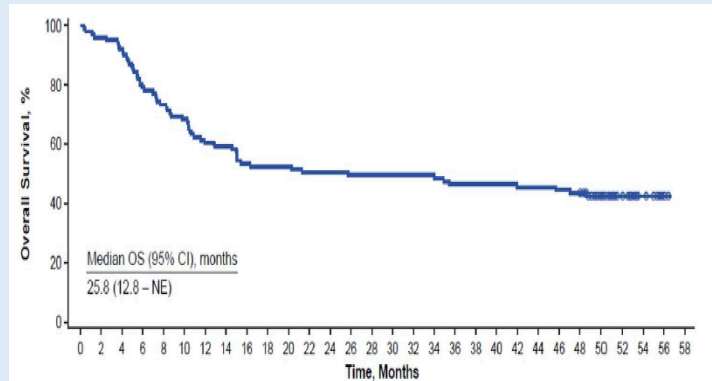
➔ Ermunternde sehr frühe Daten hinsichtlich der Effektivität und Fitness der CARTs

Kapitel 2

CAR-Ts in der Nicht-Erstlinie

Axi-cel 4-Jahres Daten

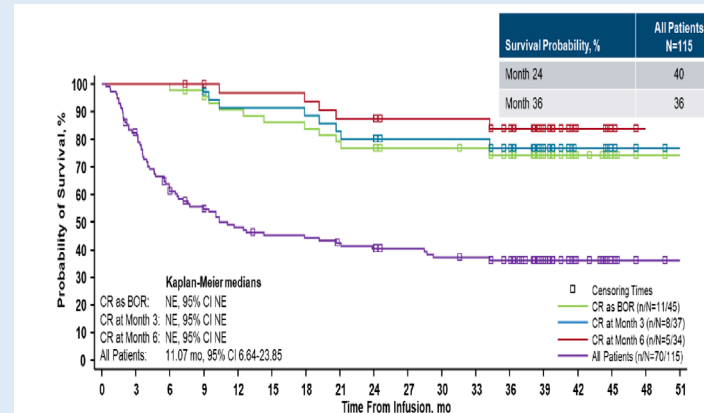
1187 Long-Term Survival and Gradual Recovery of B Cells in Patients with Refractory Large B Cell Lymphoma Treated with Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel)
Jacobsen C. et al., Boston, MA, USA



- N= 101 (mITT cohort)

Tis-cel 4-Jahres Daten

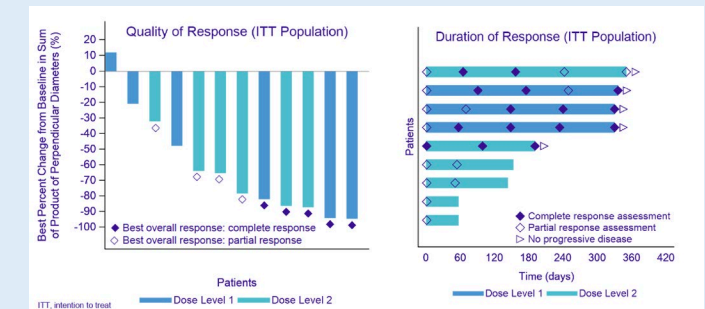
1194: Myc Expression and Tumor-Infiltrating T Cells Are Associated with Response in Patients (Pts) with r/r DLBCL Treated with Tisagenlecleucel in the Juliet Trial.
U. Jaeger et al., Wien, Österreich.



- N= 115

Neue CARs

404: Phase I Trial of MB-CART2019.1, a Novel CD20 and CD19 Targeting Tandem Chimeric Antigen Receptor, in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma.
Borchmann P. et al., Köln, Deutschland



- Dosisfindungsstudie, sicher
- Produktionszeit (14d)!

➔ CAR-T-Zelltherapien sind sicher und erzeugen ein langanhaltendes Ansprechen

➔ Neue CAR-T Konstrukte und Indikationen werden evaluiert

Kapitel 3

Bispecific Antibodies

Bispezifische Antikörper (biMabs)

Odronextamab (CD20xCD3)

400: Odronextamab (REGN1979), a Human CD20 x CD3 Bispecific Antibody, Induces Durable, Complete Responses in Patients with Highly Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma, Including Patients Refractory to CAR T Therapy

Bannerji Rutgers Cancer Institute, NJ USA

Mosunetuzumab (CD20xCD3)

401: Single-Agent Mosunetuzumab Is a Promising Safe and Efficacious Chemotherapy-Free Regimen for Elderly/Unfit Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Olszewski et al., Brown University, USA

Epcoritamab (CD20xCD3)

402: Subcutaneous Epcoritamab Induces Complete Responses with an Encouraging Safety Profile across Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes, Including Patients with Prior CAR-T Therapy: Updated Dose Escalation Data
Hutchings et al, Ringshospitalet Copenhagen, Denmark

Glofitamab (CD20xCD3)

403: Glofitamab Step-up Dosing Induces High Response Rates in Patients with Hard-to-Treat Refractory or Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma
Hutchings et al, Ringshospitalet Copenhagen, Denmark

→ Ermunternde erste Daten mehrerer CD20xCD3 biMabs in “challenging populations”
(Ältere unfit für Chemo in Erstlinie, primär refraktäre Erkrankungen, post CAR-T)

- **Off-the-shelf**, sofortige Verfügbarkeit ist hohe Attraktivität
- Meiste CRSs in frühen Zyklen, **ambulantes Setting** möglich
- **Verschiedene biMAbs zeigen Wirksamkeit**, Unterschiedene hinsichtlich Effektivität/Toxizität unklar
- Zur **Abschwächung der unerwünschten Wirkungen** folgende Strategien:
 - Vortherapie mit naktem Antikörper gegen Haupttarget (z.B. CD20)
 - Steroide
 - Sub cutane Gabe
 - Step-up dosing
 - Kein Biomarker für Ansprechen oder Therapie
- **Kombinationspartner unklar**
 - Chemo wird getestet, aber eigentlich gegen Wirkprinzip
 - Kombination mit 2. biMab zur Aktivierung der endogenen T-Zellen wird ebenso getestet
- Therapiedauer unklar (bis Progress vs. Absetzen)
- Testpopulation waren im allgemeinen kränker als die CAR-T Population, aber kein head-to-head Vergleich

→ Anfang der Entwicklung von bi-Mabs und CAR-T Zellen, Einordnung in Therapiealgorithmus noch nicht möglich.

→ **Sicher Rolle für beide Substanzklassen**

Die Kurzpräsentationen sind online unter

www.lymphome.de/ash2020

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. med. Björn Chapuy

Klinik für Hämatologie und Medizinischen Onkologie | Universitätsmedizin Göttingen



Das Informationsprojekt wird unterstützt von den Firmen

Bristol Myers Squibb™
Celgene | A Bristol Myers Squibb Company



Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

Diese hatten keinen Einfluss auf die Inhalte.