

Lymphom
Kompetenz
KOMPAKT



KML-Experten berichten
16th ICML 2021 Virtual



PD Dr. med. Marco Herling

Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Zelltherapie und Hämostaseologie | UK Leipzig

T-Zell-Lymphome

Offenlegung potentieller Interessenskonflikte

LymphomKompetenz KOMPAKT – ICML2021 wird in Kooperation mit vier unterstützenden Firmen durchgeführt.
Meine persönlichen Disclosures betreffen:

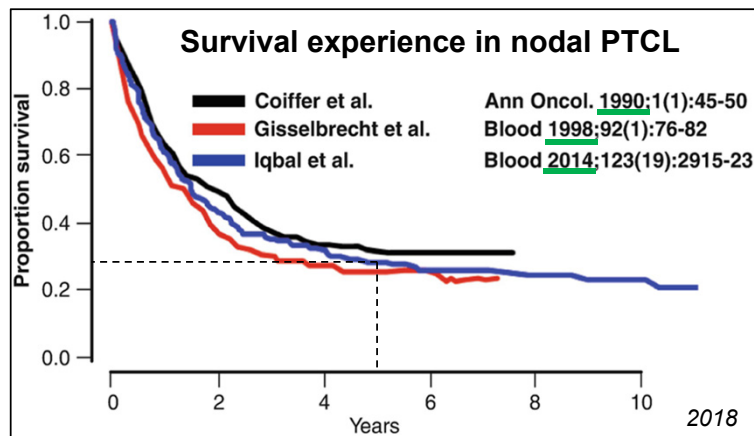
Anstellungsverhältnis, Führungsposition	keine
Beratungs-/ Gutachtertätigkeit	ausschließlich mit öffentlichen Förderern
Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds	keine
Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz	monoklonale TCL1 Antikörper (diagnostisch)
Honorare	Abbvie, Janssen, Jazz, Stemline, Takeda
Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	EDO-Mundipharma, Janpix, Novartis, Roche
Andere finanzielle Beziehungen	keine
Immaterielle Interessenkonflikte	keine

Hintergrund – Periphere T-Zell Lymphome

SELTENHEIT (1 / 100.000; 10-15% der Lymphome in westl. Ländern)

HETEROGENITÄT (> 25 Entitäten nach WHO 2016)

PROBLEME (Diagnostik, therapeutische Optionen, klinische Studien)



Retrospektive and prospektive Daten
zeigen weiterhin ein
5-Jahres OS von ≈30%
für die Mehrzahl der PTZL !

Hintergrund – Periphere T-Zell Lymphome

POSITIVE TRENDS:

- Cell-of-origin Konzepte
- Therapien tragen zunehmend prognostischen Unterschieden der PTZL Subtypen Rechnung
- Substanzwahl wird Subtyp-spezifischer (... aber überwiegend konventionelle Modalitäten)
- Ergänzungen des CHOP-backbones durch zielgerichtete Substanzen
- Anstrengungen Rolle der autologen und allogenen SZT besser zu definieren

ICML 2021:

2 Meet-The-Professor Sessions; 5 Übersichtsvorträge

6 Originalvorträge; 22 E-Poster; 3 Suppl. Abstracts

Background and Rationale

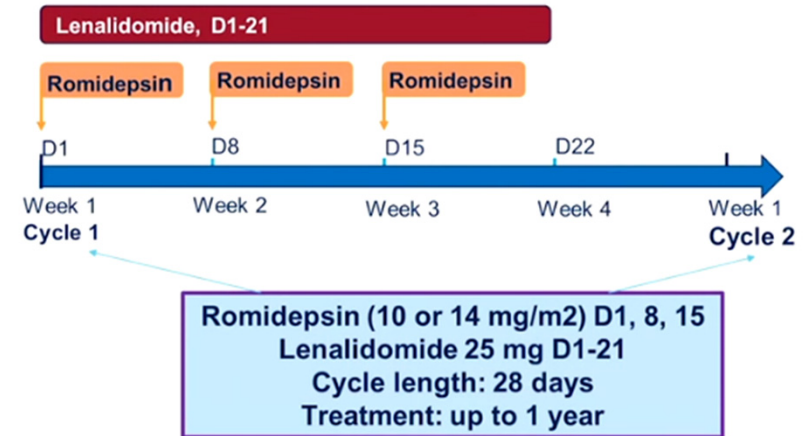
➤ Novel agents, such as HDAC inhibitor romidepsin and immunomodulatory agent lenalidomide, have shown clinical activities both as single agents and when combined in R/R PTCL.

- Single agent Lenalidomide: ORR 22%
- Single agent Romidepsin: ORR 25%
- Combination Romi + Len: ORR 50%

Morschhauser et al, Eur J Cancer 2013;49:2869–2876
Coiffier et al, JCO 2012;30:631-636
Meta-Shah et al, ASCO 2015 abstract 8521

➤ We hypothesize that upfront treatment with novel agents is an effective and well-tolerated option to defer chemotherapy, particularly in patients who are not candidates for intensive approach.

Study Design



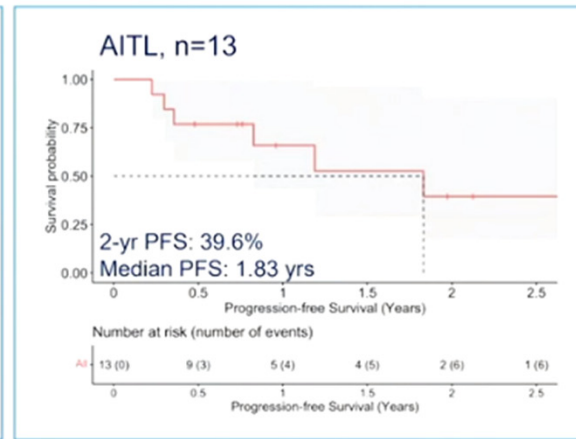
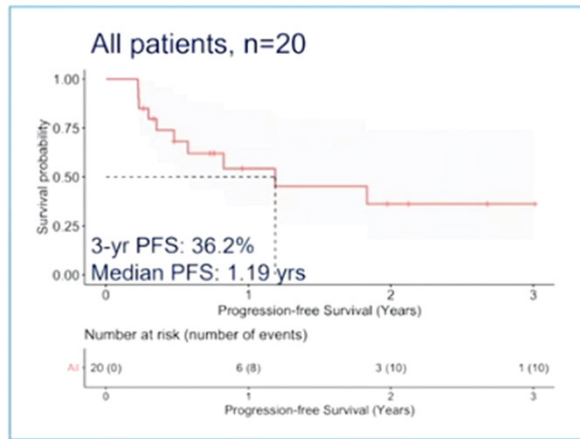
- 3 US Zentren
- 20 Patienten (≥60J oder nicht geeignet für Polychemotherapie)
- **Erstlinie** PTCL („übliche“ Subgruppen)
- Behandlung für max. 1 Jahr oder bis PD
- **prim. Endpunkt: ORR**
- med. Alter 75J; IPI 3-5 in 25%

Objective Responses

Response	Evaluable Patients (n=20)		AITL (n=13)		PTCL NOS (n=6)	
ORR	15	75%	11	84.6%	3	50%
CR	6	30%	5	38.5%	1	16.7%
PR	9	45%	6	46.2%	2	33.3%
SD	2	10%	1	7.7%	1	16.7%
PD	3	15%	1	7.7%	2	33.3%
Median Follow-up			8 months			

- Median 6 Zyklen
- Median DOR 4,2 mo
- 3 mit späterer auto-SZT
- 4 mit späterer Chemoth. in PD

Progression-free Survival



**Machbare Chemo-freie
Option der Erstlinie für
Ältere oder komorbide
Patienten**

(Hinweis: HDAC-Inhibitoren sind in EU für PTZL nicht zugelassen)

| 056, Horwitz et al, THE COMBINATION OF DUVELISIB AND ROMIDEPSIN (DR) IS HIGHLY ACTIVE AGAINST R/R PTCL WITH LOW RATES OF TRANSAMINITIS: FINAL RESULTS

Rationale:

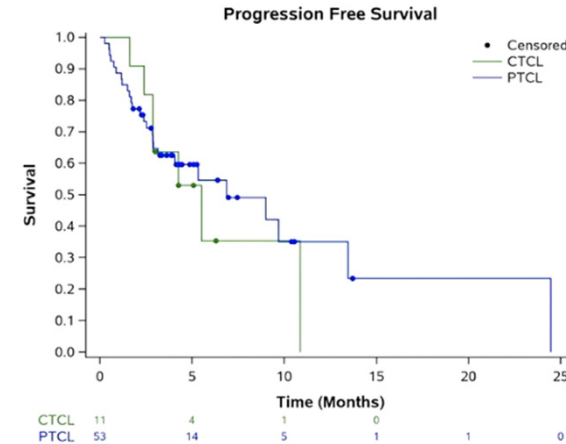
- Standard Salvage-Tx in r/r PTZL mit ORR 25-35%
- HDACi Romidepsin-mono 25-30%
- PI3Ki Duvelisib-mono 50%
- **Kombination effektiver ?**

Design:

- Expansion des Arms Duve + Romi gegenüber Duve + Borte
- 66 r/r Pts. (55 PTZL; 11 CTCL)
- MTD D 75mg BID und R 10mg/qm d1,8,15

Ergebnisse:

- 85% Grad 3/4 AEs; ↓Rate der Transaminitis gg. Duve-mono
- **ORR 55%** (CRR 34%); niedriger in CTCL, höher in AITL
- 43% d. Responder zur allo-SZT (censored) nach med. 4 Zyklen



	PTCL	CTCL
n	53	11
events	26	7
Censored	27	4
Median PFS (95% CI)	6.9 Mo (4.1 – 24.5)	5.5 Mo (2.9 – 10.9)
# of patients → Transplant	15 (28%)	0



D+R mit hoher Rate an CR und bridging to allo-Tx unterstreicht potentiellen Wert dieser chemo-freien Kombination im r/r PTCL

(Hinweis: globale multizentr. PRIMO Studie mit Duvelisib-mono befindet sich aktuell in Auswertung)

| 053, Dreger et al, ALLOGENEIC HSCT FOR PTCL: COMPARABLE OUTCOMES OF HAPLO-IDENTICAL VS MATCHED DONORS. A CIBMTR & EBMT ANALYSIS

Rationale:

- Allo-SZT mit Platz in r/r PTZL nach Response auf Salvage
- Post-transplant Cyclophosphamid (ptCy) ermöglicht haplo-SZT
- **Wie beeinflusst haplo- / ptCy die allo-SCT in PTZL ?**

Design:

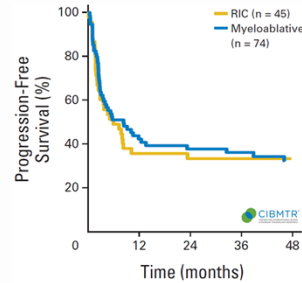
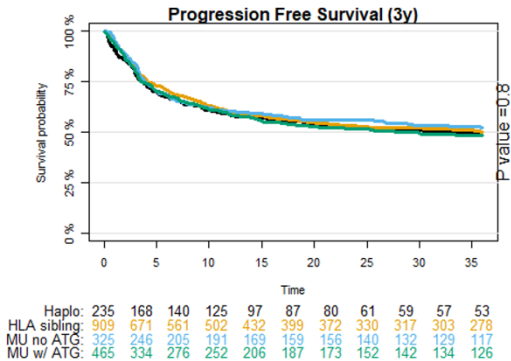
- CIBMTR und EBMT Registerdaten 2008-2018
- PTCL-NOS, AITL, ALCL
- 1st allo-SZT
- Alter ≥18 J
- MSD, MUD +/-TCD, Haplo donor with ptCY
- MAC und RIC/NMA erlaubt
- jeglicher Remissionsstand

Patientencharakteristika

Characteristic	haplo	msd	mudTCD	mudTRD	Total
No. of patients	237	911	468	326	1942
Male	65%	65%	65%	64%	65%
Median age, years (range)	54 (18-76)	51(18-77)	53(18-75)	54(18-74)	53 (18-77)
ECOG performance status ≥1	42%	32%	32%	37%	34%
Histology					
AITL	29%	30%	33%	31%	31%
ALCL (ALK-)	25% (67%)	19%	18%	23%	20% (55%)
PTCL-NOS	47%	52%	49%	46%	50%
Pretreatment lines ≥1	77%	74%	71%	80%	74%
Prior auto-HCT	33%	37%	42%	41%	38%
Cell source BM	31%	7%	6%	7%	10%
Conditioning RIC	73%	62%	67%	74%	66%
Disease status refractory	16%	20%	20%	19%	19%

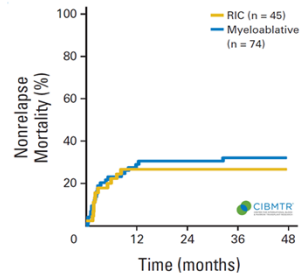
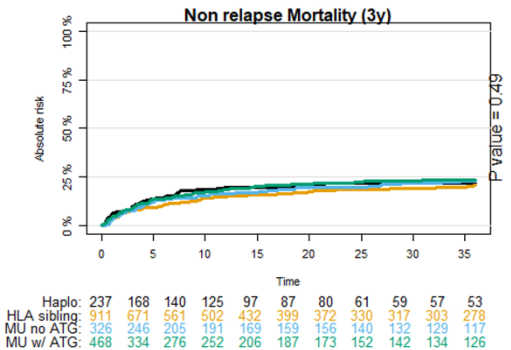
| 053, Dreger et al, ALLOGENEIC HSCT FOR PTCL: COMPARABLE OUTCOMES OF HAPLO-IDENTICAL VS MATCHED DONORS. A CIBMTR & EBMT ANALYSIS

PFS im Vergleich 2008 - 2018 vs 1996 - 2006



CIBMTR 1996-2006; n=119
Smith SM et al, JCO 2013;31:3100

NRM im Vergleich 2008 - 2018 vs 1996 - 2006



CIBMTR 1996-2006; n=119
Smith SM et al, JCO 2013;31:3100

Cox-multivariat

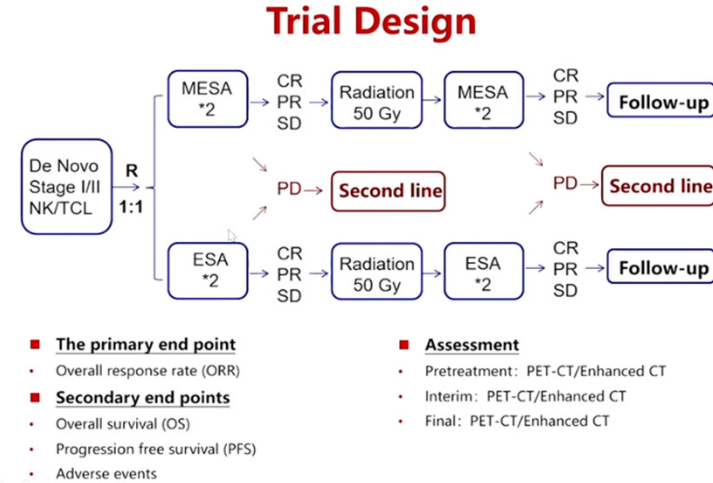
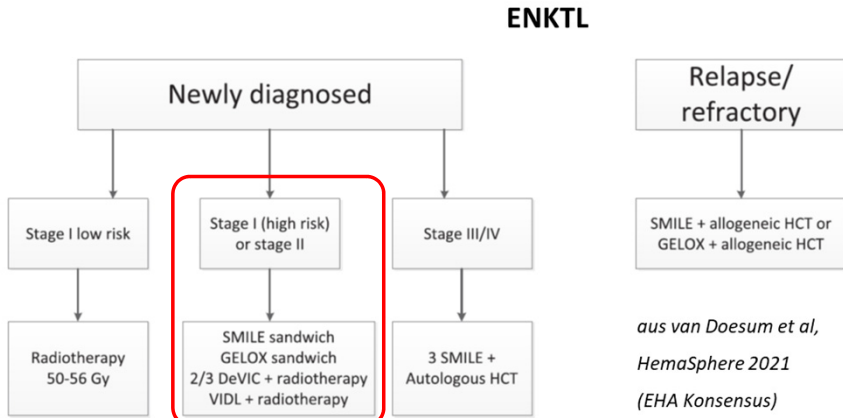
Variable (Reference)	Category	OS HR (95%CI)	PFS HR (95%CI)	NRM HR (95%CI)	Relapse HR (95%CI)
Disease status (CR)	PR	1.4 (1.1-1.6)	1.4 (1.2-1.7)	1.1 (0.9-1.5)	1.7 (1.4-2.1)
	Refractory	1.8 (1.5-2.2)	1.9 (1.6-2.2)	1.4 (1.1-1.8)	2.4 (1.9-3.0)
PS (ECOG 0)	ECOG >0	1.5 (1.3-1.7)	1.3 (1.1-1.5)	1.0 (0.9-1.4)	1.3 (1.1-1.5)
Diagnosis (PTCL-NOS)	ALCL	0.98 (0.8-1.2)	1.1 (0.9-1.4)	0.8 (0.6-1.1)	1.3 (1.1-1.7)
	AITL	0.85 (0.7-1.04)	0.7 (0.6-0.9)	1.0 (0.8-1.3)	0.5 (0.4-0.6)
Female donor to male pt (no)	yes	1.1 (0.9-1.3)	1.2 (1.02-1.5)	1.1 (0.8-1.4)	1.3 (1.03-1.6)

Schlussfolgerungen:

- Allo-SZT kann lang anhaltendes PFS in ca. der Hälfte der Pat. mit r/r ALCL, AITL, PTCL-NOS erzielen
- dabei ist die Haplo-HCT vergleichbar zur matched-donor SZT
- PFS und NRM werden besser im historischen Vergleich
- refraktäre Erkrankung als dominanter Risikofaktor

| 052, Zhong et al, ESA VS MESA WITH SANDWICHED RADIO-Tx IN PTS WITH EARLY-STAGE ENKTL: A MULTICENTRE, RANDOMISED, PHASE 3, NON-INFERIORITY TRIAL

Zentrale Frage: Nicht-Unterlegenheit einer Deeskalation ?



- 2016-2020
- 27 Chinesische Zentren
- 256 Patienten, Erstlinie ENKTL
- 1:1 Randomisation
- Etoposid/Dexamethason/Peg-Asparaginase (ESA) vs MTXESA
- non-inferiority
- **prim. Endpunkt: ORR ESA 88,8% vs MESA 86,2%**

	ESA	MESA
mITT		
2y-PFS rate	85.8%	81.0%
2y-OS rate	92.3%	85.5%
PP		
2y-PFS rate	88.1%	80.8%
2y-OS rate	95.2%	85.8%

| 052, Zhong et al, ESA VS MESA WITH SANDWICHED RADIO-Tx IN PTS WITH EARLY-STAGE ENKTL: A MULTICENTRE, RANDOMISED, PHASE 3, NON-INFERIORITY TRIAL

Historischer Vergleich der Protokolle

	SMILE (Blood 2012)	mSMILE (Leukemia & Lymphoma 2020)	DeVIC (JCO 2009)	VIPD (JCO 2009)	MESA EBioMedicine 2017	ESA This study
Methotrexate	✓	✓			✓	
Ifosfamide	✓	✓	✓	✓		
Dexamethasone	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Etoposide	✓	✓	✓	✓	✓	✓
L-ASP/Peg-ASP	✓	✓			✓	✓
Other regimen			✓	✓		
ORR	82%	89%	81%	83.3%	92.1%	88.8%
2y-PFS	NA	92% (31m)	67%	85.2% (3y)	89.1%	85.8%
2y-OS	NA	100% (31m)	78%	86.3% (3y)	92.0%	92.3%
Neutropenia	67%	64%	93%	60%	52.5%	29.6%
Thrombocytopenia	42%	19%	11%	23%	7.5%	2.4%
Anemia	NA	30%	15%	27%	12.5%	0.8%
Hepatotoxicity	7%	3%	NA	NA	7.5%	3.2%
Infection	31%	3%	14%	NA	15%	2.4%
Mucositis	NA	0	11%	0	10%	0
Alopecia (Grade2)	NA	NA	NA	NA	NA	16.8%
Days in hospital	11	11	3	3	5	1

ESA

- Effective
- Low toxicity
- Oral agents
- Convenient
- Economic



Schlussfolgerung: neue
Behandlungsoption in
der Erstlinie der high-risk
ENKTL Stadien I/II in
Kombination mit RadioTx

(Hinweis: laufende prospektive Studien untersuchen
PDL1 Inhib. + Chemo oder PDL1 Inhib. + Radiatio)

**Haben Sie Fragen zu diesem Thema?
Schreiben Sie uns!**

icml2021@lymphome.de



Die Kurzpräsentationen sind online unter

www.lymphome.de/icml2021

Für den Inhalt verantwortlich:

PD Dr. med. Marco Herling

Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Zelltherapie und Hämostaseologie | Universitätsklinikum Leipzig



Das Informationsprojekt wird unterstützt von den Firmen



Diese hatten keinen Einfluss auf die Inhalte.