



64th ASH Meeting 2022
New Orleans & virtuell

Lymphom Kompetenz KOMPAKT



KML KONGRESSE

Expert:innen berichten zu
Lymphomen & Leukämien



Prof. Dr. med. Björn Chapuy
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Offenlegung potentieller Interessenskonflikte

LymphomKompetenz KOMPAKT – ASH2021 wird in Kooperation mit sechs unterstützenden Firmen durchgeführt.
Meine persönlichen Disclosures betreffen:

Anstellungsverhältnis, Führungsposition	Charité, Universitätsmedizin Berlin
Beratungs-/ Gutachtertätigkeit	Abbvie, ADC, BMS, Incyte, Roche
Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds	-
Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz	Patente zur molekularen Klassifikation von aggressiven Lymphomen
Honorare	Abbvie, Astra Zeneca, BMS, Incyte, Gilead, Roche, Sandoz
Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Gilead Sciences Award 2021
Andere finanzielle Beziehungen	-
Immaterielle Interessenkonflikte	-

Kapitel 1

Erstlinientherapie

Update Polarix Studie

Risk Profiling of Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) By Measuring Circulating Tumor DNA (ctDNA): Results from the POLARIX Study

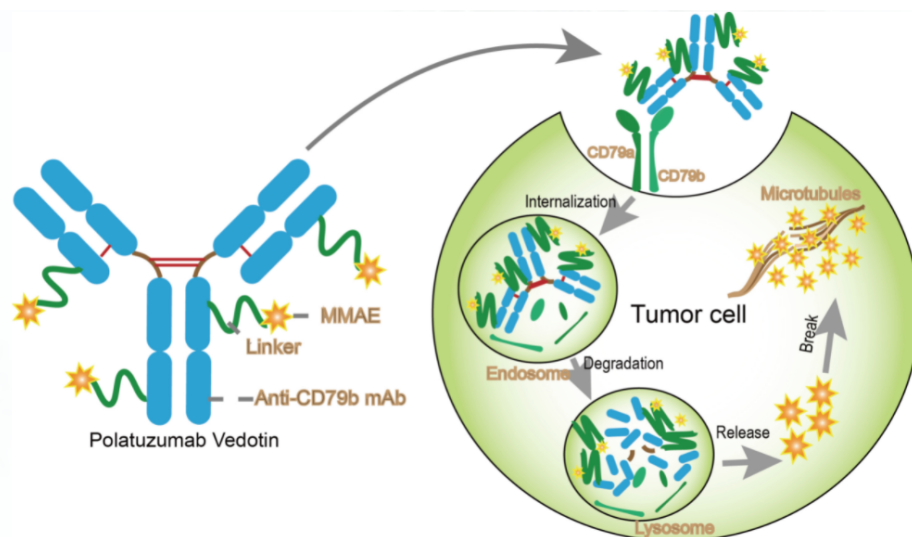
Paper Number: 542

Alex Herrera, MD 

City of Hope

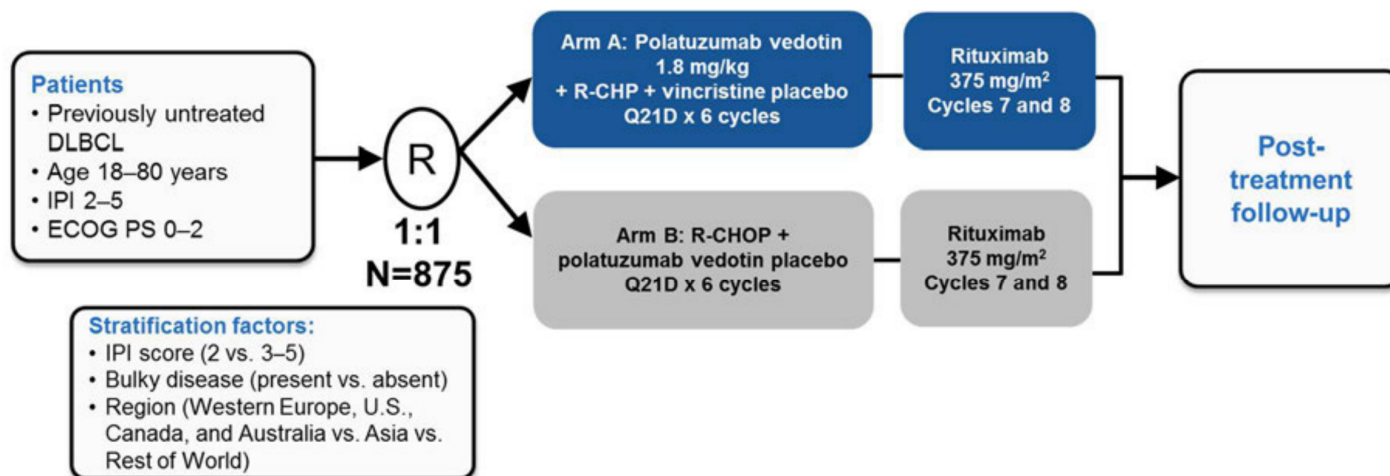
Die Polarix Studie – Pola-R-CHP vs. R-CHOP

Polatuzumab Vedotin



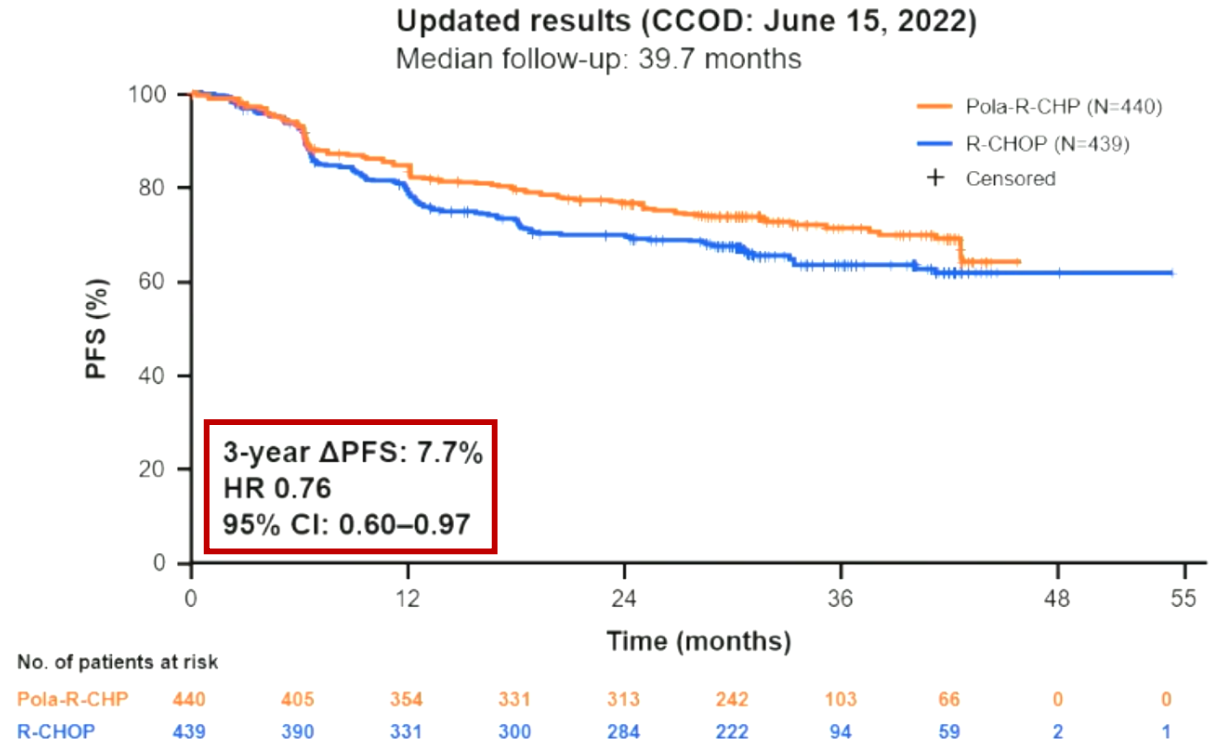
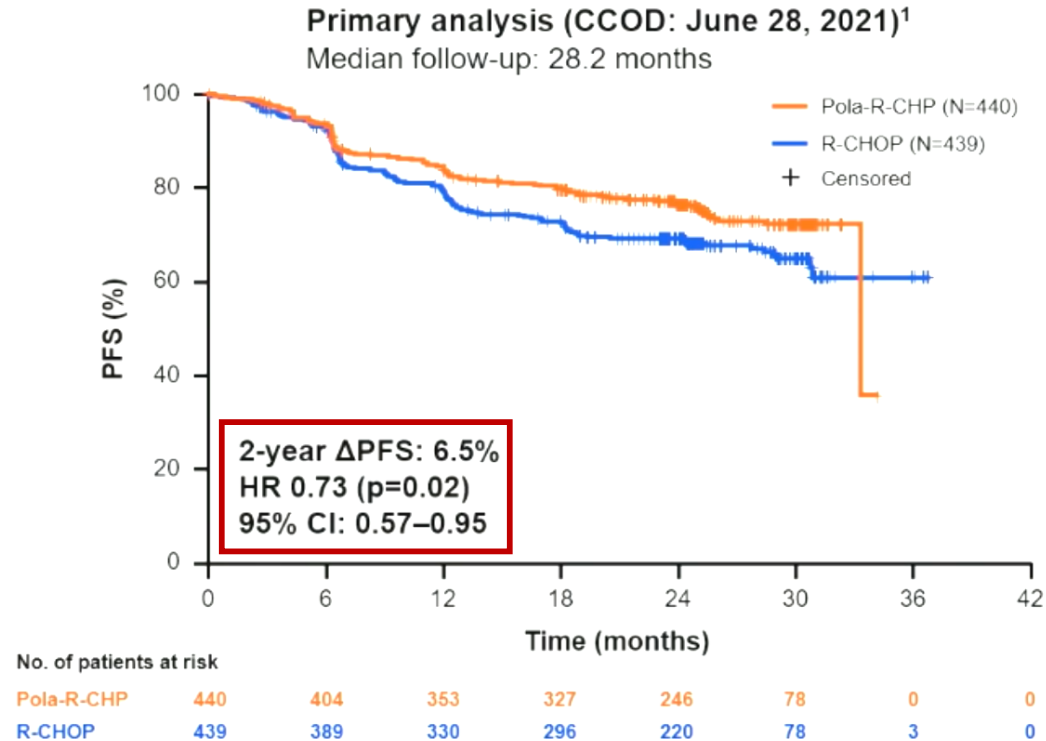
<https://www.creativebiolabs.net/polatuzumab-vedotin-overview.htm> aus 2022

Polarix Design



Tilly et al *N Engl J Med*. 2021 351-363 Dec 14. doi: 10.1056/NEJMoa2115304.

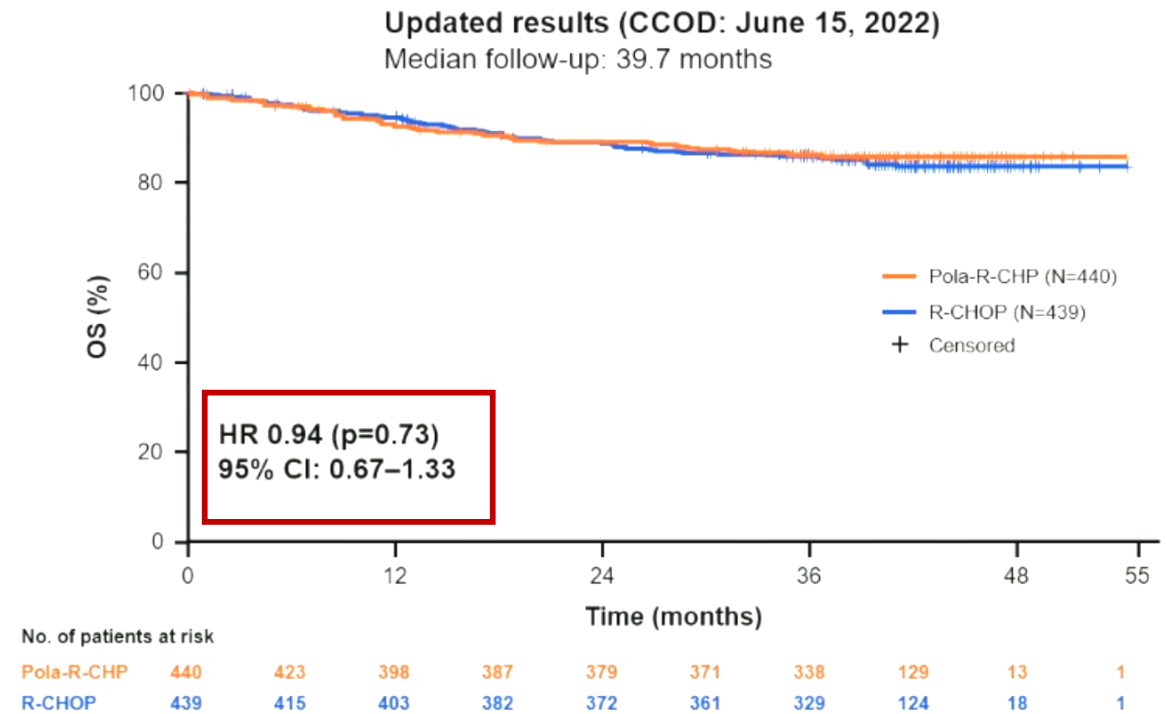
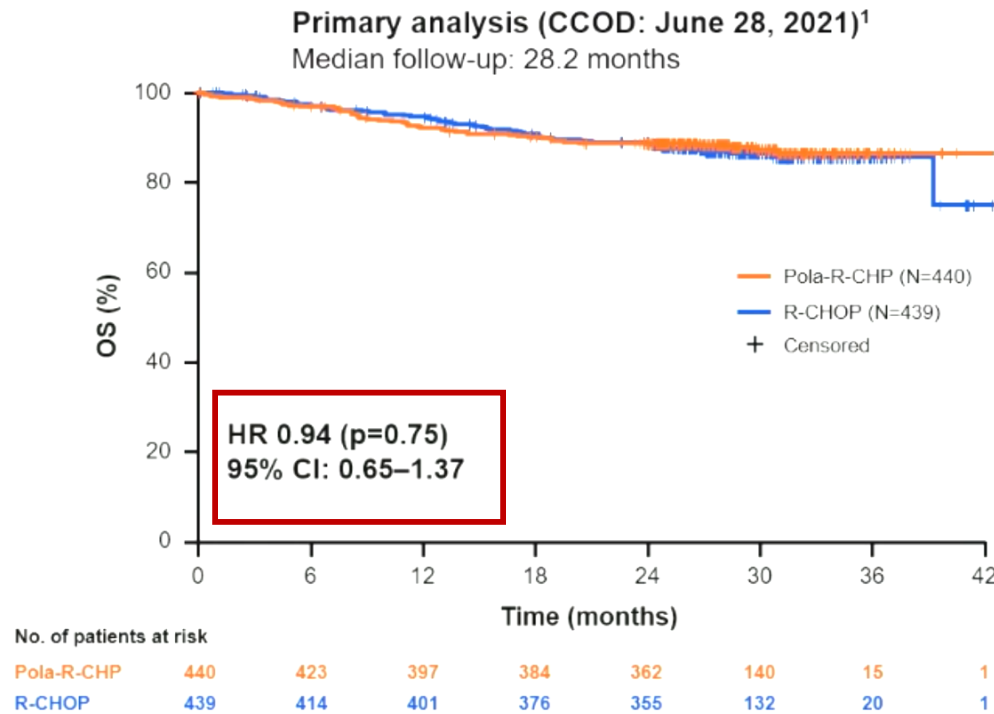
PFS Vorteil von Pola-R-CHP bleibt erhalten mit längerer Nachbeobachtung



Analysis based on the ITT population.
ITT, intention-to-treat; NE, not evaluable; no., number.

1. Tilly H, et al. N Engl J Med 2022;386:351–63.
Copyright © 2022 Massachusetts Medical Society.

Gesamtüberleben weiter gleich mit längerer Nachbeobachtung



➔ Pola-R-CHP stellt gegenüber R-CHOP eine effizientere Therapie bei fast gleicher Toxizität dar und erweitert damit das Spektrum der zugelassenen R-CHOP-like Therapien in der Erstlinie

Glofitamab Plus R-CHOP Induces High Response Rates and a Favorable Safety Profile in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Results from a Phase Ib Study

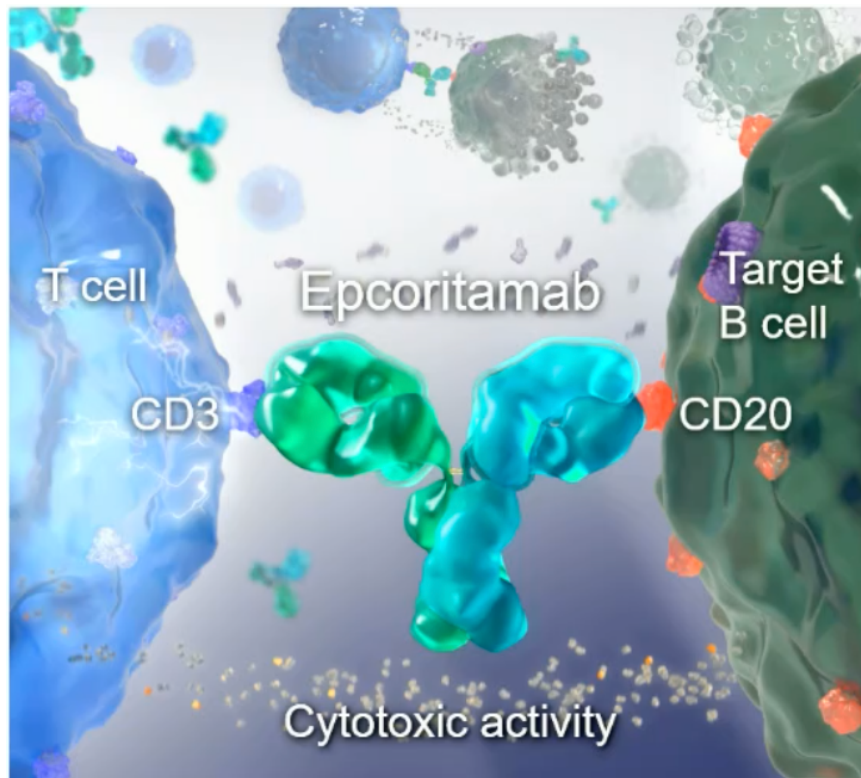
Paper Number: 737

Max Topp 

Universitätsklinikum Würzburg

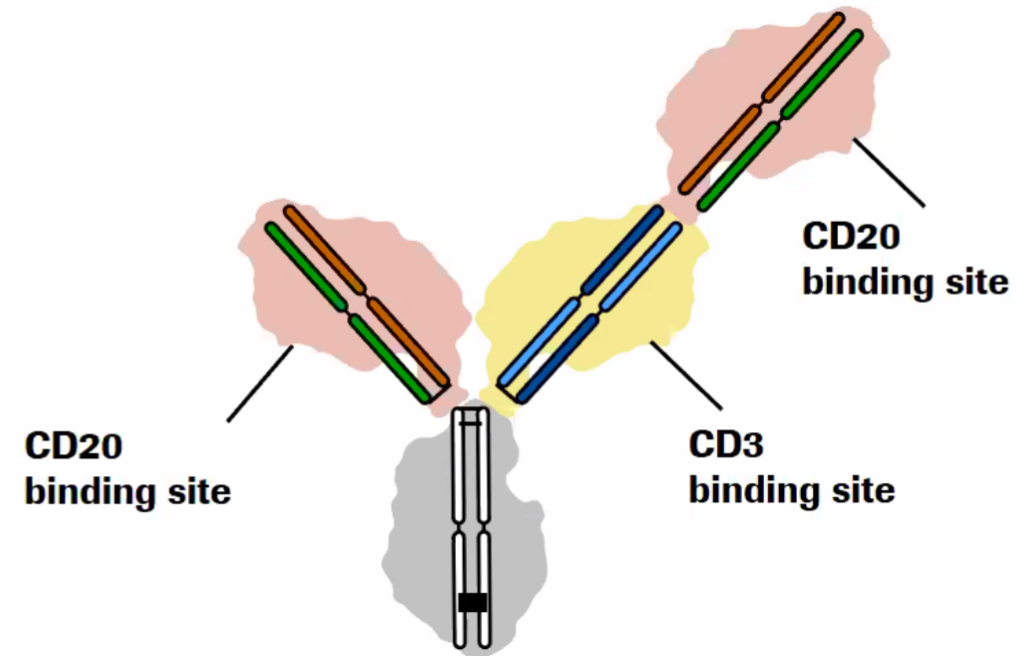
Zwei gegen CD20 gerichtete T-Zell-rekrutierende bispezifische Antikörper

Epcoritamab (anti-CD20/CD3)



Unlimited treatment

Glofitamab (anti-CD20/CD3-TCB)



Fixed Duration Treatment

Glofitamab-R-CHOP Feasibility

Ansprechraten

Efficacy endpoint, n (%) [95% CI]	EOT population (N=55)*	EOT patients dosed with glofitamab (N=53)†
EOT response		
CMR rate	40 (72.7) [59.0–83.9]	40 (75.5) [61.7–86.2]
Overall response rate	46 (83.6) [71.2–92.2]	46 (86.8) [74.7–94.5]
Best overall response‡		
CMR rate	40 (72.7) [59.0–83.9]	40 (75.5) [61.7–86.2]
Overall response rate	51 (92.7) [82.4–98.0]	51 (96.2) [87.0–99.5]

Sicherheitsprofil

n (%)	N=56*	AEs (≥15%) by Grade and relationship with glofitamab
AE	55 (98.2)	All AEs AEs related to glofitamab Neutropenia Anemia Nausea Diarrhea Thrombocytopenia Constipation Infusion-related reaction COVID-19 pneumonia Frequency (%) Grade 1 2 3 4 5
Related to glofitamab	32 (57.1)	
Grade 3/4 AE	36 (64.3)	
Related to glofitamab	13 (23.2)	
Grade 5 AE†	4 (7.1)	
Related to glofitamab	0 (0.0)	
Serious AE	18 (32.1)	
Related to glofitamab	5 (8.9)	
AE leading to discontinuation from glofitamab‡	1 (1.8)	
AE leading to dose modification/interruption of glofitamab	12 (21.4)	

- Glofitamab wurde ab Zyklus 2 mit typischen step up dosing zu R-CHOP gegeben.
 - Keine Dosisreduktion von R-CHOP nötig.
 - Sehr niedrige CRS rate und keine unerwarteten Toxizitäten
- ➔ Glofitamab + R-CHOP ist sicher applizierbar

Kapitel 2

Zweitlinientherapie

Update TRANSFORM Studie

705. Cellular Immunotherapies: Results from CD19-Directed CAR T in treating Aggressive B-cell Lymphomas



Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) Versus Standard of Care (SOC) with Salvage Chemotherapy Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) As Second-Line (2L) Treatment in Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Primary Analysis of the Randomized, Phase 3 Transform Study

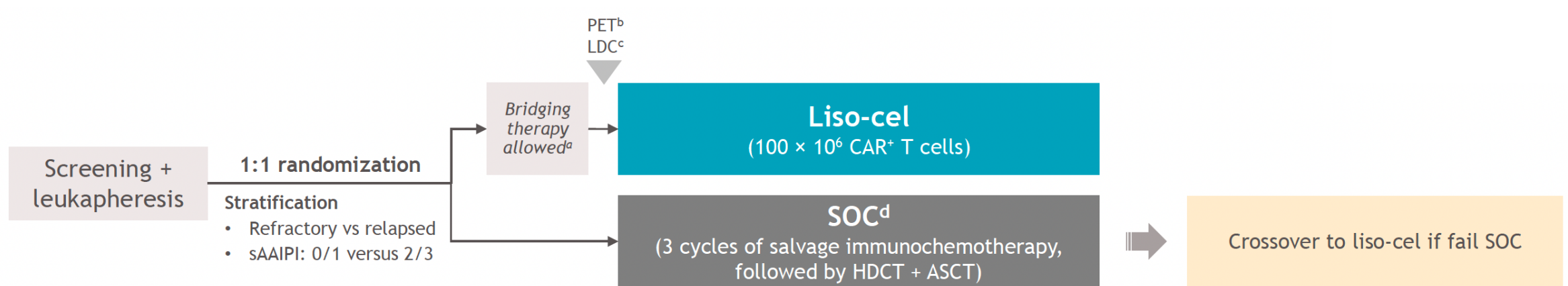
Paper Number: 655



Jeremy Abramson, MD ♥

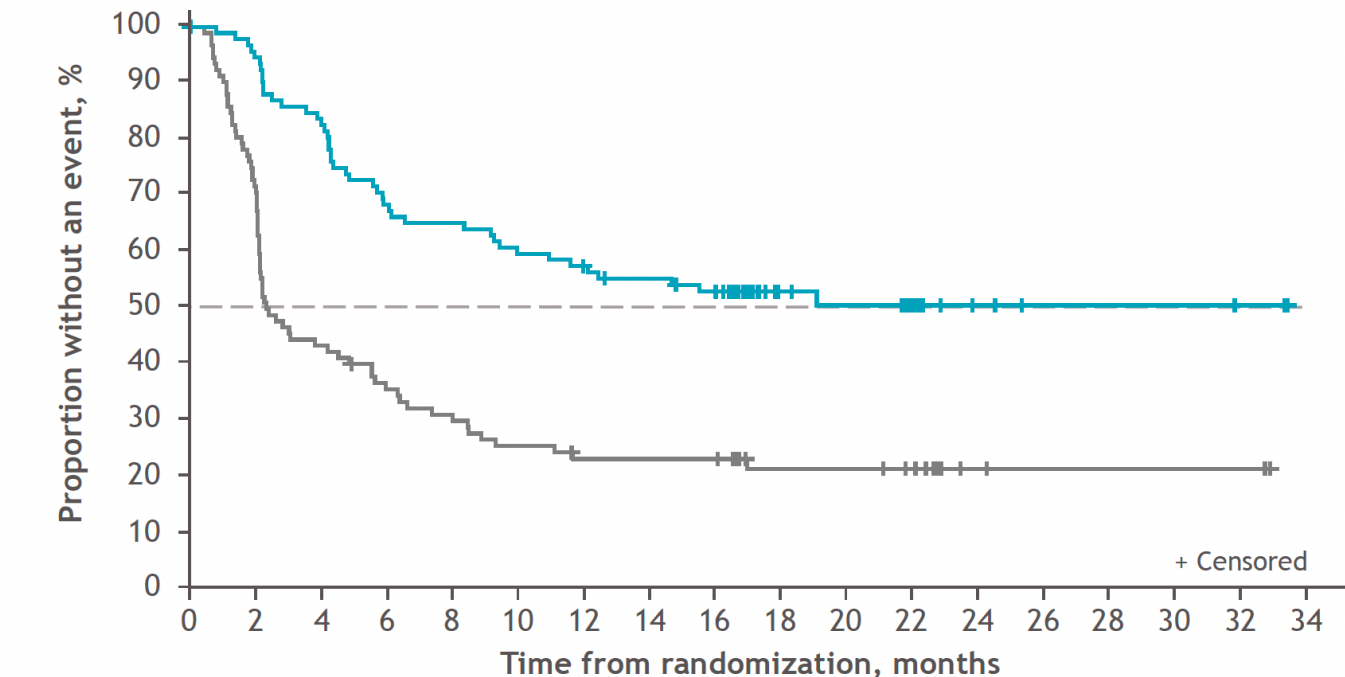
Massachusetts General Hospital Cancer Center, Harvard Medical School

Die TRANSFORM STUDIE - Design



- Initiale geplante Interim Analyse mit einer medianer Nachbeobachtungszeit von 6,2 Monaten zeigte Vorteil für Liso-cel gegenüber SOC
- Hier nun Event-getriggerte primäre Analyse des EFS mit einer medianen Nachbeobachtung von 17,5 Monaten

Die TRANSFORM STUDIE - *EFS per IRC (ITT set; primary endpoint)*



No. at risk																			
Liso-cel	92	87	76	62	59	55	52	48	45	24	20	17	5	3	3	3	3	0	
SOC	92	66	39	32	27	22	19	19	19	12	12	10	3	2	2	2	2	0	

EFS was defined as the time from randomization to death due to any cause, PD, failure to achieve CR or PR by 9 weeks post-randomization or start of a new antineoplastic therapy due to efficacy concerns, whichever occurred first. This endpoint was not statistically retested for the primary analysis.
CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NR, not reached.

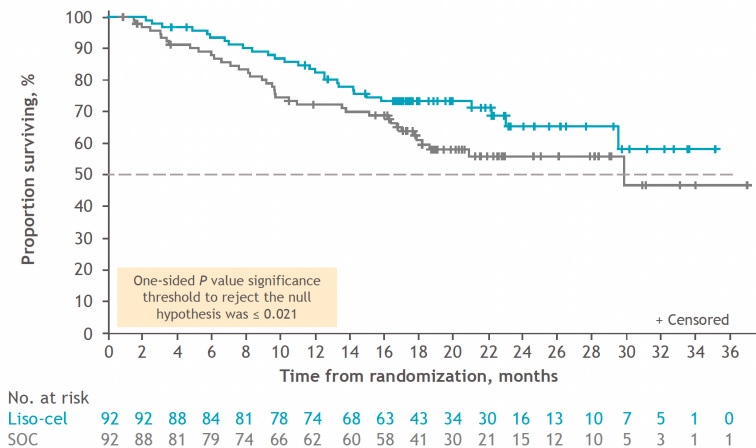
Abramson JS, et al. ASH 2022 [Abstract #655]

Median EFS	
Liso-cel NR (95% CI, 9.5–NR)	SOC 2.4 months (95% CI, 2.2–4.9)
Stratified HR = 0.356 (95% CI, 0.243–0.522)	
18-month EFS rate	
52.6% (95% CI, 42.3–62.9)	20.8% (95% CI, 12.2–29.5)
Median follow-up in both arms: 17.5 months	

6

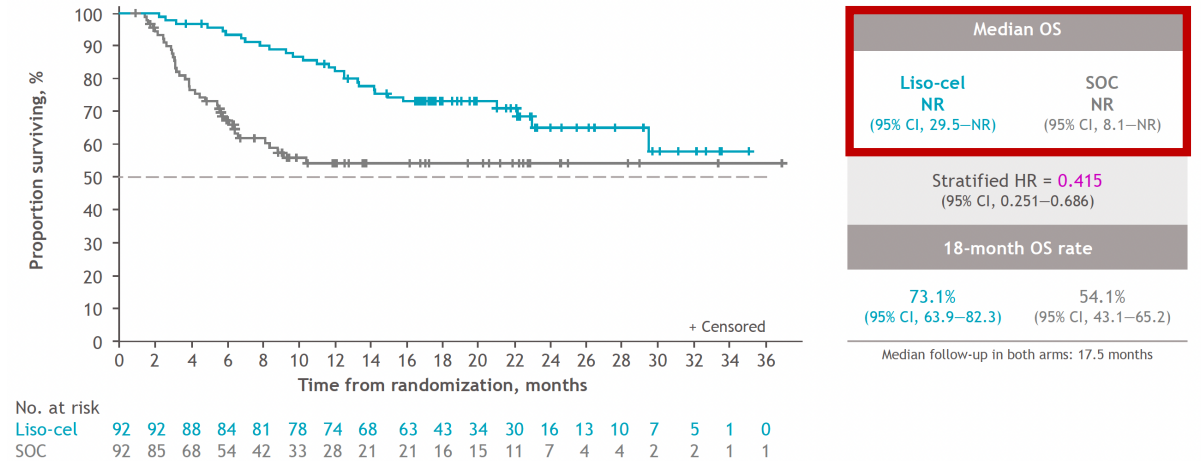
Die TRANSFORM STUDIE – Gesamtüberleben

Gesamtüberleben



Median OS	
Liso-cel NR (95% CI, 29.5–NR)	SOC 29.9 months (95% CI, 17.9–NR)
Stratified HR = 0.724 (95% CI, 0.443–1.183); <i>P</i> = 0.0987	
18-month OS rate	
73.1% (95% CI, 63.9–82.3)	60.6% (95% CI, 50.2–71.1)
Median follow-up in both arms: 17.5 months	

Gesamtüberleben adjutiert für Cross-over Effekt



- ➔ Auch mit 18 Monaten Nachbeobachtung ist Liso-Cel dem SOC deutlich überlegen.
- ➔ Medianes EFS und OS bisher nicht erreicht; keine neuen Sicherheitssignale

YTB323 (Rapcabtagene Autoleucel) Demonstrates Durable Efficacy and a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Phase I Study Update

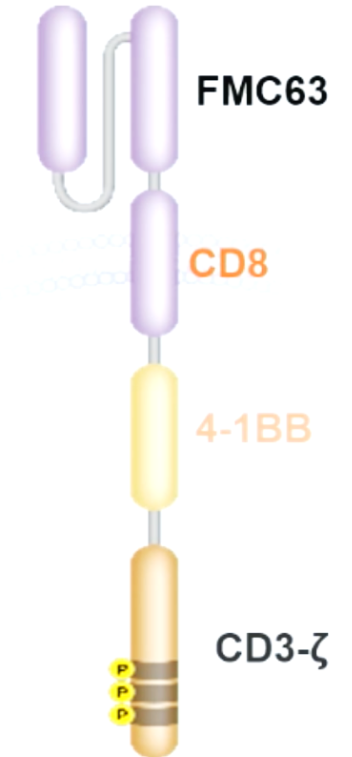
Paper Number: 439

Pere Barba, MD ♥

Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Universitat Autònoma de Barcelona

Rapcantage – Phase I Daten

- CAR T-Zell Therapien werden als SOC in der Zweitlinienbehandlung von DLBCL verwendet.
- Ein Nachteil ist die nicht-zeitgerechte Therapie durch die langen Produktionszeiten (ex vivo Expansion)
- Rapcantage autoleucel (YTB323) ist ein CD19 CAR T der neuen Generation mit sehr schneller Produktionszeit (<2 Tagen) und nachfolgender in vivo Expansion
- Phase I Daten der ersten 47 Patienten mit rrDLBCL



Rapcabtagene – Sicherheit und in vivo Expansion

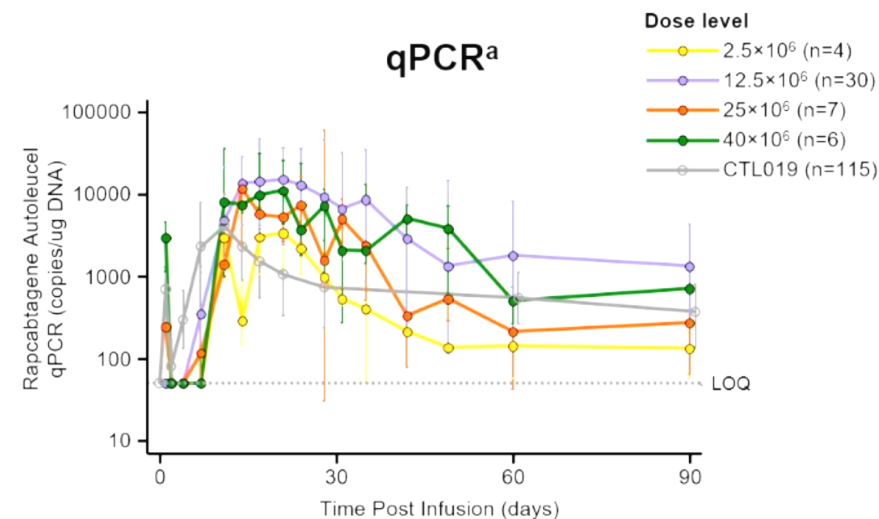
Sicherheitsprofil

AEs, ^a n (%)	Treated Patients (N=47)			
	DL1 2.5×10 ⁶ (N=4)	DL2 12.5×10 ⁶ (N=30)	DL3 25×10 ⁶ (N=7)	DL4 40×10 ⁶ (N=6)
Any AE				
Any grade	4 (100)	30 (100)	7 (100)	6 (100)
Grade ≥3	4 (100)	28 (93)	7 (100)	6 (100)
Dose-limiting toxicities	0	2 (7) ^b	0	0
Death ^c	2 (50)	9 (30)	1 (14)	2 (33)
Related to rapcabtagene autoleucel	0	0	0	0
Infections				
Any grade	3 (75)	9 (30)	4 (57)	3 (50)
Grade ≥3	1 (25)	5 (17)	1 (14)	2 (33)

AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; DL, dose level; DLT, dose-limiting toxicity; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities. MedDRA version 25.0 and CTCAE version 5.0 have been used for the reporting of AEs.
^aAll AEs reported regardless of study drug relationship. ^bDLTs were grade 4 CRS per Lee 2014 criteria and grade 4 pancytopenia lasting >28 days post rapcabtagene autoleucel infusion. ^cSix deaths were due to disease progression (1 at DL1, 3 at DL2, 1 at DL3, and 1 at DL4), 2 deaths were due to COVID or COVID-related pneumonia (at DL2), 1 was due to intestinal hemorrhage (at DL2), 1 was due to acute respiratory failure (at DL2), 1 was due to tumor lysis syndrome (at DL2), 1 was due to septic shock (at DL4), 1 was due to sepsis (at DL1), and 1 was due to an unknown reason (at DL2).

Presented at the 2022 ASH Annual Meeting and Exposition, December 10-13, 2022, New Orleans, LA, USA, and Virtual

CAR- T-cell Expansion in vivo



- Ausgeglichenes Patientenkollektiv
- Sicher applizierbar mit keinen Rapcabtagene-assoziierten Todesfällen
- Keine nicht erwarteten Toxizitäten (CRS und ICANs traten jedoch deutlich später auf (im Median: 8 und 16 Tage))
- In vivo Expansion funktionierte

Rapcabtogene – Ansprechen

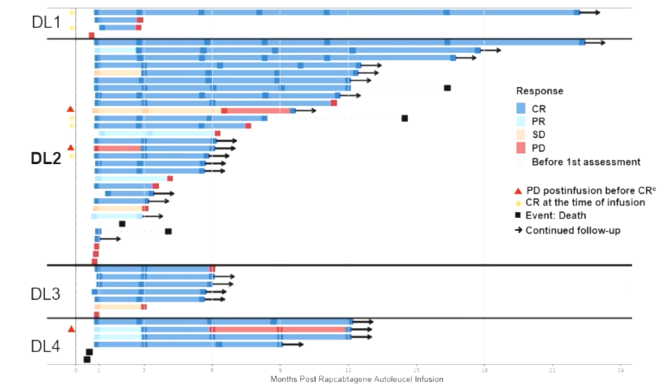
Best Overall Response

	Rapcabtogene Autoleucel Dose Levels			
	DL1 2.5×10 ⁶ (N=4)	DL2 12.5×10 ⁶ (N=30)	DL3 25×10 ⁶ (N=7)	DL4 40×10 ⁶ (N=6)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Best overall response				
CR	3 (75)	22 (73)	5 (71)	4 (67)
CR excluding patients with CR before infusion ^a	1/2 (50)	19/27 (70)	5/7 (71)	4/6 (67)
PR	0	3 (10)	0	0
Overall response rate ^b [95% CI] ^c	3 (75) [19.4-99.4]	25 (83) [65.3-94.4]	5 (71) [29.0-96.3]	4 (67) [22.3-95.7]

- Median follow-up (infusion to cutoff date) across the 4 dose levels was 13 months (4.4-34.3 months)

Durability

	DL2 12.5×10 ⁶ (N=30)
Median follow-up (range)	16 mo (4.4-27.5)
BOR of CR	22/30 (73%)
CR at 3 mo	18/30 ^a (60%)
CR at 6 mo	16/26 ^b (62%)
CR at 9 mo	8/19 ^c (42%)
CR at 12 mo	8/16 ^d (50%)
Median DOR (95% CI)	16 mo (10.4-NE)



- **Overall response: 73% / CR nach 6 Mo: 62% / CR nach 12 Mo: 50%**
- Rapcabtogene zeigt ein gutes Sicherheitsprofil und sehr gute und anhaltende Remissionsdaten
- 12.5 x 10⁶ viable CAR+ T-Zellen (DL2) wurden für die weiteren Phase II/III Studien festgelegt.

Kapitel 3

Drittlinientherapie

Relapse Is Uncommon in Patients with Large B-Cell Lymphoma Who Are in Complete Remission at the End of Fixed-Course Glofitamab Treatment

Paper Number: 441



Martin Hutchings, MD, PhD ♥
Rigshospitalet

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

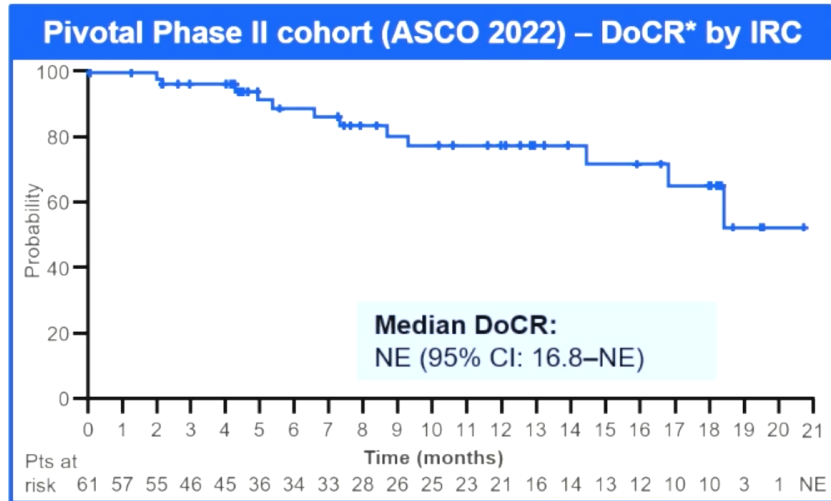
ORIGINAL ARTICLE

Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Michael J. Dickinson, M.B., B.S., D.Med.Sc., Carmelo Carlo-Stella, M.D.,
Franck Morschhauser, M.D., Ph.D., Emmanuel Bachy, M.D., Ph.D.,
Paolo Corradini, M.D., Gloria Iacoboni, M.D., Cyrus Khan, M.D.,
Tomasz Wróbel, M.D., Fritz Offner, M.D., Ph.D., Marek Trněný, M.D.,
Shang-Ju Wu, M.D., Ph.D., Guillaume Cartron, M.D., Ph.D.,
Mark Hertzberg, M.B., B.S., Ph.D., Anna Sureda, M.D., Ph.D.,
David Perez-Callejo, Ph.D., Linda Lundberg, Ph.D., James Relf, M.D.,
Mark Dixon, M.Sc., Emma Clark, M.Sc., Kathryn Humphrey, B.Sc.,
and Martin Hutchings, M.D., Ph.D.

Langzeitüberleben nach Glofitamab

Glofitamab Phase II



Patientencharakteristik

n (%)*	Patients with CR at EOT (N=61)		Patients without CR at EOT (n=153)	
Median age, years (range)	67 (22–85)		65 (21–86)	
Female	31 (50.8)		48 (31.4)	
ECOG PS†	0	31 (50.8)	67 (43.8)	
	1	30 (49.2)	85 (55.6)	
Ann Arbor stage	III/IV		120 (78.4)	
LBCL subtype	DLBCL	41 (67.2)	114 (74.5)	
	trFL	18 (29.5)	22 (14.4)	
	HGBCL	1 (1.6)	11 (7.2)	
	PMBCL	1 (1.6)	6 (3.9)	

n (%)*	Patients with CR at EOT (N=61)		Patients without CR at EOT (n=153)	
Median no. of prior lines, n (range)	3.0 (2–9)		3.0 (1–9)	
2 prior lines	24 (39.3)		71 (46.4)	
≥3 prior lines	37 (60.7)		78 (51)	
Prior CAR-T	7 (11.5)		30 (19.6)	
Prior ASCT	22 (36.1)		18 (11.8)	
Primary refractory	26 (42.6)		91 (59.5)	
Refractory to last prior therapy	45 (73.8)		145 (94.8)	
Refractory to prior CAR T	6 (85.7)		29 (96.7)	

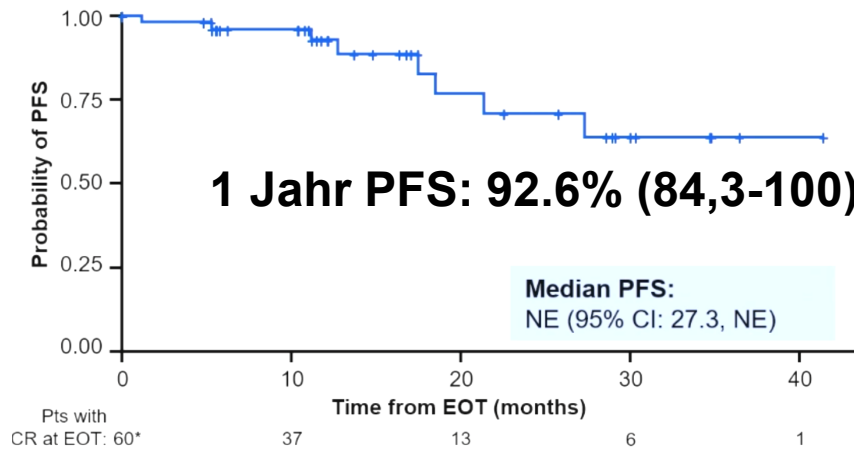
- Aggressive B-Zell Lymphome
- Glofitamab step-up dosing; N=155 Patienten
- CR Rate: 39,4% (61/155), ORR 51,6% (80/155)
- Niedrige CRS Rate, gutes Sicherheitsprofil

→ Offenen Fragen :

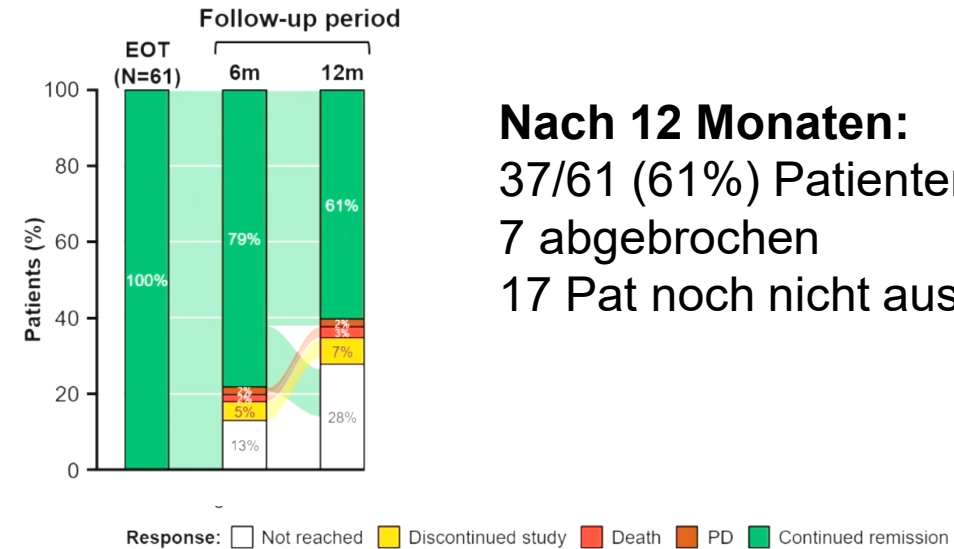
- Langzeitüberleben
- Rezidivrate nach Absetzen der zeitlich begrenzten Therapie

Landmark Analyse der Patienten mit CR

Progressionsfreies Überleben



Ansprechen



Nach 12 Monaten:
37/61 (61%) Patienten in Remission
7 abgebrochen
17 Pat noch nicht auswertbar

- Progression nach Absetzen von Glofitamab ist selten in einem schwer vorbehandelten Kollektiv von rrDLBCL Patienten
- Geschätzte CR Rate nach 2 Jahren: 79%
- Wiederbehandlung und Ansprechen bei Rezidiv möglich

Zusammenfassung | Take-Home-Messages

Erstlinie

- Pola-R-CHP PFS Vorteil bleibt bestehen und ist eine zugelassen Therapieoption
- Glofitamab kann sicher zu R-CHOP ergänzt werden

Zweitlinie

- Liso-cel zeigt auch bei längerer Nachbeobachtung weiter keinen neuen Sicherheitssignale und zeigt eine ausgesprochen gute Effizienz (medianes EFS und OS noch nicht erreicht).
- Rabcaptagene ist ein neuer Generations CD19 CAR-T mit sehr schneller Produktion und in vivo Expansion, ist sicher und hoch effektiv

Drittlinie

- Glofitamab-induzierte CRs bleiben auch nach Absetzten erhalten.

Die Kurzpräsentationen sind online unter

www.lymphome.de/ash2022

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. med. Björn Chapuy

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Das Informationsprojekt wird unterstützt von den Firmen:

abbvie

AMGEN

AstraZeneca

BeiGene

Bristol Myers Squibb™

gsk

HEXAL

A Sandoz Brand

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF JOHNSON-JOHNSON

Diese hatten keinen Einfluss auf die Inhalte.