



64th ASH Meeting 2022
New Orleans & virtuell

Lymphom Kompetenz KOMPAKT



KML KONGRESSE

Expert:innen berichten zu
Lymphomen & Leukämien



PD Dr. med. Raphael Koch
Universitätsmedizin Göttingen

T-Zell-Lymphome (T-NHL)

Offenlegung potentieller Interessenskonflikte

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

Anstellungsverhältnis, Führungsposition	keine
Beratungs-/ Gutachtertätigkeit	keine
Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds	keine
Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz	keine
Honorare	Takeda, Janssen
Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	keine
Andere finanzielle Beziehungen	keine
Immaterielle Interessenkonflikte	keine

Kapitel 1

Stellenwert allogener Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie

Allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie

4772 A Prospective Study of Short-Term Chemotherapy Bridging Allogeneic-SCT in High Risk Peripheral T-Cell Lymphoma

Fengrong Wang, MD^{1}, Shenmiao Yang^{1*}, Yu Wang^{2*}, Jin Lu, MD³, Kaiyan Liu⁴ and Xiao-Jun Huang⁵*

¹Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing, China

Allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie

Rationale

- 30-35% der Patienten mit PTCL weisen einen primär refraktären Verlauf auf (Wilhelm et al., 2016; Schmitz et al., 2021)
- Die allogene Stammzelltransplantation bringt ein kuratives Potenzial bei r/r PTCL (Wulf et al., 2019)

Patienten und Methodik

- Prospektive Studie zur allo-SCT nach 3 Zyklen CHOEP (o.ä.) Induktionstherapie
- 23 Patienten (8 PTCL-NOS, 1 ALK-negative ALCL, 6 AITL, 9 HSTL).
 - 12 Patienten: upfront alloSCT (10 in CR, 1 in PR and 1 in SD)
 - 11 Patienten mit primär refraktärer Erkrankung
 - 9 mit Remission nach Salvage-Therapie wurden allogent transplantiert
 - 2 Patienten mit PD nach Salvage wurden nicht transplantiert
 - Transplantation: myeloablative Konditionierung, MRD (5/21), Haplo-Donor (16/21)

Allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie

Ergebnisse der Interimsanalyse:

Medianes follow up: 367(38-1237)d

Remissionsstatus - vor Tx: 11 Patienten (52.4%) in CR, 6 (28.6%) in PR, 1 (4.7%) in SD, 3(14.3%) in PD
- nach Tx: 20 / 21 Patienten in CR; 1 PR -> DLI

TRM und GVHD: - Akute GVHD Grade II–IV: 9 / 21 Patienten (42.9%) (6 Pat. Grad III-IV).
- Chronische GvHD: 31 / 20 (65%), extensiv in 4 Fällen (20%).
- D100 Mortalität: 0%; 1-Jahres Toxicity-Related Mortality (TRM): 6,4%

Effektivität: 1- und 2-Jahres Event-Free Survival (EFS) der transplantierten Patienten: 78% and 67%

Fazit:

Vielversprechende Daten zur potenzielle Relevanz der frühen allogenen Transplantation

-> Weitergehende klinische Prüfung der Response-abhängigen, frühen allogenen Transplantation nötig

Kapitel 2

Therapie des rezidierten & refraktären T-Zell Lymphoms:
Gemcitabine + Brentuximab Vedotin in ALCL und non-ALCL

Brentuximab Vedotin & Gemcitabine in CD30+ r/r PTCL

956 Addition of Brentuximab Vedotin to Gemcitabine in Relapsed or Refractory T-Cell Lymphoma: Final Analysis of a Lysa Multicenter, Phase II Study. “the TOTAL Trial”

Olivier Tournilhac, MD, PhD^{1}, Solene Lecolant, PharmD^{2*}, Maya Hacini, MD^{3*}, Krimo Bouabdallah, MD^{4*}, Sebastien Bailly^{5*}, Kamel Laribi, MD^{6*}, Thibaut Belmondo, MD^{7*}, Marie Maerevoet^{8*}, Loic Ysebaert, MD, PhD^{9*}, Stéphanie Guidez, MD^{10*}, Steven Le Gouill, MD, PhD¹¹, Christophe Bonnet, MD, PhD^{12*}, Marc Andre, MD^{13*}, Jehan Dupuis, MD^{14*}, Catherine Thieblemont, MD, PhD¹⁵, Emmanuel Bachy, MD, PhD^{16*}, Nicolas Daguindau, MD^{17*}, Franck Morschhauser, MD, PhD^{18,19*}, Sabine Tricot, MD^{20*}, Pierre Feugier, MD^{21*}, Anne Banos, MD^{22*}, Thierry Lamy^{23*}, Adrien Chauchet, MD^{24*}, Emmanuel Gyan, MD, PhD²⁵, Guillaume Cartron, MD, PhD^{26*}, Hassan Farhat, MD^{27*}, Vincent Camus, MD^{28*}, Bernard Drenou^{29*}, Hacene Zerazhi^{30*}, David Sibon, MD, PhD^{31*}, Emmanuelle Nicolas-Virelizier, MD^{32*}, Caroline Delette, MD^{33*}, Sylvia Snauwaert, MD^{34*}, Nicole Straetmans, MD, PhD³⁵, Richard Delarue, MD³⁶, Marie Parrens, MD, PhD^{37*}, Samuel Griolet^{38*}, Philippe Gaulard, MD, PhD^{39*}, Marie-Helene Delfau-Larue, MD PhD^{40*}, Laurence De Leval, MD⁴¹ and Gandhi Laurent Damaj, MD, PhD, Prof^{42*}*

¹Service d'Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire, CHU, Université Clermont Auvergne EA7453 Chelater CIC-1405, Clermont-Ferrand, FRA

Brentuximab Vedotin & Gemcitabine in CD30+ r/r PTCL

Studiendesign

Phase 2 Studie: R/R CD30+ PTCL, Gemcitabine (G) + Brentuximab Vedotin (Bv)

- 4 Zyklen Initialtherapie Gemcitabine + Brentuximab Vedotin
- Bei CR / PR und nicht transplantierbar: Brentuximab Vedotin Erhaltungstherapie (max 12 Zyklen)

Primärer Endpunkt: Verbesserung der overall response rate (ORR) um 15% im Vergleich zu Gemcitabine Monotherapie (35%)

Sekundäre Endpunkte (unter anderem):

- Stellenwert der BV-Erhaltungstherapie
- Stellenwert der CD30-Expression sowie des löslichen CD30 (sCD30) auf das Therapieansprechen und Überleben

Patienten:

- insgesamt: 71 (47 m, 24 w)
- Subtypen: nodal TFH-PTCL (47.9%), ALK- ALCL (27%), PTCL-NOS (13%), ALK+ ALCL (7%), EATL (2.8%) andere: 9.9%.
- Medianes Alter: 66 J (20-79), 65 pts (91.6%) Stadium III-IV. ECOG Status ≥ 2 in 45 pts (63%).

Brentuximab Vedotin & Gemcitabine in CD30+ r/r PTCL

Ergebnisse

Intention to treat analysis:

- ORR nach G+Bv Induktion (GBvIP): 46.5% including CR (14;19.7%), PR (19;26.8%)
- 28/33 Patienten erhielten bei Therapieansprechen eine BV-Erhaltungstherapie (BvMP)
 - Mediane Anzahl an Therapiezyklen: 9 (range 1-12)
- Therapieabbrüche durch AE: in 9/71 pts (GBvIP) and 14/28 pts (BvMP)
 - Polyneuropathy G $\geq$ 1 in 9/71 pts (GBvIP) und 14/28 pts (BvMP)

Nach medianem follow-up von 26.5 (0.5-42.1) Monaten:

- Medianes PFS 4.5 mo (95%CI [3.5 - 10])
- Medianes OS 12.9 mo (95%CI [8.6 – 25.5])
- DOR bei 33 pts in PR/CR: 15.8 mo (95%CI [10.4 – (-)])

Univariate Analyse:

- ORR niedriger bei Pat. mit hoher LDH ($p=0.008$)
- PFS und OS niedriger bei Pat. mit refraktärer Erkrankung ($p=0.031$ and $p=0.007$) und non-ALCL Histologie ($p=0.049$ und $p=0.041$).

Brentuximab Vedotin & Gemcitabine in CD30+ r/r PTCL

Biomarker:

Relevanz der CD30-Expression sowie des löslichen CD30 (sCD30) in non-ALCL:

- signifikant höhere ORR, DOR, PFS und OS bei Pat. mit sCD30 <120 ng/mL

Fazit:

- Effektivität der Kombinationstherapie mit Gemcitabine und Brentuximab Vedotin in r/r CD30+ PTCL.
- Zum Teil lang anhaltendes Therapieansprechen unter BV-Erhaltungstherapie
- Biomarker:
 - Höhere Effektivität in ALCL
 - Potenzielle Relevanz des löslichen CD30 im Serum als Biomarker bei non-ALCL

Figure 1A (n=71)

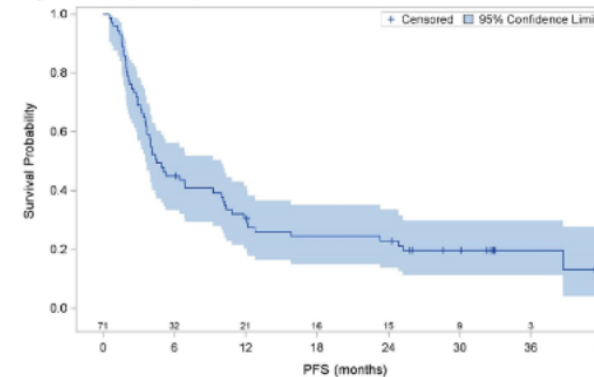


Figure 1B (non ALCL pts)

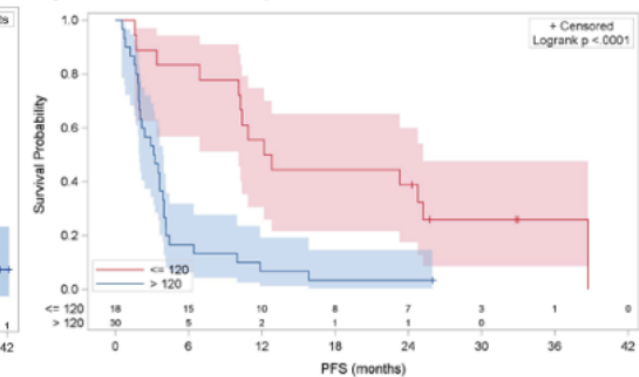


Table 1 CD30 evaluation in non-ALCL pts

	Baseline serum sCD30 (ELISA) (n=48)		p	CD30 on tumor cells (IHC) (n=44)		p
	≤120 ng/mL	>120 ng/mL		≤10%	>10%	
n	18	30		13	31	
ORR	77.8%	13.3%	<0.001	46.2%	38.7%	0.65
PFS	12.5 m (10.1-25.2)	3.2 m (2.0-4.0)	<0.001	4.1 m (1.7-10.3)	4.1 m (3.1-10.9)	0.53
OS	29.6 m (13.4-39.3)	7.3 m (3.9-10.8)	<0.001	9.0 m (5.0-25.5)	13.4 m (7.3-29.6)	0.44
n	14	4		6	12	
DOR	24.0 m (10.4-38.7)	10.9 m (6.4-15.8)	0.019	10.3 m (4.9-NA)	17.7m (10-25.2)	0.32

NA : non achieved, m : months

Kapitel 3

Therapie des rezidierten & refraktären T-Zell Lymphoms:
Azacitidin als Monotherapie und in Kombination

Azacitidin als Monotherapie

959 Oral Azacytidine in Patients with Relapsed/Refractory Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma: Final Analysis of the Oracle Phase III Study

Jehan Dupuis, MD^{1}, Kunihiro Tsukasaki, MD, PhD², Emmanuel Bachy, MD, PhD^{3*}, Franck Morschhauser, MD, PhD^{4*}, Guillaume Cartron, MD, PhD^{5*}, Noriko Fukuhara, MD, PhD⁶, Nicolas Daguindau, MD^{7*}, René-Olivier Casasnovas, MD, PhD^{8*}, Sylvia Snauwaert, MD^{9*}, Rémy Gressin, MD^{10*}, Christopher P. Fox^{11*}, Francesco Annibale d'Amore, MD, DMSc¹², Philipp B. Staber, MD, PhD¹³, Argyrios Gkasiadis, MD¹⁴, Mitsufumi Nishio, MD, PhD¹⁵, Luc-Matthieu Fornecker, MD, PhD^{16*}, Marie-Helene Delfau^{17*}, Nouhoum Sako, PhD^{18*}, Sebastien Mule, MD, PhD^{19,20*}, Laurence De Leval, MD²¹, Philippe Gaulard, MD, PhD^{22,23*} and **Francois Lemonnier**^{24*}*

²⁴*Unité Hémopathie Lymphoïde, Hôpital Henri Mondor & Université Paris Est Créteil, Créteil, France*

Oral Azacytidine in Patients with r/r Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma

Oracle: Randomisierte Phase III Studie: CC-486 versus investigators choice

68 Patienten mit r/r AITL oder nodalem TFH-Lymphom

Orales Azacitidin (CC-486): n=42;

investigator's choice: gemcitabine, n=24, bendamustine n=16, romidepsin n=4

Primärer Endpunkt: PFS; Hypothese: PFS von 12 Monaten im experimentellen gegenüber 5 Monaten im Standardarm (HR=0.417, one-sided alpha risk: 0.025, 90% power)

Patienten:

N=86

Medianes Alter: 69 Jahre (62-76), im Median 2 Vortherapien,
90.6% in Stadium III-IV, 31.4% IPI score 4-5

Oral Azacytidine in Patients with r/r Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma

Oracle: Randomisierte Phase III Studie: CC-486 versus investigators choice

Ergebnisse: (medianes follow-up: 14,4 Monate)

	CC-486	Standard Arm	
Medianes PFS	5.6 mo (95%CI, 2.66-8.11)	2.8 mo (95%CI, 1.87-4.83)	p=0.0421 HR 0.634 (95%CI, 0.38; 1.07)
Medianes OS	18.4 mo (95%CI, 12.9-31.5)	10.3 mo (95%CI, 4.2-13.5)	HR 0.557 (95%CI, 0.323-0.961)
ORR	33.3% (95%CI, 19.6%-49.5%)	43.2% (95%CI, 28.3%-59.0%)	
CR	11.9% (95%CI, 4%-25.6%)	22.7% (95%CI, 11.5%-37.8%)	

Safety: TEAE	CC-486	Standard Arm
blood and lymphatic system disorders	76.2%	93%
neutropenia	42.9%	58.1%
thrombocytopenia	23.8%	48.8%
infections	35.7%	67.4%
gastrointestinal disorders	71.4%	55.8%
≥1 grade 3/4 TEAE	76.2%	97.7%
≥1 serious TEAE	26.2%	44.2%

Fazit:

erforderliche Signifikanz des primären Endpunkts ($p < 0.025$) nicht erreicht, dennoch:

Günstiges Nebenwirkungsprofil und verlängertes OS durch orales Azacitidin

Azacitidin in Kombination mit Romidepsin

4241 A Real World Experience of Combined Treatment with Romidepsin and Azacitidine in Patients with Peripheral T-Cell Lymphoma – a Bridge to Transplant and an Effective Salvage for the Unfit

Matko Kalac, MD, PhD¹, Salvia Jain, MD², Constantine S. Tam, MD, MBBS³, Mendel Goldfinger, MD⁴, Zhengrui Xiao, MD⁵, Francesca Montanari, MD⁶, Bryan D. Huber, MD^{7}, Jennifer A. Kanakry, MD^{8*}, Owen A. O'Connor, MD, PhD⁹ and Enrica Marchi, MD, PhD⁹*

Azacitidin in Kombination mit Romidepsin

Retrospektive Analyse von Patienten außerhalb klinischer Studien

26 Patienten (weltweit),
behandelt mit Kombinationsregimen aus Azacitidin und Romidepsin.

- Subtypen: 18 AITL, 2 ATLL, 3 TFH PTCL, 1 PTCL-NOS, 2 composite lymphoma

Overall response rate (ORR): 73%, Complete response rate (CR): 53%.

Medianes PFS: 13,3 Monate, medianes OS: nicht erreicht

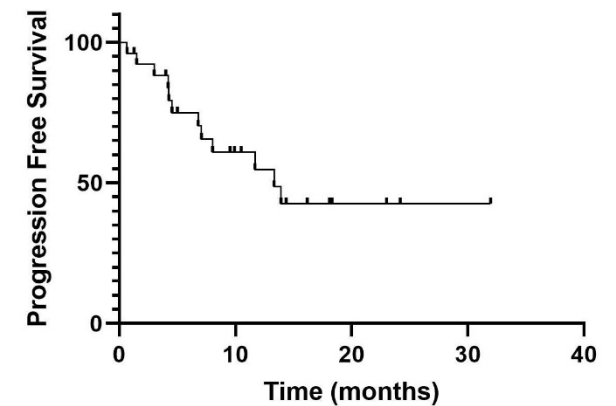
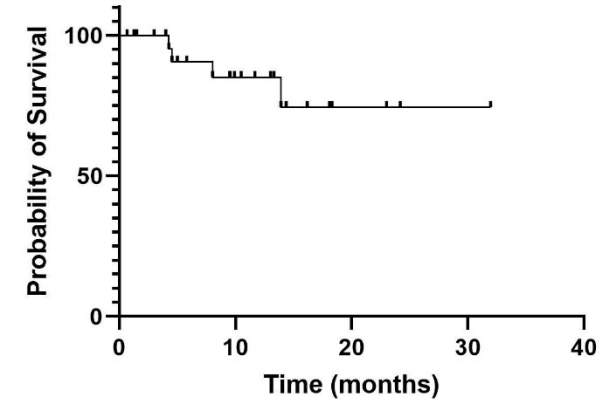
Nebenwirkungen: Übelkeit, Fatigue, Hautausschlag, Neutropenie, Thrombopenie

- Thrombopenie als häufigste Ursache für Dosisreduktion von Romidepsin.

8 Patienten wurden im Verlauf bei Therapieansprechen transplantiert
(1 autolog, 7 allogene).

Fazit

Real-World Daten einer kleinen Kohorte unterstützen die hohe Effektivität der Kombination von Azacitidin und Romidepsin, auch als potenzielle Bridging-Strategie zur Transplantation.



Primärtherapie

- Primär refraktäre Verläufe unter der Initialtherapie bleiben ein klinisches Problem
 - es bleibt weiter zu prüfen, ob eine frühe allogene Stammzelltransplantation eine Verbesserung der Primärtherapie erreichen kann

Rezidivtherapie

- Brentuximab Vedotin + Gemcitabine zeigt klinische Wirksamkeit, auch in der Gruppe der Non-ALCL
 - Lösliches CD30 im Serum als potenzieller Biomarker
- Für Patienten mit AITL zeigt die finale Analyse der Oracle Studie ein günstiges Nebenwirkungsprofil und einen Vorteil im Gesamtüberleben durch orales Azacitidin
- Für die Kombinationstherapie aus Azacitidin und Romidepsin bestätigt eine retrospektive real-world Analyse eine hohe Effektivität

Die Kurzpräsentationen sind online unter

www.lymphome.de/ash2022

Für den Inhalt verantwortlich:

PD Dr. med. Raphael Koch

Universitätsmedizin Göttingen

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.