



Therapie des diffusen großzelligen B-Zell Lymphoms 2022 – welche Therapie für welchen Patienten?

Peter Borchmann

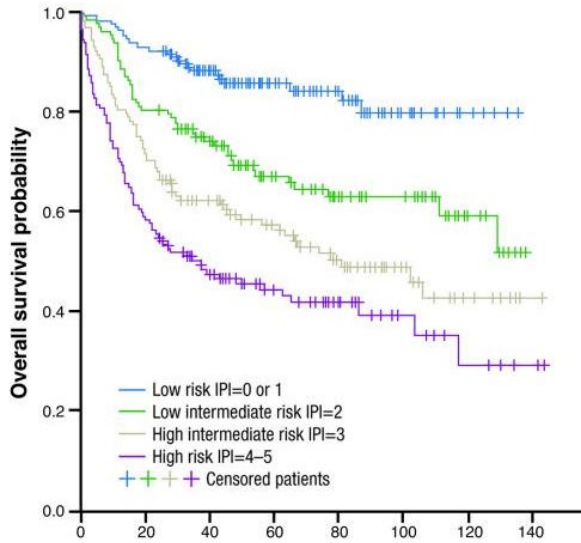
C-LWG

Uniklinik Köln

DLBCL - welche Therapie für welchen Patienten?

1. First-line
2. Second-line
 1. CARs?
 2. Chemo?
 3. ADC?
 4. Antikörper?
3. Third line
4. Zusammenfassung und Perspektiven

DLBCL “fast facts”



R-CHOP 1st line therapy in a real world setting

- Die Inzidenz liegt bei 5/100.000 (Deutschland, altersabhängig. Medianes Alter bei Erstdiagnose 65y+ !)
- Der IPI ist unverändert valide und der beste Prädiktor für PFS und OS
- Die neue WHO-Klassifikation enthält COO und double/triple hit, jedoch ohne jede klinische Relevanz mit aktuellen Therapien
- R-CHOP ist ein hocheffektives Regime mit einem OS um 60 % für alle DLBCL-Patienten @ 5 Jahren¹
- Etwa 75 % aller Rezidive entstehen innerhalb eines Jahres, d.h. in einer sehr schwierigen Situation für die Patienten²

R-CHOP in der Erstlinie des DLBCL: Eine entweder-oder Situation.

Figure 2. Overall Survival From Achieving PFS24 for Observed SEAL Patients and Expected Age- and Sex-Matched General Population

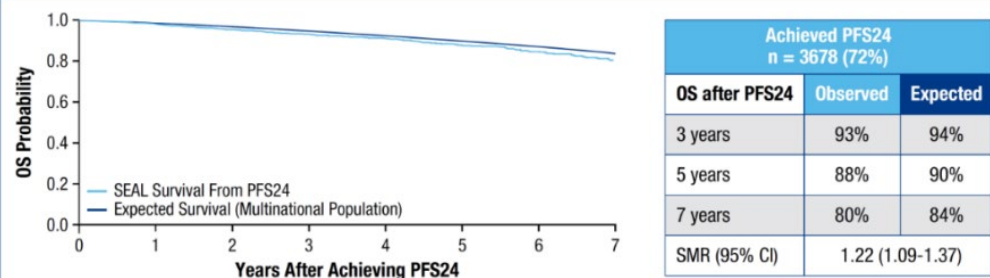
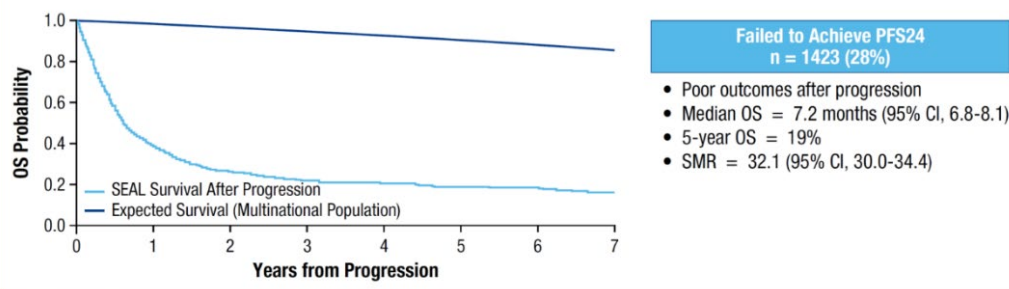


Figure 1. Overall Survival From Progression Within 24 Months (Fail to Achieve PFS24)



OS, overall survival; PFS24, progression-free survival at 24 months; SMR, standardized mortality ratio.

SEAL database = 14 global studies with rituximab as part of therapy

ANZINTER3 (n = 224), ECOG 4494 (n = 318), LNH031B (n = 110), LNH032B (n = 380), LNH036B (n = 602), MAIN (n = 787), DSHNHL 2002-1 MEGACHOE (n = 262), MInT (n = 413), NHL13 (n = 741), PIX203 (n = 124), RICOVER-60 (n = 610), and RCHOP14v21 (n = 1080)

Erstlinien-Therapie des DLBCL: R-CHOP für alle?

Zusammenfassung der ehemaligen DSHNHL Sicht

Young (< 60y)

Old (> 60y)

Low risk
(aaIPI 0, kein bulk)

FLYER:
4x Std R-CHOP-21
reicht aus!

Intermediate risk
(Bulk und/oder aaIPI 1)

Intensivierung?
R-ACVBP!
UNFOLDER: 14,21?
RT?

High risk
(aaIPI 2 oder 3)

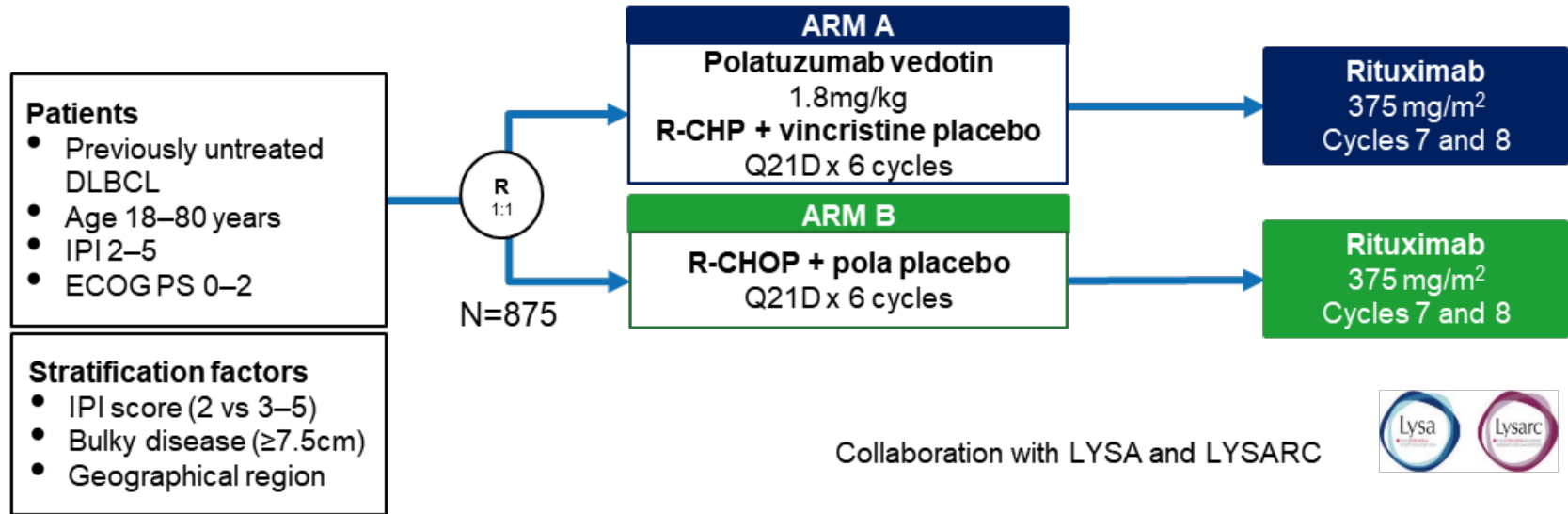
8x R-CHOEP-14!

R-CHOP-14 oder -21: Egal,
aber -14 „more convenient“

„Quasi-Std“: PET-gesteuerte
Bestrahlung von Resten

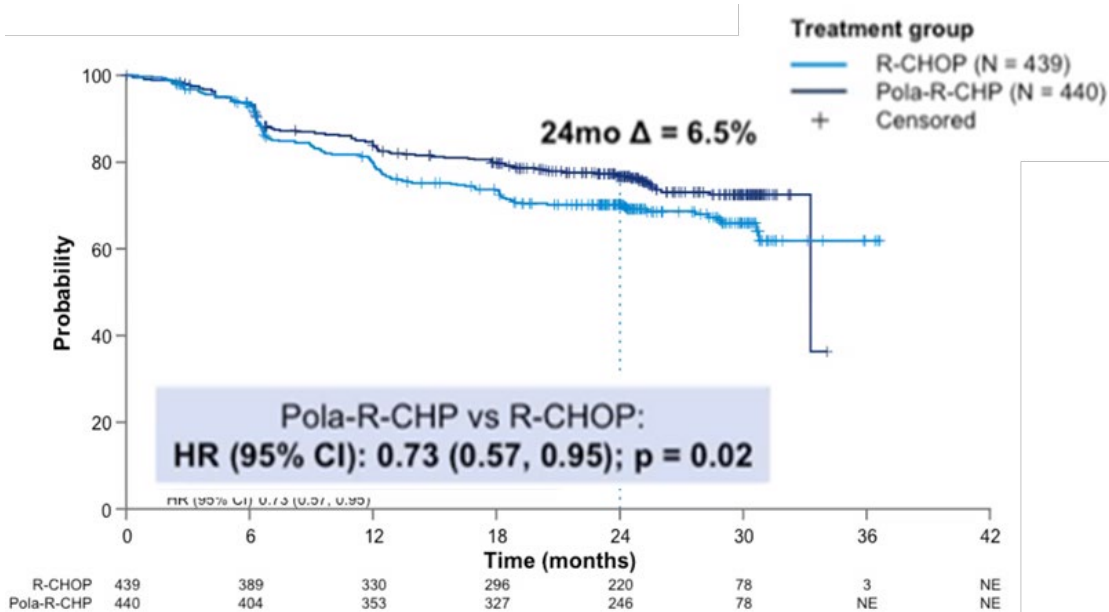
No risk classification

Ein besseres R-CHOP für (fast) alle? Das “antibody-drug conjugate” Polatuzumab vedotin anstelle von Vincristin in der POLARIX Studie



Primary endpoint: inv assessed PFS

POLARIX: Primärer Endpunkt ITT PFS mit medianem FU von 28.2 m



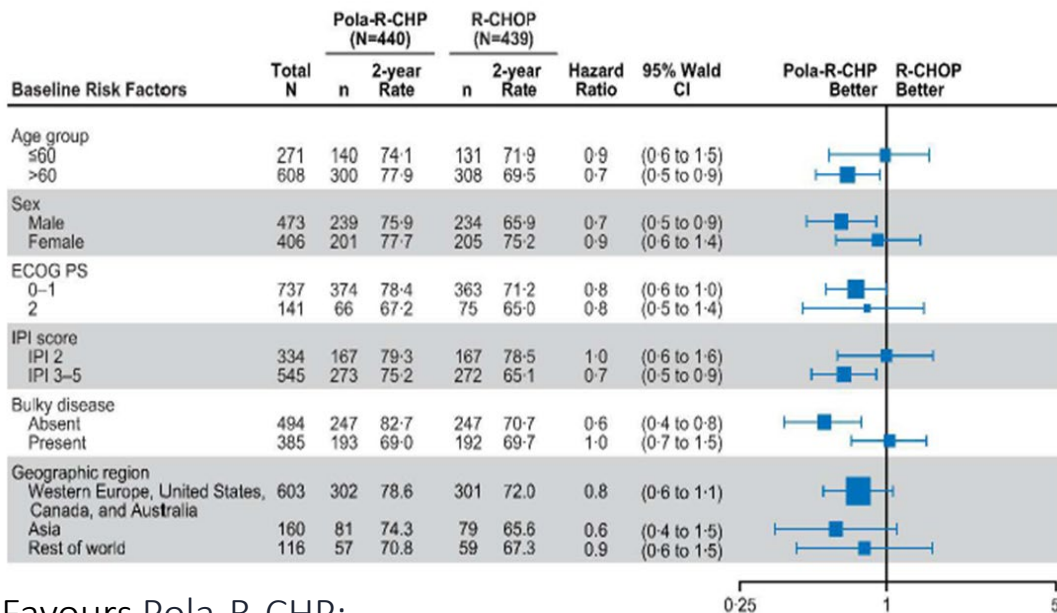
Secondary outcome Overall Survival

Pola+R-CHP vs R-CHOP:
Number of events: 53 (12%) vs 57 (13%)
HR (95% CI): 0.94 (0.65, 1.37); p = 0.75

Secondary outcome Safety

No relevant difference between treatment groups

POLARIX: PFS Subgruppenanalyse



Favours Pola-R-CHP:

- 60 y, male gender
- IPI 3-5
- no bulky disease

Die POLARIX Studie: Zusammenfassung und Schlussfolgerung

- Zusammenfassung der Autoren: Pola-R-CHP verlängert signifikant das PFS im Vergleich zu R-CHOP (HR 0,73) bei Patienten mit zuvor unbehandeltem DLBCL mit mittlerem und hohem Risiko (IPI 2-5)
- Schlussfolgerung der Autoren: Diese Ergebnisse unterstützen den Einsatz von Pola-R-CHP in der Erstbehandlung von Patienten mit DLBCL
- Diskussion:
 - Ein moderater PFS Vorteil von 6.5% entspricht einer “Number needed to treat” von 17
 - Wie klinische *relevant* ist das Ergebnis ohne OS Unterschied nach > 2 Jahren?

DLBCL - welche Therapie für welchen Patienten?

1. First-line
2. Second-line
 1. CARs?
 2. Chemo?
 3. ADC?
 4. Antikörper?
3. Third line
4. Zusammenfassung und Perspektiven

Welche kritischen Punkte für Therapie-Entscheidungen im Rezidiv/Progress müssen bedacht werden?

1. Therapieziel Kuration?

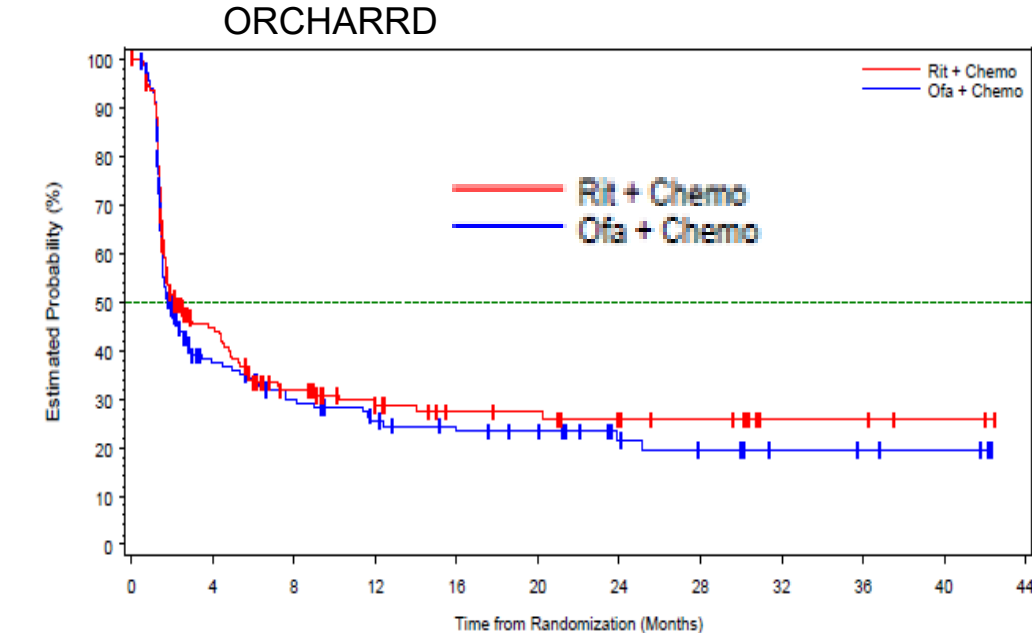
- Am ehesten mit Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) und autologer Stammzelltransplantation (ASCT) zu erreichen: **Ist der Patient für eine HDCT geeignet und verspricht die Intervention Erfolg?**

2. Therapieziel Remissionsinduktion?

- **Welche Begleiterkrankungen liegen vor, oder: auf welche Nebenwirkungen gilt es besonders zu achten?**

Kuratives Therapieziel in der Zweitlinie: HDCT-fähige Patienten

Platin-haltige CTx, gefolgt von HDCT plus APBSCT: “Standardtherapie”



Median PFS

2.1 months R-chemo vs
1.8 months O-chemo

2 yr PFS

26% R-chemo vs
21% O-chemo

Number of Subjects at Risk:

Rit + Chemo	223	67	38	25	18	17	12	10	4	4	2	0
Ofa + Chemo	222	48	34	26	21	19	12	9	5	4	3	0

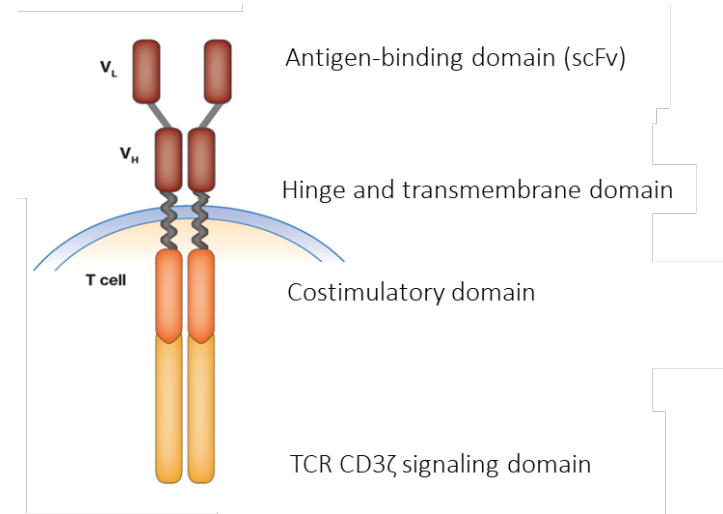
van Imhoff GW, et al. Blood 2014;124:630. Presented at ASH 2014.



UNIKLINIK
KÖLN

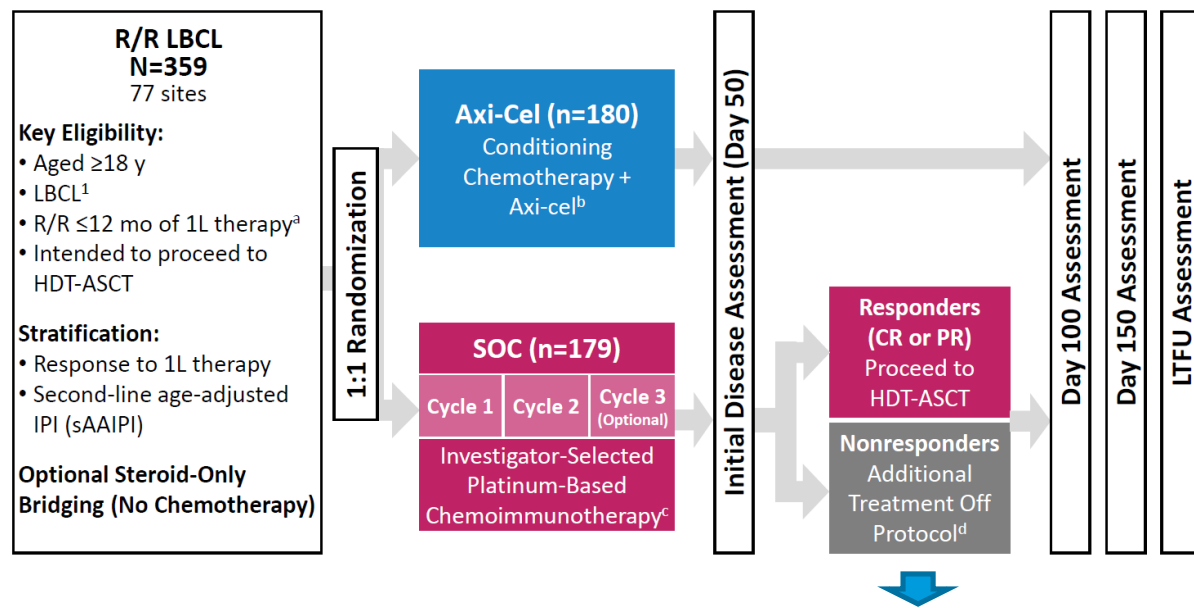
DLBCL - welche Therapie für welchen Patienten?

1. First-line
2. Second-line
 1. CARs?
 2. Chemo?
 3. ADC?
 4. Antikörper?
3. Third line
4. Zusammenfassung und Perspektiven



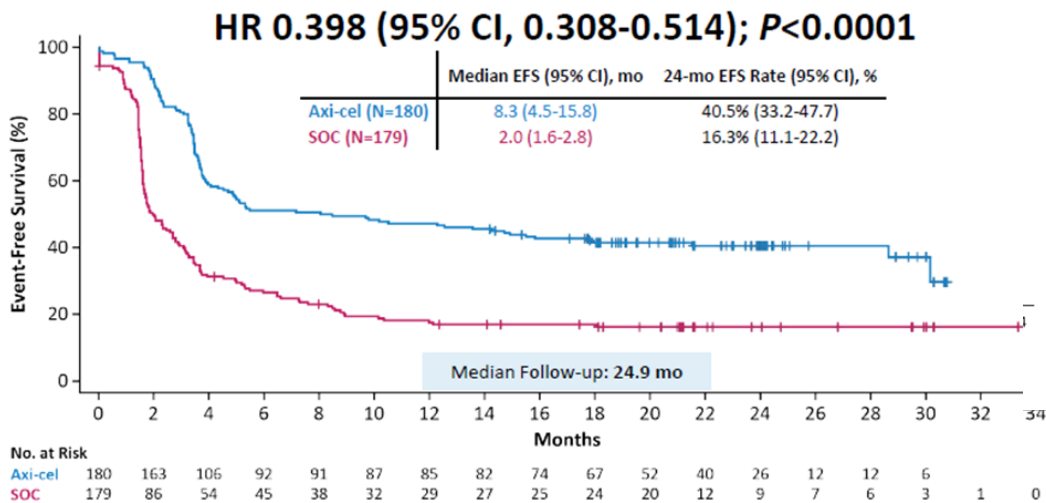
CAR T-Zelltherapie oder Hochdosischemotherapie?

ZUMA-7: Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Versus SoC Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma



- no bridging, no cross-over (out of protocol 56% CARs in SOC), primary endpoint EFS, HDCT in SOC 36%
- Median FU 24.9 m, median age around 60 y, LDH > UNL around 50%, refractory disease around 74%

Abs 2 – Primary Analysis of ZUMA-7: primary endpoint EFS



	Axi-Cel EFS Event/N	SOC EFS Event/N	HR (95% CI)
Overall	108/180	144/179	0.398 (0.308-0.514)
Age, years			
<65	81/129	96/121	0.490 (0.361-0.666)
≥65	27/51	48/58	0.276 (0.164-0.465)
Response to 1L therapy at randomization			
Primary refractory	85/133	106/131	0.426 (0.319-0.570)
Relapse ≤12 months of 1L therapy	23/47	38/48	0.342 (0.202-0.579)
sAAIPI			
0-1	54/98	73/100	0.407 (0.285-0.582)
2-3	54/82	71/79	0.388 (0.269-0.561)
Prognostic marker per central laboratory			
HGBL-double/triple hit	15/31	21/25	0.285 (0.137-0.593)
Double expressor lymphoma	35/57	50/62	0.424 (0.268-0.671)

Axi-Cel Better SOC Better

Kaplan-Meier-Schätzungen 24 Monate EFS [%]	41	16		
Median OS [Mo]	NR	35,1	HR 0,730	P=0,027

Abs 2 – Primary Analysis of ZUMA-7: safety aspects

	Axi-Cel		SOC	
	Any grade	Grade ≥ 3	Any grade	Grade ≥ 3
Any AE	175 (100)	155 (91)	168 (100)	140 (83)
Any serious AE	85 (50)	72 (42)	77 (46)	67 (40)
CRS	159 (92)	11 (6)		
NE (ICANS), n (%)	102 (60)	36 (21)	33 (30)	1 (1)
Tozi/Steroids, n (%)	111/40 (65, 24)			
Definitive TRM n/N(%)	1/170 (1)		2/64 (3)	
ICU (median duration)	25%, 5d		5%, 3d	
Hospitalization (med. duration)	16d		21d	

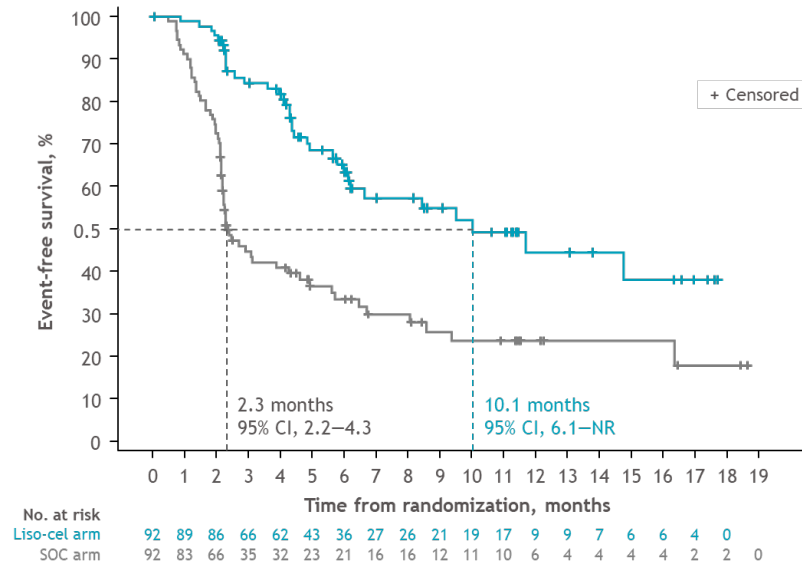
Abs 2 – Primary Analysis of ZUMA-7: Summary and conclusions

- Zusammenfassung der Autoren: Axi-cel zeigte Überlegenheit gegenüber SOC
 - Fast dreimal so viele Patienten im Axi-cel-Arm erhielten eine endgültige Therapie wie im SOC-Arm, >4-fach höheres medianes EFS, 2,5-fach höheres 2-Jahres-EFS, doppelt so hohe CR-Rate
 - Axi-cel hatte ein Sicherheitsprofil, das mit früheren Studien übereinstimmt
- Schlussfolgerung der Autoren: Paradigmenwechsel: Axi-cel sollte der neue Standard für Patienten mit R/RLBCL in der Zweitlinie sein
- **Diskussion: Noch ist die Zulassung nicht da, aber können wir in diesem Kollektiv mit diesen Daten überhaupt noch HDCTx machen?**

Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) versus HDCT: Ergebnisse der Phase 3 Transform Studie.

TRANSFORM, bridging allowed (63%), cross-over allowed (47 patients (51%) CARs in SOC), primary endpoint EFS, HDCT in SOC 42%

Median FU 6.2 m, median age around 60 y, LDH > 500 around 12.5%, refractory disease around 74%

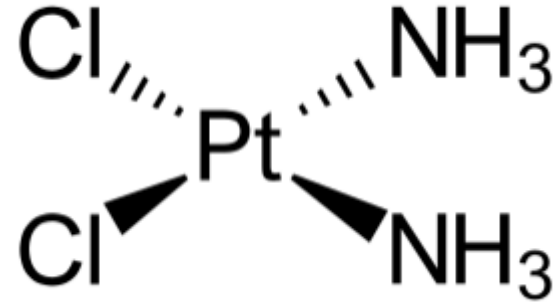


	Liso-cel arm (n = 92)	SOC arm (n = 92)
Patients with events, n	35	63
Stratified HR (95% CI)	0.349 (0.229—0.530) <i>P</i> < 0.0001	
6-month EFS rate, % (SE)	63.3 (5.77)	33.4 (5.30)
Two-sided 95% CI	52.0—74.7	23.0—43.8
12-month EFS rate, % (SE)	44.5 (7.72)	23.7 (5.28)
Two-sided 95% CI	29.4—59.6	13.4—34.1
Median OS [Mo]	NR	16.4 m
HR, p	0.509 (0.258—1.004) <i>P</i> = 0.0257	

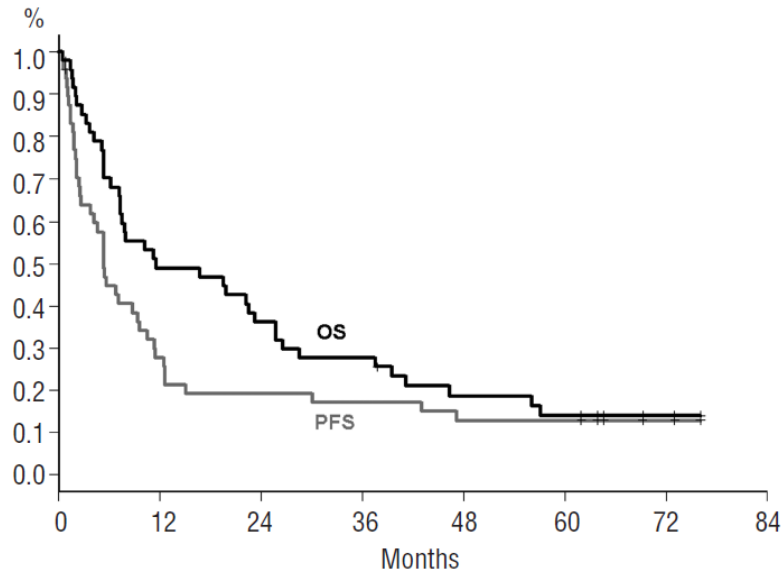
Remissionsinduktion in der Zweitlinie: nicht-HDCT-fähige Patienten

DLBCL - welche Therapie für welchen Patienten?

1. First-line
2. Second-line
 1. CARs?
 2. Chemo?
 3. ADC?
 4. Antikörper?
3. Third line
4. Zusammenfassung und Perspektiven



Chemotherapie des rezidierten oder refraktären DLBCL mit dem „SoC“ R-GemOx



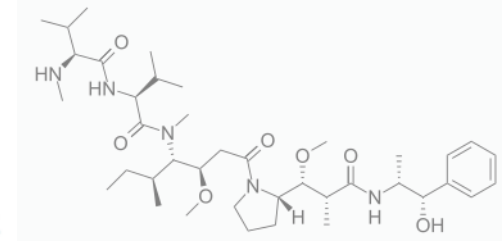
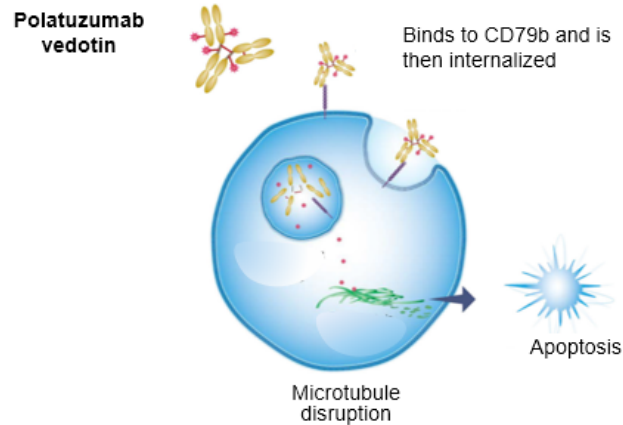
median PFS

- prior rituximab yes/no:
4 months *versus* 11 months,
 $P=0.02$
- early (<1 year) relapse yes/no:
3 months *versus* 10 months,
 $P=0.04$

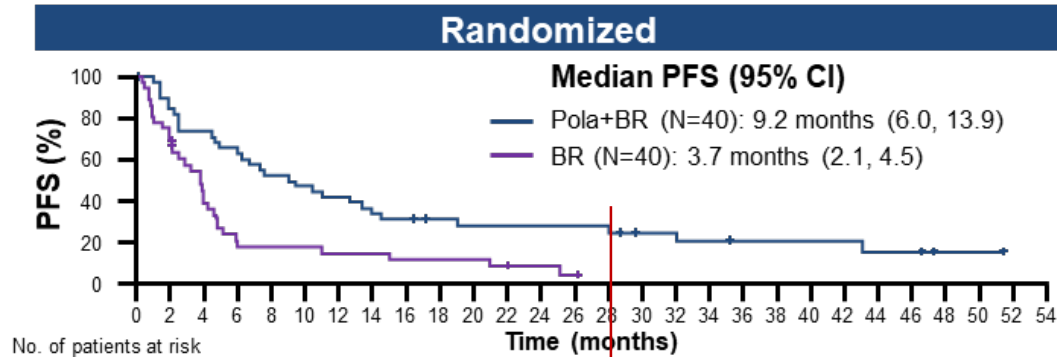
Wichtigste Nebenwirkungen:
Neurotox, Nephrotox, Ototox,
Hämatotox mit febriler Neutropenie

DLBCL - welche Therapie für welchen Patienten?

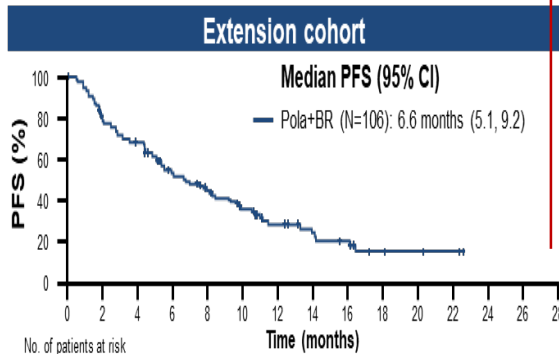
1. First-line
2. Second-line
 1. CARs?
 2. Chemo?
 3. ADC?
 4. Antikörper?
3. Third line
4. Zusammenfassung und Perspektiven



Das anti-CD79b ADC Polatuzumab vedotin in Kombination mit Rituximab und Bendamustin beim r/r DLBCL: 30 m FU



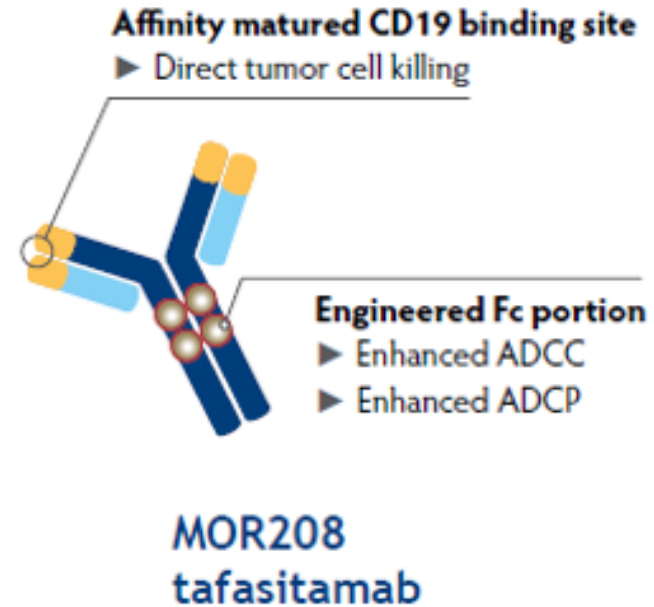
Wichtigste Nebenwirkungen:
Neurotox (PNP)
Hämatotox mit febriler
Neutropenie



- Medianes PFS 6.6 m
- Insgesamt sind die Daten aufgrund der Fallzahlen und des Designs schwer beurteilbar

DLBCL - welche Therapie für welchen Patienten?

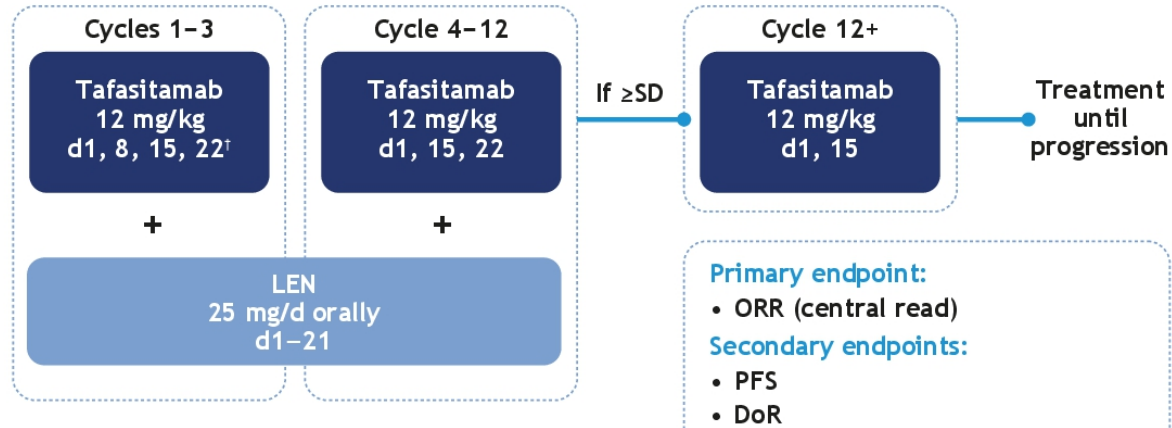
1. First-line
2. Second-line
 1. CARs?
 2. Chemo?
 3. ADC?
 4. Antikörper?
3. Third line
4. Zusammenfassung und Perspektiven



Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma

- R/R DLBCL
- Not eligible for HDC plus ASCT
- 1–3 prior regimens
- Primary refractory patients were not eligible*
- ECOG PS 0–2

N=81

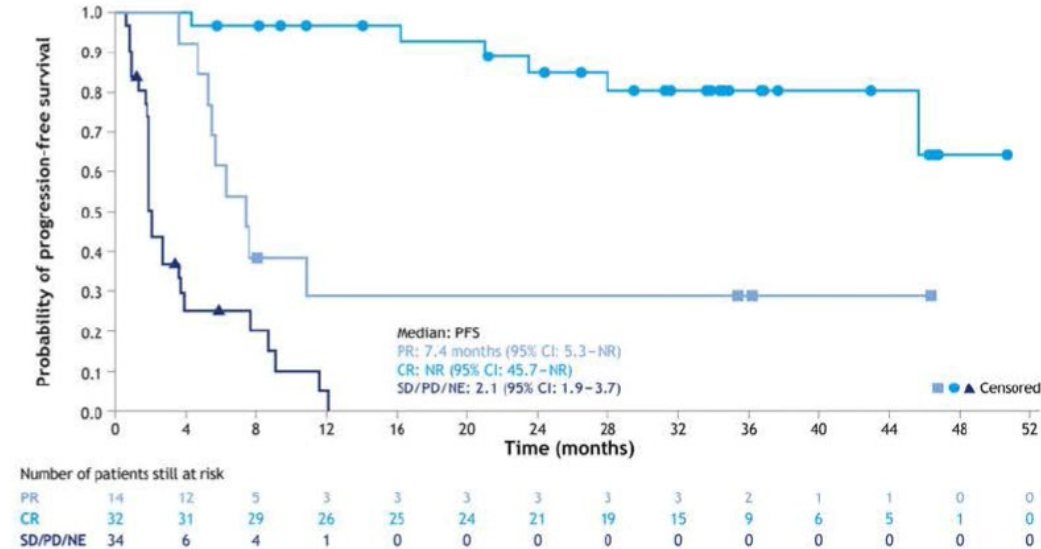


- Median age 72 y (41–86)
- Median time since first DLBCL diagnosis, months (range) 26·9 (9–190)
- 50% 2nd line

Effektivität von Tafasitamab (MOR208) plus Lenalidomid in der L-Mind Studie

Tafasitamab plus LEN	1 prior treatment (N=40)	≥2 prior treatments (N=40)	Overall (N=80)
Best Objective Response, n (%)			
CR	19 (47.5)	13 (32.5)	32 (40.0)
PR	8 (20.0)	6 (15.0)	14 (17.5)
SD	7 (17.5)	6 (15.0)	13 (16.3)
PD	5 (12.5)	8 (20.0)	13 (16.3)
NE*	1 (2.5)	7 (17.5)	8 (10.0)
ORR (CR + PR), n (%) [95% CI] [†]	27 (67.5) [50.9–81.4]	19 (47.5) [31.5–63.9]	46 (57.5) [45.9–68.5]
Median DoR, months (95% CI) [‡]	43.9 (9.1–NR)	NR (15.0–NR)	43.9 (26.1–NR)
Median PFS, months (95% CI) [‡]	23.5 (7.4–NR)	7.6 (2.7–NR)	11.6 (6.3–45.7)
Median OS, months (95% CI) [‡]	45.7 (24.6–NR)	15.5 (8.6–NR)	33.5 (18.3–NR)

Effektivität von Tafasitamab plus Lenalidomid in der L-Mind Studie: PFS

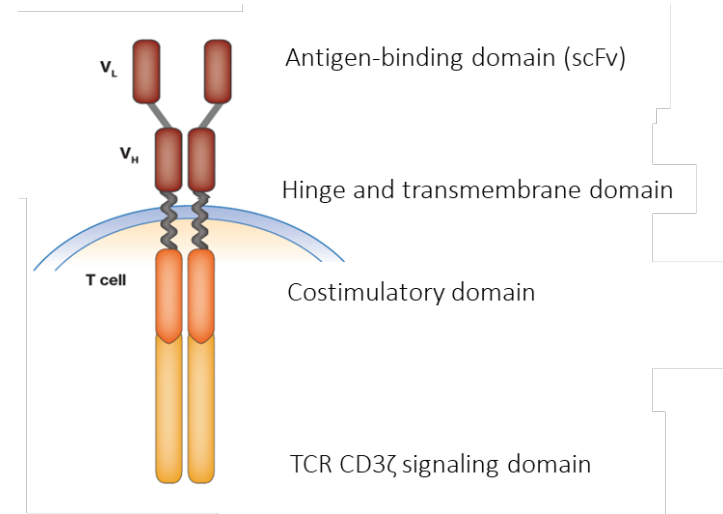


Medianes PFS 11.6 m
(range 6.3 – 45.7)

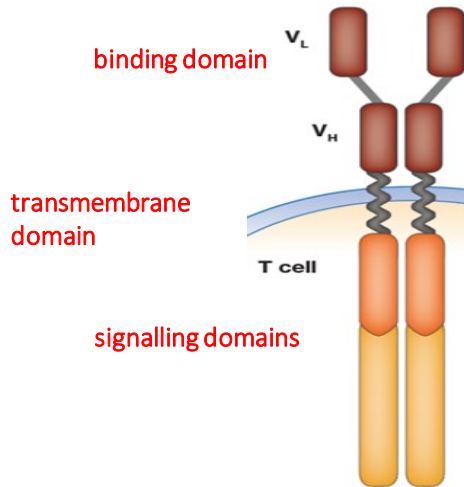
**Wichtigste
Nebenwirkungen:**
a.e. Lena-assoziierte
Neutropenie Grad 3: 27%,
Grad 4: 21%
Thromboseprophylaxe
erforderlich

DLBCL - welche Therapie für welchen Patienten?

1. First-line
2. Second-line
 1. CARs?
 2. Chemo?
 3. ADC?
 4. Antikörper?
3. Third line
4. Zusammenfassung und Perspektiven



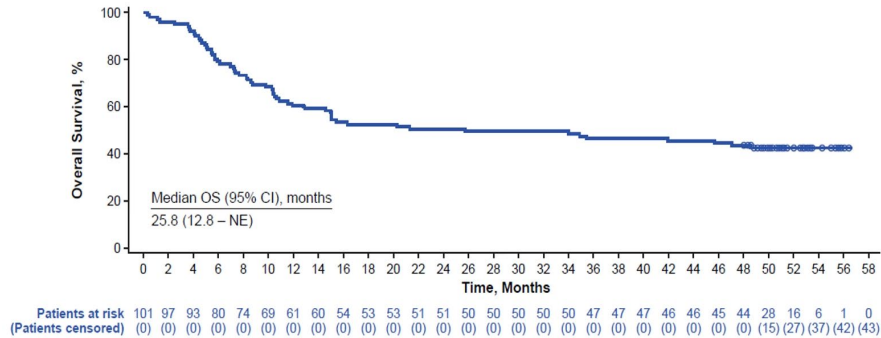
Anti-CD19 CAR T-cell constructs in large B-cell lymphoma



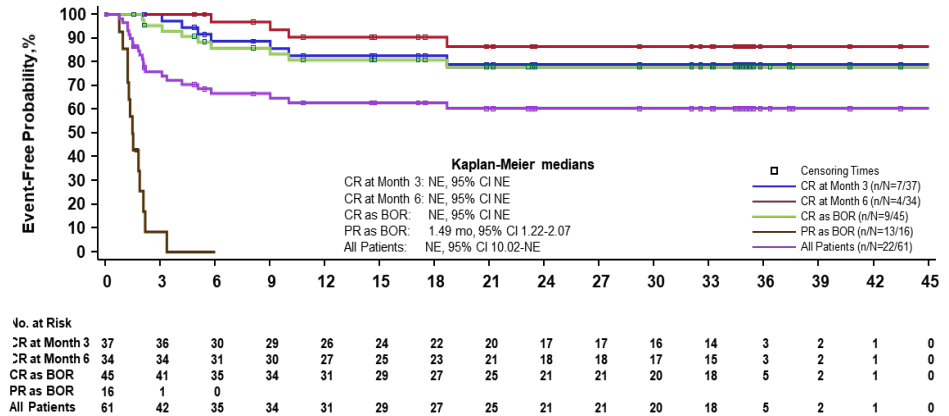
Study drug	CTL019	KTE-C19	JCAR017
Anti CD19 scFv	FMC63	FMC63	FMC63
transmembrane	CD8	CD28	CD28
co-stimulatory	4-1BB	CD28	4-1BB
TCR signaling	CD3 ζ	CD3 ζ	CD3 ζ
Generic name	Tisagenlecleucel	Axicabtagene Ciloleucel	Lisocabtagene Maraleucel
Status	FDA and EMA approved	FDA and EMA approved	FDA approved
Additional information	Childhood ALL approved	KTE-X19 (Tecartus. MCL)	CD4:CD8 ratio in the product =1:1

Efficacy of the two EMA-approved products in 3rd line r/r large B-cell lymphoma: LT-FU survival data in the pivotal trials

Axicabtagene Ciloleucel



Tisagenlecleucel

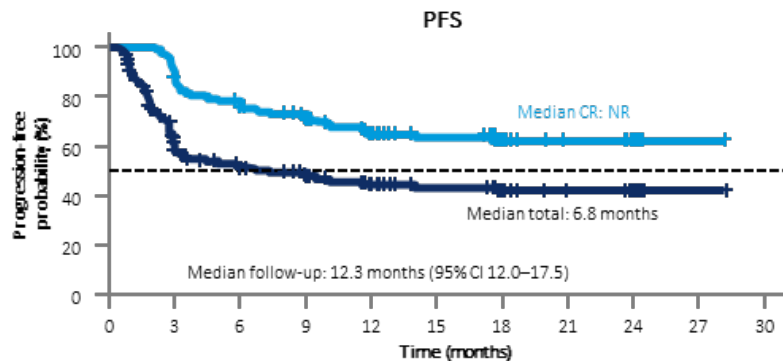


These charts are provided for ease of viewing information from multiple trials.
Direct comparison between trials is not intended and should not be inferred.

TRANSCEND NHL 001: Lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in r/r LBCL Safety and efficacy data

Lisocabtagene maraleucel	
Construct	AntiCD19-41BB-CD3z
Patients, n	269
Any CRS, %	42
Median time to onset, days	5
<u>Grade ≥ 3 CRS, %^a</u>	<u>2</u>
Any neurological toxicity, %	30
Grade ≥ 3 neurological toxicity, %	10

Best response	Patients (N = 256)
Best ORR, %	73
Best CR, %	53
12-month DOR, %	55



Wichtigste Nebenwirkungen:
CRS, ICANS, persistierende
Neutropenie

DLBCL - welche Therapie für welchen Patienten?

1. First-line
2. Second-line
 1. CARs?
 2. Chemo?
 3. ADC?
 4. Antikörper?
3. Third line
4. Zusammenfassung und Perspektiven

DLBCL - welche Therapie für welchen Patienten? Zusammenfassung

1. ein neuer Standard nach 20 Jahren R-CHOP (LNH-98.5) in der Erstlinie?

- Pola-R-CHP ist R-CHOP bei DLBCL im PFS überlegen (6.5% bei 2 Jahren)

2. Es gibt zahlreiche Optionen in der Zweitlinie

- CAR T-Zelltherapie für HDCT-fähige HR Patienten in kurativer Intention (ZUMA-7 mit 2 Jahren FU, TRANSFORM mit 6 Monaten FU): Ein neuer Standard nach 30 Jahren BEAM + ASCT (?)
- Immunchemotherapie (z.B. R-GemOx) oder zielgerichtete Immunchemotherapie (Pola-BR)
- Immuntherapie (Tafa-Len)

3. Es gibt sehr gute Optionen in der Drittlinie

- In kurativer Intention CAR T-Zelltherapie für nicht HDCT-fähige Patienten oder nach HDCT (JULIET, ZUMA-1, Transcend)
- Bispezifische Antikörper sind in klinischer Evaluation, pivotal phase II wird dieses Jahr gezeigt (ASCO, EHA)

Cologne Lymphoma Working Group

Study Physicians

Nadine Kutsch
Philipp Goedel
Jan-Michel Heger

Study Assistance

Hanna Birkholz
Christina Misch
Armin Memic

Project Management

Lars Pester
Brigitta Becker

Laboratory

Ron Jachimowicz
Paul Bröckelmann
Ruth Fühmann
Sven Borchmann
Hyatt Balke-Want

Apheresis Unit

Udo Holtick
Christoph Scheid

ICU Physicians

Boris Böll
Matthias Kochanek

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!
CAR-T-IM1@uk-koeln.de

