

Hodgkin Lymphom: Ein aktueller Überblick.

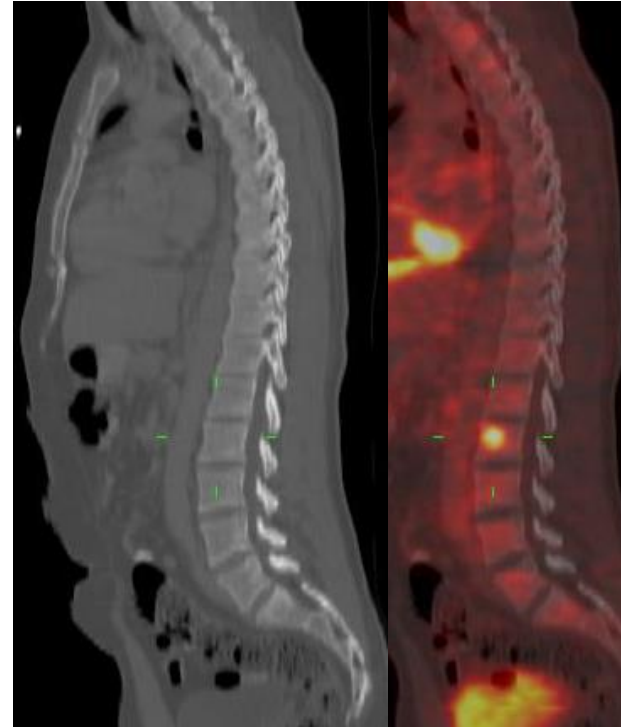
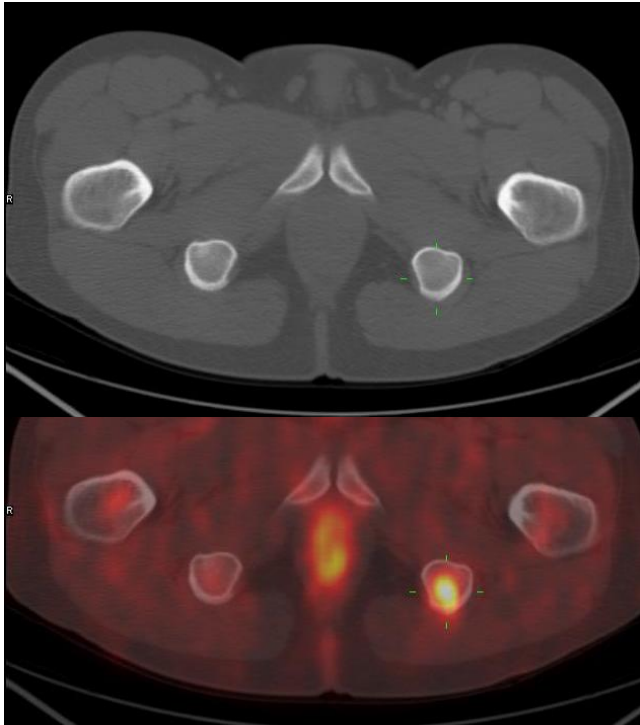
Peter Borchmann

on behalf of the German Hodgkin Study Group
University of Cologne, Germany

- Advisory role or expert testimony: Takeda, BMS, Roche, Novartis
- Honoraria: Takeda, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Roche, MSD
- Scientific research support: Takeda, MPI, Roche, Novartis, MSD

1. Staging
2. Erstlinie
 - Frühe Stadien
 - Fortgeschrittene Stadien
3. PD1-Inhibition

PET/CT zum initialen Staging?



PET/CT zum initialen Staging?

- 832 HL Patienten aus HD16, HD17, und HD18, bei denen sowohl PET Scans als auch KMP zum initialen Staging vorlag.
- PET wurde im GHSG Experten Panel zentral und verblindet bewertet (fokale Läsionen, disseminierte Anreicherung)

| | BM biopsy negative | BM biopsy positive | Total |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|
| BM PET negative | 702 | 1 | 703 |
| BM PET positive | 110 | 19 | 129 |
| Total | 812 | 20 | 832 |

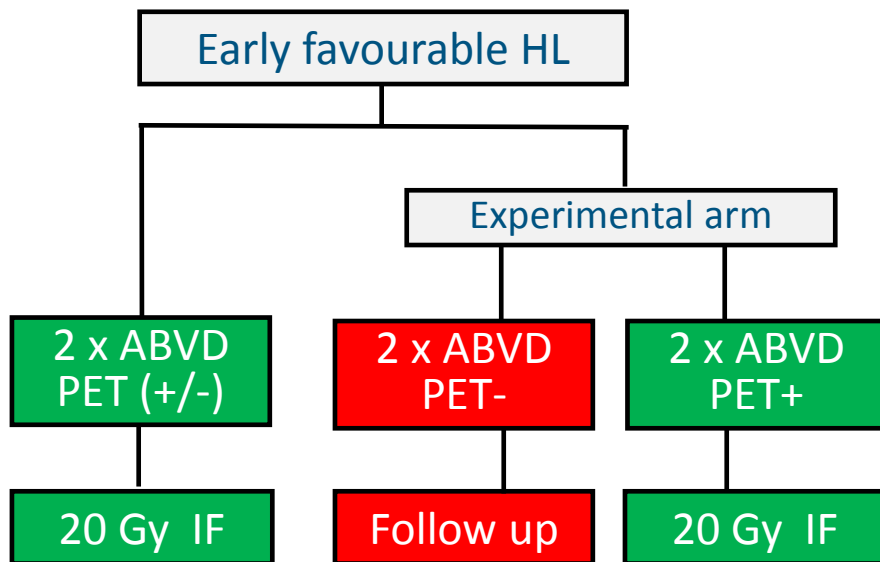
1. Sehr hoher negative prädiktiver Wert: bei fokal negativer PET/CT kann sicher auf eine KMP sicher verzichtet werden!
2. In unserer Kohorte hatten nur 0.7 % der Patienten mit frühem Stadium einen KM Befall in der PET:
 - up-staging sehr selten!
3. Beschluss des GBA vom 18. Oktober 2018 wurde am 17. Januar 2019 im Bundesanzeiger veröffentlicht und ist in Kraft getreten:
 - **PET muss jetzt bezahlt werden. Sie erspart uns und den Patienten die KMP. Sollten wir machen!**

1. Staging
2. Erstlinie
 - Frühe Stadien
 - Fortgeschrittene Stadien
3. PD1-Inhibition

GHSG risk-classification system for HL

| | | Ann Arbor Stadium | | | | |
|--------------|------------------------|--------------------|---------|-----|----------------|----------|
| | | IA | IB, IIA | IIB | IIIA, IIIB | IVA, IVB |
| No RF | | Early Favourable | | | Advanced Stage | |
| Risk factors | ≥ 3 LN- areas | Early Unfavourable | | | | |
| | ESR > LNL | | | | | |
| | Large mediastinal mass | Advanced Stage | | | | |
| | Extranodal-Disease | | | | | |

GHSG HD16: can we omit radiotherapy?



- Can RT be omitted from standard CMT without relevant loss of tumor control in PET-2 negative HL patients (lower margin set to 10% PFS at 5 y)?
- Does a positive PET after 2xABVD represent a risk factor for PFS among patients treated with standard CMT?

HD16: Progression and relapse

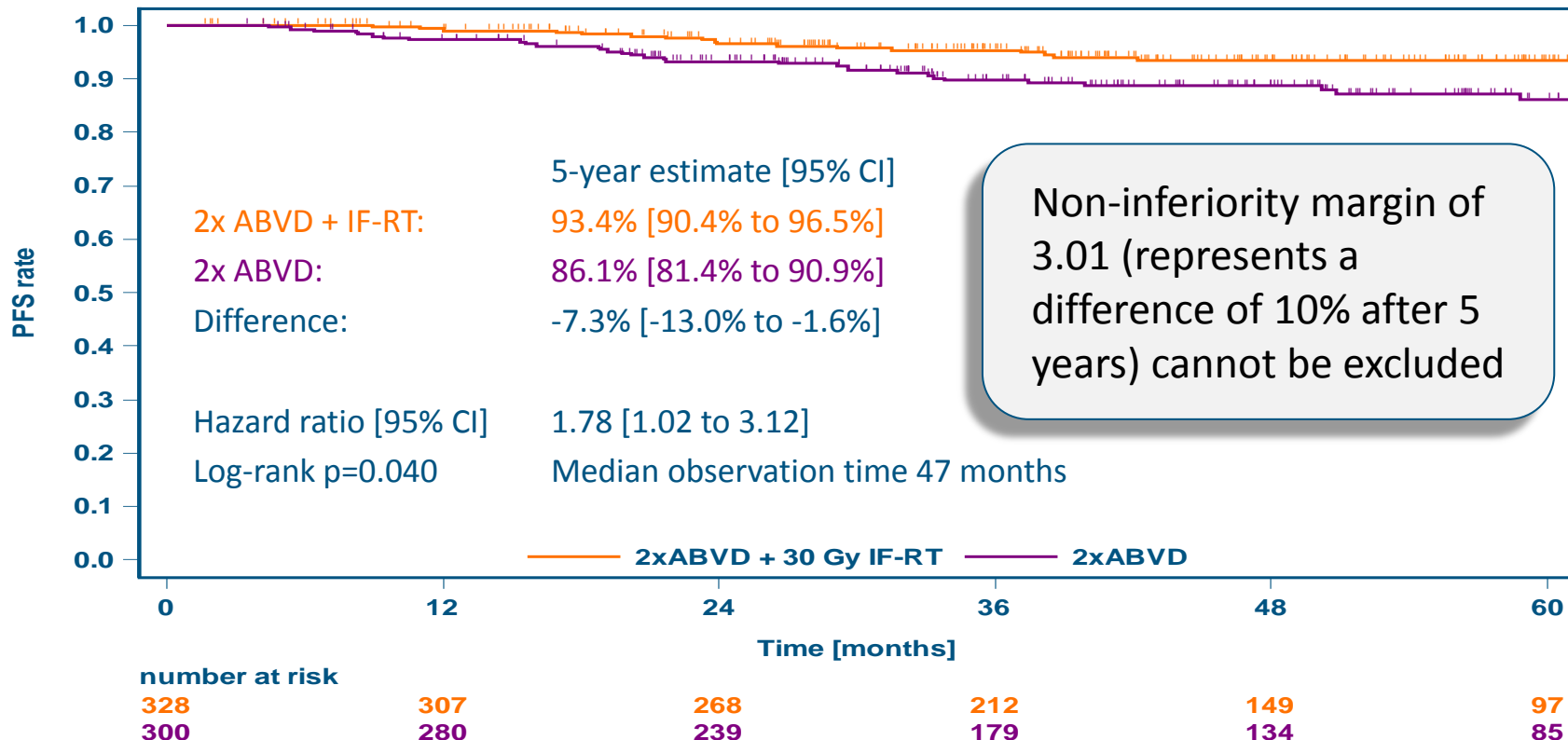
PET-negative patients

| | | 2xABVD + IF-RT N=328 | 2xABVD N=300 |
|--------------------|---------------|-------------------------|-----------------|
| | | % | % |
| Type of pd/relapse | Progression | 0 | 0.3 |
| | Early relapse | 0.6 | 3.0 |
| | Late relapse | 4.0 | 6.3 |

| | | | |
|---------------------|--|-----|-----|
| In-field pd/relapse | | 2.1 | 8.7 |
| Any pd/relapse | | 4.6 | 9.7 |

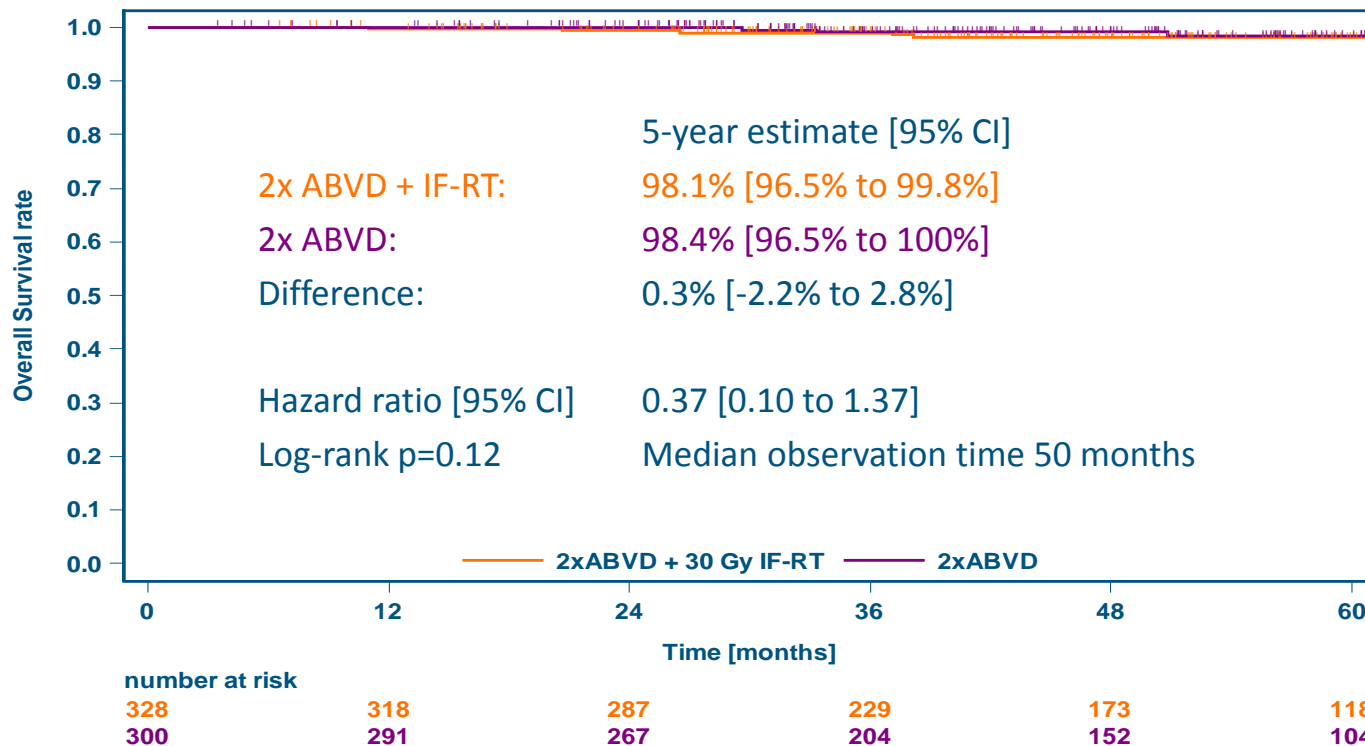
HD16: Primary endpoint PFS

PET-negative patients

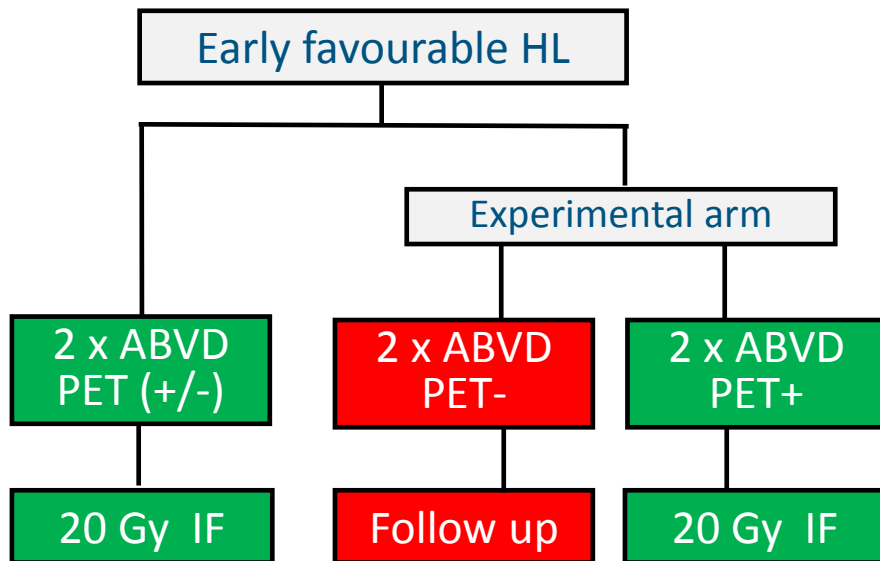


Overall survival

PET-negative patients

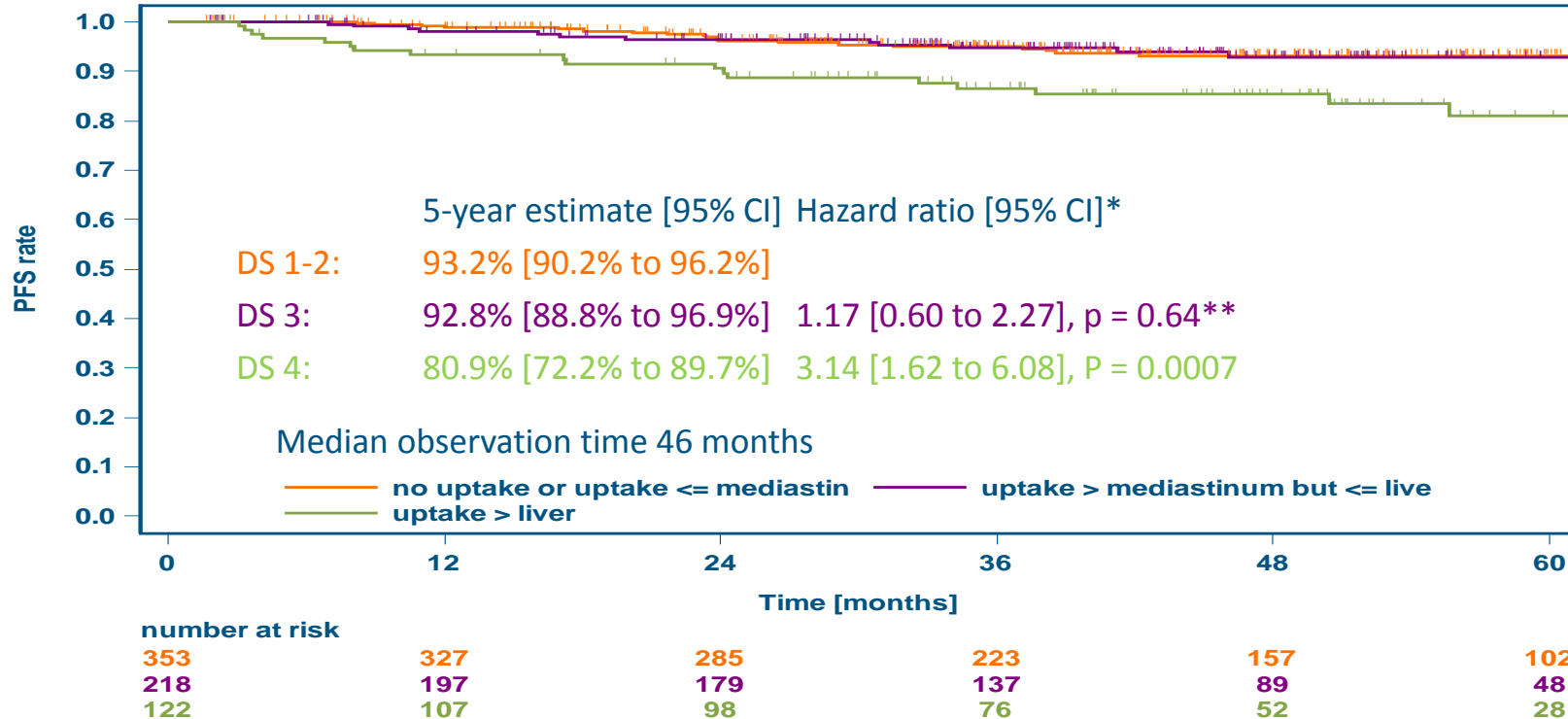


GHSG HD16: can we omit radiotherapy?



- Can RT be omitted from standard CMT without relevant loss of tumor control in PET-2 negative HL patients (lower margin set to 10% PFS at 5 y)?
- Does a positive PET after 2xABVD represent a risk factor for PFS among patients treated with standard CMT?

HD16: Impact of Deauville Score (PFS) Comparing DS1-2 vs DS3 and DS4

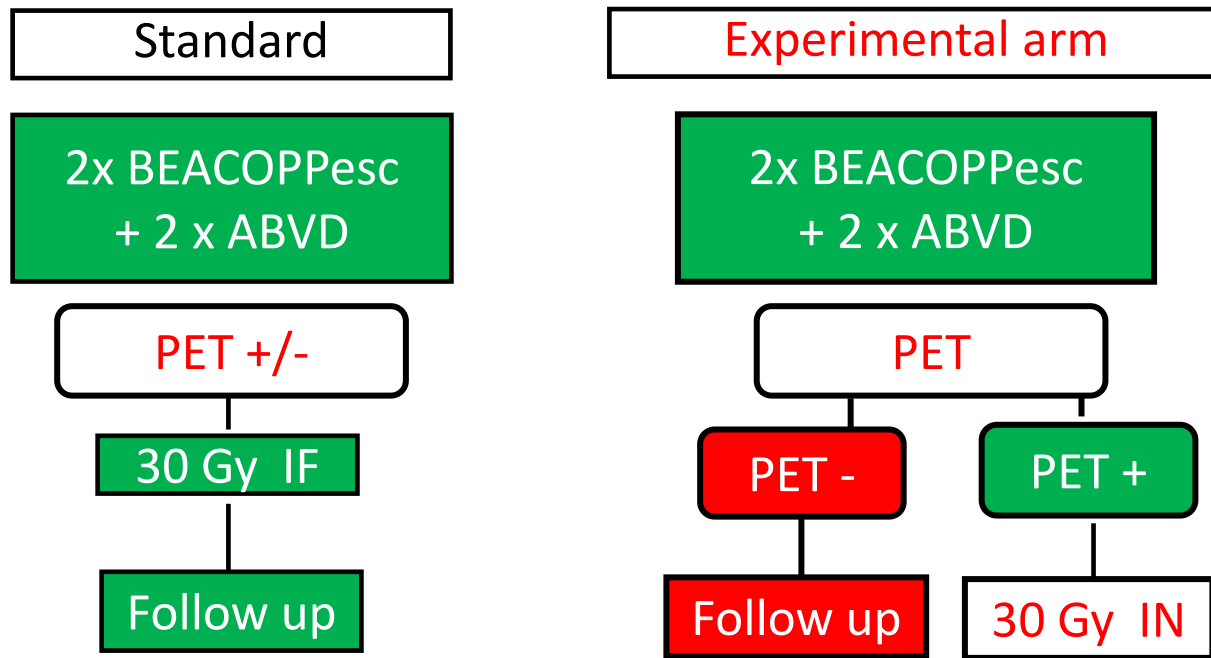


- Für PET-negative Patienten, die ohne konsolidierende Radiatio behandelt werden, ist das PFS nicht Nicht-Unterlegen im Vergleich zur etablierten CMT
- Das Gesamtüberleben ist davon nicht betroffen, am ehesten, weil die Zweitlinientherapie effektiv ist (hauptsächlich HDCT in unserer Kohorte)
- Ein positiver DS 4 nach 2xABVD ist mit einem deutlich schlechteren PFS assoziiert verglichen mit einem DS 1-3 (negativ)
- **PET nach 2x ABVD bei frühen Stadien ist sinnvoll bei Patienten**
 - **mit einem sehr hohen Risiko für RT-induzierte Zweitmalignome (z.B. Frauen \leq 21 Jahre und Brustgewebe im Strahlenfeld) oder**
 - **\leq 60 y und einem DS4 (EORTC H10: Addition von 2x eBEACOPP führt zur Elimination des Rezidivrisikos)**

GHSB risk-classification system for HL

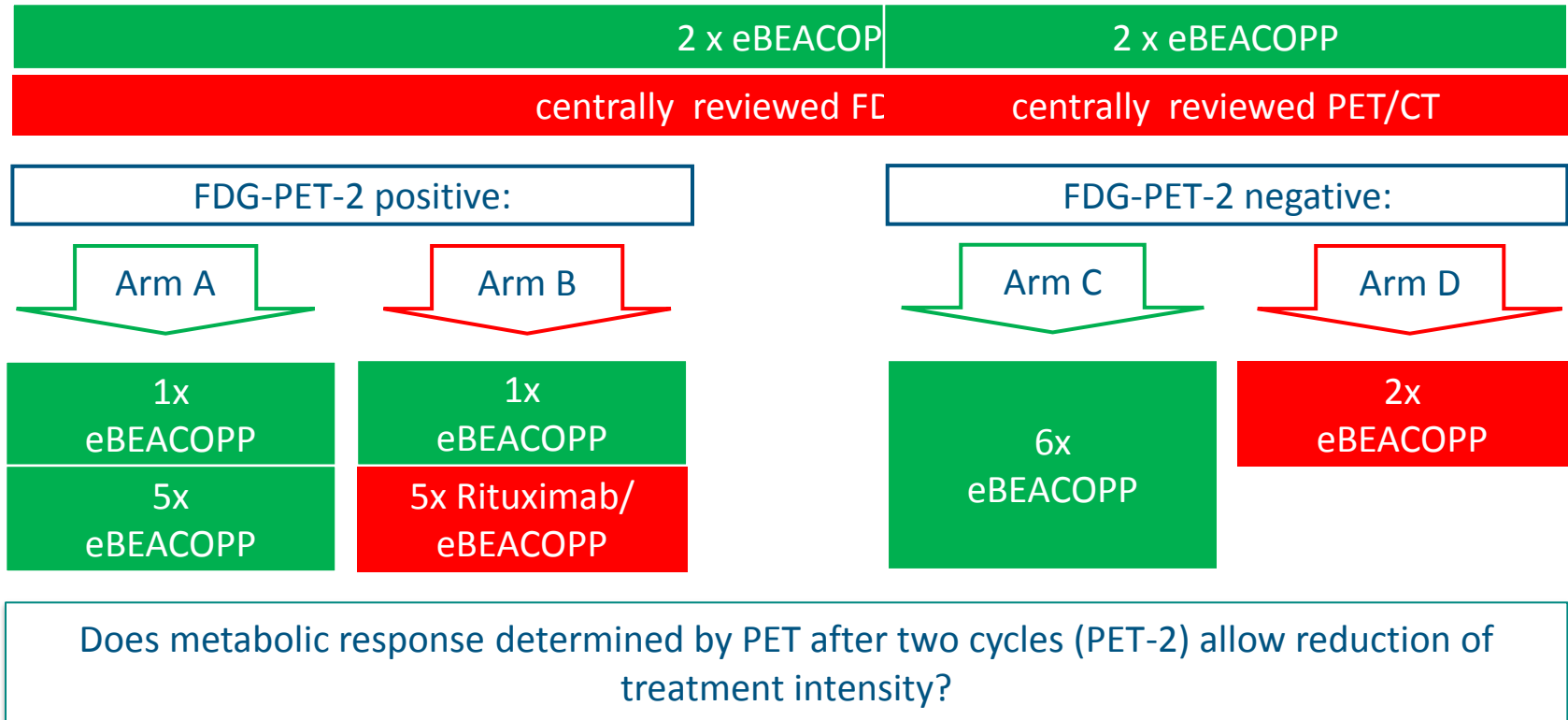
| | | Ann Arbor Stadium | | | | |
|--------------|------------------------|--------------------|---------|-----|----------------|----------|
| | | IA | IB, IIA | IIB | IIIA, IIIB | IVA, IVB |
| No RF | | Early Favourable | | | Advanced Stage | |
| Risk factors | ≥ 3 LN- areas | Early Unfavourable | | | | |
| | ESR > LNL | | | | | |
| | Large mediastinal mass | | | | | |
| | Extranodal-Disease | | | | | |

GHSg HD17: Can we omit RT?



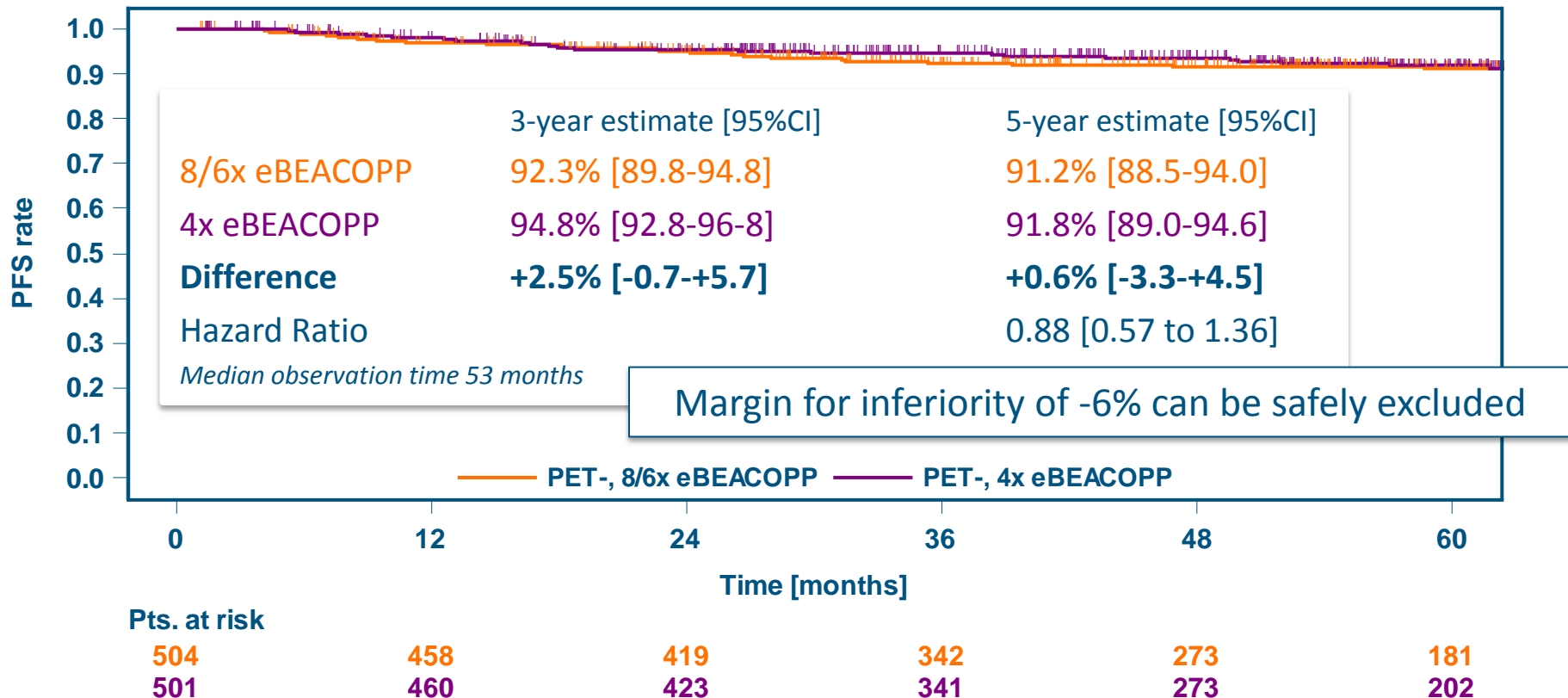
1. Staging
2. Erstlinie
 - Frühe Stadien
 - Fortgeschrittene Stadien
3. PD1-Inhibition

The GHSG HD18 study PET-guided therapy of advanced-stage HL



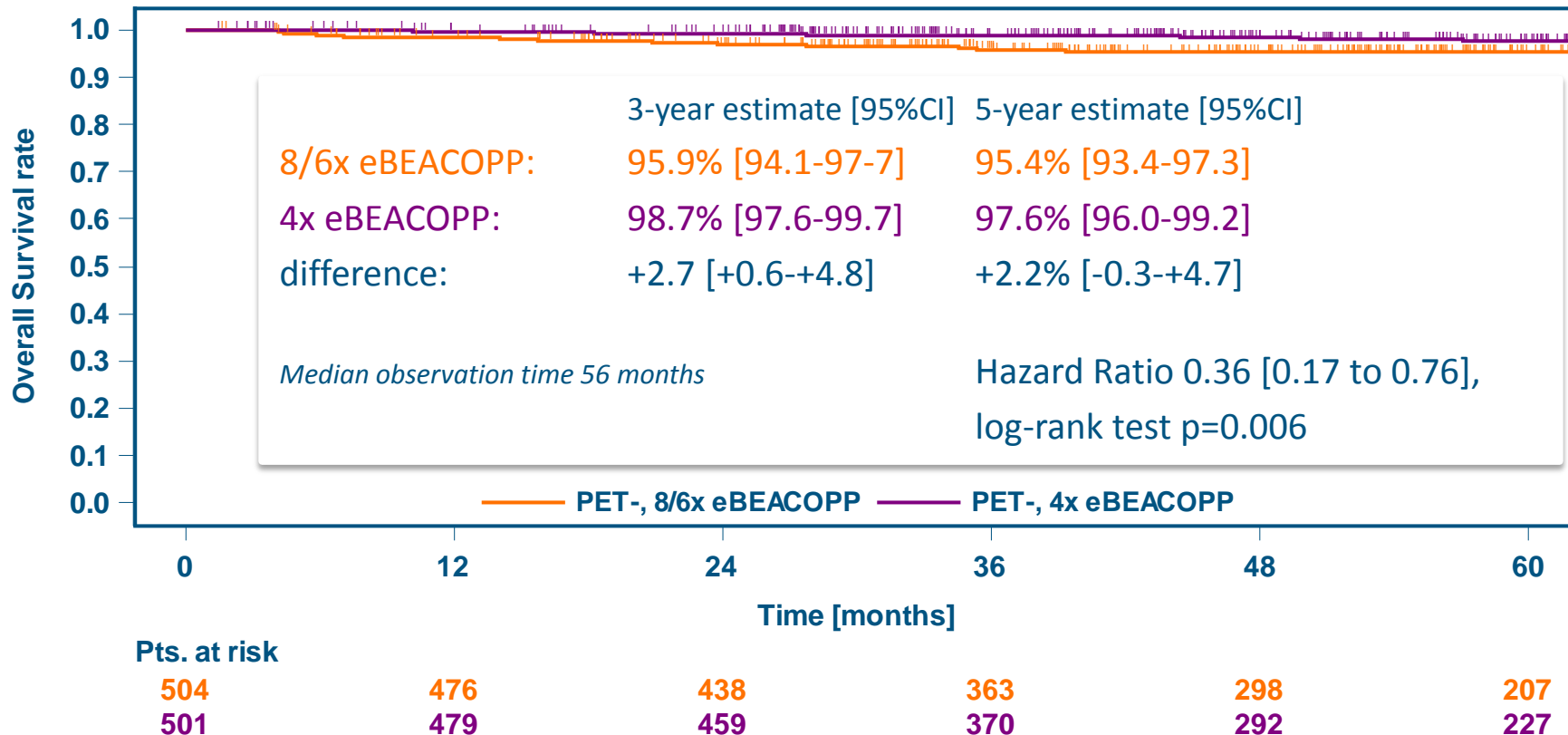
HD18 for PET-2-negative patients

Progression-free survival



HD18 for PET-2-negative patients

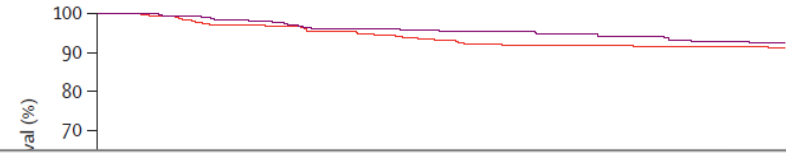
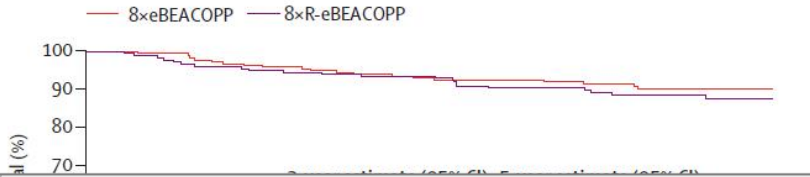
Overall survival



HD18 primary endpoint for PET-2 positive patients: PFS

All PET-2 positive patients: 3y PFS: 93%¹

All PET-2 negative patients: 3y PFS: 93.5%¹



Die Definition von PET-Positivität mit einem DS Score 3 war sehr konservativ, um eine Unterbehandlung zu vermeiden. War sie vielleicht „falsch“?

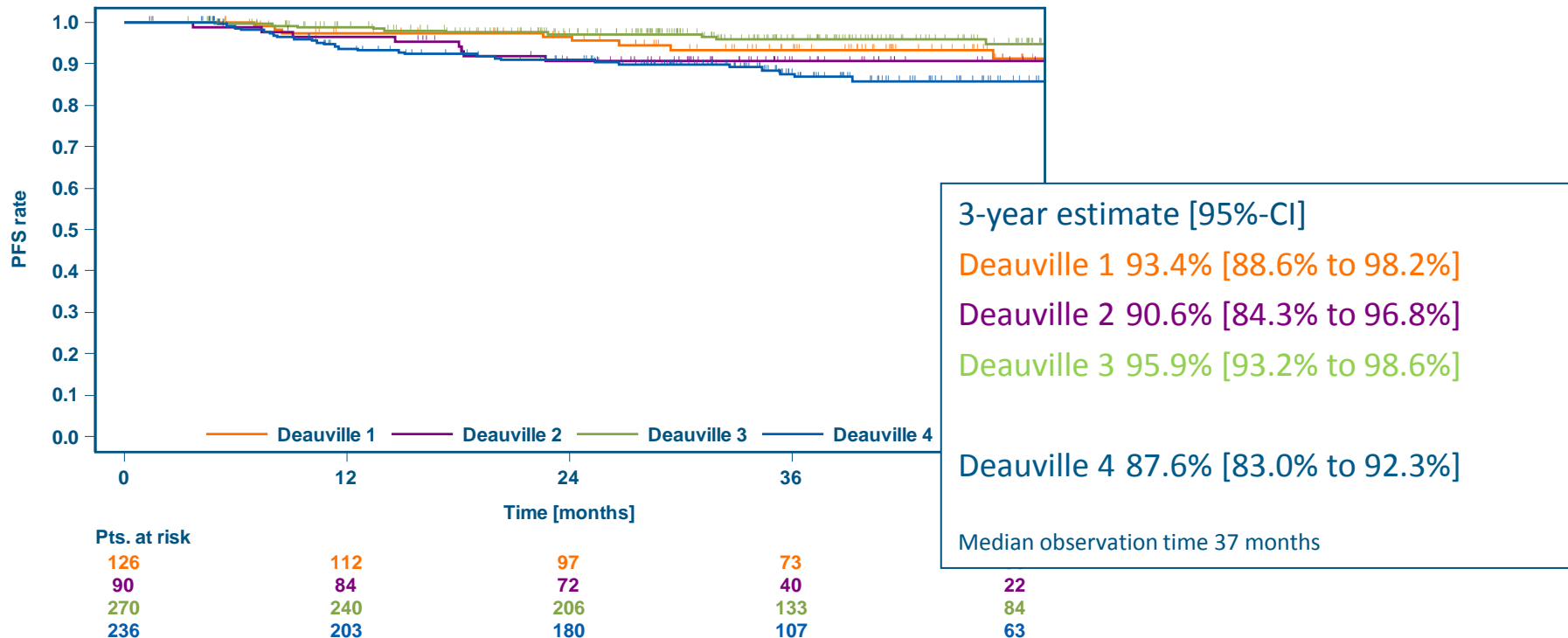
Median observation time 66 months (IQR 53 to 76)

| Number at risk (number censored) | | Time (months) | | | | | | |
|----------------------------------|---------|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|----|
| | | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 |
| 8xeBEACOPP | 217 (0) | 205 (7) | 189 (17) | 180 (22) | 169 (32) | 132 (65) | 70 (127) | |
| 8xR-eBEACOPP | 217 (0) | 200 (8) | 185 (20) | 176 (27) | 157 (40) | 119 (75) | 55 (138) | |

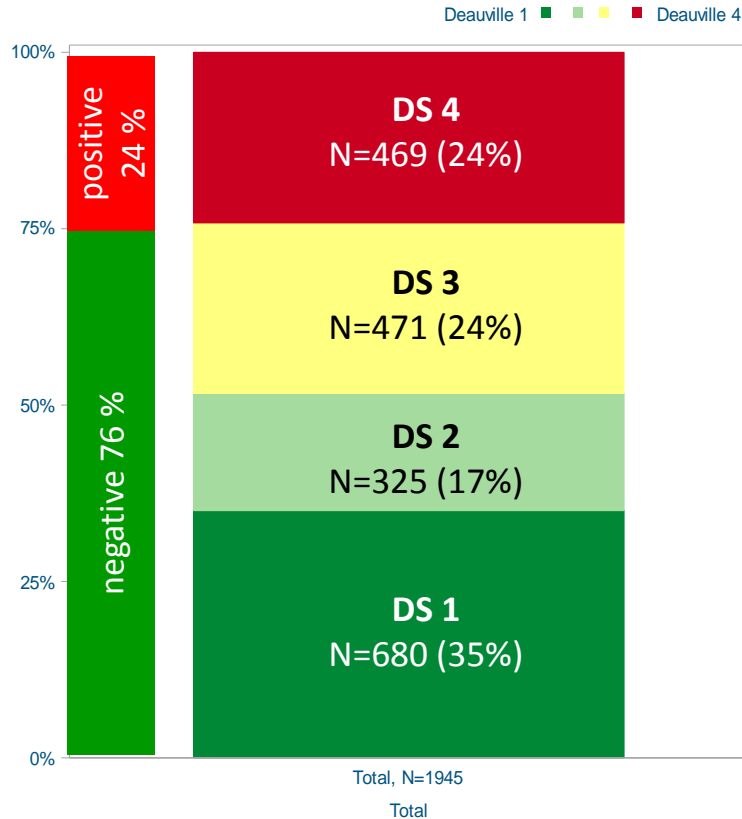
Median observation time 55 months (IQR 36-70)

| Number at risk (number censored) | | Time (months) | | | | | |
|----------------------------------|---------|---------------|----------|-----------|-----------|-----------|----|
| | | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 |
| 8xeBEACOPP | 446 (0) | 411 (21) | 378 (45) | 310 (102) | 247 (164) | 164 (246) | |
| or 6xeBEACOPP | 446 (0) | 411 (21) | 378 (45) | 310 (102) | 247 (164) | 164 (246) | |
| 4xeBEACOPP | 474 (0) | 444 (22) | 412 (43) | 334 (119) | 269 (180) | 198 (246) | |

Progression-free survival DS score comparison

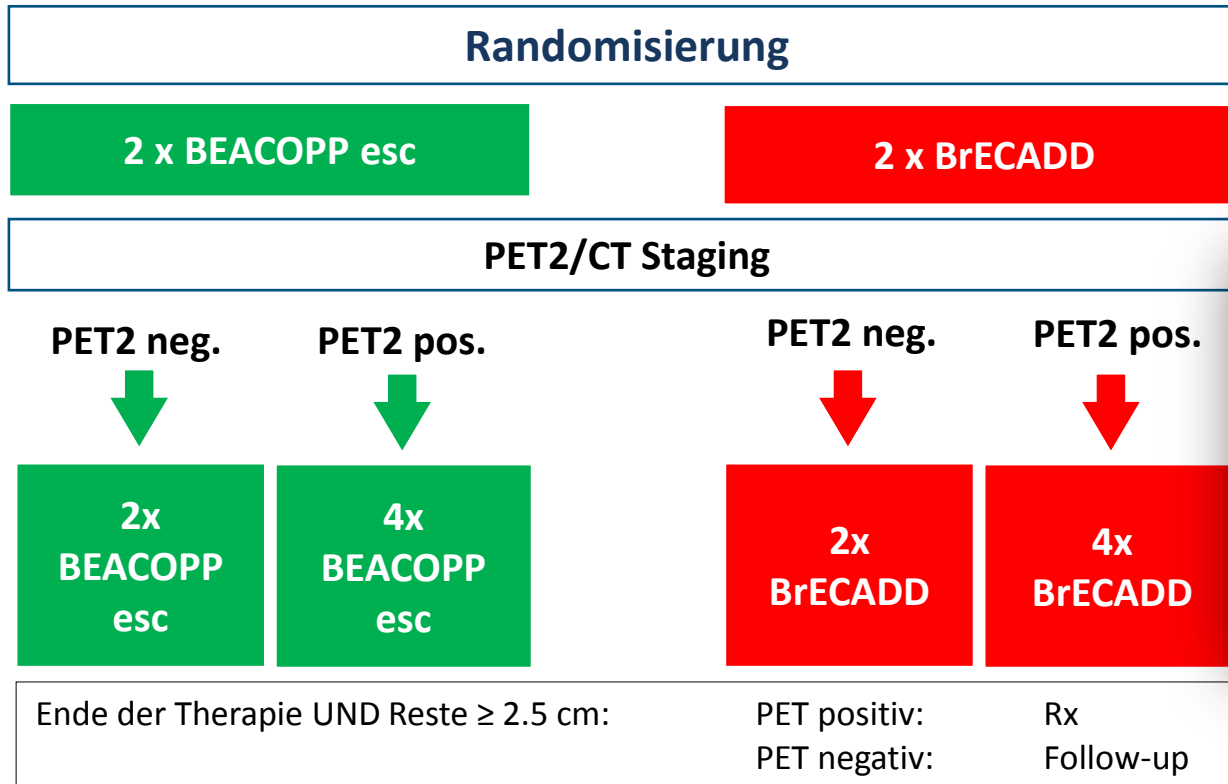


Was hat uns HD18 gelehrt?



- PET-2 DS 4 erlaubt es uns, jene Patienten zu identifizieren, die wirklich eine intensive Therapie mit 6 Zyklen eBEACOPP benötigen.
- Ihr Überleben (PFS und OS) ist jedoch mit dieser Strategie sehr gut und es bedarf sicher keiner weiteren Eskalation!
- PET-2 DS 1-3 hat einen sehr guten negativ prädiktiven Wert und erlaubt uns, 75 % aller Patienten mit nur 4 Zyklen zu behandeln. **Das ist schnell, sicher und supereffektiv!**^{1,2}

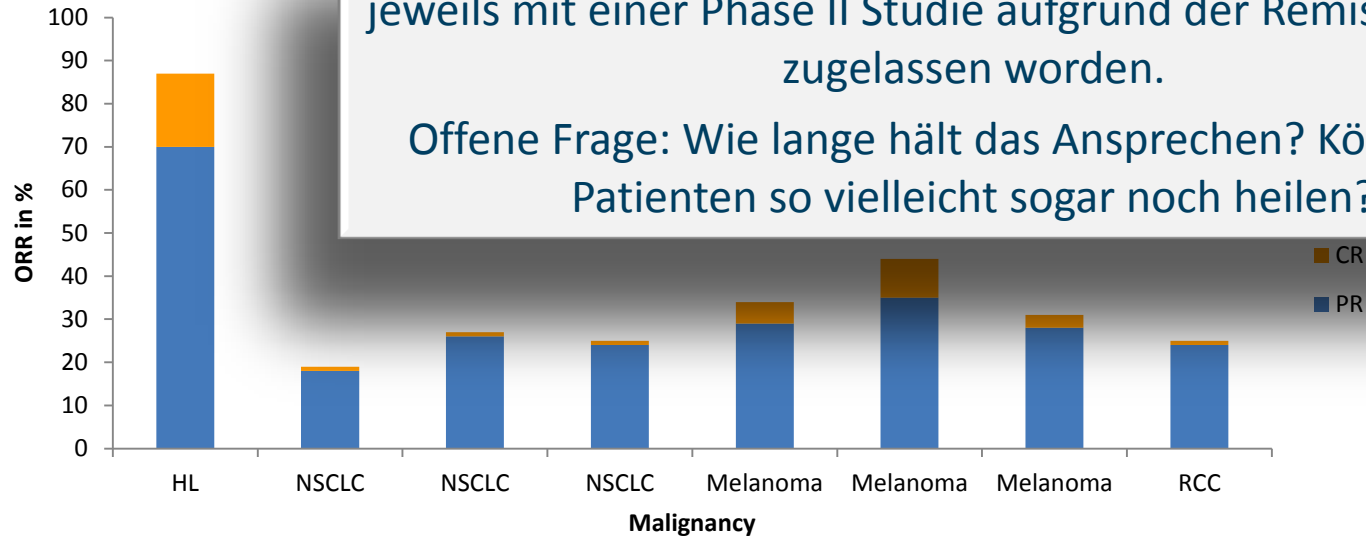
Können wir weiter de-eskalieren? Die GHSG HD21 Studie



Co-primärer
Endpunkt:
Gleiche Wirksamkeit
und weniger
Therapie-assoziierte
Morbidity

1. Staging
2. Erstlinie
 - Frühe Stadien
 - Fortgeschrittene Stadien
- 3. PD1-Inhibition**

ORR in HL vs. other cancers with PD-1 antibody treatment



Nivolumab und Pembrolizumab sind beim rezidivierten HL jeweils mit einer Phase II Studie aufgrund der Remissionsraten zugelassen worden.

Offene Frage: Wie lange hält das Ansprechen? Können wir Patienten so vielleicht sogar noch heilen?

HL: Nivolumab for r/r HL (Ansell et al. NEJM 2015)

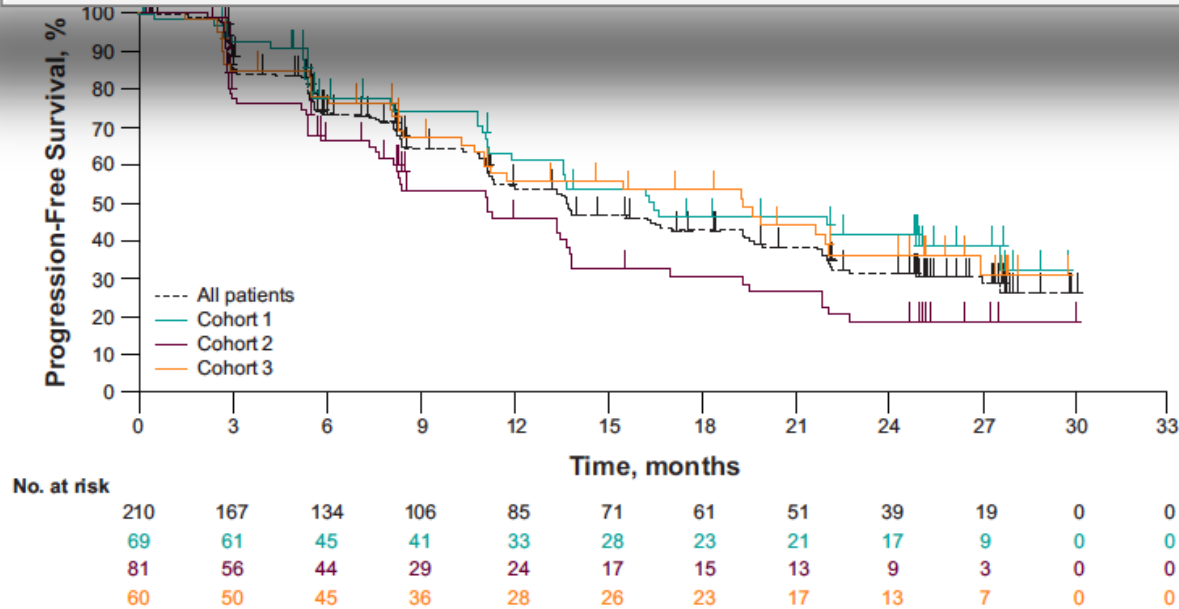
NSCLC (from left to right): Nivolumab in previously treated nsNSCLC (Borghaei et al. NEJM 2015), Nivolumab in previously treated sNSCLC (Brahmer et al. NEJM 2015), Pembrolizumab in untreated NSCLC (Garon et al. NEJM 2015)

Melanoma (from left to right): Pembrolizumab in previously treated melanoma (Robert et al. NEJM 2015), Nivolumab in untreated melanoma (Postow et al. NEJM 2015), Nivolumab for previously treated melanoma (Weber et al. Lancet Oncology 2015)

RCC: Nivolumab for previously treated mRCC (Motzer et al. NEJM 2015)

Longer-term follow-up (2y) after anti PD1 in cHL (Pembrolizumab KN-087)

Figure 2 Für die Gesamtkohorte aller behandelten Patienten zeichnet sich kein Plateau ab

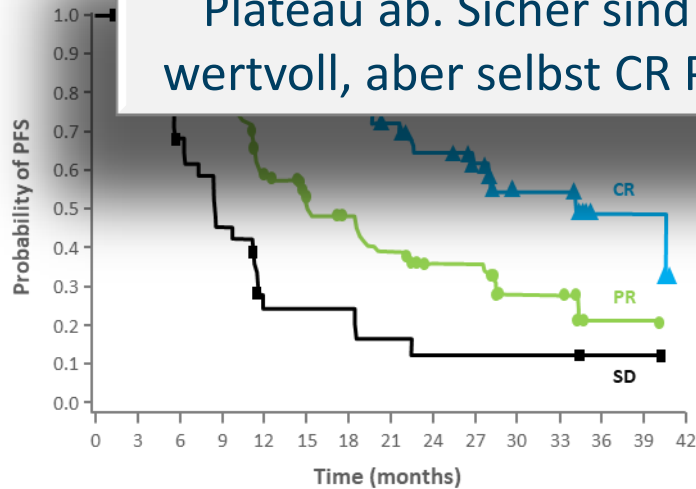


*From Kaplan-Meier method for censored data.

Zinzani et al., Abs 2900, ASH 2018

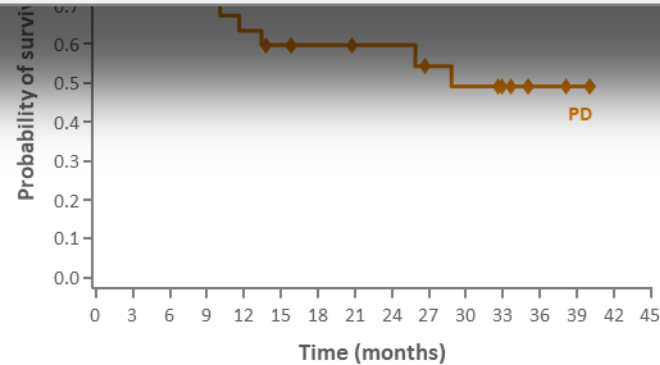
Longer-term follow-up (2y) after anti PD1 in cHL (Nivolumab Checkmate205)

Für die Gesamtkohorte aller behandelten Patienten zeichnet sich kein Plateau ab. Sicher sind PD1 Antikörper für unsere Patienten extrem wertvoll, aber selbst CR Patienten scheinen kein Plateau zu entwickeln.



Number of patients at risk

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| CR | 51 | 51 | 43 | 40 | 35 | 34 | 31 | 29 | 24 | 20 | 11 | 11 | 3 | 3 | 0 |
| PR | 122 | 119 | 81 | 69 | 52 | 36 | 32 | 26 | 20 | 20 | 11 | 11 | 1 | 1 | 0 |
| SD | 40 | 39 | 21 | 14 | 6 | 6 | 6 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 0 |



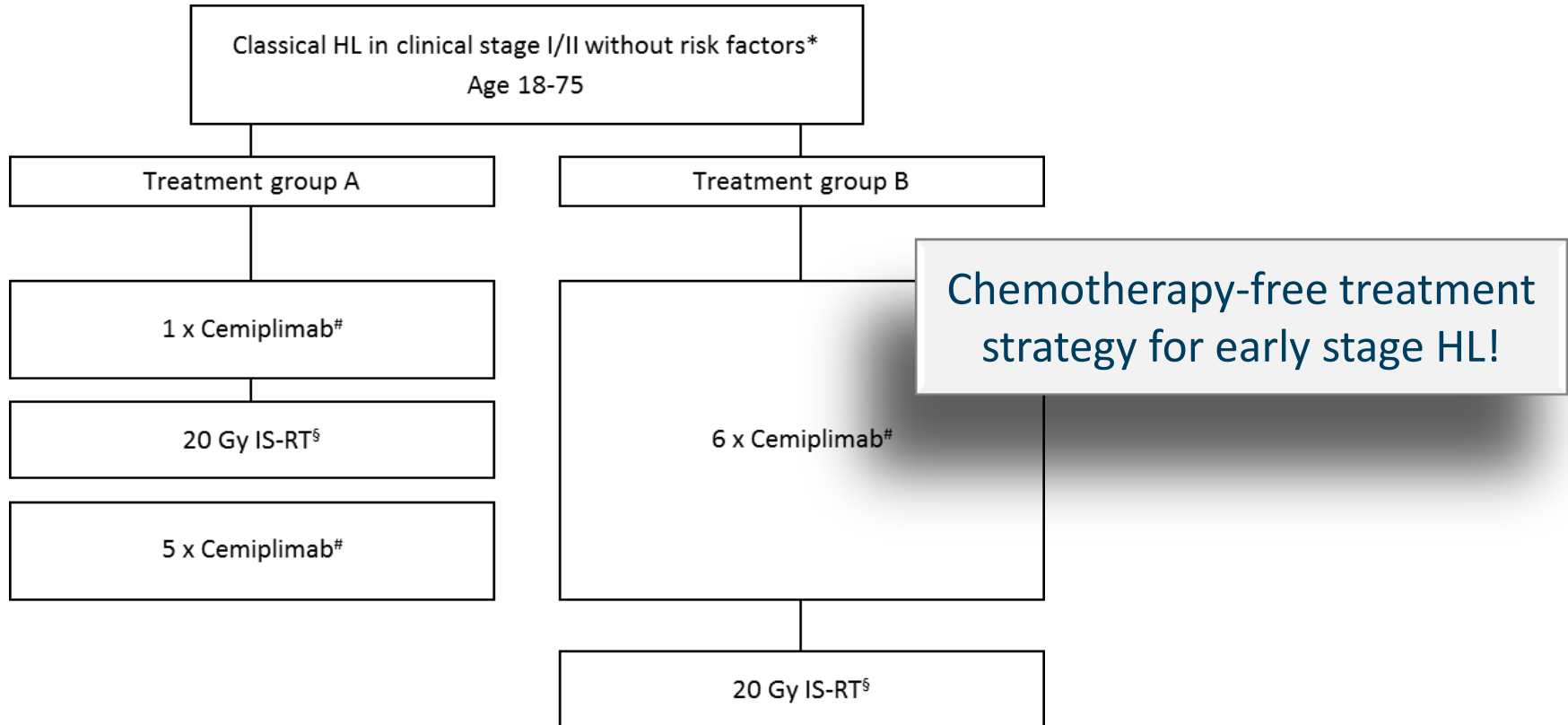
Number of patients at risk

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| CR | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 50 | 49 | 48 | 48 | 46 | 41 | 35 | 22 | 14 | 4 | 0 |
| PR | 122 | 122 | 120 | 117 | 111 | 104 | 99 | 92 | 90 | 86 | 76 | 54 | 37 | 23 | 3 | 0 |
| SD | 40 | 39 | 38 | 37 | 36 | 35 | 34 | 33 | 32 | 29 | 27 | 19 | 17 | 9 | 1 | 0 |
| PD | 26 | 24 | 20 | 18 | 16 | 14 | 13 | 12 | 12 | 10 | 9 | 7 | 2 | 1 | 0 | 0 |

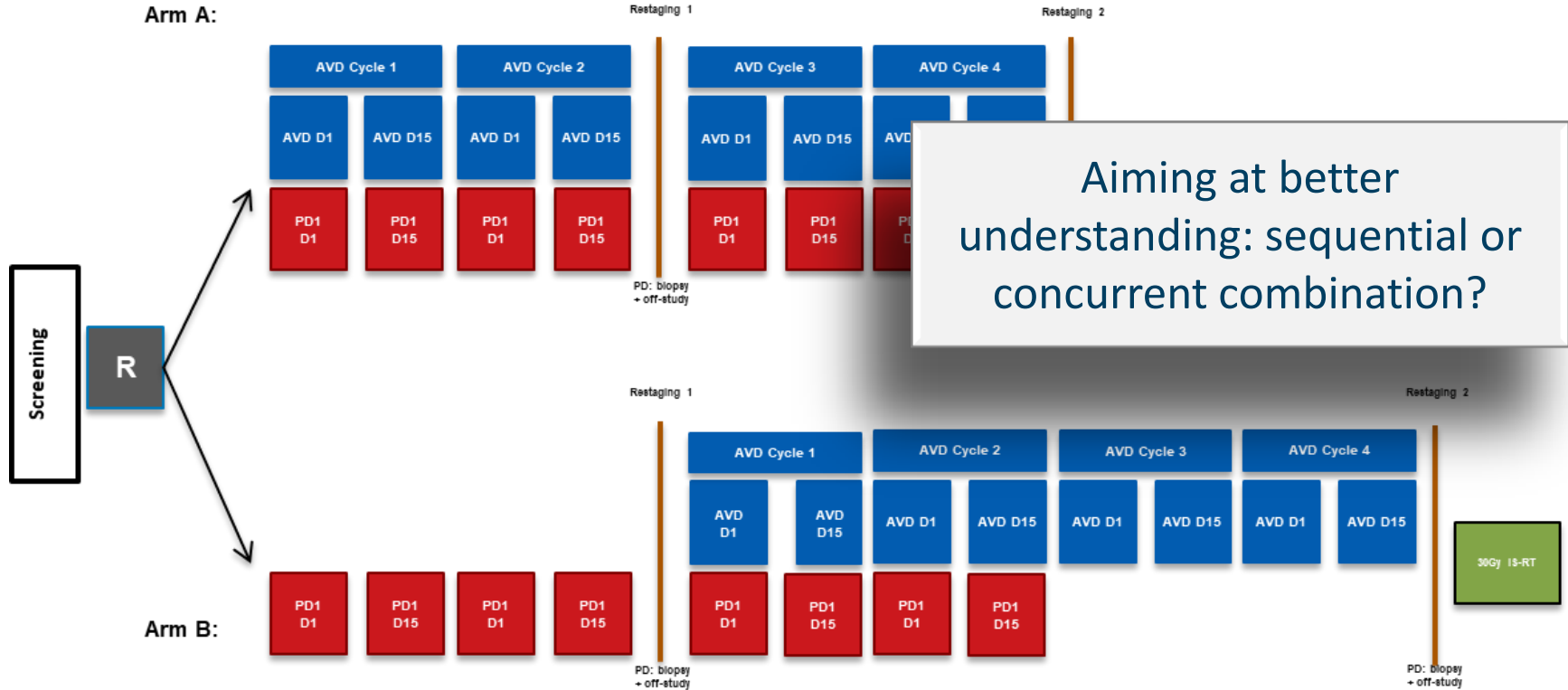
PD1-Antikörper beim cHL: Wo stehen wir?

- Die Zukunft wird nicht in einer PD1 Monotherapie in der 3.-Linie liegen.
 - Kombinationen mit anderen Immun-Checkpoint Inhibitoren laufen bereits (CTLA4, LAG3)
- Die Implementierung dieser Immuntherapie in die Erstlinientherapie läuft bereits, auch wenn viele Fragen noch offen sind
 - Gibt es einen Synergismus mit Chemotherapie? Insbesondere mit der lymphotoxischen Therapie, die wir beim cHL benutzen?
 - Gibt es in der Erst- oder Zweitlinie mehr oder weniger Patienten, die sehr gut auf dieses Therapieprinzip ansprechen?
 - Könnten wir diese Patienten anhand biologischer Faktoren identifizieren?

The “German way”: combining anti-PD1 and radiotherapy for early favourable cHL (HD19 pilot, early stage HL).

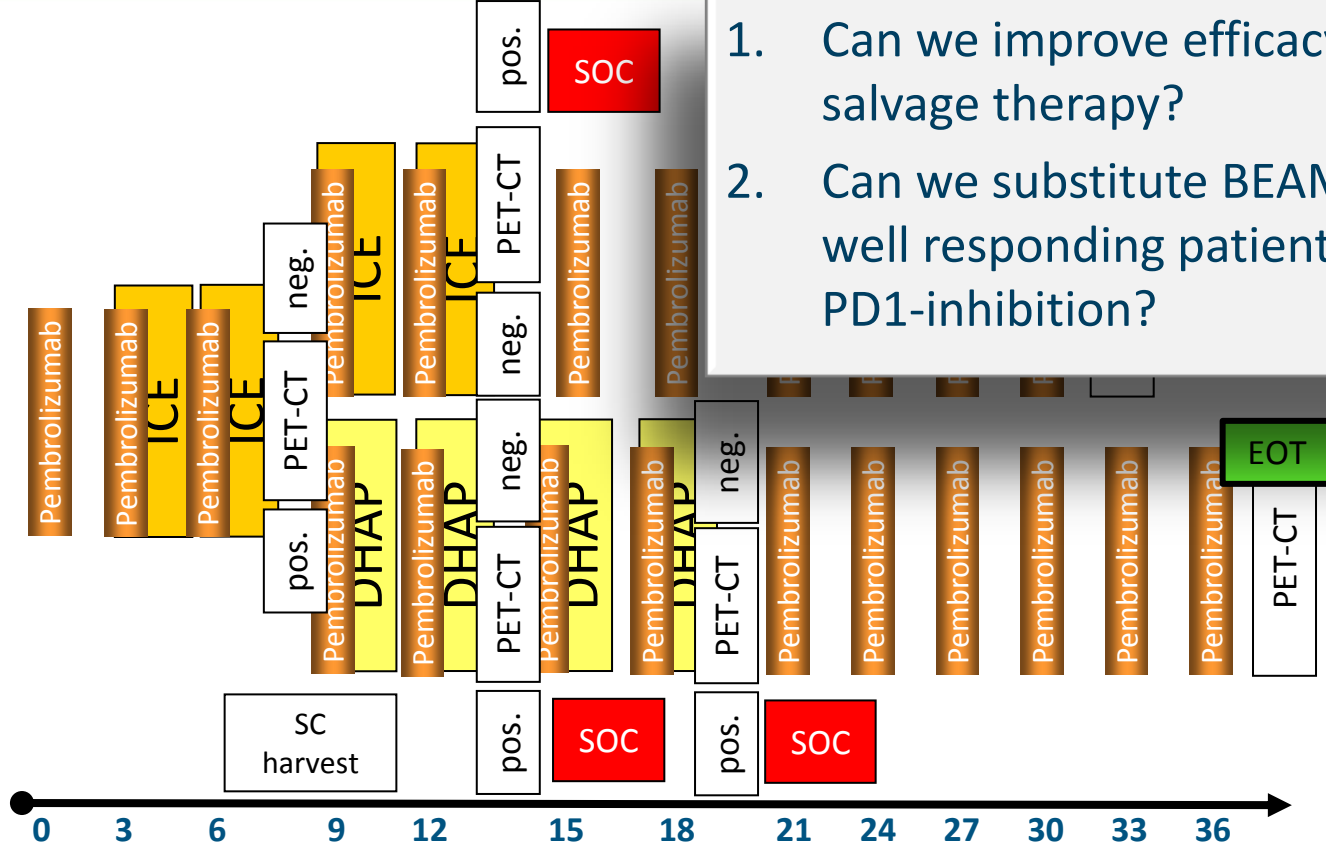


The “German way”: combining anti-PD1 and chemotherapy for early unfavourable cHL (HD20 pilot, intermediate stage HL).



The “German way”: combining anti-PD1 and chemotherapy for relapsed/refractory cHL: individual risk adapted strategy

Transplant eligible patients ≤65 years, first relapse, histologically confirmed, PET-CT staged



1. Can we improve efficacy of salvage therapy?
2. Can we substitute BEAM in well responding patients by PD1-inhibition?

1. Immer PET zum Staging und nie wieder KMP!
2. Erstlinientherapie:
 - HD16: PET wäre wünschenswert für die wenigen PET-positiven, bei den PET-negativen Patienten können wir jedoch nicht auf die konsolidierende Bestrahlung verzichten
 - HD17: Auswertung dauert noch, also weiter 2+2+IF-RT
 - HD18: PET-2 guided eBEACOPP führt zu exzellenter Tumorkontrolle mit sehr guter Sicherheit und sehr kurzer Therapiedauer. HL als Todesursache ist fast eliminiert in HD18. HD21 läuft.
3. PD1 AK
 - im ersten Rezidiv: Studie wird dieses Jahr noch öffnen
 - PD1 AK in die Erstlinie: Studien für frühe und mittlere Stadien laufen, Studie für fortgeschrittene Stadien ist geplant und beantragt

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Chairman:

A. Engert

Co-Chairman:

P. Borchmann

Honorary Chairman:

V. Diehl

Pathology:

M.L. Hansmann, P. Möller

Radiotherapy:

S. Marnitz-Schulze, H.T. Eich

Nuclear Medicine:

M. Dietlein, C. Kobe

Laboratory:

S. Borchmann

Physicians:

K. Behringer, B. Böll, P. Bröckelmann, C. Bürkle, D. Eichenauer,
S. Kreissl, S. Sasse, B. v. Tresckow

Trial Coordination Center:

Head:

M. Fuchs

Trial physicians:

S. Gillesen

Data Management:

D. Armbrust, B. Koch, B. van den Hoonaard

Project /Quality Management:

S. Kebekus, E. Louven, D. Redweik, D. Siury

Database / IT:

D. Böhmer, T. Schober, P. Zerhusen

Statistics:

H. Görgen, H. Müller, A. Plütschow

Assistant / Secretary:

K. Rust, M. Schumacher, K. Tittmann