

Lymphom Kompetenz KOMPAKT



KML-Experten berichten vom EHA 2019 in Amsterdam



Prof. Dr. med. Christian Buske

Indolente Lymphome

CCC Ulm - Universitätsklinikum Ulm |
Ärztlicher Direktor

Kapitel 1

Follikuläres Lymphom Verbesserung des Überlebens im klinischen Alltag?

Follikuläre Lymphome – „Real World Daten“

Manette Dinnessen et al. (PS 1250)

- Retrospektive Datenanalyse des Überlebens von FL auf der Basis des niederländischen Krebsregisters
- Einschluss von Patienten, die im Zeitraum von 1989 – 2016 diagnostiziert wurden, Follow-up bis Januar 2018
- Einschluss von 4350 Patienten lokalisierte Stadien, 7658 Patienten fortgeschrittene Stadien

Follikuläre Lymphome – „Real World Daten“ Manette Dinnessen et al. (PS 1250)

A

		18-60 years				61-70 years				>70 years			
		1989-1995	1996-2002	2003-2008	2009-2016	1989-1995	1996-2002	2003-2008	2009-2016	1989-1995	1996-2002	2003-2008	2009-2016
Primary therapy, column %													
Limited stage	No anti-neoplastic therapy	14	16	24	30	25	25	28	37	34	30	36	41
	CT	42	39	35	25	33	42	32	27	31	39	36	23
	RT only	42	44	40	44	41	32	40	34	35	31	28	34
	Other/unknown therapy	2	1	1	1	1	1	0	2	0	0	0	2
Advanced stage	No anti-neoplastic therapy	16	24	31	42	19	25	34	40	28	27	36	41
	CT	82	74	65	55	78	71	61	57	70	68	59	54
	RT only	1	2	2	1	2	4	3	2	1	5	3	4
	Other/unknown therapy	1	0	2	2	1	0	2	1	1	0	2	1

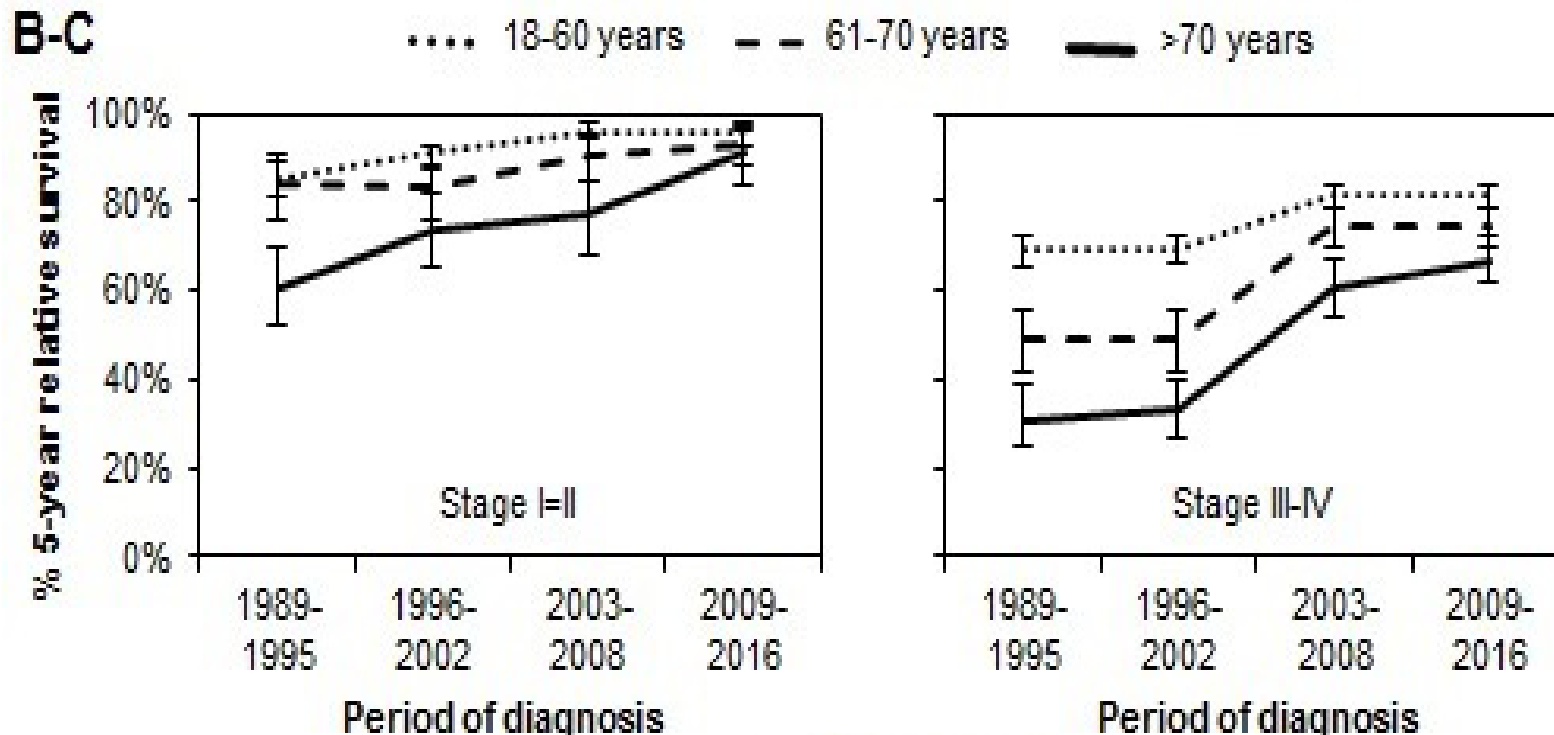
Follikuläre Lymphome – „Real World Daten“ Manette Dinnessen et al. (PS 1250)

A

		18-60 years				61-70 years				>70 years			
		1989-1995	1996-2002	2003-2008	2009-2016	1989-1995	1996-2002	2003-2008	2009-2016	1989-1995	1996-2002	2003-2008	2009-2016
Primary therapy, column %													
Limited stage	No anti-neoplastic therapy	14	16	24	30	25	25	28	37	34	30	36	41
	CT	42	39	35	25	33	42	32	27	31	39	36	23
	RT only	42	44	40	44	41	32	40	34	35	31	28	34
	Other/unknown therapy	2	1	1	1	1	1	0	2	0	0	0	2
Advanced stage	No anti-neoplastic therapy	16	24	31	42	19	25	34	40	28	27	36	41
	CT	82	74	65	55	78	71	61	57	70	68	59	54
	RT only	1	2	2	1	2	4	3	2	1	5	3	4
	Other/unknown therapy	1	0	2	2	1	0	2	1	1	0	2	1

Follikuläre Lymphome – „Real World Daten“

Manette Dinnessen et al. (PS 1250)



Kapitel 2

Follikuläres Lymphom

Dringender Bedarf für neue
Therapieoptionen für das
rezidivierte/refraktäre FL!

Rezidierte Follikuläre Lymphome

Pau Abrisqueta et al. (S 102)

- Hintergrund: R2 ist hochaktiv beim rezidivierten Lymphom
- Konzept: weitere Steigerung der Effektivität durch
 - a) Einsatz von Obinutuzumab anstelle von Rituximab
 - b) Hinzunahme des anti-CD79 Immunkonjugats Polatuzumab

Rezidierte Follikuläre Lymphome

Pau Abrisqueta et al. (S 102)

- Interim – Analyse einer Phase Ib/II Studie
- Einschlusskriterien: mindestens eine anti-CD20/Chemotherapie
- Therapie: G 1000mg IV (C1: D1, D8, D15; C2–6: D1); Pola 1.4mg/kg or 1.8mg/kg (DE) or RP2D (expansion) IV (D1); and Len 10–20mg (DE) or RP2D (expansion) PO (D1–21). Bei Ansprechen Fortführung der Therapie 12 Monate Len 10mg plus G alle 2 Monate für 24 Monate.
- Primärer Endpunkt C1 “dose-limiting toxicities (DLTs), safety/tolerability, CR rate at EOI (modified Lugano criteria)”.

Rezidierte Follikuläre Lymphome

Pau Abrisqueta et al. (S 102)

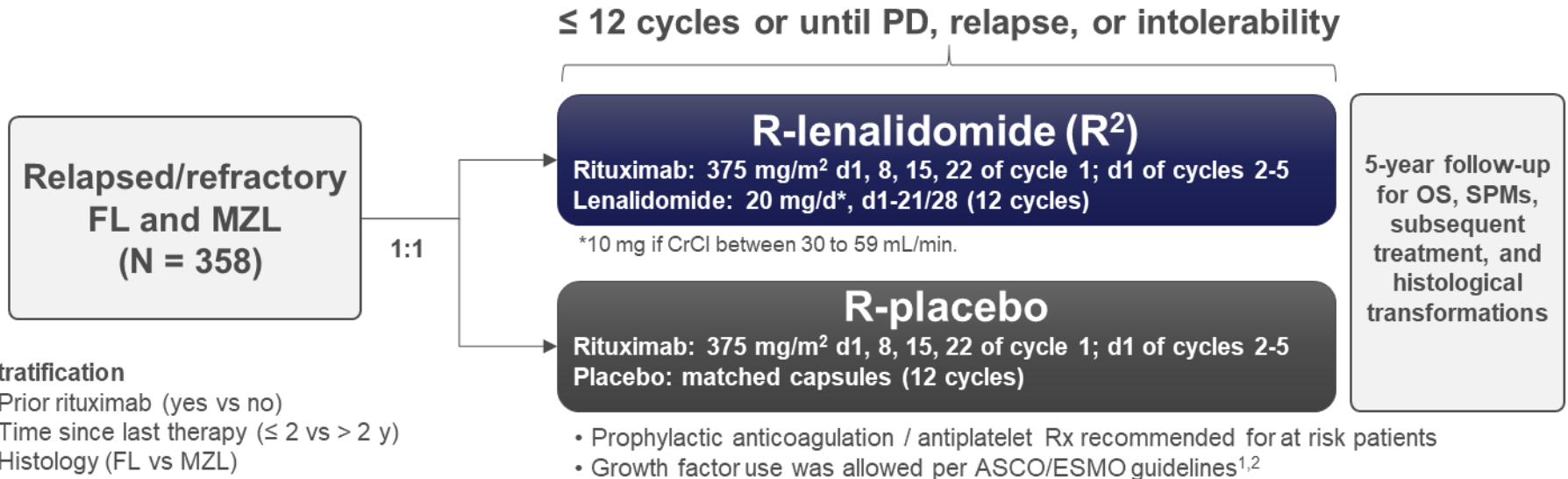
- Safety: Pola 1.4mg/kg + Len 20mg wurde als Dosierung für die Expansionskohorte gewählt.

Table Responses at end of induction (efficacy-evaluable population; recommended phase II dose; N=18)

Best overall response, n (%)	Modified Lugano 2014		Lugano 2014	
	INV	IRC	INV	IRC
Objective response rate	16 (89)	16 (89)	16 (89)	16 (89)
CR	11 (61) ¹	12 (67) ²	14 (78)	14 (78)
PR	5 (28)	4 (22)	2 (11)	2 (11)
SD	1 (6)	1 (6)	1 (6)	1 (6)
PD	0	0	0	0
Missing/unevaluable	1 (6) ³	1 (6) ³	1 (6) ³	1 (6) ³

¹3 pts and ²2 pts downgraded from CR to PR with Modified Lugano due to missing bone marrow biopsy; ³1 pt had PR by CT (interim scan) but no PET at EOI performed before SCT
CR, complete response; EOI, end of induction; INV, investigator assessment; IRC, independent review committee assessment; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

Rezidierte Follikuläre Lymphome – AUGMENT Trial



Stratification

- Prior rituximab (yes vs no)
- Time since last therapy (≤ 2 vs > 2 y)
- Histology (FL vs MZL)

Key eligibility criteria

- MZL or FL (grades 1-3a) in need of treatment
- ≥ 1 prior chemotherapy, immunotherapy or chemoimmunotherapy
- Not rituximab refractory

- Primary endpoint: PFS by IRC (2007 IWG criteria w/o PET)

Leonard et al., JCO 2019

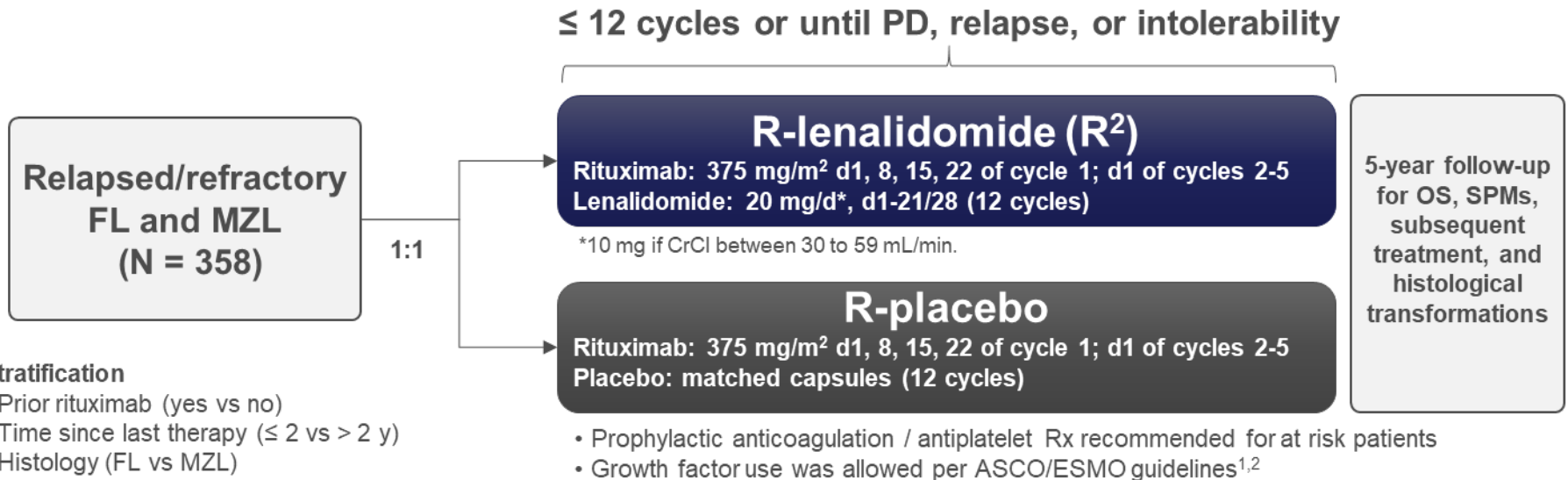
Rezidierte Follikuläre Lymphome – AUGMENT Trial

Best response, as assessed by IRC		
ORR, No. (% [95% CI])	138 (78 [71 to 83])	96 (53 [46 to 61])
CR, No. (% [95% CI])	60 (34 [27 to 41])	33 (18 [13 to 25])
PR, No. (%)	78 (44)	63 (35)
SD, No. (%)	20 (11)	55 (31)
PD/death, No. (%)	7 (4)	23 (13)
Not done/missing/no evidence of disease at baseline, No. (%)	13 (7)	6 (3)

Leonard et al., JCO 2019

Rezidierte Follikuläre Lymphome – AUGMENT Trial

John Gribben et al. (PS 1252)



Stratification

- Prior rituximab (yes vs no)
- Time since last therapy (≤ 2 vs > 2 y)
- Histology (FL vs MZL)

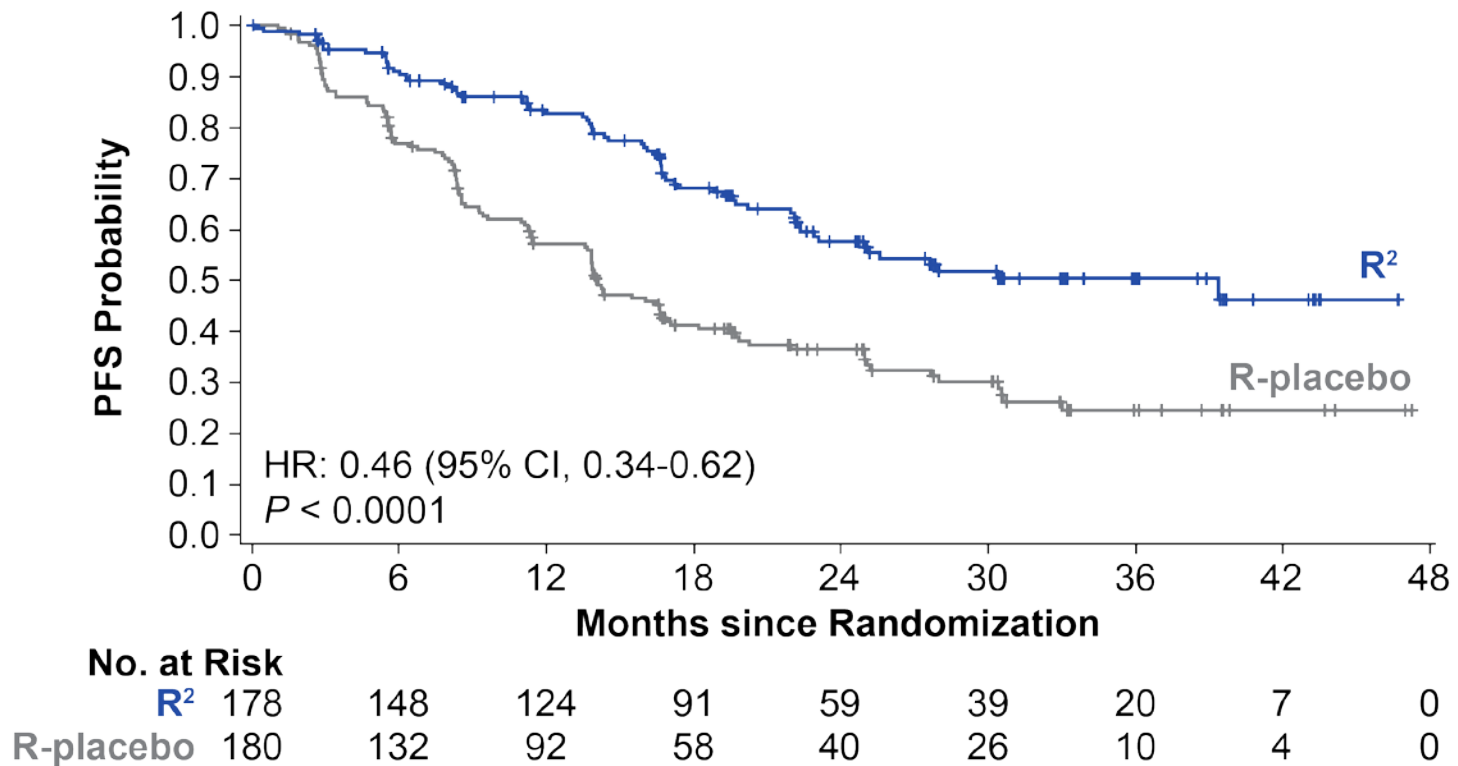
Key eligibility criteria

- MZL or FL (grades 1-3a) in need of treatment
- ≥ 1 prior chemotherapy, immunotherapy or chemoimmunotherapy
- Not rituximab refractory

- Primary endpoint: PFS by IRC (2007 IWG criteria w/o PET)

Rezidierte Follikuläre Lymphome – AUGMENT Trial

John Gribben et al. (PS 1252)



Rezidierte Follikuläre Lymphome – AUGMENT Trial

John Gribben et al. (PS 1252)

- Die mediane Zeit bis zur nächsten Lymphom - oder Chemotherapie wurde für R2 nicht erreicht und war significant verlängert für R2 im Vergleich zu R/placebo (HR = 0.54 [95% CI, 0.38-0.78], 0.50 [95% CI, 0.32-0.78]).

Table. Response to next treatment after R² and R/placebo

Treatment (R ² n, R/placebo n)	Response after R ²		Response after R/placebo	
	ORR, %	CR, %	ORR, %	CR, %
Single agent chemo (n = 8, 14)	63	38	36	21
Other R-Chemo combo (n = 7, 11)	43	29	64	18
Other (n = 9, 10)	44	22	40	30
Combo chemo (n = 2, 15)	0	0	27	0
Single agent targeted therapy (n = 7, 8)	43	14	13	0
R-Benda (n = 5, 10)	100	40	40	30
R monotherapy (n = 3, 4)	67	67	25	0
O-Chemo (n = 3, 3)	100	67	67	33
R-CHOP (n = 3, 2)	67	33	0	0
Combo targeted therapies (n = 2, 3)	50	0	33	33

Kapitel 3

Mantelzell Lymphom

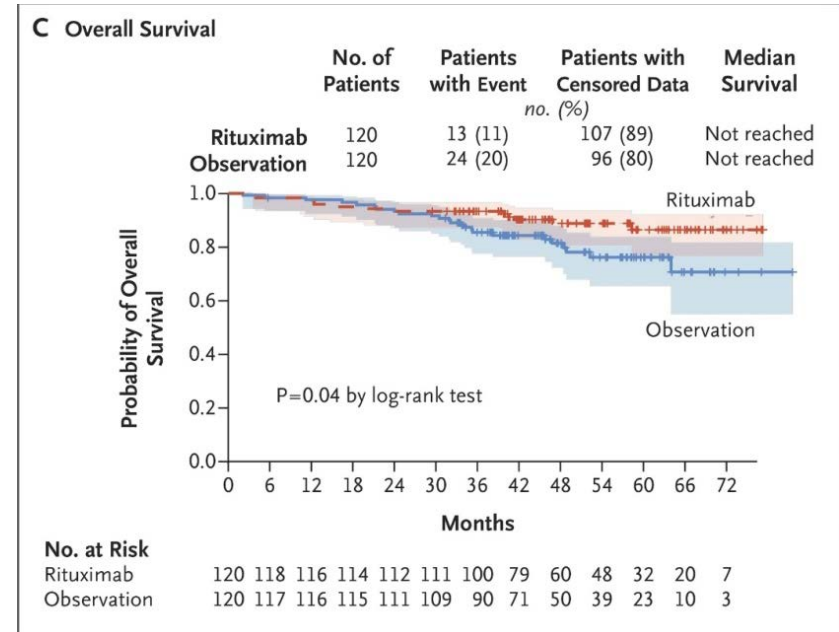
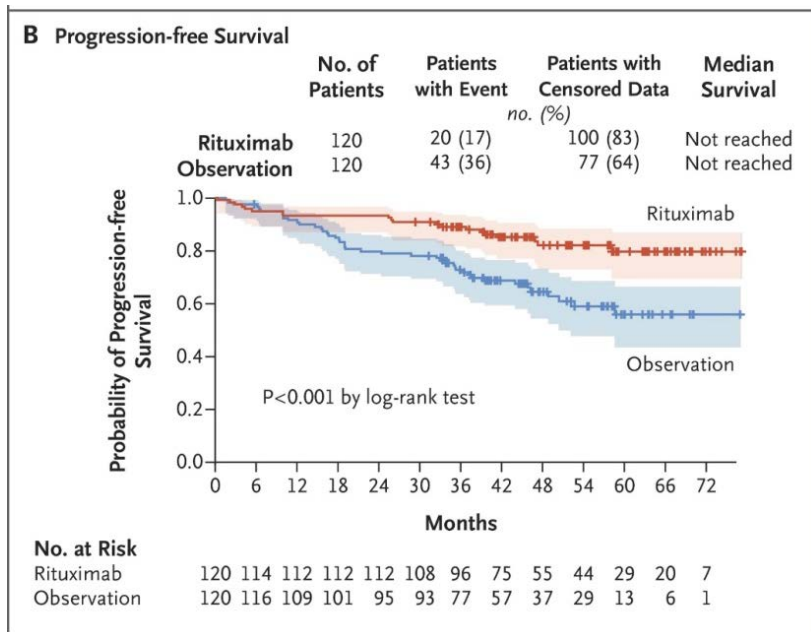
Standard Erstlinie: R-DHAP – ASCT – Rituximab-
Erhaltung

Weitere Optimierung der Erstlinientherapie?

Mantelzellymphom – Erstlinie

Steven Legouill al. (S 103)

- Hintergrund (Legouill NEJM, 2017):



Mantelzellymphom – Erstlinie

Steven Legouill al. (S 103)

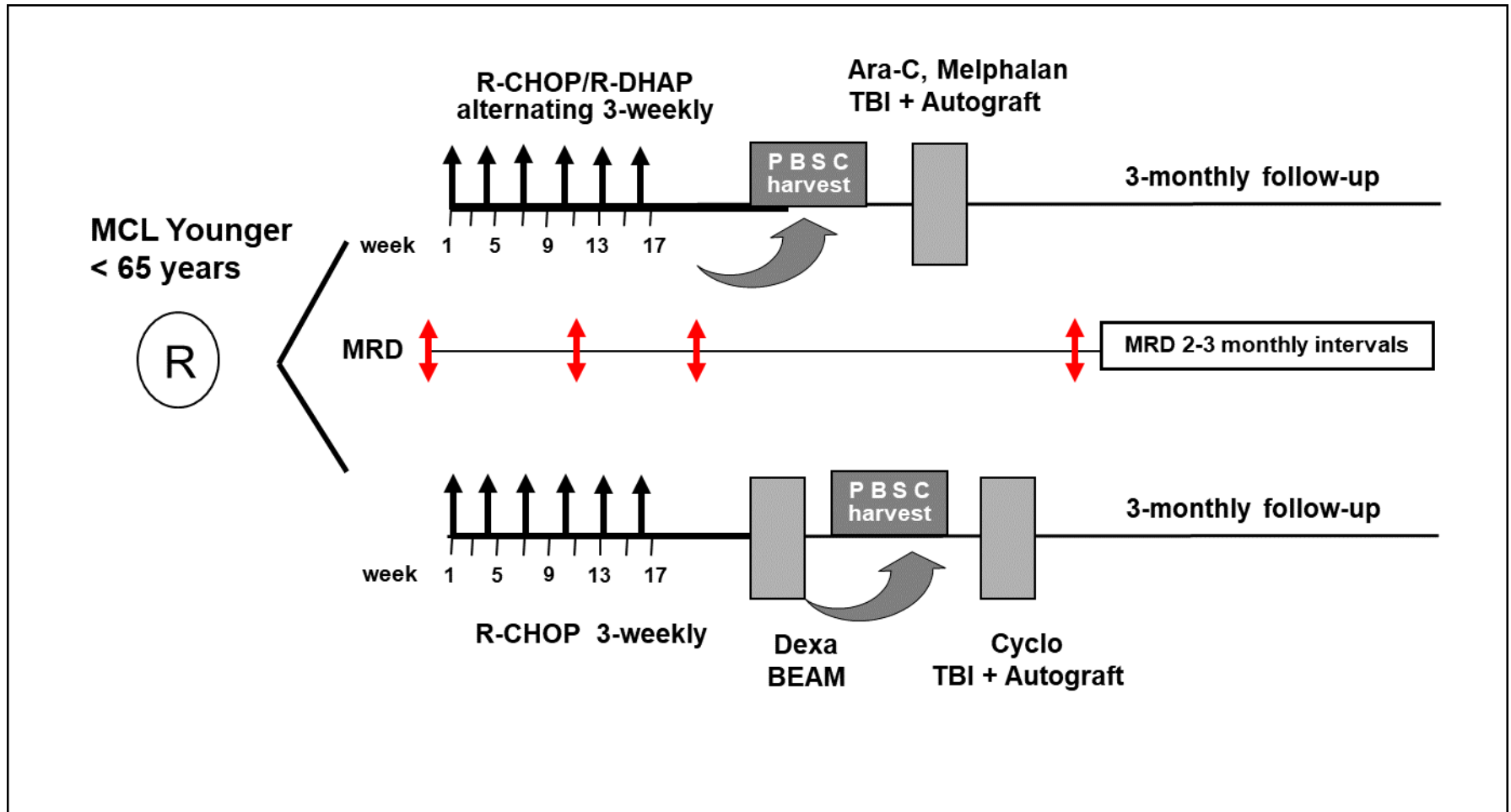
- LYMA-101 Studie: unbehandelte Patienten < 66 Jahre
- 4x O-DHAP – ASCT (BEAM + Obi Konditionierung) – O-Erhaltung (3 Jahre)
- Primärer Endpunkt: MRD Negativität nach 4 Zyklen O-DHAP (Annahme $\geq 70\%$)

Mantelzellymphom – Erstlinie

Steven Legouill al. (S 103)

- **Standard Erstlinie: R-DHAP - ASCT – Rituximab Erhaltung**
- **Weitere Optimierung der Erstlinientherapie?**
- **Ergebnisse:**
 - MRD Negativität: 73 Pt evaluierbar, 62 MRD neg (84.9%)
 - PFS nach einem Jahr 93.4 %
 - OS nach einem Jahr 96 %
- **Follow-up noch kurz (median 14 Monate)**

Mantelzellymphom – Erstlinie



Hermine et al., Lancet 2016

Mantelzellymphom – Erstlinie

	response		midterm	end
	RR	CR	MRD-	MRD-
R-CHOP	90%	26%	14 (15%)	34(33%)
R-DHAP	94%	36%	36 (41%)	66(73%)
Over all			49 (27%)	100(52%)

Hermine et al., Lancet 2016

Kapitel 4

Mantelzell Lymphom

Wie effektiv umsetzbar ist die Ibrutinib-Therapie außerhalb von kontrollierten klinischen Studien?

Mantelzellymphom – Real-World Daten zur Ibrutinib Behandlung in Frankreich

Steven Legouill al. (PS 1264)

- Retrospektive Studie; Einschluss von Patienten, die nach Nov 2014 Ibrutinib begonnen haben (5-Jahre Follow-up).
- Primärer Endpunkt PFS, sekundärer Endpunkt OS.
- Patientencharakteristika (n=106):
 - medianes Alter 74 Jahre (49-88)
 - mediane Zeit von Diagnose bis Ibrutinib 4.3 Jahre (0.2-25.4)

Mantelzellymphom – Real-World Daten zur Ibrutinib Behandlung in Frankreich

Steven Legouill al. (PS 1264)

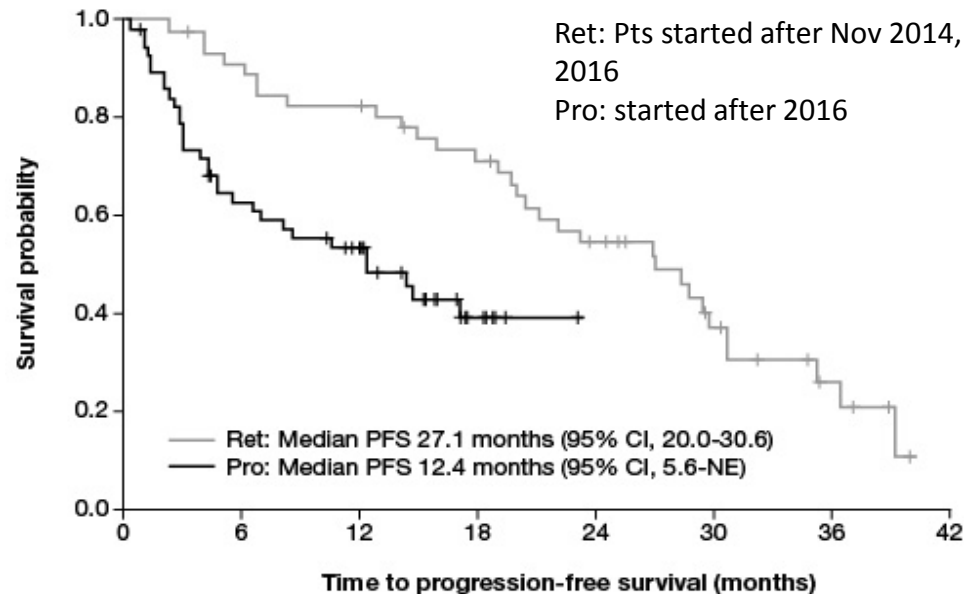
- Nebenwirkungen:
 - mediane Ibrutinib Therapie 13.4 Monate
 - 35 % der Patienten mindestens 1 x Therapieunterbrechung
 - 33 % mindestens 1 x Dosismodifikationen
 - Schwere therapieassoziierte Nebenwirkungen in 68 % der Patienten
 - TEAEs: Infektion (36 %), Diarrhoe (21%), Athralgie (12%), Vorhofflimmern (10%)
 - schwere Blutung \geq x1: 6.5 % der Patienten

Mantelzellymphom – Real-World Daten zur Ibrutinib Behandlung in Frankreich

Steven Legouill al. (PS 1264)

- Effektivität:

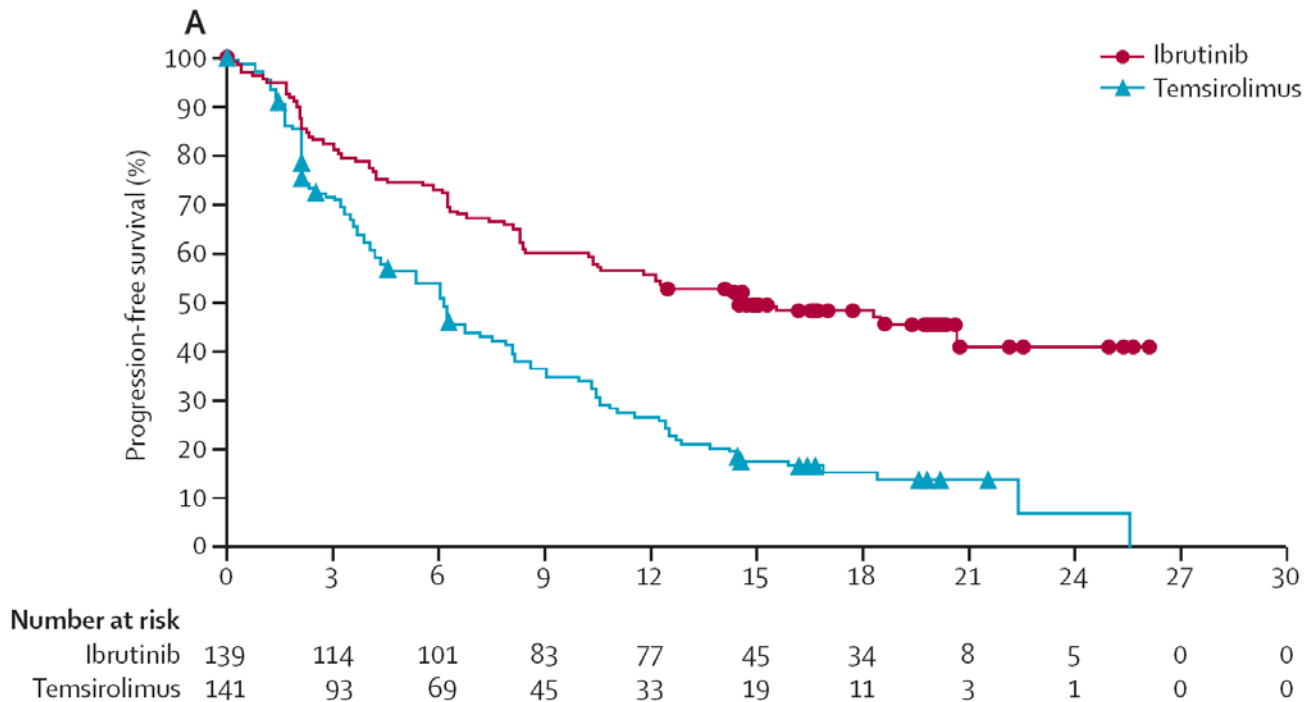
Figure. Kaplan-Meier Curve for PFS in Pts With MCL by Ret/Pro Cohort



Risk sets								
Ret	47	42	38	31	22	12	5	0
Pro	59	34	24	8	0	0	0	0

Mantelzellymphom – Real-World Daten zur Ibrutinib Behandlung in Frankreich

Hintergrund: Studiendaten



Dreyling et al., Lancet 2016

Kapitel 5

Morbus Waldenström

Welche Alternativen gibt es zu Ibrutinib?

Effektivität des BTK-Inhibitors Zanubrutinib in MYD88 Wildtyp Morbus Waldenström

Meletios Dimopoulos et al. (PF 487)

- Hintergrund:
 - Ibrutinib ist die stärkste Einzelsubstanz beim Morbus Waldenström (WM)
 - allerdings Genotyp-abhängiges Ansprechen!

	MYD88 ^{MUT} CXCR4 ^{WT}	MYD88 ^{MUT} CXCR4 ^{WHIM}	MYD88 ^{WT} CXCR4 ^{WT}	p-value
N=	36	21	5	
Overall RR	100%	85.7%	60%	<0.01
Major RR	91.7%	61.9%	0%	<0.01

2 patients subsequently found to have other MYD88 mutations not picked up by AS-PCR

Median time on ibrutinib 19.1 months

Treon et al, N Engl J Med. 2015; 372(15):1430-40; NEJM 2015; Letter, August 6, 2015.

Effektivität des BTK-Inhibitors Zanubrutinib in MYD88 Wildtyp Morbus Waldenström

Meletios Dimopoulos et al. (PF 487)

- Studie
 - Explorative Kohorte therapienaiv oder rezidiert mit MYD88 Wildtyp im Rahmen einer randomisierten Phase III Studie zum Vergleich Ibrutinib versus Zanubrutinib bei MYD88 – mutierten Patienten
 - Patienten n= 26; Behandlung Zanubrutinib 160 mg 2x täglich bis zum Progress
 - sehr gute Verträglichkeit: häufigste AEs in $\geq 15\%$, Diarrhoe (19%); Konstipation, Muskelkrämpfe, respiratorischer Infekt (alle 15%). Schwere Aes in 8 Patienten (30.8%), alles Einzelfälle bis auf Pyrexie (n=2). Kein Vorhofflimmern, schwere Blutung in 2 Patienten (7.7%). Zanubrutinib Abbruch aufgrund von Aes in einem Patienten.

Effektivität des BTK-Inhibitors Zanubrutinib in MYD88 Wildtyp Morbus Waldenström

Meletios Dimopoulos et al. (PF 487) - Effektivität

Table: Efficacy per Investigator Assessment* in patients with MYD88 unmutated (WT) WM

Best Overall Response*	Modified Owen, 6 th IWWM, n (%)		
	TN n=5	R/R n=21	Overall n=26
Median follow-up (months)	11.56	8.84	9.51
Complete response	0	0	0
Very good partial response	0	4 (19.0)	4 (15.4)
Partial response	2 (40.0)	8 (38.1)	10 (38.5)
Minor response	2 (40.0)	4 (19.0)	6 (23.1)
Stable disease	1 (20.0)	4 (19.0)	5 (19.2)
Progressive disease	0	1 (4.8)	1 (3.8)

*Responses assessed per NCCN WM guidelines, modified Owen criteria
(*Br J Haematol.* 2013;160:171-176)

Study Number EUDRACT 2016-002980-33; NCT03053440.

Die Kurzpräsentationen sind online unter

www.lymphome.de/eha2019

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. med. Christian Buske

CCC Ulm • Universitätsklinikum Ulm

Das Informationsprojekt wird unterstützt von den Firmen



Diese hatten keinen Einfluss auf die Inhalte.