



65th ASH Meeting 2023
San Diego & virtuell

Lymphom
Kompetenz
KOMPAKT



KML KONGRESSE

Expert:innen berichten zu
Lymphomen & Leukämien



Prof. Dr. med. Bastian von Tresckow
Universitätsmedizin Essen

Hodgkin Lymphom (HL)

Offenlegung potentieller Interessenskonflikte

LymphomKompetenz KOMPAKT – ASH2023 wird in Kooperation mit acht unterstützenden Firmen durchgeführt.

Meine persönlichen Disclosures betreffen:

Anstellungsverhältnis, Führungsposition	-
Beratungs-/ Gutachtertätigkeit	Allogene, Amgen, BMS/Celgene, Cerus, Gilead Kite, Incyte, IQVIA, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Miltenyi, Novartis, Noscendo, Pentixapharm, Pfizer, Pierre Fabre, Qualworld, Roche, Sobi und Takeda
Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds	-
Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz	-
Honorare	AbbVie, AstraZeneca, BMS/Celgene, Gilead Kite, Incyte, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Roche Pharma AG und Takeda
Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Esteve (Inst), Merck Sharp & Dohme (Inst), Novartis (Inst), und Takeda (Inst)
Andere finanzielle Beziehungen	Reise- und Kongress-Unterstützung: AbbVie, AstraZeneca, Gilead Kite, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Pierre Fabre, Roche, Takeda, und Novartis
Immaterielle Interessenkonflikte	Mitglied: ASH, DGHO, DGIM, DHV, EHA, GLA, GHSG, WSG

Kapitel 1

Anti-PD1 plus Chemotherapie bei älteren Patienten mit Hodgkin Lymphom im fortgeschrittenen Stadium

Nivolumab-AVD versus Brentuximab vedotin-AVD bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom

181 Nivolumab-AVD Is Better Tolerated and Improves Progression-Free Survival Compared to Bv-AVD in Older Patients (Aged ≥ 60 Years) with Advanced Stage Hodgkin Lymphoma Enrolled on SWOG S1826

Sarah C. Rutherford, New York, NY, USA

Nivolumab-AVD versus Brentuximab vedotin-AVD bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom

Hintergrund, Ziel der Studie und Methodik

Hintergrund

- Ältere Pat. ≥ 60 mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom (HL) haben eine deutlich schlechtere Prognose als jüngere Patienten. Aktuelle Therapien haben hohe Nebenwirkungsraten.
- In der randomisierten Phase 3 S1826-Studie für fortgeschrittenes HL wurde Brentuximab vedotin-AVD (Bv-AVD) mit Nivolumab-AVD (N-AVD) bei Pat. ≥ 12 Jahren verglichen.

Ziel

- Evaluation des Therapieergebnisses älterer Patienten mit N-AVD versus Bv-AVD

Methodik

- Subgruppen-Analyse von Patienten ≥ 60 aus der S1826-Studie (97 Patienten, Std. III-IV)
- 6 Zyklen N-AVD oder Bv-AVD (1:1 Randomisierung); G-CSF verpflichtend mit Bv-AVD; Bestrahlung von Resten erlaubt; primärer Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS)

Nivolumab-AVD versus Brentuximab vedotin-AVD bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom

Ergebnisse

Table: Key Adverse Events by Treatment Arm (Any Grade and Grade ≥3).

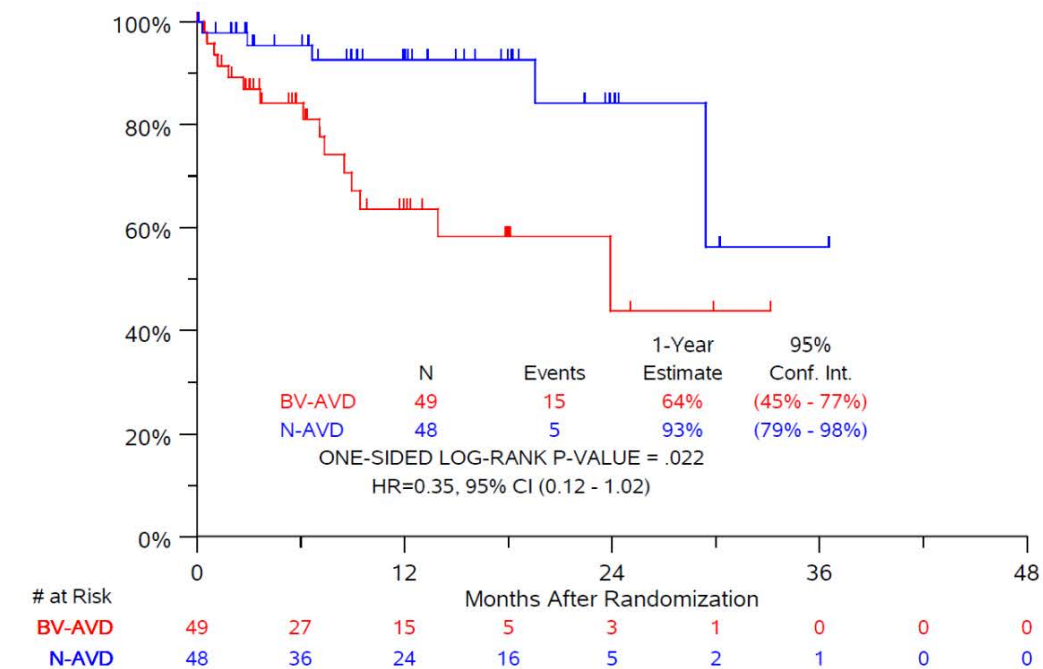
	N-AVD (N=48)	Bv-AVD (N=47)		N-AVD (N=48)	Bv-AVD (N=47)	
Adverse Event	Any Grade	Any Grade	p-value ³	Grade ≥3	Grade ≥3	p-value ³
Febrile neutropenia	6 (13%)	9 (19%)	0.42	6 (13%)	9 (19%)	0.42
Sepsis	3 (6%)	10 (21%)	0.04	3 (6%)	10 (21%)	0.04
Infections and infestations	9 (19%)	16 (34%)	0.11	3 (6%)	10 (21%)	0.04
Peripheral sensory neuropathy ¹	15 (31%)	31 (66%)	0.001	1 (2%)	5 (11%)	0.11
Peripheral motor neuropathy ²	4 (8%)	7 (15%)	0.36	0 (0%)	1 (2%)	0.49

¹Peripheral sensory neuropathy by grade (gr): for N-AVD, gr 1: 21%, gr 2: 8%, and gr 3: 2%; for Bv-AVD, gr 1: 17%, gr 2: 38%, and gr 3: 11%.

²Peripheral motor neuropathy by gr: for N-AVD, gr 1: 8%; for Bv-AVD gr 1: 6%, gr 2: 6%, and gr 3: 2%.

- **Verträglichkeit N-AVD vs Bv-AVD:**
 - Febrile Neutropenie Grad ≥3 **13% vs 19%**
 - Sepsis Grad ≥3 **6% vs 21%**
 - Periphere Neuropathie Grad ≥3 **2% vs 13%**
 - Hypothyreose **15% vs 0%**
 - Früher Therapieabbruch **10% vs 33%**

Figure: Progression-Free Survival for Patients Aged ≥60 years Enrolled on S1826.



- **Effektivität N-AVD vs Bv-AVD:**
 - Medianes Follow-up 12,1 Monate
 - PFS besser mit N-AVD (HR 0,35; p=0.022)
 - 1-Jahres PFS **93% vs 64%**
 - 1-Jahres OS **95% vs 85%** (ns)
- **Non-relapse mortality 4% vs 14%**

Nivolumab-AVD versus Brentuximab vedotin-AVD bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom

Zusammenfassung

- N-AVD ist bei Pat. ≥ 60 besser verträglich und besser durchführbar als Bv-AVD
- N-AVD zeigt bei Pat. ≥ 60 nach kurzer Nachbeobachtungszeit eine bessere Tumorkontrolle als Bv-AVD

Meine Bewertung:

- Sowohl im randomisierten Vergleich mit Bv-AVD, als auch im historischen Vergleich zu anderen Therapien bei Pat. ≥ 60 schneidet N-AVD gut ab.
- Einschränkungen: kleine Patientenzahl, kurze Nachbeobachtungszeit und fehlende Zulassung.
- N-AVD kann derzeit noch nicht als Standardtherapie empfohlen werden.

Kapitel 2

Brentuximab vedotin plus Chemotherapie (BrECADD) bei Patienten mit Hodgkin Lymphom im fortgeschrittenen Stadium

BrECADD versus eBEACOPP bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom: die GHSg HD21 Phase III-Studie

3057 Comprehensive Analysis of Treatment Related Morbidity and Progression -Free Survival in the GHSg Phase III HD21 Trial

Peter Borchmann, Köln, Deutschland

BrECADD versus eBEACOPP bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom: die GHSG HD21 Phase III-Studie

Hintergrund, Ziel der Studie und Methodik

Hintergrund

- PET-adaptiertes BrECADD (Brentuximab vedotin, Etoposid, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Dacarbazin, Dexamethason) ist der neue GHSG-Standard für das fortgeschrittene Hodgkin Lymphom bei Patienten ≤ 60 (Borchmann et al., ICML 2023)

Ziel

- Erste kombinierte, umfassende Analyse der primären Endpunkte der HD21-Studie

Methodik

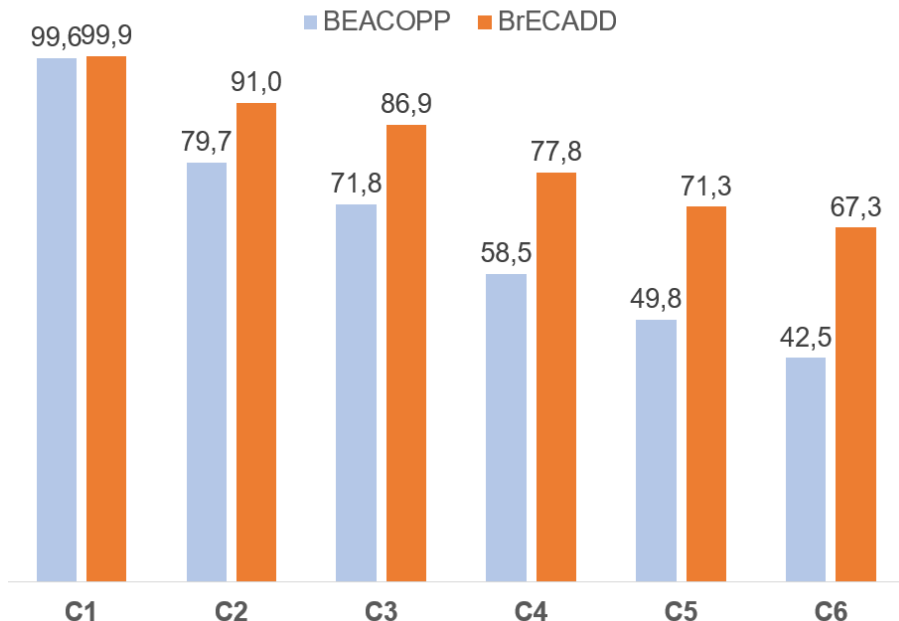
- Randomisierte Phase III Studie für Pat. ≤ 60 mit fortgeschrittenem HL; 1:1 Randomisierung PET-adaptierte 4-6 Zyklen eBEACOPP oder BrECADD
- Primäre Endpunkte: PFS (per blinded panel review) und treatment-related morbidity (TRMB)

BrECADD versus eBEACOPP bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom: die GHSG HD21 Phase III-Studie

Ergebnisse 1

- 1500 Pat. aus 9 Ländern; aktuelles medianes follow-up 40 Monate
- TRMB-Vorteil für BrECADD in allen Subgruppen (relatives Risiko 0,72 [95% CI, 0,65-0,79])
- Weniger Dosisreduktionen mit BrECADD: Volldosierte Therapie bei Zyklus 4 bei 58,5% für BEACOPP und 77,8% für BrECADD

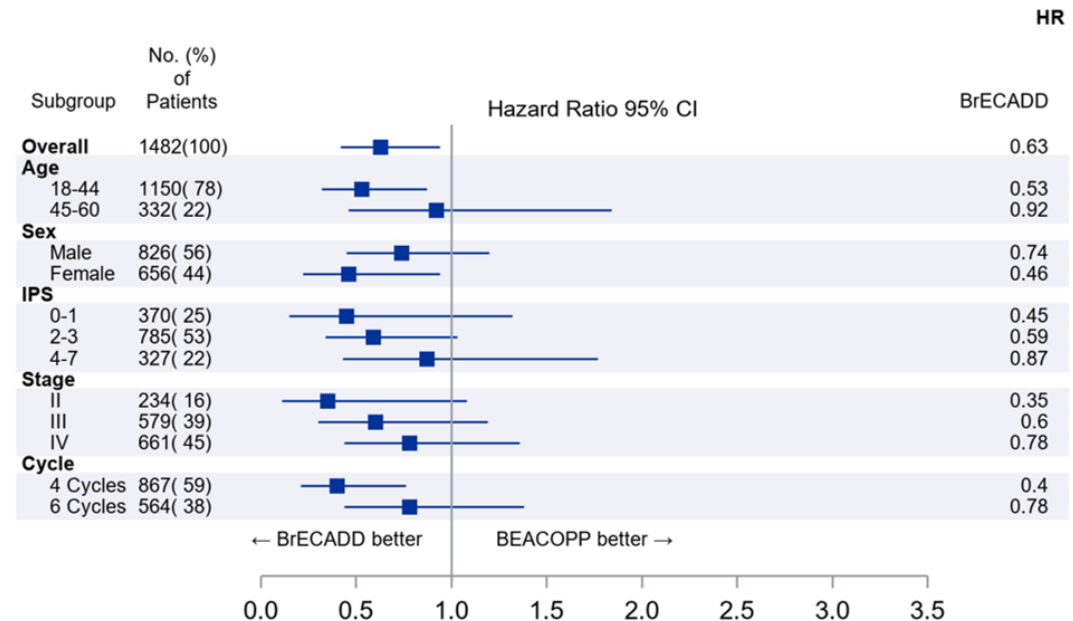
Figure 1 Patients receiving full dose per cycle (%)



3-Jahres PFS:

- **94.9% für BrECADD (95% CI 93.5-96.7)**
- **92.3% für eBEACOPP (95% CI 90.3- 94.3)**
- **HR 0.63 (95% CI 0.42-0.94)**
- HR zu Gunsten von BrECADD in allen relevanten Subgruppen

Figure 2 forrest plot of HRs (PFS) in subgroups



BrECADD versus eBEACOPP bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom: die GHSG HD21 Phase III-Studie

Ergebnisse 2

- In beiden Gruppen 59% Pat. mit negativem PET2
- 3-Jahres PFS PET2-negative Patienten:
 - 97.1% (95% CI 95.5-98.7) BrECADD
 - 93.6% (95% CI 91.3-95.9) eBEACOPP
- In beiden Gruppen 41% Pat. mit positivem PET2
- 3-Jahres PFS PET2-positive Patienten:
 - 93.5% (95% CI 90.6- 96.5) BrECADD
 - 90.6% (95% CI 87.1-94.1) eBEACOPP

Figure 3 PFS in PET2-neg patients according to treatment arm

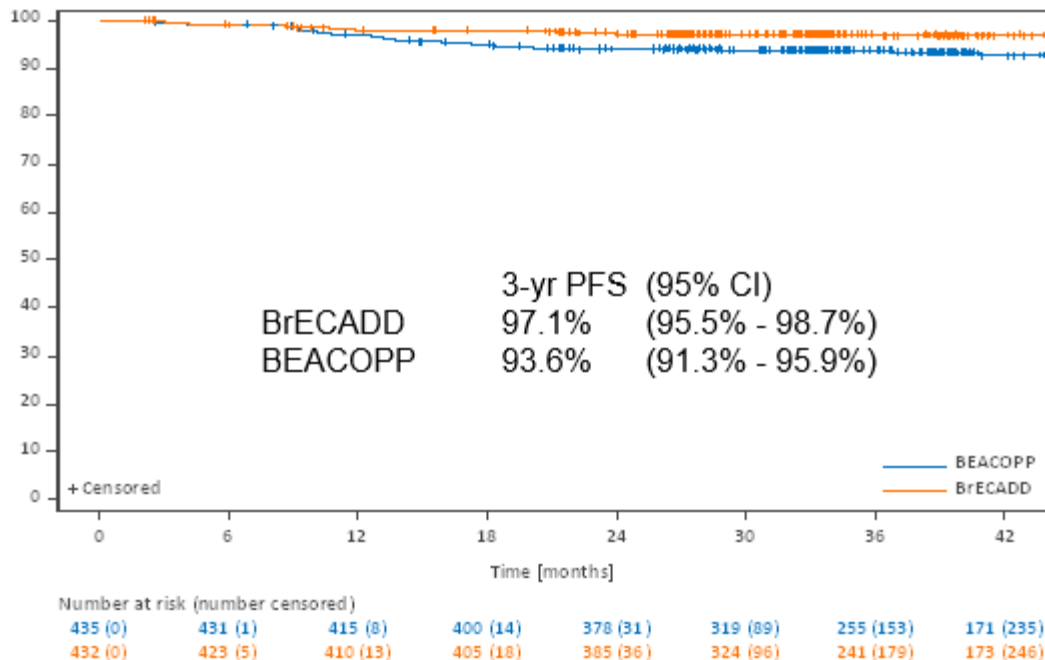
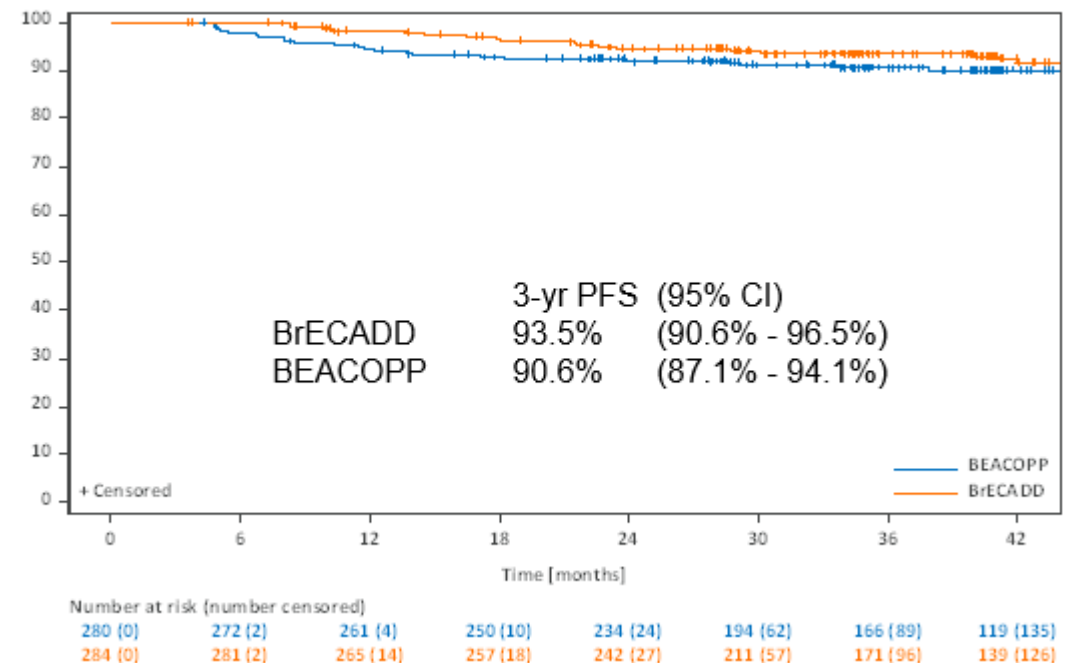


Figure 4 PFS in PET2-pos patients according to treatment arm



BrECADD versus eBEACOPP bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom: die GHSG HD21 Phase III-Studie

Zusammenfassung

- BrECADD erreicht mit 94,9% die bisher höchste 3-Jahres-PFS-Rate in einer randomisierten Studie bei fortgeschrittenem HL.
- Die hohe Effektivität von BrECADD im Vergleich zu eBEACOPP ist Ergebnis der verbesserten Verträglichkeit und Durchführbarkeit des BrECADD-Regimes.
- Die größere Gruppe der PET2-negativen Patienten erzielt ein 3-Jahres-PFS von 97% mit einer kurzen und sicheren 12-Wochen-Therapie. Die Ergebnisse in der PET2-positiven Gruppe sind ebenfalls hervorragend (3-Jahres PFS 93,5%).

Meine Bewertung:

- Das verbesserte Nebenwirkungs/Wirkungs-Verhältnis von BrECADD und die individualisierte, PET2-gestützte Therapiedauer setzt neue Maßstäbe in der Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms. BrECADD ist der aktuelle GHSG-Standard.

Kapitel 3

Schwangerschaften und Geburten nach Therapie mit BrECADD

Schwangerschaften und Geburten nach Behandlung mit BrECADD oder eBEACOPP in der GHSg HD21-Studie

4437 Pregnancies and Childbirth Following Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma Treatment with Brecadd or Beacopp in the Randomized Phase III GHSg HD21 Trial

Justin Ferdinandus, Köln, Deutschland

Schwangerschaften und Geburten nach Behandlung mit BrECADD oder eBEACOPP in der GHSg HD21-Studie

Hintergrund, Ziel der Studie und Methodik

Hintergrund

- eBEACOPP ist eine gonadotoxische Therapie. BrECADD enthält potentiell weniger gonadotoxische Substanzen als eBEACOPP (z.B. Dacarbazin versus Procarbazin)

Ziel

- Analyse der Schwangerschaften und Geburtsraten in der HD21-Studie

Methodik

- Die Häufigkeiten von Schwangerschaften von Patienten und deren Partnern wurden bei allen weiblichen Pat. <40 und allen männlichen Pat. <50 untersucht, die in der intent-to-treat-Kohorte des TRMB-Endpunktes enthalten waren.
- Deskriptive Statistik wurde zur Darstellung der Schwangerschaftsraten verwendet.

Schwangerschaften und Geburten nach Behandlung mit BrECADD oder eBEACOPP in der GHSg HD21-Studie

Ergebnisse

- Höhere Rate an Erholung des FSH-Spiegels im ersten Jahr bei weiblichen und bei männlichen Patienten
- Bei weiblichen Pat. ähnliche FSH-Erholungsrate des FSH-Spiegels, wie mit ABVD/AVD in der RATHL-Studie (89% versus 93%)

- 100 Pat. (8,3%) mit ≥ 1 dokumentierter Schwangerschaft: 42 (7.0%) nach eBEACOPP und 58 (9.7%) nach BrECADD
- Höhere Geburtsrate nach BrECADD bei Männern und bei Frauen
- Ähnliche Schwangerschaftsrate mit ABVD/AVD (RATHL, 16%) im Vergleich zu BrECADD (HD21, 17%)

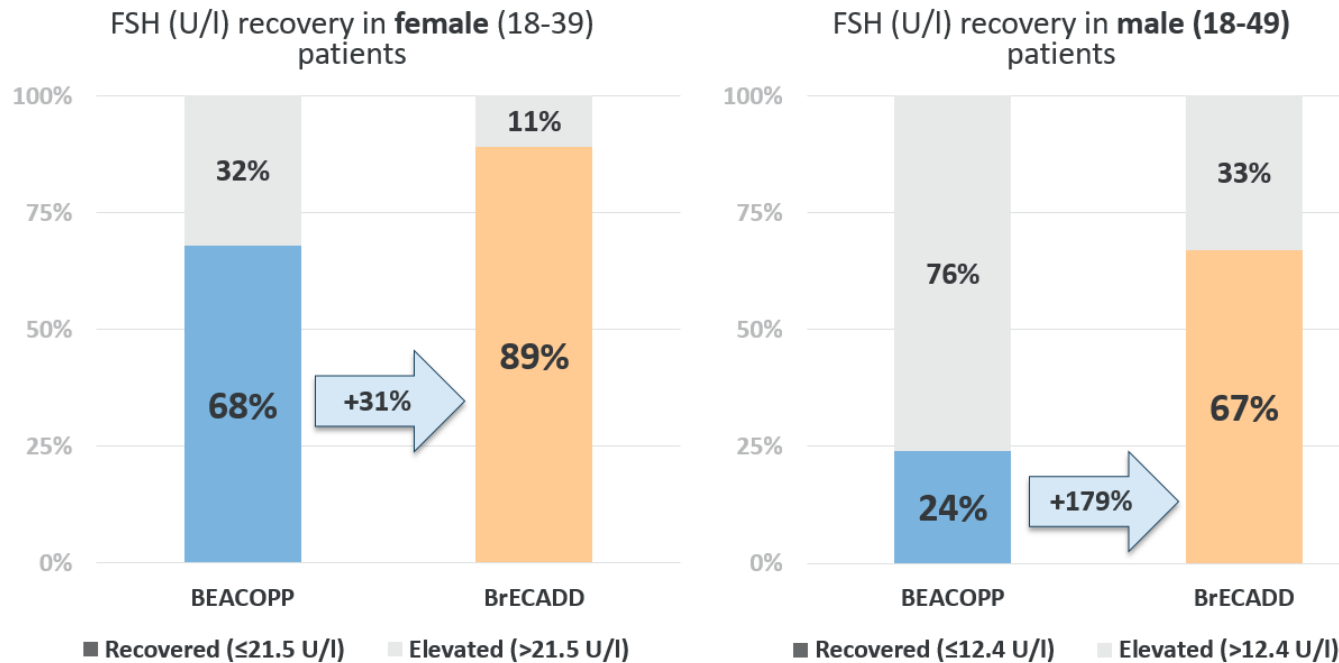
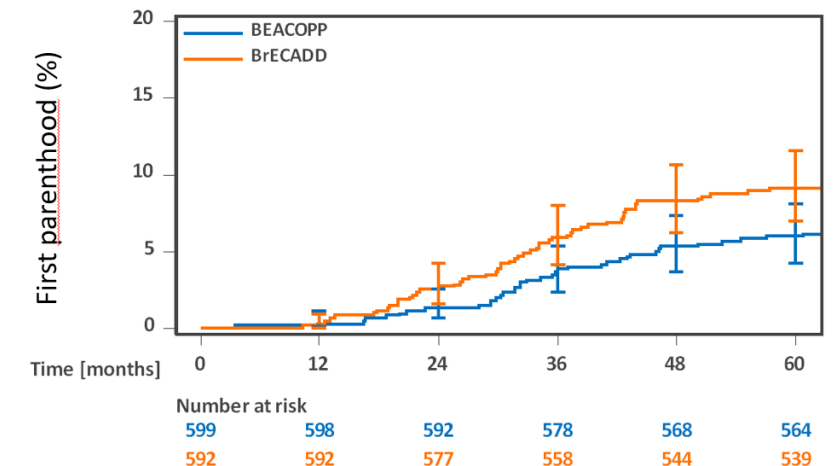


Table 1 Pregnancy rate (%) at 46 months of median follow up

Pregnancy rate (%)	Male (n= 704)	Female (n=496)
BEACOPP	2.8	15.9
BrECADD	6.3	16.8

Figure 3 Cumulative Incidence plot of first parenthood in HD21



Schwangerschaften und Geburten nach Behandlung mit BrECADD oder BEACOPP in der GHSG HD21-Studie

Zusammenfassung

- Berichtete Schwangerschaft in der HD21-Studie bei ca. einem von zehn Patient:innen nach medianem follow-up von 46 Monaten
- Im Vergleich zu eBEACOPP zweifach höhere Schwangerschaftsrate bei Partnerinnen von Männern, die BrECADD erhalten hatten. Trend zu Gunsten BrECADD bei Frauen.
- Numerisch höhere Geburtsrate nach BrECADD im Vergleich zu eBEACOPP.
- Schwangerschaftsraten mit BrECADD (HD21) sind vergleichbar mit ABVD/AVD (RATHL)

Meine Bewertung:

- Zusammen mit der unerreicht hohen Heilungsrate unterstützen diese Daten BrECADD als Standard bei jungen Patient:innen mit Kinderwunsch.

Kapitel 4

PD1-Blockade vor Hochdosistherapie

Hochdosistherapie bei Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom nach anti-PD1-haltiger Salvage-Therapie

182 PD-1 Blockade before Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: Results from a Multicenter Cohort

Sanjal H. Desai, Saint Paul, Minnesota, USA

Hochdosistherapie bei Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom nach anti-PD1-haltiger Salvage-Therapie

Hintergrund, Ziel der Studie und Methodik

Hintergrund

- Phase II-Studien berichteten konstant hohe Remissionsraten nach Einsatz von anti-PD1-haltiger Salvage-Therapie bei rezidiviertem Hodgkin Lymphom. Prospektive, randomisierte Studien im Vergleich zu konventioneller Chemotherapie gibt es bisher nicht.

Ziel

- Retrospektive Studie zum Vergleich der Therapieergebnisse nach Hochdosistherapie bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Hodgkin Lymphom nach PD1-basierter Therapie, anderen neueren Therapieoptionen oder konventioneller Therapie.

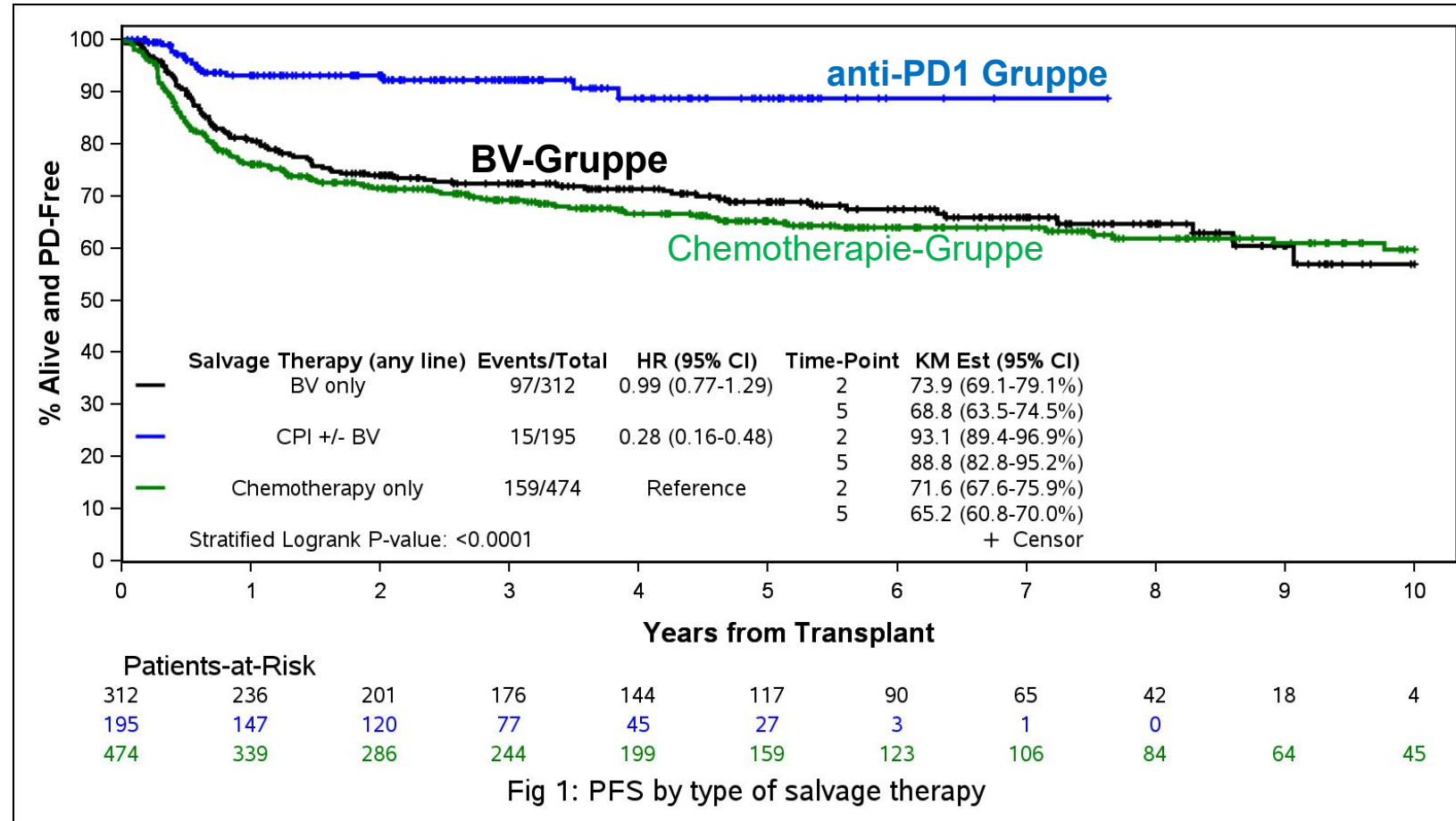
Methodik

- Einschlusskriterien: Erwachsene Pat. mit rezidiviertem/refraktärem HL, die zwischen 2010 und 2021 in 5 US-amerikanischen Institutionen eine Salvage-Therapie plus Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation (ASCT) erhalten hatten.
- Demographische und klinische Daten wurden aus Patientenakten gesammelt. Ausgewertet wurden progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS).

Hochdosistherapie bei Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom nach anti-PD1-haltiger Salvage-Therapie

- 981 Pat., medianes Alter 31, 45% primär refraktär, 32% Frührezidive, 31% >1 Therapielinie vor ASCT
- Aufteilung in drei Therapie-Gruppen:
 - 1) anti-PD-1 +/- Brentuximab vedotin (BV) zu irgendeinem Zeitpunkt vor ASCT (PD-1-Gruppe) - 195 Pat. (20%)
 - 2) Brentuximab vedotin (BV) ohne anti-PD1 zu irgendeinem Zeitpunkt vor ASCT (BV-Gruppe) - 312 Pat. (32%)
 - 3) Keine neuere Therapie vor ASCT (Chemotherapie-Gruppe) - 474 (48%)
- Signifikant höheres PFS in der **anti-PD1 Gruppe (2-Jahres PFS 93%)** im Vergleich zur **BV-Gruppe (2-Jahres PFS 74% , p <0.0001)** oder der **Chemotherapie-Gruppe (2-Jahres PFS 72%, p<0.0001)**. Kein PFS-Unterschied zwischen BV- und Chemotherapie (p=0.88). Kein OS-Unterschied zwischen den Gruppen.

- Subgruppenanalyse Patienten mit metabolischer CT bei ASCT: Besseres PFS (HR 6,8; p<0.0001) und OS (HR 10,6; p=0.0001) bei Patienten, die anti-PD1-basierte Therapie als letztes Salvage-Regimen vor ASCT erhielten im Vergleich zu anti-PD1-Therapie in früheren Salvage-Linien



Hochdosistherapie bei Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom nach anti-PD1-haltiger Salvage-Therapie

Zusammenfassung

- In der retrospektiven Analyse zeigte anti-PD1-basierte Salvage-Therapie vor Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation ein sehr gutes Therapieergebnis
2-Jahres PFS 93%
- Anti-PD1-basierte Salvage-Therapie war Brentuximab vedotin-haltiger Therapie und konventioneller Therapie hinsichtlich des PFS überlegen.

Meine Bewertung:

- Die Daten unterstützen eine konsolidierende Hochdosistherapie nach anti-PD1-haltiger Salvage-Therapie.
- In Deutschland ist anti-PD1-Therapie erst nach zwei Therapielinien zugelassen. Die Daten unterstützen eine anti-PD1-haltige Therapie nach Versagen der ersten Salvage-Therapie.
- Hinweis: Patienten mit erstem Rezidiv können in Deutschland im Rahmen der Pembro-CORE-Studie mit anti-PD1-haltiger Salvagetherapie behandelt werden (Essen, Jena, Köln, Würzburg).

- N-AVD ist bei Pat. ≥ 60 besser verträglich und durchführbar als Bv-AVD und zeigt nach kurzer Nachbeobachtungszeit eine höhere Tumorkontrollrate als Bv-AVD. Die Dauerhaftigkeit der Remissionen kann derzeit noch nicht bewertet werden.
- BrECADD ist die derzeit effektivste Erstlinientherapie bei Hodgkin-Lymphom und besser verträglich als eBEACOPP.
- Schwangerschafts- und Geburtenraten sind mit BrECADD höher als mit eBEACOPP und vergleichbar mit den Raten nach ABVD/AVD.
- Im Rezidiv ist anti-PD1-Salvagertherapie vor Hochdosistherapie hocheffektiv. Randomisierte Studien im ersten Rezidiv fehlen bisher.

Die Kurzpräsentationen sind online unter

www.lymphome.de/ash2023

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. med. Bastian von Tresckow

Universitätsmedizin Essen

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.