



**Prof. Dr. med. Bastian von Tresckow**  
Universitätsmedizin Essen

# Hodgkin Lymphom (HL)

# Offenlegung potentieller Interessenskonflikte

LymphomKompetenz KOMPAKT – EHA2023 HYBRID wird in Kooperation mit sieben unterstützenden Firmen durchgeführt.  
Meine persönlichen Disclosures betreffen:

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

# Kapitel 1

## Vorhersage des Thromboserisikos bei Patienten mit Hodgkin Lymphom

# Thromboserisiko bei Patienten mit Hodgkin Lymphom

## **S219: PREDICTING THROMBOTIC RISK IN PATIENTS WITH HODGKIN LYMPHOMA: A MULTICENTRIC STUDY OF THROLY AND KHORANA RISK SCORES**

Cristina Santoro Santoro, Rom, Italien

# Thromboserisiko bei Patienten mit Hodgkin Lymphom

## Hintergrund, Ziel der Analyse und Methodik

### Hintergrund

- Patienten mit Lymphomen haben ein erhöhtes Thrombose-Risiko.
- Für Krebs- und Lymphompatienten sind allgemeine Scores zur Einschätzung des Risikos vorhanden (Khorana und ThroLy-Score).
- Es gibt keine klaren Empfehlungen zur Thrombose-Prophylaxe bei Patienten mit Hodgkin Lymphom. Die Entscheidung wird in der Regel nach klinischer Einschätzung getroffen.

### Ziel der Analyse

- Validierung des ThroLy und des Khorana-Scores beim Hodgkin Lymphom sowie Identifikation potentieller weiterer Risikofaktoren für Thrombosen bei Hodgkin Lymphom

### Methodik

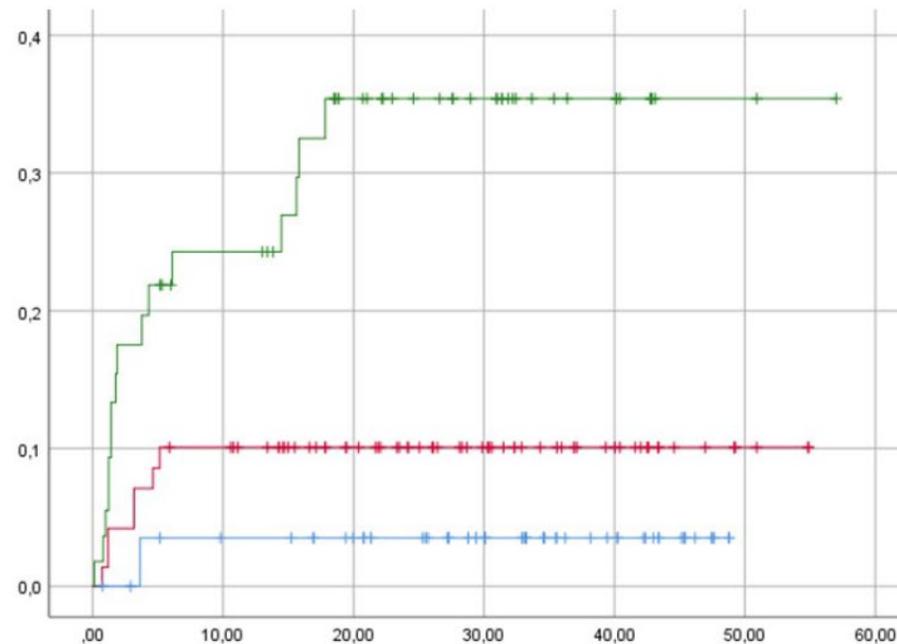
- Multizentrische, retrospektive Analyse von Patienten mit Erstdiagnose Hodgkin Lymphom in den Jahren 2018-2020. Statistische Analyse mittels univariater ( $\chi^2$ -test; Kaplan-Meier) und multivariater analysis (COX-Regressionsmodell).

# Thromboserisiko bei Patienten mit Hodgkin Lymphom

## Ergebnisse

- 191 Pat. ohne Thromboseprophylaxe, medianes Follow-up 28 Monate
- 25 Pat. (13,2%) mit Thrombose-Ereignis
- Multivariate Analyse: bulky disease, E-Befall, mediastinaler Befall und ECOG 2-4 als unabhängige Risikofaktoren (RF)
- HL-ThroLy mit 4 RF: Hochrisiko  $\geq 2$  RF 29% Thrombose-Ereignisse; Niedrigrisiko ohne RF 3,3% Thrombose-Risiko

Hodgkin Lymphoma ThroLy Score according to Thrombotic EFS



HL-ThroLy category	Thrombotic events
High-Risk >1 Risk-Factor	29% (16/56)
Intermediate-Risk 1 Risk-Factor	9.3% (7/73)
Low-Risk 0 Risk-Factor	3.3% (2/60)

### Risk-Factors considered:

- Bulky Disease
- Mediastinum Involvement
- Extranodal Disease
- Performance Status (ECOG 2—4)

p=0.00001

# Thromboserisiko bei Patienten mit Hodgkin Lymphom

## Zusammenfassung

- Der HL-ThroLy-Score kann mit 4 einfach zu erhebenden Risikofaktoren (bulky disease, E-Befall, mediastinaler Befall und ECOG 2-4) das Thrombose-Risiko bei Hodgkin Lymphom-Patienten einschätzen.
- Die Autoren schlussfolgern, dass nach prospektiver Validierung der HL-Throly zur Entscheidung über eine primäre Thrombose-Prophylaxe herangezogen werden könnte.
- **Meine Bewertung:** Diese Analyse führt uns erneut das bekannte Problem der Thrombose-Ereignisse bei Lymphompatienten vor Augen. Der Score könnte künftig bei der Entscheidung über eine Prophylaxe helfen.

# Kapitel 2

„Triplet“-Erstlinien-Therapie mit Brentuximab vedotin,  
Nivolumab und Chemotherapie (Doxorubicin plus Dacarbazin)  
bei Hodgkin Lymphom im fortgeschrittenen Stadium

# BV-N-AD bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom

**P1064: Brentuximab Vedotin, Nivolumab, Doxorubicin, and Dacarbazine (AN+AD) for Advanced-Stage Classical Hodgkin Lymphoma: Updated Efficacy and Safety Results From the Single-Arm Phase 2 Study**

Christopher A. Yasenchak, Eugene OR, USA

# BV-N-AD bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom

## Hintergrund, Ziel der Studie und Methodik

### Hintergrund

- Brentuximab vedotin (BV) plus Nivolumab (N) ist nicht ausreichend wirksam in der Erstlinientherapie (Cheson et al., Lancet Haematol 2020)
- BV plus AVD ist nur geringfügig wirksamer als ABVD (Connors et al. NEJM 2018, Ansell et al., NEJM 2022)

### Ziel

- Die Hypothese war, dass die Kombination von BV mit Nivolumab plus Doxorubicin und Dacarbazin (BV-N-AD) hohe Ansprechraten und ein gut verträgliches Sicherheitsprofil mit potenziell geringerer Toxizität als Vinblastin-haltige Schemata aufweist.

### Methodik

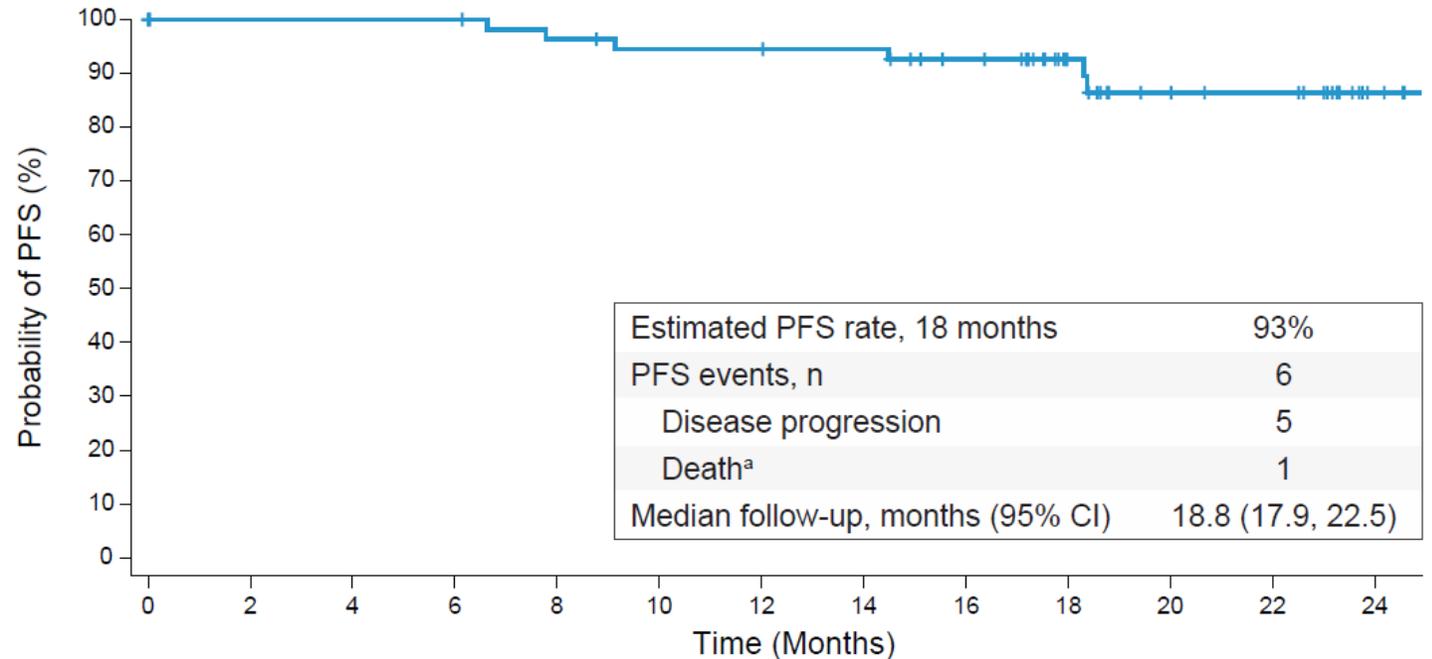
- Prospektive, multizentrische Phase 2 Studie für Std III+IV oder bulky disease  $\geq 10\text{cm}$  mit 6 Zyklen BV-N-AD
- Primärer Wirksamkeitsendpunkt: CR-Rate bei Ende der Therapie (EOT)

# BV-N-AD bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom

## Ergebnisse

- Verträglichkeit: 2% Grad  $\geq 3$  sensorische Neuropathie, 14% Grad  $\geq 3$  immunvermittelte Nebenwirkungen, keine febrile Neutropenie, keine Grad 5 AEs
- Komplettremissionsrate (CRR) 89%
- PFS nach 18 Monate 93%

## Progression-Free Survival



N at risk (events) 57(0) 56(0) 56(0) 56(0) 53(2) 51(3) 51(3) 50(3) 45(4) 30(4) 22(6) 19(6) 6(6)

<sup>a</sup>Patient died from sepsis secondary to aspiration pneumonia and bacteremia after safety reporting period.

# BV-N-AD bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom

## Zusammenfassung

- Der Einsatz von zwei aktiven, zielgerichteten Wirkstoffen mit unterschiedlichen und sich ergänzenden Wirkmechanismen zeigte in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms eine vielversprechenden Wirksamkeit.
- Aktualisierte Sicherheitsergebnisse zeigten eine anhaltende Verträglichkeit von BV-N-AD, ohne dass neue Sicherheitssignale beobachtet wurden.
- BV-N-AD könnte in Zukunft eine erste Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittenem cHL sein.
- **Meine Bewertung:** Vielversprechende Daten, eine Weiterentwicklung des Konzeptes scheint aber aufgrund der anstehenden Publikation der SWOG S1824-Studie (N-AVD versus BV-AVD, ASCO2023) und der HD21-Studie (BRECADD versus BEACOPP, ICML2023) in absehbarer Zeit unwahrscheinlich

# Kapitel 3

Biologische Klassifizierung des Hodgkin Lymphoms mit Hilfe zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA)

# Biologische Subgruppen des Hodgkin Lymphoms

## **S236: HIGH-BREADTH SEQUENCING OF CIRCULATING TUMOR DNA IDENTIFIES NOVEL CLASSIFICATION OF HODGKIN LYMPHOMA**

Jan-Michel Heger, Köln, Deutschland

# Biologische Subgruppen des Hodgkin Lymphoms

## Hintergrund, Ziel der Arbeit und Methodik

### Hintergrund und Ziel der Arbeit

- Die histo-morphologische Klassifikation des cHL hat keinerlei klinische Bedeutung.
- Mit der Verfügbarkeit neuer Therapieoptionen wie Checkpoint-Blockade wäre es wichtig zu wissen, ob die Biologie bei Erstdiagnose bestimmte Patienten für bestimmte Therapieformen prädestiniert.
- Dafür müsste man die Biologie und damit die Genetik des cHL verstehen. Bisherige Versuche scheiterten an der geringen Krebs-Zellzahl (HRS-Zellen) in Biopsaten bei gleichzeitig sehr hoher lymphatischer Zellzahl des Infiltrats.

### Methodik

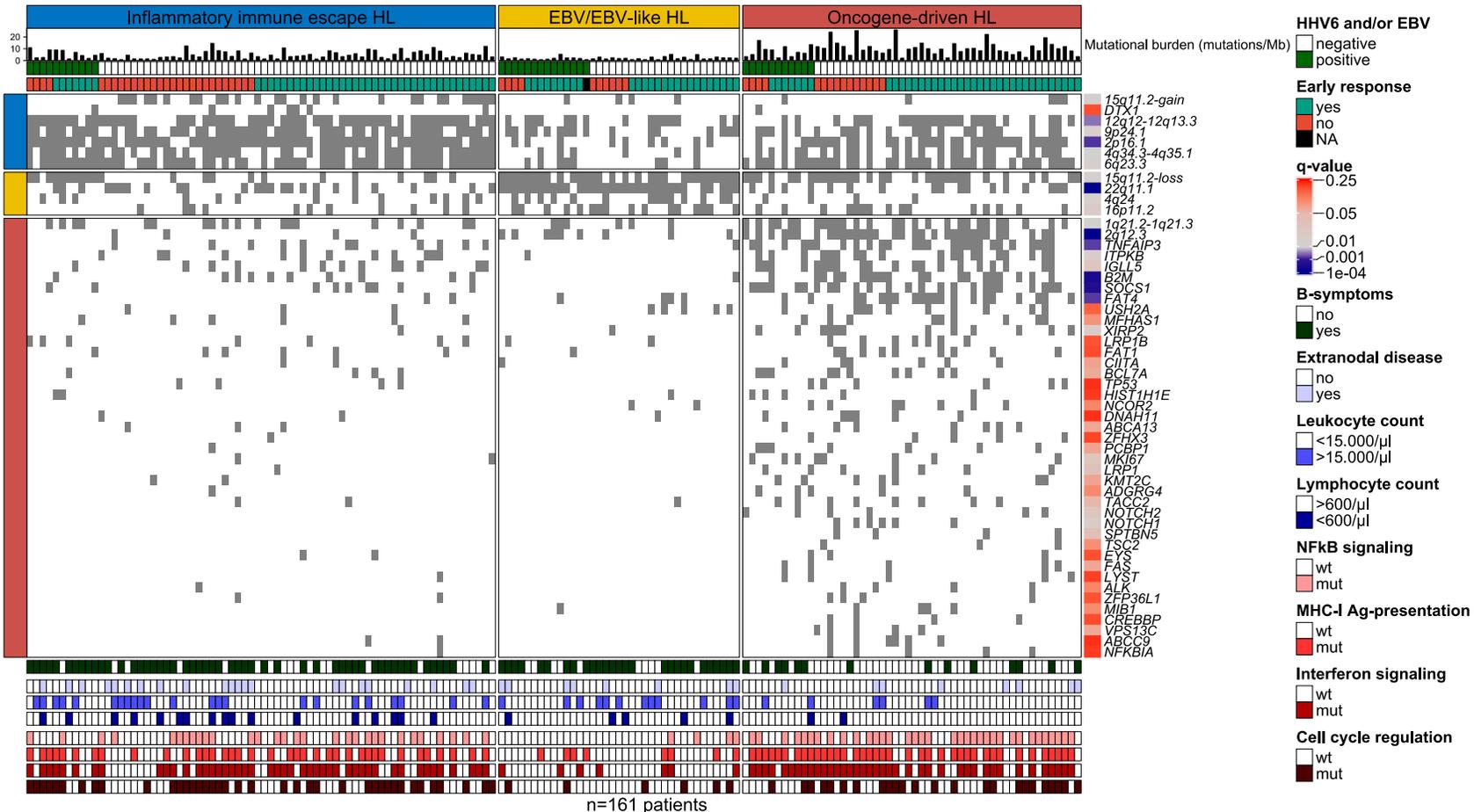
- Sequenzierung zirkulierende Tumor (ct)DNA von n=243 HL-Patienten aus den GHSG-Studien HD21 und NIVAHL
- Nicht-negative Matrixfaktorisierung zur Erkennung genetisch unterschiedliche HL-Cluster und Erstellung von Genexpressionsprofilen des Tumorgewebes, um potenzielle Unterschiede im Tumor-microenvironment (TME) zwischen diesen Clustern zu bewerten.

# Biologische Subgruppen des Hodgkin Lymphoms

## Ergebnisse 1

## Verschiedene genetische Cluster des klassischen Hodgkin Lymphoms

(„inflammatory immune escape HL, EBV/EBV-like HL, Oncogene-driven HL“)



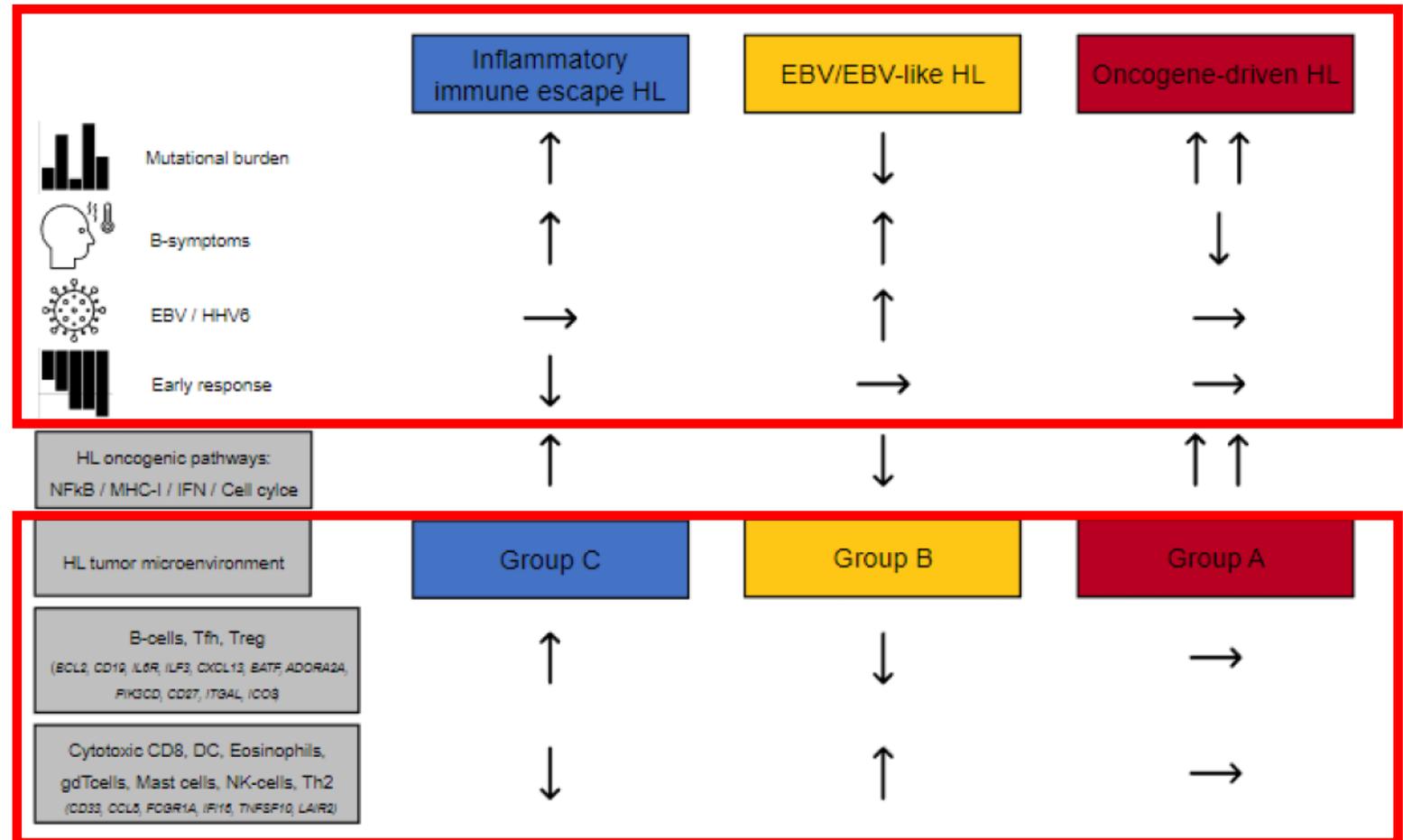
C<sub>1</sub> 44.7%  
C<sub>2</sub> 23%  
C<sub>3</sub> 32.3%

# Biologische Subgruppen des Hodgkin Lymphoms

## Ergebnisse 2      Verschiedene genetische Cluster des klassischen Hodgkin Lymphoms („inflammatory immune escape HL, EBV/EBV-like HL, Oncogene-driven HL“)

Die drei genetischen Cluster haben

- unterschiedliche klinische Charakteristiken
- unterschiedliche Charakteristiken im Tumor-microenvironment



# Biologische Subgruppen des Hodgkin Lymphoms

## Zusammenfassung

- Vorstellung einer neuen biologischen Klassifizierung des Hodgkin Lymphoms mit drei verschiedenen Subtypen, die unterschiedliche genetische, klinische und Tumor-microenvironment-Merkmale aufweisen.
- **Meine Bewertung:** Die Klassifikation kann das biologische Verständnis des Hodgkin Lymphoms verbessern und den Weg für eine weitere Individualisierung der HL-Therapie ebnen.

# Kapitel 4

Gibt es eine Korrelation zwischen progressionsfreiem Überleben und Gesamt-Überleben bei klassischem Hodgkin Lymphom?

# Korrelation von PFS und OS bei klassischem Hodgkin Lymphom

## **S218: CORRELATION BETWEEN PROGRESSION-FREE AND OVERALL SURVIVAL IN PATIENTS WITH CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA: A COMPREHENSIVE ANALYSIS OF INDIVIDUAL PATIENT DATA FROM RANDOMIZED GHSG TRIALS**

Bastian von Tresckow, Essen, Deutschland

# Korrelation von PFS und OS bei klassischem Hodgkin Lymphom

## Hintergrund, Ziel der Arbeit und Methodik

### Hintergrund und Ziel der Arbeit

- Die Korrelation zwischen PFS und OS bei HL ist von unmittelbarem Interesse, aber bis heute nicht untersucht.

### Methodik

- Polychemotherapie-basierte Behandlung in neun randomisierten Phase-III-Erstlinienstudien der GHSG (HD7-HD15) zwischen 01/93 und 08/18, >10.000 Patienten.
- PFS-OS-Korrelation auf Patientenebene: Regressionskoeffizienten der Behandlungseffekte auf PFS und OS werden korreliert mittels „marginal Cox proportional hazards regression model for multivariate failure time data“.
- PFS-OS-Korrelation auf Studienebene: Evaluation der Behandlungseffekte auf PFS und OS durch „first ordinary Cox proportional hazard models“.

# Korrelation von PFS und OS bei klassischem Hodgkin Lymphom

## Ergebnisse 1 - Patientenebene

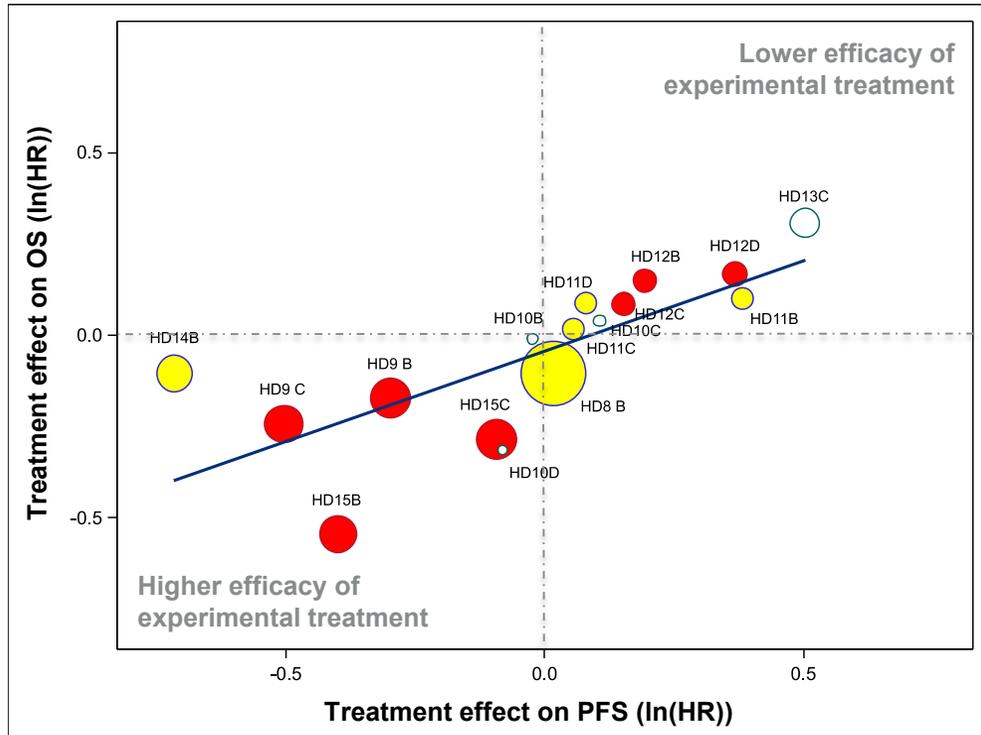
GHSG stage	N	Pearson r	LL 95%CI	UL 95%CI
Limited stages	6,296	<b>0.711</b>	0.699	0.723
Advanced stages	4,309	<b>0.778</b>	0.766	0.790
total	10,605	<b>0.746</b>	0.737	0.754

Hohe Korrelation von PFS und OS insgesamt ( $r = 0.746$ ).  
Höhere Korrelation bei fortgeschrittenem im Vergleich zu frühen Stadien  
( $r = 0.778$  vs.  $0.711$ ,  $r^2 = 0.605$  vs.  $0.506$ ,  $p < 0.001$ ).

# Korrelation von PFS und OS bei klassischem Hodgkin Lymphom

## Ergebnisse 2 - Studienebene

### Correlation of 16 experimental treatment effects at trial level compared to the respective standard arm A in eight randomized GHSG 1st-line trials



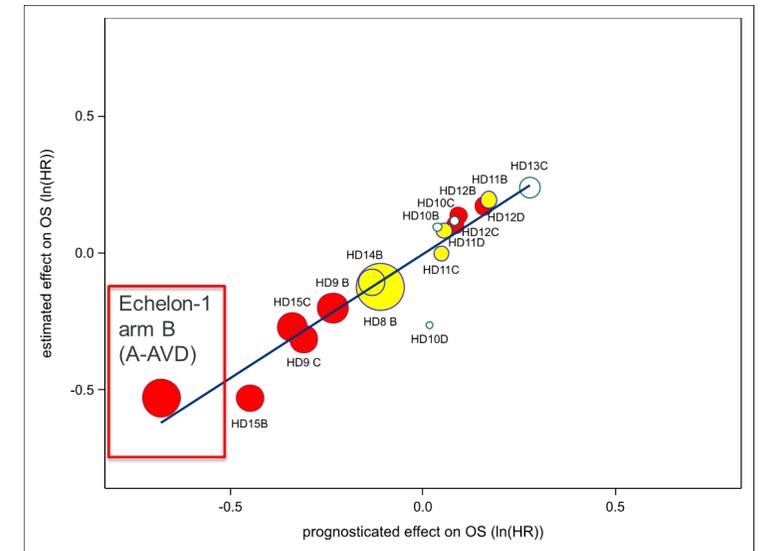
	correlation	95% CI
<b>Pearson</b>	<b>0.721</b>	<b>0.350-0.896</b>

Adjusted for age and sex, weighted population estimates with Fisher z transformation and bias correction;

- Colors mark trial setting
- White: early-favorable cHL
- Yellow: early-unfavorable cHL
- Red: advanced cHL

Symbol size corresponding to the weight of the treatment arm

### Prognostic model with Echelon-1 as example for prediction



- ECHELON-1 reports a hazard ratio (HR) of 0.68 for the treatment effect on PFS and 0.59 for the treatment effect on OS<sup>1</sup>
- Observed  $\ln(\text{HR}(0.59)) = -0.53$
- **Prognosticated\*  $\ln(\text{HR}(\text{OS})) = -0.68$**

# Korrelation von PFS und OS bei klassischem Hodgkin Lymphom

## Zusammenfassung

- Hohe Korrelation von PFS und OS in der Erstlinientherapie des klassischen Hodgkin-Lymphoms
- Exzellente Vorhersage des OS aus dem PFS durch Modellierung historischer Fortschritte und qualitativer Unterschiede zwischen den Therapien
- Erfolgreiche Prädiktion des OS aus PFS in einem Anwendungsbeispiel mit Daten einer aktuellen, randomisierten Erstlinienstudie (ECHELON-1)
- **Meine Bewertung:** Die Analyse bestätigt PFS als hochrelevanten Endpunkt klinischer Studien in der Erstlinientherapie des klassischen Hodgkin Lymphoms

- Thrombotische Ereignisse sind ein wichtiges und häufiges klinisches Problem bei Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom.
- Brentuximab vedotin mit Nivolumab plus Doxorubicin und Dacarbazin (BV-N-AD) ist effektiv und gut verträglich in der Erstlinientherapie des klassischen Hodgkin Lymphoms.
- Genetische Klassifikationen sind dank zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) nun auch beim Hodgkin Lymphom möglich und könnten die Individualisierung der Therapie verbessern.
- Es gibt eine hohe PFS-OS-Korrelation in der Erstlinientherapie des klassischen Hodgkin Lymphoms. PFS ist ein sinnvoller Endpunkt.

Die Kurzpräsentationen sind online unter

**[www.lymphome.de/eha2023](http://www.lymphome.de/eha2023)**

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. med. Bastian von Tresckow

Universitätsmedizin Essen

Das Informationsprojekt wird unterstützt von den Firmen:

abbvie

AMGEN

AstraZeneca

Bristol Myers Squibb™

gsk

HEXAL

A Sandoz Brand

BeiGene

Diese hatten keinen Einfluss auf die Inhalte.