



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:

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

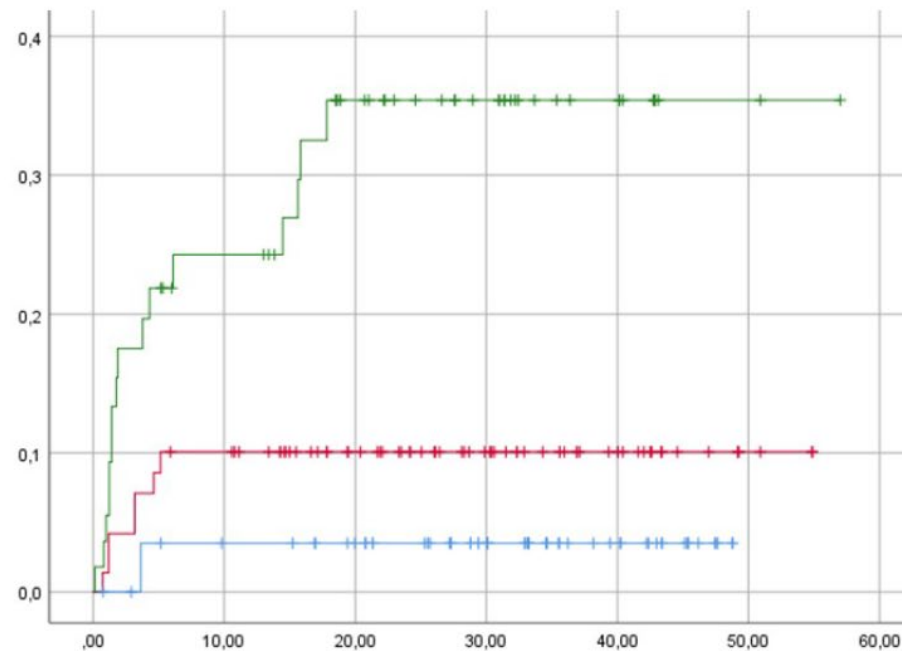
- Multizentrische, retrospektive Analyse von Patienten mit Erstdiagnose Hodgkin Lymphom in den Jahren 2018-2020. Statistische Analyse mittels univariater (χ^2 -test; Kaplan-Meier) und multivariater analysis (COX-Regressionsmodell).

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 ≥ 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

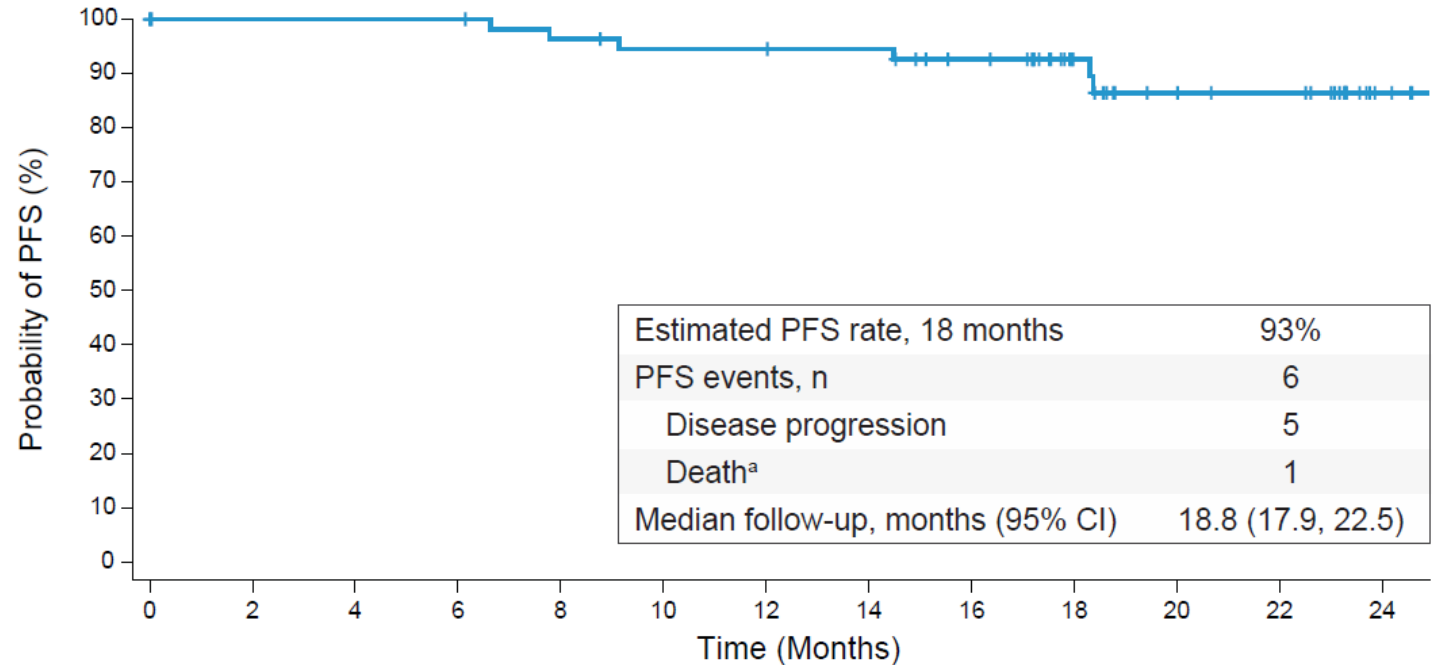
- Prospektive, multizentrische Phase 2 Studie für Std III+IV oder bulky disease $\geq 10\text{cm}$ mit 6 Zyklen BV-N-AD
- Primärer Wirksamkeitsendpunkt: CR-Rate bei Ende der Therapie (EOT)

BV-N-AD bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom

Ergebnisse

- Verträglichkeit: 2% Grad ≥ 3 sensorische Neuropathie, 14% Grad ≥ 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)

^aPatient 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

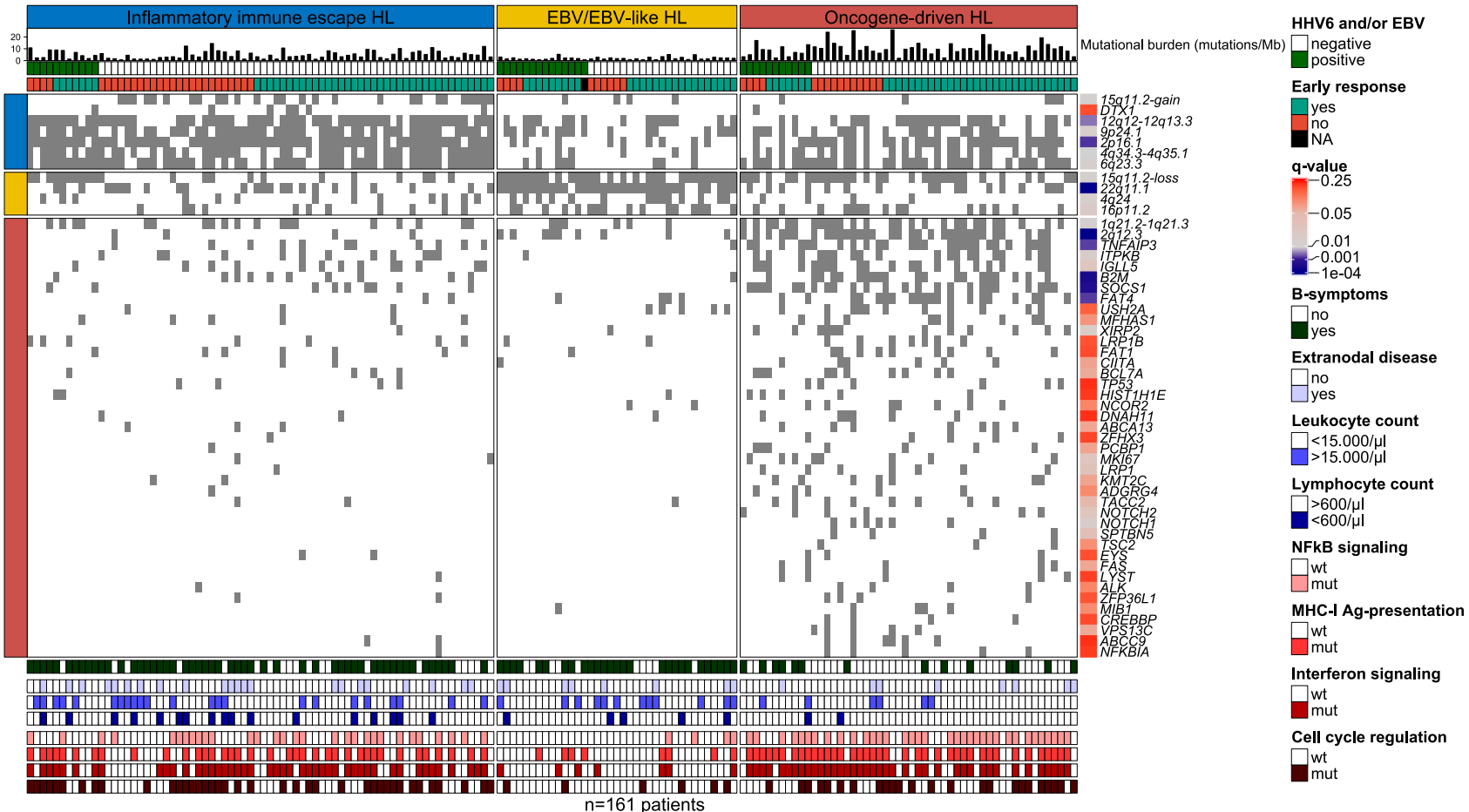
- Sequenzierung zirkulierende Tumor (ct)DNA von n=243 HL-Patienten aus den GHSG-Studien HD21 und NIVAHL
- Nicht-negative Matrixfaktorisierung zur Erkennung genetisch unterschiedliche HL-Cluster und Erstellung von Genexpressionsprofilen des Tumorgewebes, um potenzielle Unterschiede im Tumor-microenvironment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



C₁ 44.7%
C₂ 23%
C₃ 32.3%

Biologische Subgruppen des Hodgkin Lymphoms

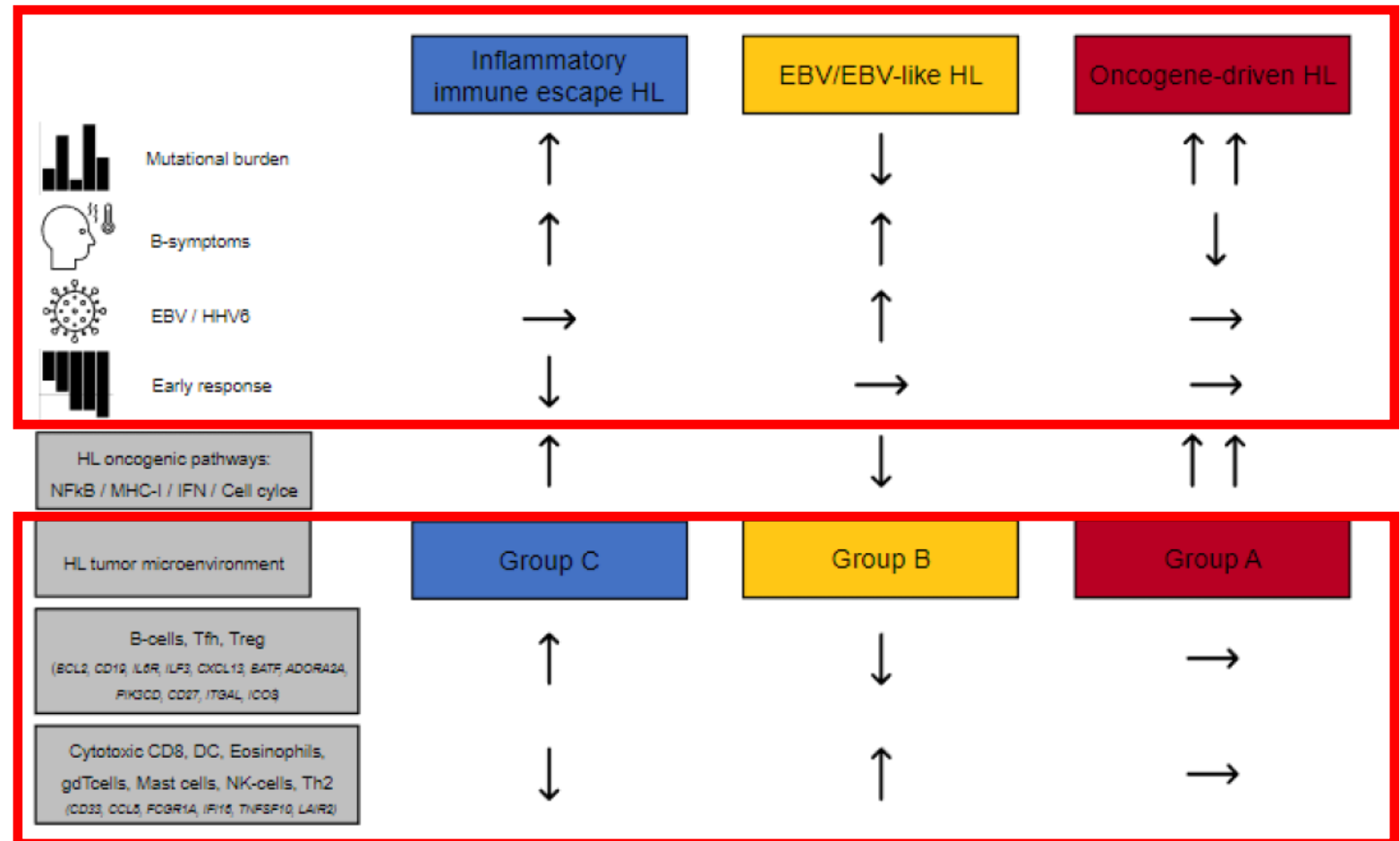
Ergebnisse 2

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

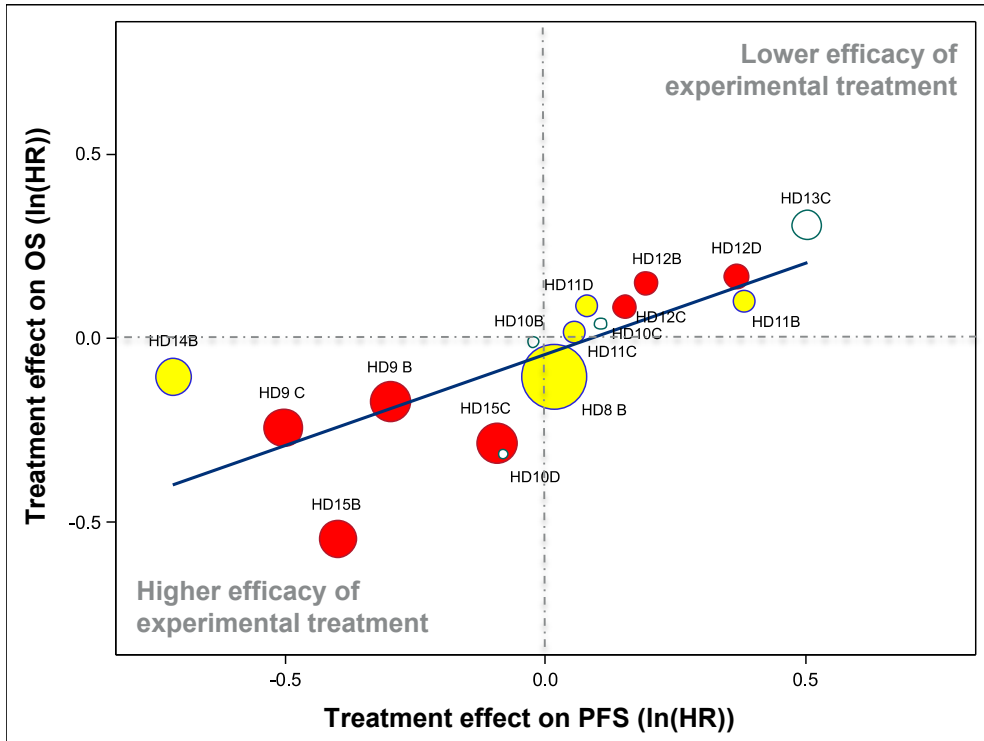
GHSG stage	N	Pearson r	LL 95%CI	UL 95%CI
Limited stages	6,296	0.711	0.699	0.723
Advanced stages	4,309	0.778	0.766	0.790
total	10,605	0.746	0.737	0.754

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



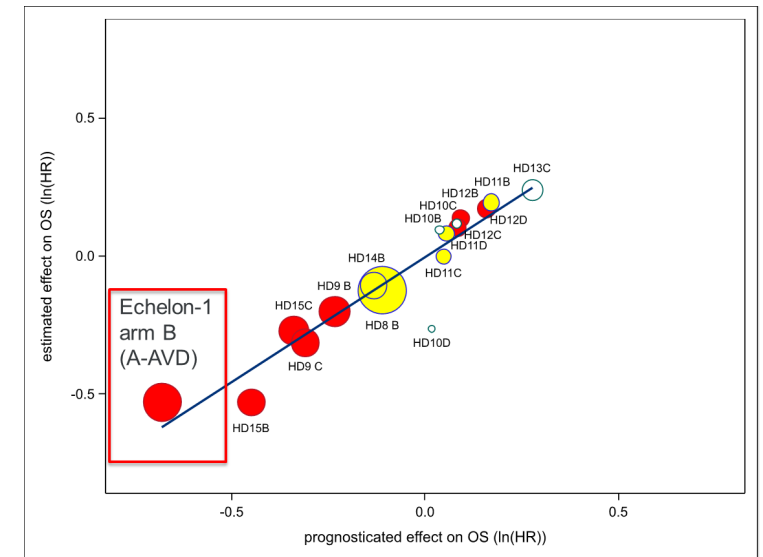
	correlation	95% CI
Pearson	0.721	0.350-0.896

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 OS¹
- 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

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.