

Comprehensive Cancer Center
Tübingen-Stuttgart

Lymphome

Was ist anders in 2020?

Stefan Wirths

22. Juli 2020

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



Themenübersicht

Daten vom ASCO und EHA 2020

>Hodgkin-Lymphom

>Keynote 204 Pembrolizumab versus Brentuximab bei r/r Hodgkin-Lymphom

>DLBCL

>PET+ partielle Remission vor autologer Stammzelltransplantation

>CLL

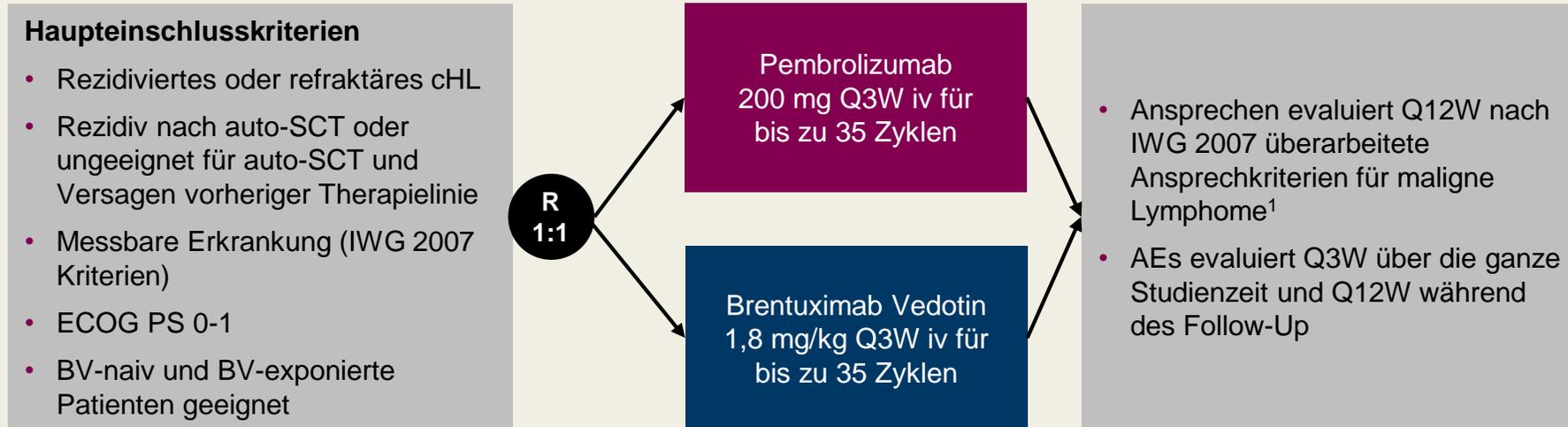
>Acalabrutinib versus Idelalisib/Rituximab oder Bendamustin/Rituximab bei r/r CLL

>Morbus Waldenström

>Zanubrutinib versus Ibrutinib

Keynote 204

Pembrolizumab versus Brentuximab bei r/r Hodgkin-Lymphom

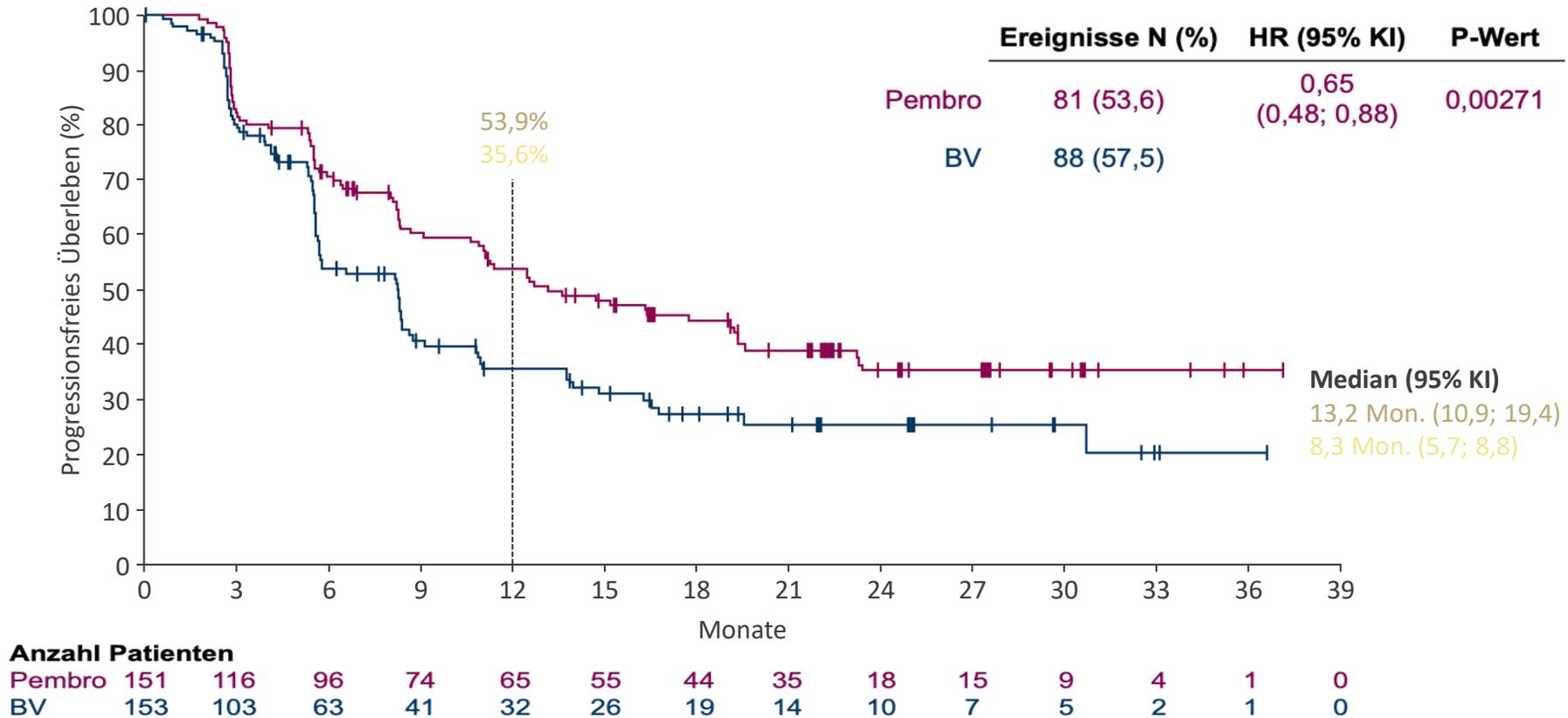


Strata: vorherige auto-SCT; Status nach firstline (primär refraktär vs rezidiert ≤12 Monate vs rezidiert ≥12 Monate)

Primäre Endpunkte: PFS; OS



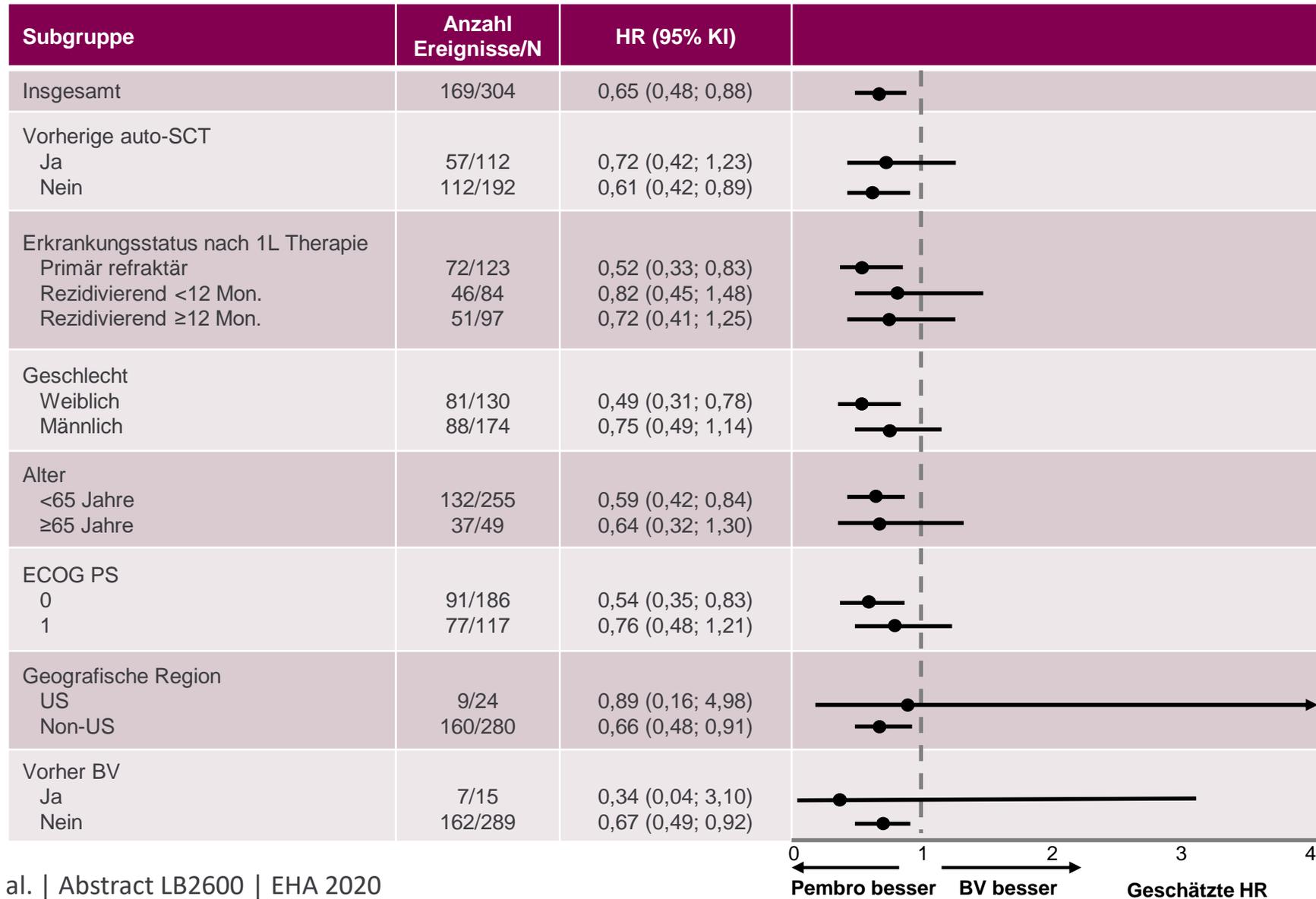
Keynote 204: Progressions-freies Überleben



Data Cut-off: 16.01.2020

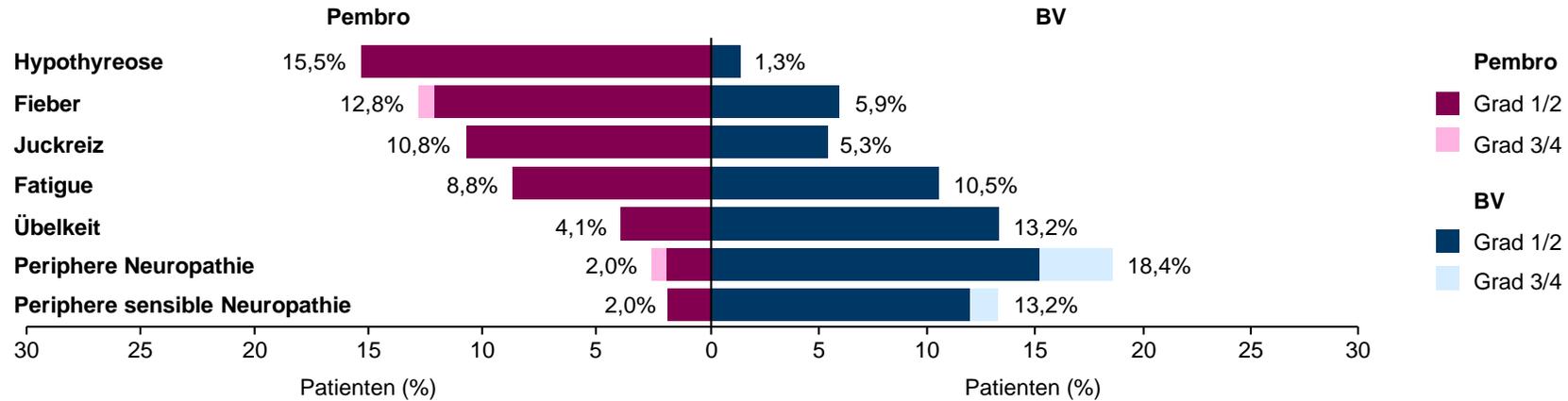


Keynote 204: Subgruppenanalyse



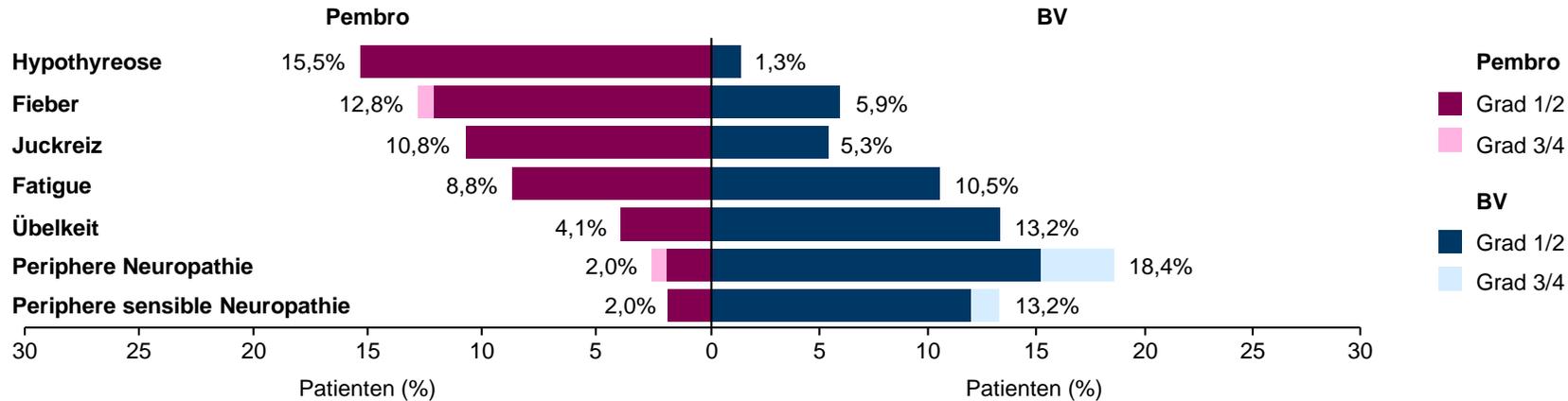
Keynote 204: Unerwünschte Wirkungen und Fazit

Therapiebedingte AEs ($\geq 10\%$ der Patienten in beiden Armen)



Keynote 204: Unerwünschte Wirkungen und Fazit

Therapiebedingte AEs ($\geq 10\%$ der Patienten in beiden Armen)



FAZIT

- Pembrolizumab-Mono zeigt eine signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung im PFS – in allen Risiko-Subgruppen
- Bekanntes Nebenwirkungsprofil
- Pembrolizumab als neuer SOC bei R/R cHL für Patienten mit Rezidiv nach auto-SCT oder bei Patienten, die ungeeignet für eine auto-SCT sind



DLBCL: Autologe PBSCT bei PET+ partieller Remission

Fragestellung:

- > Konsolidierende Hochdosis-Chemotherapie sinnvoll bei PET+ partieller Remission?
 - > Bei Frührezidiv?
 - > Bei Spätrezidiv? (≥ 12 Monate Remissionsdauer)

- > Gesamtüberleben, PFS, NRM

Patienten (≥ 18 Jahre) mit erstem autologen Transplantat bei DLBCL (2003-2018, Meldung beim CIBMTR)
N=1938

Beschränkt auf chemosensitive Patienten mit 1L Rituximab-Chemotherapie
N=1140

Beschränkt auf Patienten mit partieller Remission und PET/CT+ Tumor vor auto-HCT
N=249

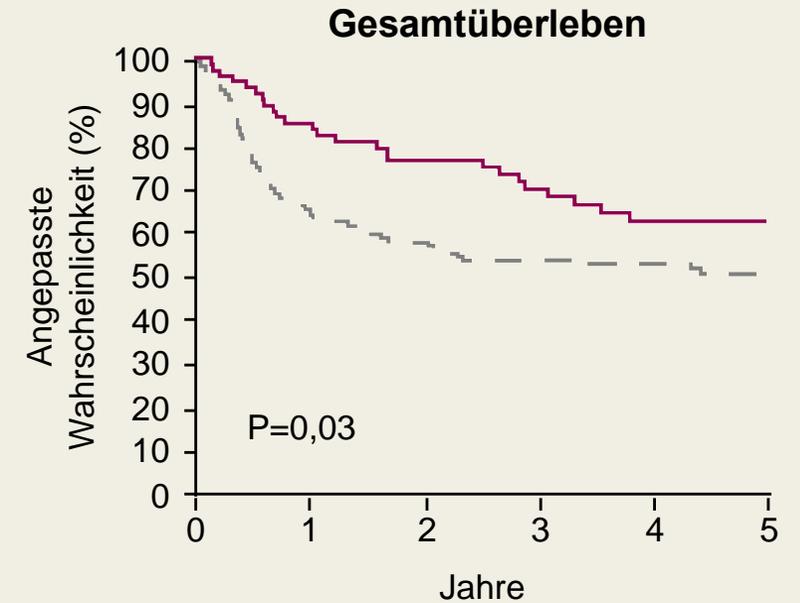
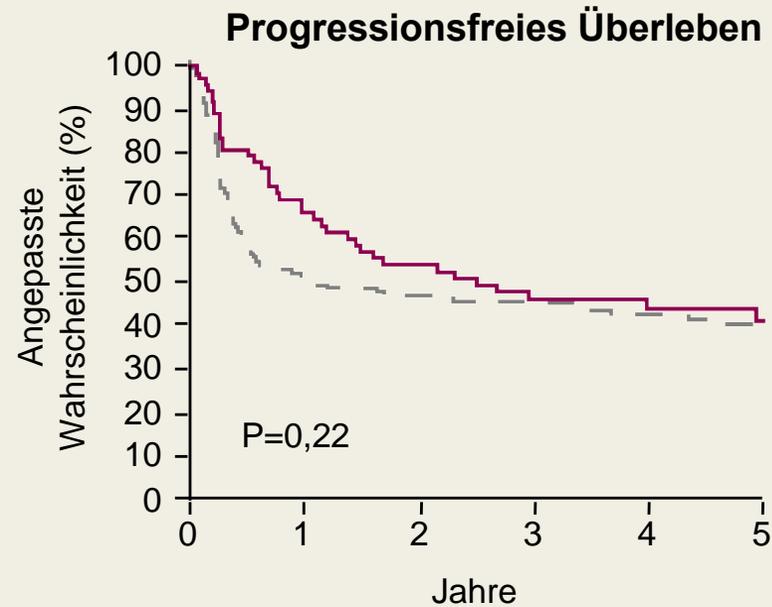
Frühes Chemotherapie-Versagen (<12 Monate),
N=182

Spätes Chemotherapie-Versagen (≥ 12 Monate),
N=67



DLBCL: Autologe PBSCT bei PET+ partieller Remission

- Kein frühes Chemotherapieversagen
- - - Frühes Chemotherapieversagen

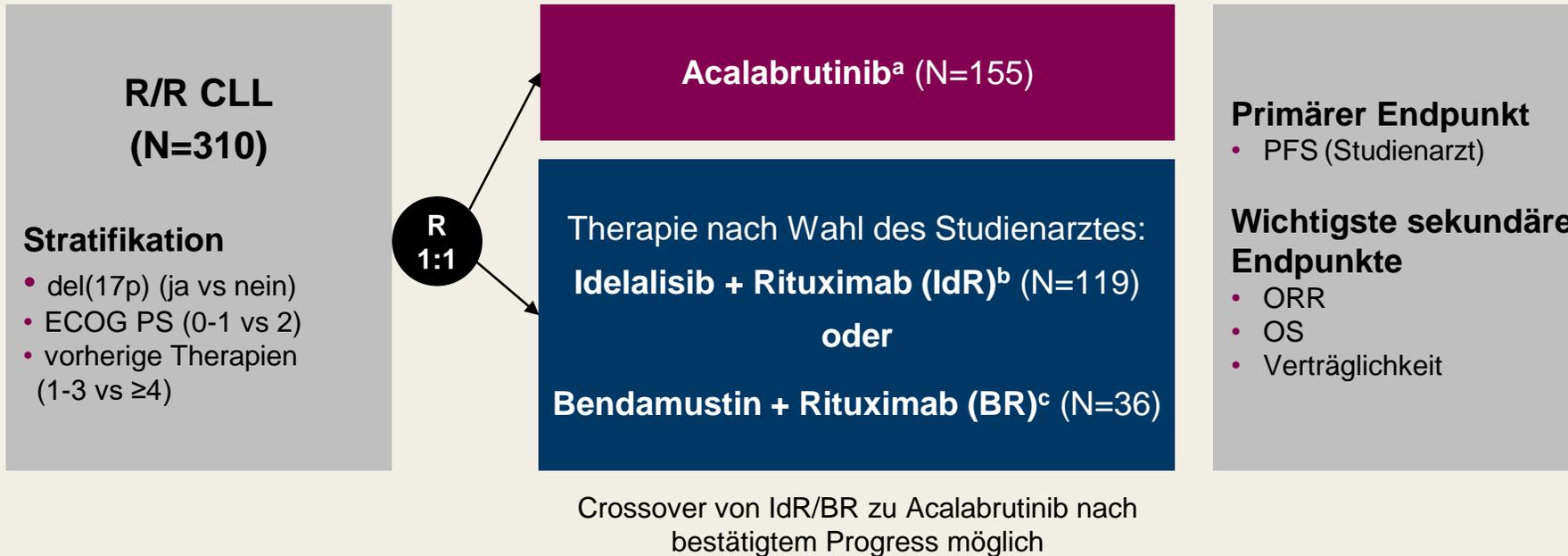


Fazit:

- > 5J-PFS von >40%
- > OS bei Spätrezidiv signifikant günstiger
- > autoPBSCT bei PET+ PR auch in CAR-T-Zell-Ära sinnvoll



CLL: Acalabrutinib versus Idelalisib-Rituximab oder Bendamustin-Rituximab bei r/r CLL – ASCEND-Studie

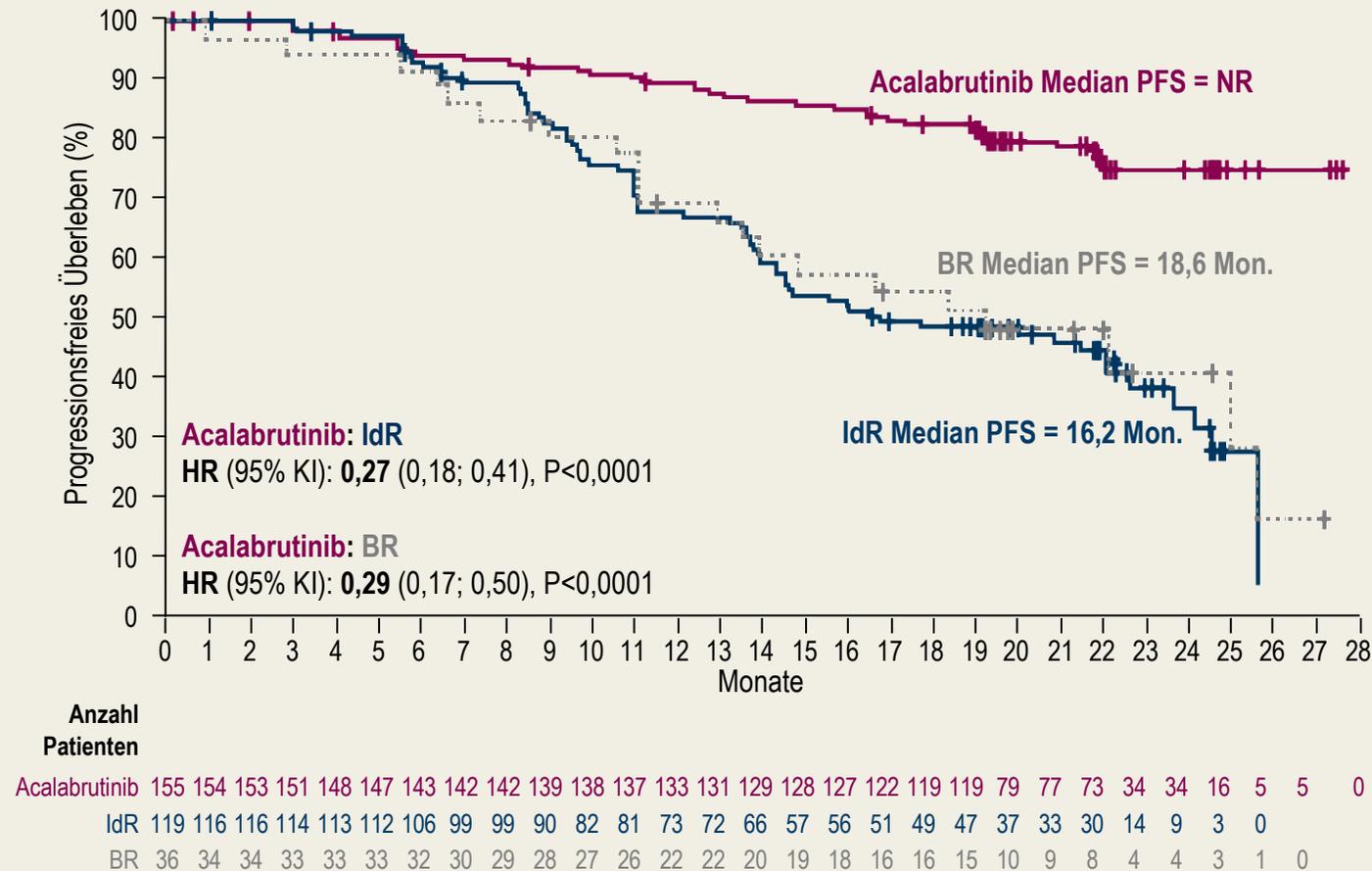


- **Finale Analyse** mit einem medianen Follow-Up von 22 Monaten
- **Haupteinschlusskriterien:** Alter ≥ 18 Jahre; Diagnose gemäß iwCLL-Kriterien, ≥ 1 vorherige systemische Therapie, ECOG PS ≤ 2
- **Hauptausschlusskriterien:** ZNS-Lymphom, Leukämie, relevante kardiovaskuläre Erkrankung, **vorherige Therapie mit BCL-2 oder BTK-Inhibitor**



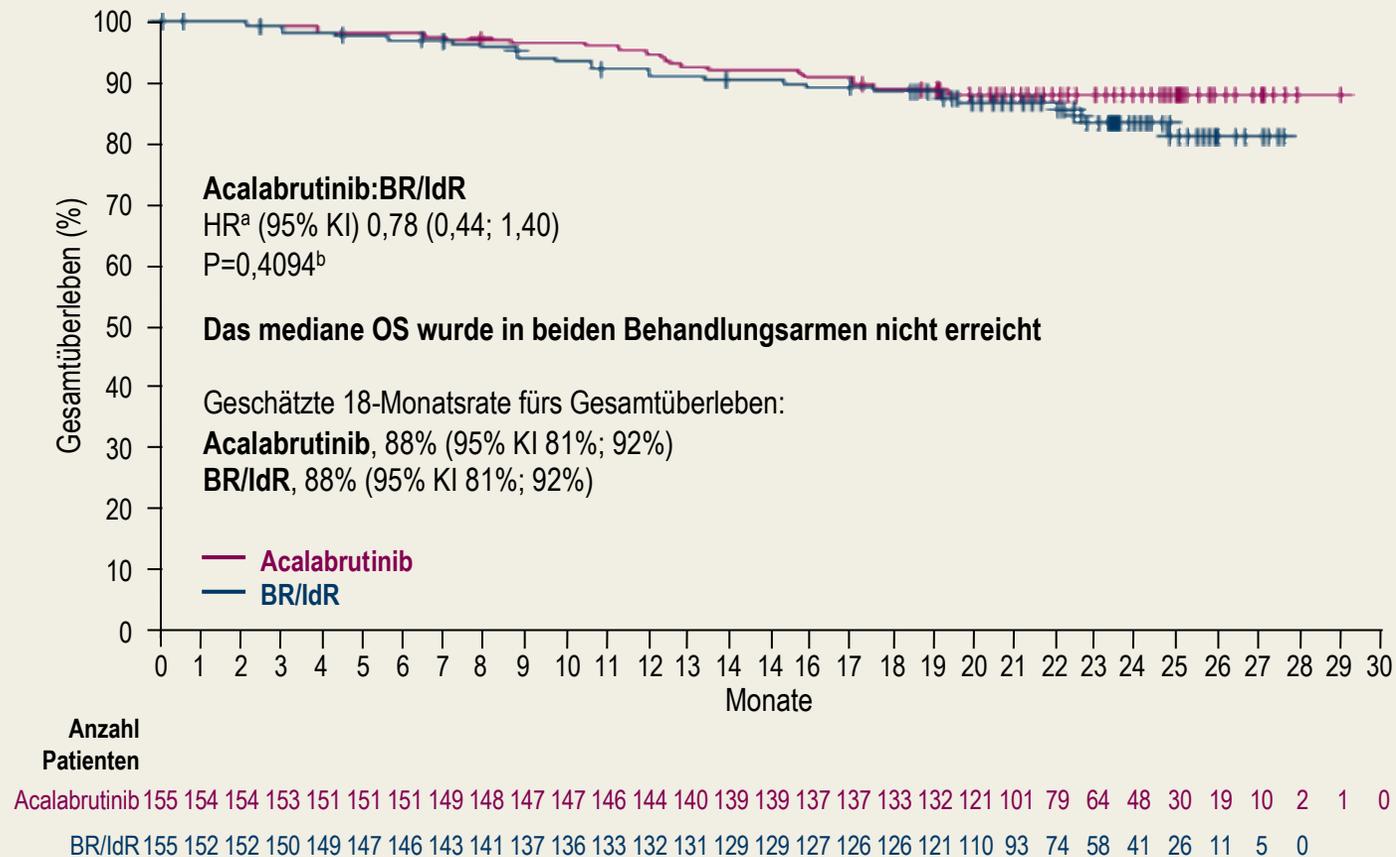
CLL ASCEND-Studie

Progressionsfreies Überleben



CLL ASCEND-Studie

Gesamtüberleben



CLL ASCEND-Studie

Unerwünschte Wirkungen

Patienten, N (%)	Acalabrutinib (N=154)	IdR (N=118)	BR (N=35)
AE (alle Grade)	148 (96)	117 (99)	28 (80)
Grad ≥3	85 (55)	106 (90)	17 (49)
Grad 5	10 (7)	6 (5)	2 (6)
AEs, die zu Dosisreduktion führten	6 (4)	15 (13)	5 (14)
AEs, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	22 (14)	70 (59)	6 (17)

BTKi-typische AEs (Blutungen, Hypertonie, Vorhofflimmern und Infektionen) sind nicht signifikant höher für Acalabrutinib als für IdR/BR

AEs von klinischem Interesse, N (%)	Acalabrutinib (N=154)		IdR/BR (N=153)	
	Alle Grade	Grad ≥3	Alle Grade	Grad ≥3
Vorhofflimmern	9 (6)	2 (1)	5 (3)	2 (1)
Blutungen ^a	44 (29)	4 (3)	12 (8)	4 (3)
Schwere Blutungen	5 (3)	4 (3)	4 (3)	4 (3)
Hypertonie	7 (5)	4 (3)	6 (4)	1 (1)
Infektionen	97 (63)	30 (20)	99 (65)	38 (25)
Sekundäre Neoplasien (ohne nicht-melanotische Hauttumore)	8 (5)	6 (4)	3 (2)	2 (1)
Tumorlyse-Syndrom	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)



CLL ASCEND-Studie

Unerwünschte Wirkungen

Patienten, N (%)	Acalabrutinib (N=154)	IdR (N=118)	BR (N=35)
AE (alle Grade)	148 (96)	117 (99)	28 (80)
Grad ≥3	85 (55)	106 (90)	17 (49)
Grad 5	10 (7)	6 (5)	2 (6)
AEs, die zu Dosisreduktion führten	6 (4)	15 (13)	5 (14)
AEs, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	22 (14)	70 (59)	6 (17)

BTKi-typische AEs (Blutungen, Hypertonie, Vorhofflimmern und Infektionen) sind nicht signifikant höher für Acalabrutinib als für IdR/BR

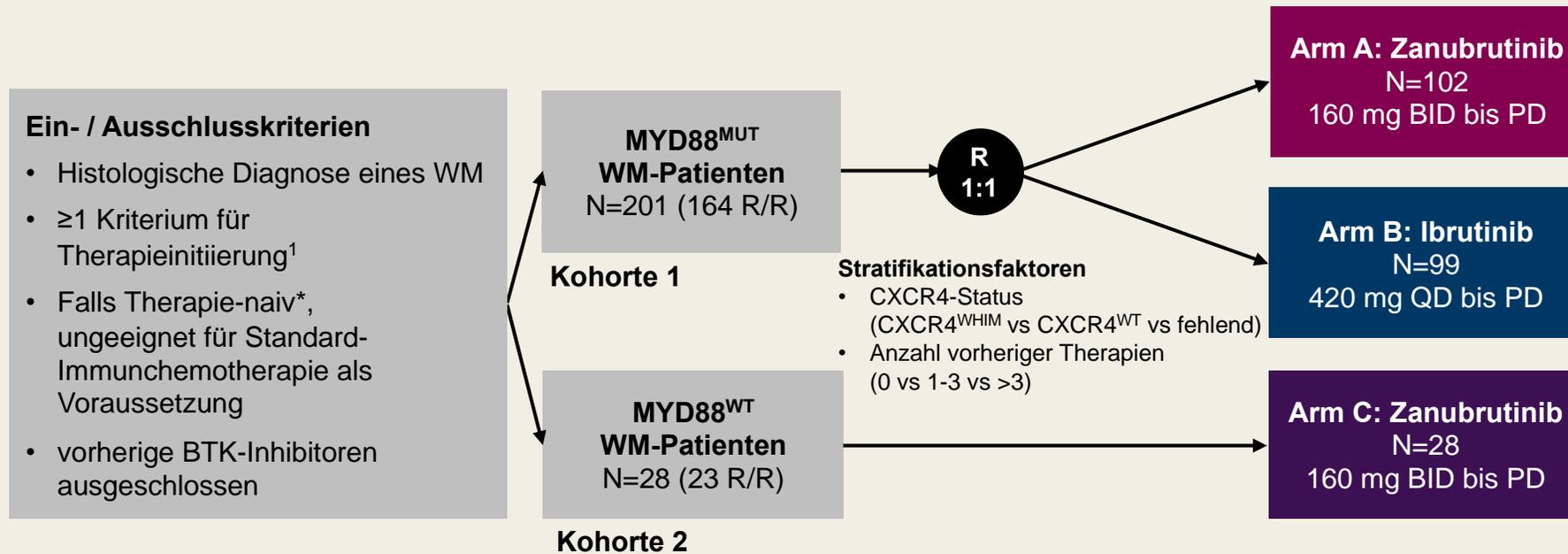
AEs von klinischem Interesse, N (%)	Acalabrutinib (N=154)		IdR/BR (N=153)	
	Alle Grade	Grad ≥3	Alle Grade	Grad ≥3
Vorhofflimmern	9 (6)	2 (1)	5 (3)	2 (1)
Blutungen ^a	44 (29)	4 (3)	12 (8)	4 (3)
Schwere Blutungen	5 (3)	4 (3)	4 (3)	4 (3)
Hypertonie	7 (5)	4 (3)	6 (4)	1 (1)
Infektionen	97 (63)	30 (20)	99 (65)	38 (25)
Sekundäre Neoplasien (ohne nicht-melanotische Hauttumore)	8 (5)	6 (4)	3 (2)	2 (1)
Tumorlyse-Syndrom	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)

FAZIT

- PFS signifikant länger mit Acalabrutinib (in allen Subgruppen, nicht gezeigt)
- Weniger Therapieabbrüche
- Wenige BTK-typische NW (≥3°)
- Bestätigt die Interimsanalyse
- Acalabrutinib vs Ibrutinib?



Waldenström: Zanubrutinib versus Ibrutinib – ASPEN Studie



Primärer Endpunkt

- CR + VGPR-Rate Zanu vs IBR für MYD88^{MUT}

Sekundäre Endpunkte

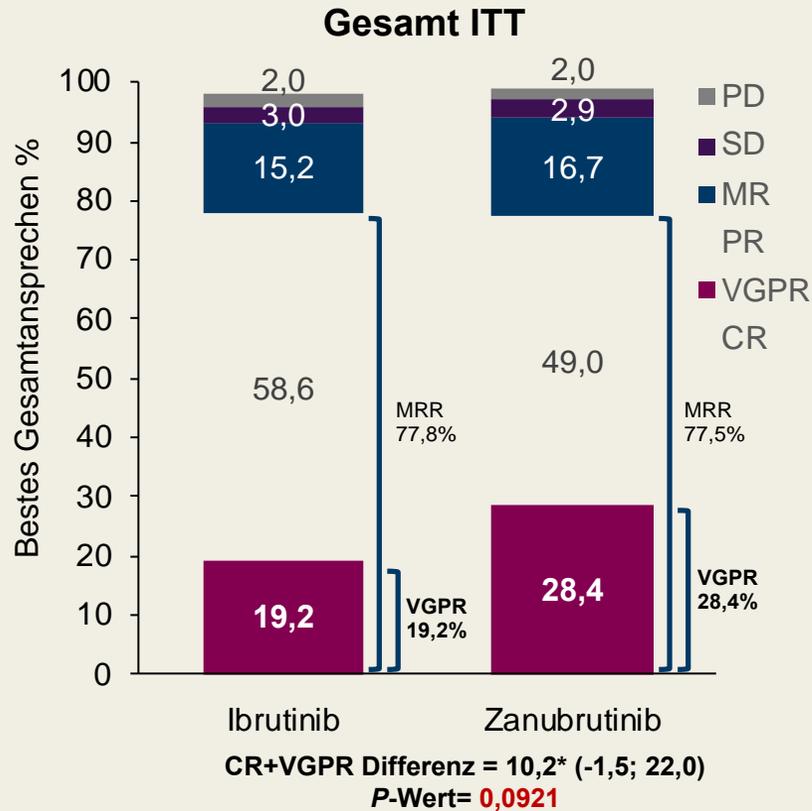
- Wirksamkeit, klinischen Nutzen
- Tolerabilität und Verträglichkeit

Explorative Endpunkte

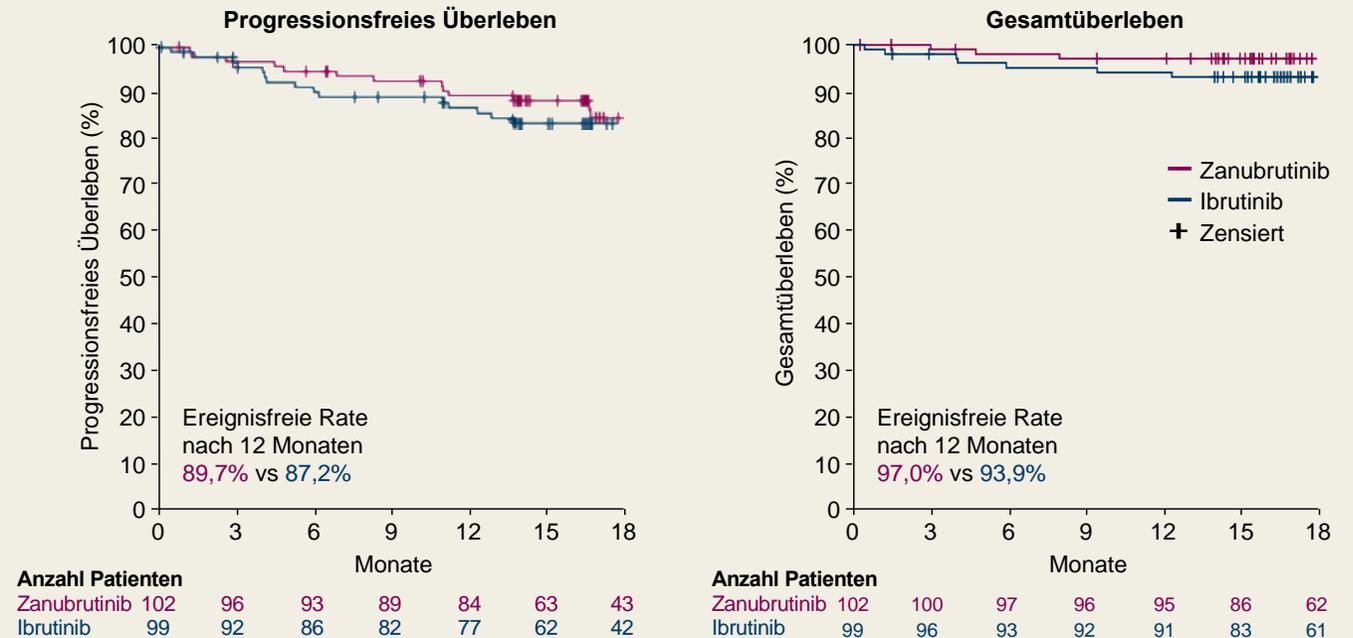
- Charakterisierung der PK von Zanubrutinib
- Vergleich der QoL mit EORTC QLQ-C30 und EQ-5D



Waldenström: Zanubrutinib versus Ibrutinib – primärer Endpunkt nicht erfüllt



Überlebensereignisse (medianes Follow-Up 19,4 Monate)

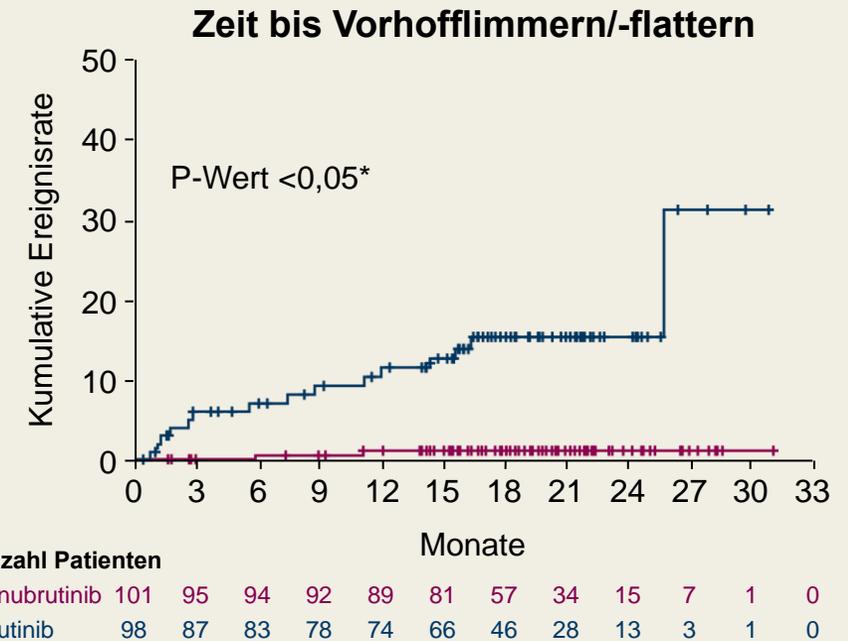


Progression durch IRC



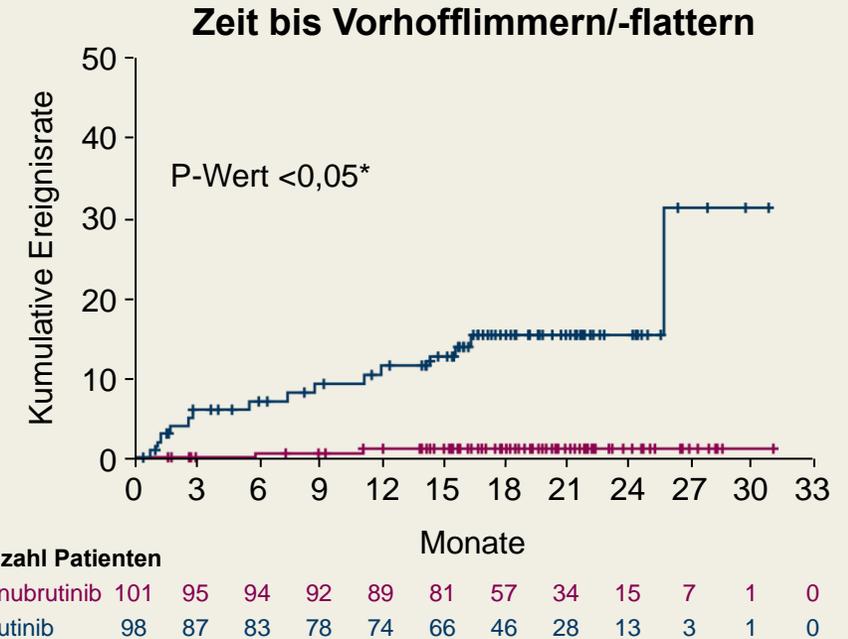
Waldenström: Zanubrutinib versus Ibrutinib – Vorteil bei unerwünschten Wirkungen

AEs, N (%)	Alle Grade		Grad ≥ 3	
	Ibrutinib (N=98)	Zanubrutinib (N=101)	Ibrutinib (N=98)	Zanubrutinib (N=101)
Vorhofflimmern/-flattern ¹	18 (18,4)	3 (3,0)	7 (7,1)	0 (0,0)
Diarrhoe	32 (32,7)	22 (21,8)	2 (2,0)	3 (3,0)
Blutungen Schwere Blutungen ²	59 (60,2) 10 (10,2)	51 (50,5) 6 (5,9)	9 (9,2) 9 (9,2)	6 (5,9) 6 (5,9)
Hypertonie	20 (20,4)	13 (12,9)	15 (15,3)	8 (7,9)
Neutropenie ^{1,3}	15 (15,3)	32 (31,7)	8 (8,2)	23 (22,8)
Infektionen	70 (71,4)	70 (69,3)	23 (23,5)	19 (18,8)
Sekundäre Neoplasien	12 (12,2)	13 (12,9)	1 (1,0)	3 (3,0)



Waldenström: Zanubrutinib versus Ibrutinib – Vorteil bei unerwünschten Wirkungen

AEs, N (%)	Alle Grade		Grad ≥ 3	
	Ibrutinib (N=98)	Zanubrutinib (N=101)	Ibrutinib (N=98)	Zanubrutinib (N=101)
Vorhofflimmern/-flattern ¹	18 (18,4)	3 (3,0)	7 (7,1)	0 (0,0)
Diarrhoe	32 (32,7)	22 (21,8)	2 (2,0)	3 (3,0)
Blutungen	59 (60,2)	51 (50,5)	9 (9,2)	6 (5,9)
Schwere Blutungen ²	10 (10,2)	6 (5,9)	9 (9,2)	6 (5,9)
Hypertonie	20 (20,4)	13 (12,9)	15 (15,3)	8 (7,9)
Neutropenie ^{1,3}	15 (15,3)	32 (31,7)	8 (8,2)	23 (22,8)
Infektionen	70 (71,4)	70 (69,3)	23 (23,5)	19 (18,8)
Sekundäre Neoplasien	12 (12,2)	13 (12,9)	1 (1,0)	3 (3,0)



FAZIT

- Erster head-to-head Vergleich neuer BTK-Inhibitoren mit Ibrutinib
- Keine signifikante Verbesserung der Effektivität – Primärer Endpunkt negativ
- Bisher günstigeres Nebenwirkungsprofil



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

