Sprecher
Prof. Dr. Peter Dreger
Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik V
INF 410, 69120 Heidelberg
Tel. +49 (0) 6221-56 8030
Fax +49 (0) 6221-56 6511
info@dag-hszt.de

Stellvertretender Sprecher
Prof. Dr. W. Bethge, Tübingen

Sekretär
Prof. Dr. P.-G. Schlegel, Würzburg

Schatzmeister
Prof. Dr. G. Kobbe, Düsseldorf

Vorstandsmitglieder
Prof. Dr. F. Ayuk, Hamburg
Prof. Dr. J. Schetelig, Dresden
Prof. Dr. M. Stelljes, Münster
Prof. Dr. E.M. Wagner-Drouet, Mainz
Prof. Dr. R. Zeiser, Freiburg

Vorstandssekretariat
A. Blömeke
CSI Hamburg GmbH
Goernestr. 30, 20249 Hamburg
Tel. +49 (0) 40-30770300
Fax +49 (0) 40-30770301
info@dag-hszt.de

Mitglieder
DAG-HSZT

Heidelberg, 24.01.2023

CART-Indikationsdiskussion mit dem KCO am 16.01.2023

Liebe Kolleg*innen,

bei der 1. Gesprächsrunde 2023 mit dem KCO zur Indikationsstellung von CAR-T-Zelltherapien waren als Repräsentanten der DAG-HSZT vertreten Francis Ayuk, Peter Dreger, Matthias Stelljes und Eva Wagner; Martin Dreyling und Gerald Wulf für die GLA; Christof Scheid und Katja Weisel für die GMMG; Axel Heyll, Eva Hilgenfeld, Anja Knödler, Oliver Teuffel und Barbara Zimmer für das KC Onkologie; sowie als Gäste Edgar Jost und Lutz-Peter Müller für die Fallvorstellungen.

Hauptthema waren die Konsequenzen der TRIANGLE-Studie für die klinischen Standards in der Behandlung des MCL. M Dreyling stellte die beim ASH als Abstract #1 präsentierten Outcome-Daten der Studie vor, bei der für Patienten ≤65 gezeigt wurde, dass durch Kombination der Induktionstherapie mit Ibrutinib und eine anschließende 24monatige Gabe von Ibrutinib das FFS signifikant verbessert wird. Besonders dramatisch war der Ibrutinib-Benefit in der Gruppe mit p53-Überexpression. Zudem zeigt der 3. Studienarm, dass bei Zugabe von Ibrutinib die konsolidierende autologe SCT für den Endpunkt FFS bisher keinen erkennbaren Vorteil bietet. Besonders angesichts der mit Hochdosischemotherapie verbundenen Toxizität erscheint der Stellenwert der autologen SCT deshalb sehr fraglich. Trotz der Möglichkeit von Ibrutinib als Salvage-Option (Cross-Over-Rate im Kontrollarm 79%) waren im Ibrutinib-freien Arm nach einem FU von 30 Monaten 5% mehr Todesfälle nach 3 Jahren zu verzeichnen. Aufgrund einer noch zu geringen Ereigniszahl kann nicht bewertet werden, ob diese Differenz signifikant ist. Die dafür notwendige Anzahl an Ereignissen wird voraussichtlich frühestens 2025 erreicht sein. Die Zulassung von Ibrutinib für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit MCL wird laut M Dreyling vom Hersteller angestrebt. (Folienset zum ASH-Vortrag in der Anlage.)

B Zimmer hinterfragte die Belastbarkeit der vorgestellten ungeplanten Subgruppenanalysen. M Dreyling betonte die große Fallzahl und die gute Qualität

der Analysen speziell zur p53-Fragestellung. Dies im Gegensatz zur SHINE-Studie, mit ähnlicher Fragestellung mit Bendamustin-Backbone bei Älteren. Allerdings gibt es bisher keine OS-Analysen zu den Subsets für TRIANGLE. P Dreger und M Dreyling hoben hervor, dass ungeachtet dieser Limitationen TRIANGLE den deutlichen Nutzen der Ibrutinib-1L-Therapie bei MCL mit p53-Überexpression bzw. TP53-Alteration überzeugend zeige, so dass hier ein Verzicht auf Ibrutinib angesichts der auch biologisch begründbaren, bekanntermaßen sehr ungünstigen Prognose mit alleiniger Chemoimmuntherapie nur schwer vertretbar sei. Sie bejahten somit die Frage von B Zimmer nach der prädiktiven Bedeutung von p53. In München würde auf der Basis der TRIANGLE-Daten künftig bei allen Patienten mit MCL die Gabe von Ibrutinib in der Erstlinientherapie bei Jüngeren angestrebt.

A Heyll warf die Frage nach der Indikation von Brexu-cel bereits in 2L auf, sollte sich Ibrutinib in 1L etablieren. Dies wurde für die Patienten mit p53 in der Runde als naheliegend erachtet. M Dreyling sah die Indikation für Brexu-cel 2L darüber hinaus bei allen Patienten mit POD24 unter Ibrutinib-haltiger 1L-Therapie, da für diese Patientengruppe realistische alternative Salvageoptionen nicht existierten.

In der nachgelagerten internen Besprechung des Ärzte-Teams des KC Onkologie wurde beschlossen, auf dem nächsten bundesweiten Treffen der onkologischen Gutachter/innen des KC Onkologie vom 7.-9.3.2023 vorzuschlagen, für alle MCL-Pat. in der Altersgruppe bis zu 65 Jahren, die nach dem TRIANGLE-Protokoll behandelt werden sollen, der GKV die Leistung für Ibrutinib in der ersten Linie zu empfehlen und bei Rezidiv / Progress bei TP53-Mutation oder POD24 in der 2. Linie die Leistung für Brexu-cel zu empfehlen. Das Ergebnis der Beratungen im März wird der DAG-HSZT umgehend mitgeteilt werden. Das KC Onkologie erwartet, dass Pat. vor Therapiebeginn in der 1. Linie über die Daten der TRIANGLE-Studie und insbesondere den fraglichen Stellenwert der autologen SCT aufgeklärt werden. Wenn trotz entsprechender Aufklärung dennoch autologe SCT zur Konsolidierung eingesetzt wird, wird dies – wenn von der interdisziplinären Tumorkonferenz empfohlen und begründet – akzeptiert, so lange das FU noch unzureichend ist, um einen OS-Vorteil durch auto SCT mit letzter Sicherheit auszuschließen bzw. durch Subgruppenanalyse bestimmte Pat. identifiziert werden können, die möglicherweise weiterhin von autologer SCT profitieren.

LP Müller stellte einen Fall eines 32-jährigen Patienten mit lymphatischer Blastenkrise einer CML mit Ponatinib-sensitivem Rezidiv nach alloHCT und der Frage nach konsolidierender CART-Therapie vor. Von Seiten des KCO wurde dies als off-label-Behandlung eingestuft, deren Vergütung aufgrund unzureichender Evidenz für das Erreichen einer längerfristigen Remission nicht empfohlen werden könne. Studien mit Gabe von CAR-T-Zellen zu dieser seltenen Entität werden derzeit nicht angeboten.

Ein von E Jost vorgestellter Fall eines Cyclophosphamid-basierten Bridgings vor 2L Axi-cel bei DLBCL leitete zu einer von P Dreger präsentierten Zusammenfassung der Datenlage zum Bridging in diesem Setting unter Berücksichtigung der Primäranalyse von TRANSFORM über. Danach ergeben sich keine Hinweise für die Nachteiligkeit eines Zyklus platin-haltiger Salvage-Therapie gegenüber Verzicht auf Bridging. Dies stützt den vom KCO vorgeschlagenen Bridging-Algorithmus (kein Bridging -> HD-Steroide -> Polatuzumab-basiert -> Platin-basiert oder VIPOR), wobei allerdings nach klinischer Erfahrung von Steroiden nur selten ausreichende Effekte bei nicht unbeträchtlicher Toxizität zu erwarten sind. A Heyll betonte, dass die Anwendung eines Zyklus einer Platin-haltigem Bridgingtherapie bei begründeter Empfehlung durch das interdisziplinäre Tumorboard des CAR-T-Zell-Zentrums in diesem Setting vom Medizinischen Dienst akzeptiert wird.

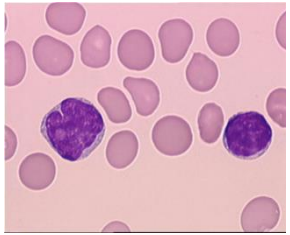
Die nächste Gesprächsrunde wurde für den 27.02.2023 verabredet.

Herzliche Grüße

Peter Dreger

TRIANGLE:

AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION AFTER A RITUXIMAB/IBRUTINIB/ARA-C CONTAINING INDUCTION IN GENERALIZED MANTLE CELL LYMPHOMA – A RANDOMIZED EUROPEAN MCL NETWORK TRIAL

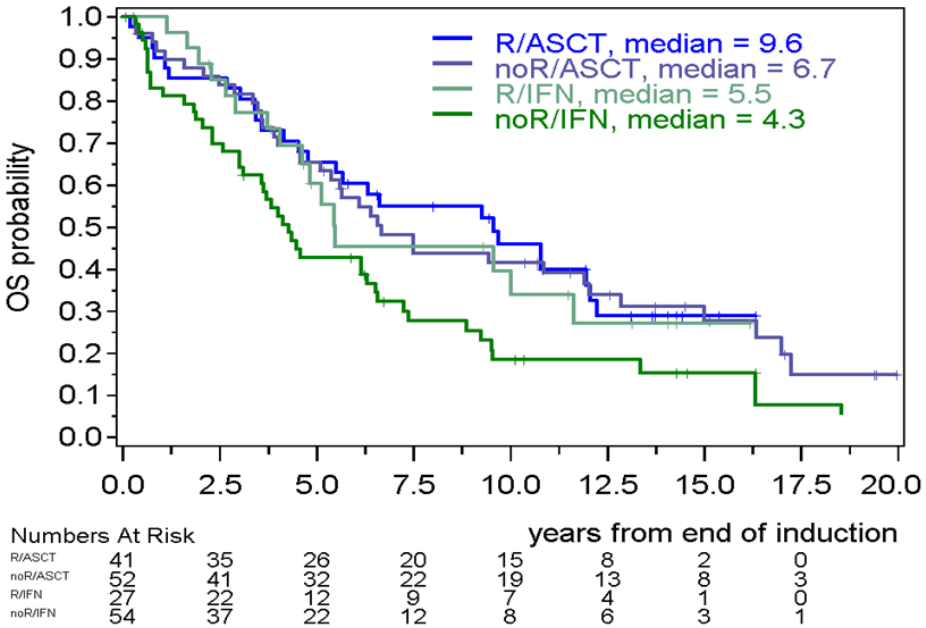


M Dreyling, J Doorduijn, E Giné, M Jerkeman, J Walewski, M Hutchings, U Mey, J Riise, M Trneny, V Vergote, M Celli, O Shpilberg, M Gomes da Silva, S Leppa, L Jiang, C Pott, W Klapper, D Gözel, C Schmidt, M Unterhalt, M Ladetto*, E Hoster*

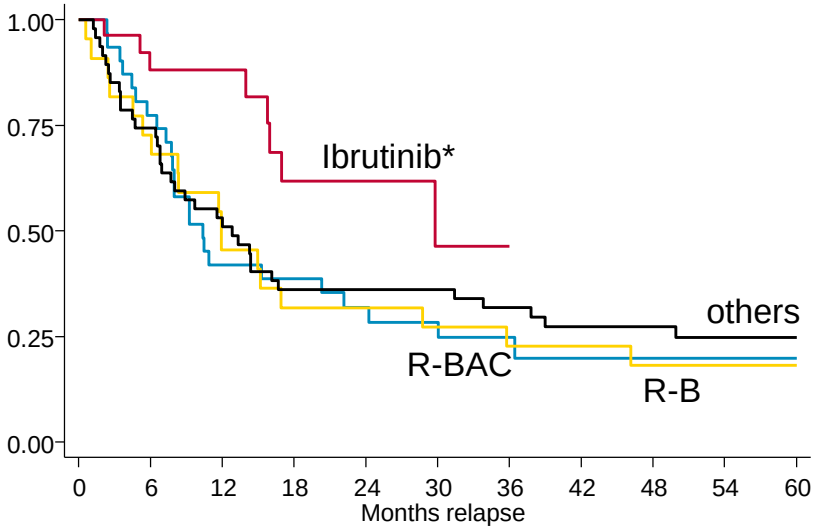
LMU University Hospital Munich, Germany; Erasmus MC Cancer Institute, University Medical Center Rotterdam, Netherlands; Hospital Clinic of Barcelona, Spain; Skane University Hospital and Lund University, Lund, Sweden; Maria Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Denmark; Kantonsspital Graubuenden, Chur, Switzerland; Oslo University Hospital, Oslo, Norway; Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic; University Hospitals Leuven, Belgium; Ospedale degli Infermi di Rimini, Italy; Assuta Ramat Hahayal Medical Center, Tel Aviv, Israel; Instituto Português de Oncologia, Lisboa, Portugal; Helsinki University Hospital Comprehensive Cancer Center, Finland; IBE, LMU University Munich, Germany; University of Schleswig-Holstein, Kiel, Germany; Az Ospedaliera Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italy

BACKGROUND: Treatment of MCL (OS)

Autologous SCT in first line MCL



Ibrutinib in relapsed MCL (POD 24)



Zöllner, Lancet Haemtology 2021

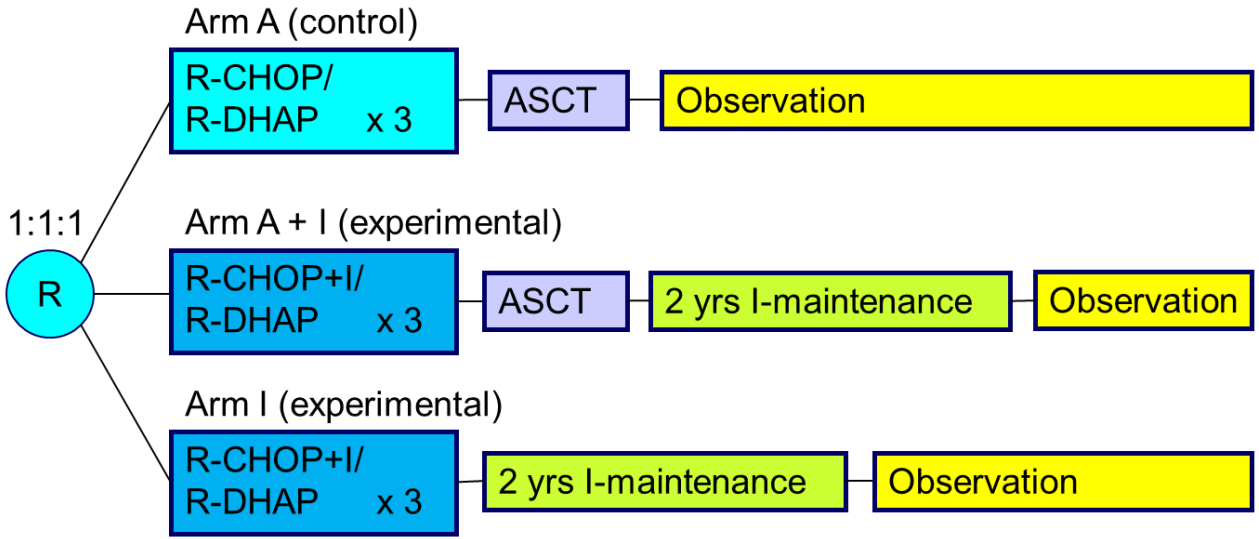
Visco, Leukemia 2021

TRIANGLE: Trial Design

- MCL patients
- previously untreated
- stage II-IV
- younger than 66 years
- suitable for HA and ASCT
- ECOG 0-2

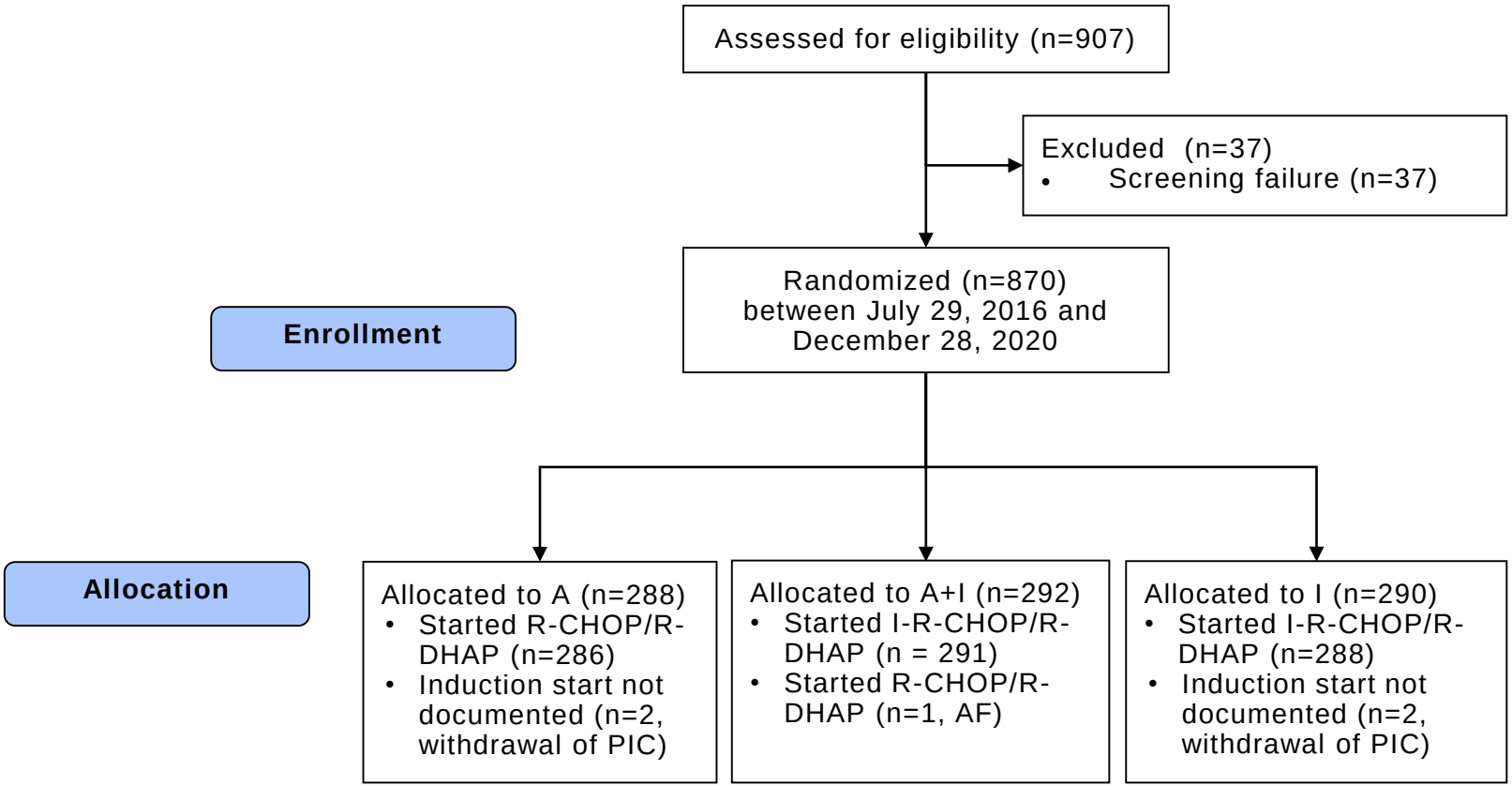
- Primary outcome: FFS

- Secondary outcomes:
  - Response rates
  - PFS, RD
  - OS
  - Safety



- R maintenance was added following national guidelines in all 3 trial arms
- Rituximab maintenance (without or with Ibrutinib) was started in 168 (58 %)/165 (57 %)/158 (54 %) of A/A+I/I randomized patients.

TRIANGLE: Patient Flow



A arm: R-CHOP/R-DHAP+ASCT; A+I arm: IR-CHOP/R-DHAP+ASCT+I; I arm: IR-CHOP/R-DHAP+I. I: ibrutinib

TRIANGLE: Baseline Characteristics

Characteristic	overall (n=870)	A (n=288)	A+I (n=292)	I (n=290)
Median age, years (range)	57 (27-68)	57 (31-65)	57 (36-68)*	58 (27-65)
Male sex	76%	76%	74%	79%
No MCL	8 (1%)	2 (CLL, FL)	4 (1 NHL NOS, 1 HD, 2 MZL)	2 (HCL, DLBCL)
Ann Arbor Stage (n=864)				
I	0%	0%	0%	0%
II	5%	4%	4%	6%
III	9%	8%	7%	10%
IV	87%	88%	89%	84%
ECOG > 1	1%	2%	1%	2%
MIPI Low	58%	58%	58%	58%
MIPI Intermediate	27%	27%	27%	27%
MIPI High	15%	14%	15%	16%

* 2 patients aged 66/68 randomized

A arm: R-CHOP/R-DHAP+ASCT; A+I arm: IR-CHOP/R-DHAP+ASCT+I; I arm: IR-CHOP/R-DHAP+I. I: ibrutinib

TRIANGLE: Response at End of Induction

	Overall	A	A+I/I	A+I	I
ED	2 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0 (0%)
PD	17 (2%)	11 (4%)	6 (1%)	3 (1%)	3 (1%)
SD	7 (1%)	4 (1%)	3 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
PR	458 (55%)	158 (58%)	300 (54%)	152 (54%)	148 (53%)
CR	347 (42%)	98 (36%)	249 (45%)	124 (44%)	125 (45%)
CR+PR	805 (97%)	256 (94%)	549 (98%)	276 (98%)	273 (98%)
Total	831	272	559	281	278
NE	29	11	18	8	10
ND	10	5	5	3	2

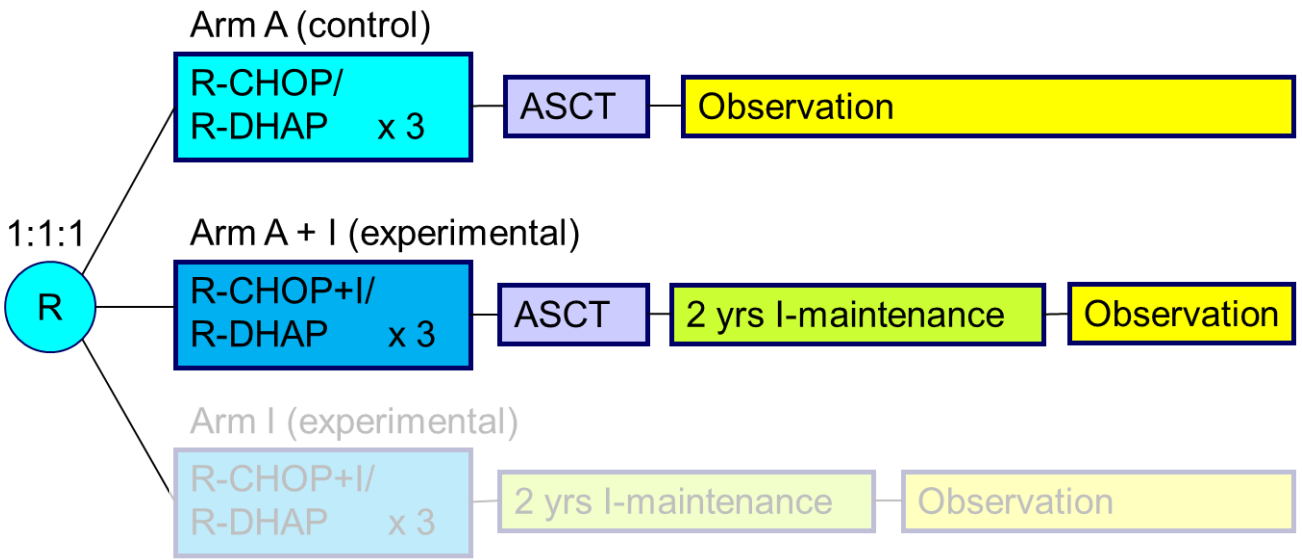
- CR- and OR-Rates significantly higher in the combined I induction (A+I/I) versus control (A) (CR: p=0.0203, OR: p=0.0025)
- MCL Younger R-CHOP/R-DHAP group: 38% (CR), 94% (OR)

A arm: R-CHOP/R-DHAP+ASCT; A+I arm: IR-CHOP/R-DHAP+ASCT+I; I arm: IR-CHOP/R-DHAP+I. I: ibrutinib

TRIANGLE: Evaluation of primary endpoint FFS

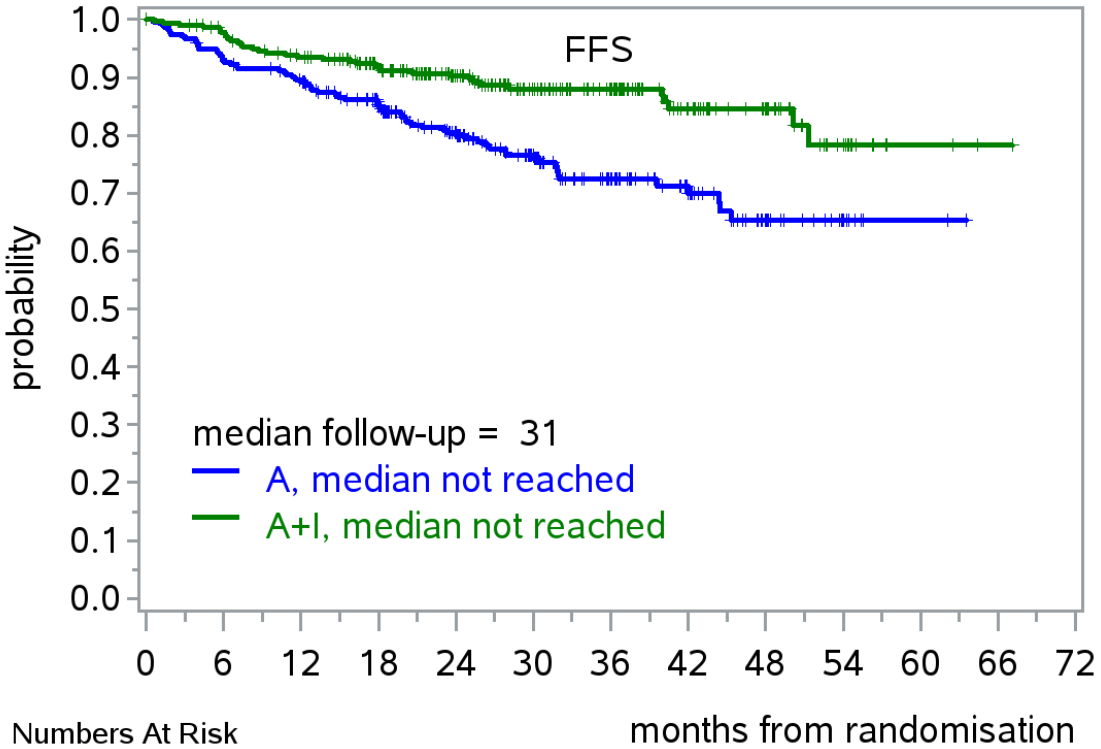
Test 1: FFS Superiority of A+I vs. A

- 90% power to detect HR of 0.60
- one-sided alpha 0.016665



All three hypotheses were monitored with regular sequential analyses to allow for early stop for efficacy or futility (truncated sequential probability ratio test, *Whitehead, 1985*)

TRIANGLE: FFS Superiority of A+I vs. A



Numbers At Risk

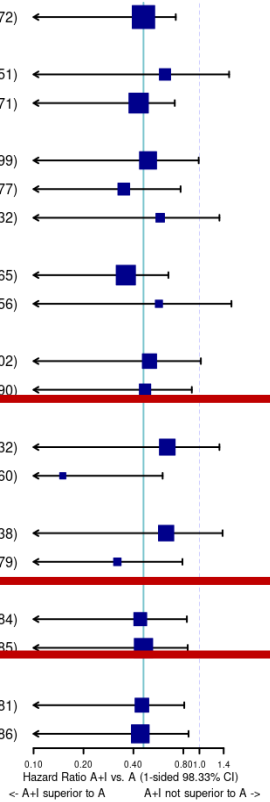
A	288	252	237	206	162	126	85	54	27	12	2	0	
A+I	292	270	253	226	184	137	109	65	40	17	3	1	0

A arm: R-CHOP/R-DHAP+ASCT; A+I arm: IR-CHOP/R-DHAP+ASCT+I

- Superiority of A+I vs. A (FFS) is confirmed
- Kaplan-Meier plots:
  - 3-year FFS A+I: 88%
  - 3-year FFS A: 72%
- p-value (corrected for sequential design) p=0.0008
- HR (A+I vs. A): HR=0.52

TRIANGLE: FFS Superiority of A+I vs. A

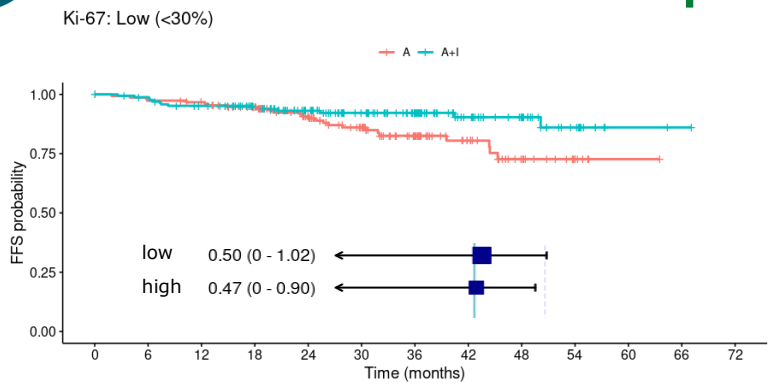
Subgroup (interaction p-value)	No. of patients	No. of events	Hazard ratio (1-sided 98.33% CI)
All	580	103	0.46 (0 - 0.72)
Sex (p=0.0016)			
Female	146	23	0.62 (0 - 1.51)
Male	434	80	0.43 (0 - 0.71)
MIPI			
Low	336	40	0.49 (0 - 0.99)
Intermediate (p=0.49)	159	35	0.35 (0 - 0.77)
High (p=0.69)	85	28	0.58 (0 - 1.32)
Cytology (p=0.48)			
Non-blastoid	426	68	0.36 (0 - 0.65)
Blastoid	60	18	0.57 (0 - 1.56)
Ki-67 (p=0.82)			
Low	234	39	0.50 (0 - 1.02)
High	150	38	0.47 (0 - 0.90)
P53 expression (p=0.039)			
Low	284	36	0.64 (0 - 1.32)
High	44	16	0.15 (0 - 0.60)
High risk biology (p=0.19)			
Low	270	31	0.63 (0 - 1.38)
High	64	25	0.32 (0 - 0.79)
R maintenance ITT (p=0.96)			
No	191	48	0.44 (0 - 0.84)
Yes	389	55	0.46 (0 - 0.85)
R maintenance mAT (p=0.94)			
No	217	55	0.45 (0 - 0.81)
Yes	363	48	0.44 (0 - 0.86)

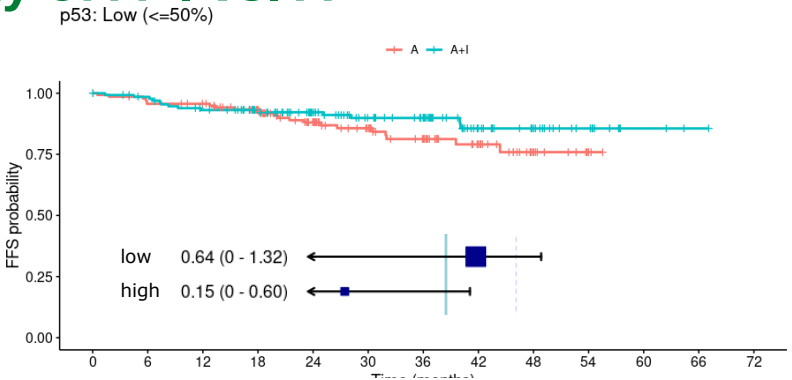


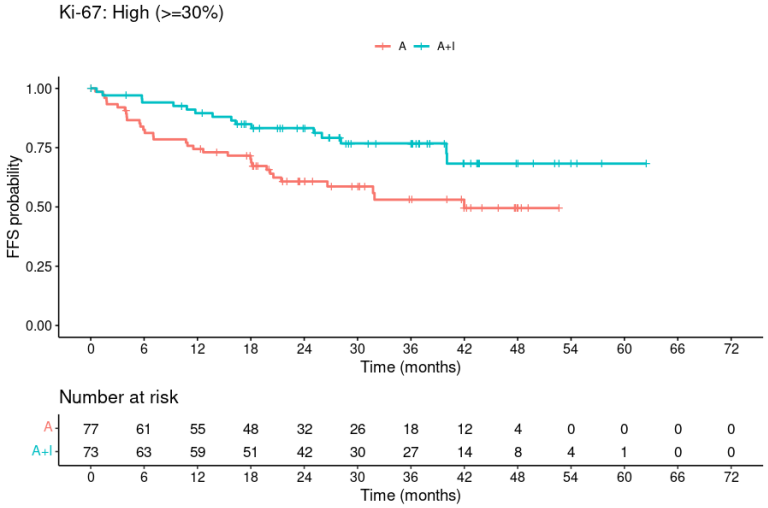
- similar in all MIPI groups
- No differential efficacy according to cytology and Ki-67
- More effective in high p53 expressors
- Trend toward higher efficacy in high risk biology
- No differential efficacy by rituximab maintenance

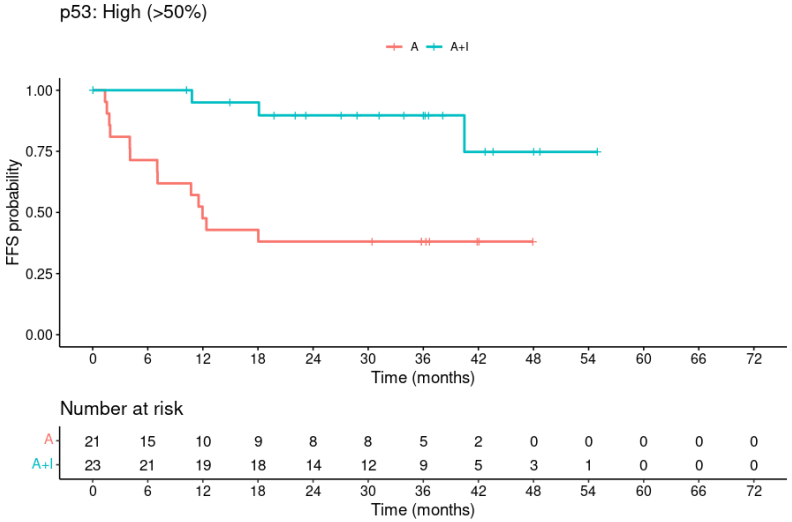
A arm: R-CHOP/R-DHAP+ASCT; A+I arm: IR-CHOP/R-DHAP+ASCT+I

TRIANGLE: FFS Superiority of A+I vs. A







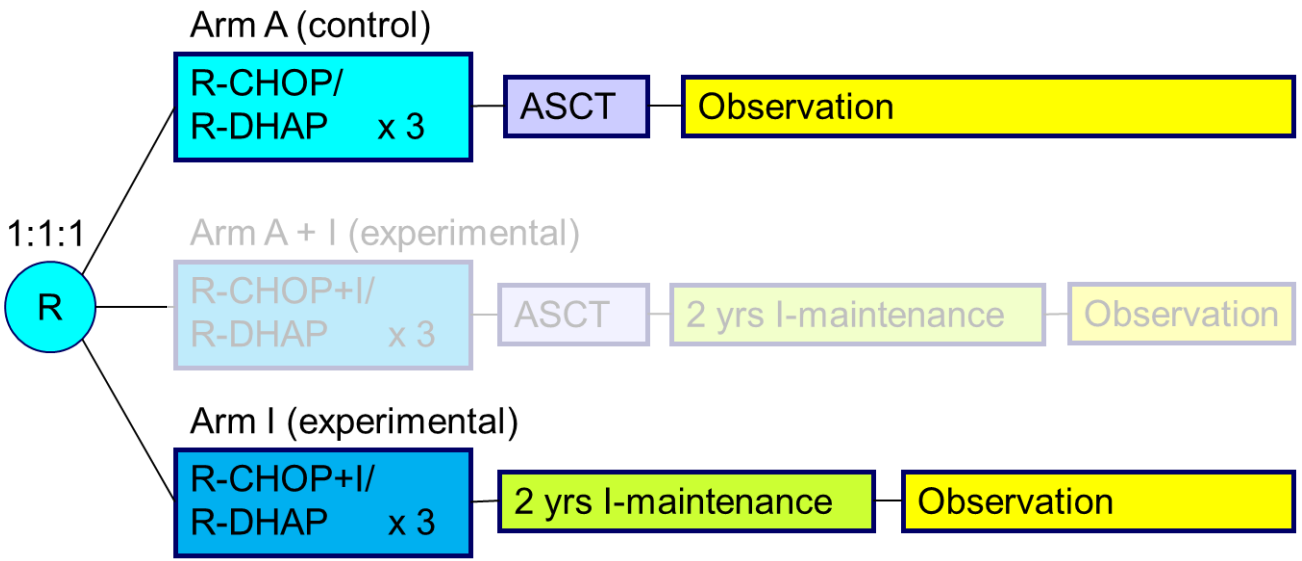


A arm: R-CHOP/R-DHAP+ASCT; A+I arm: IR-CHOP/R-DHAP+ASCT+I

TRIANGLE: Evaluation of primary endpoint FFS

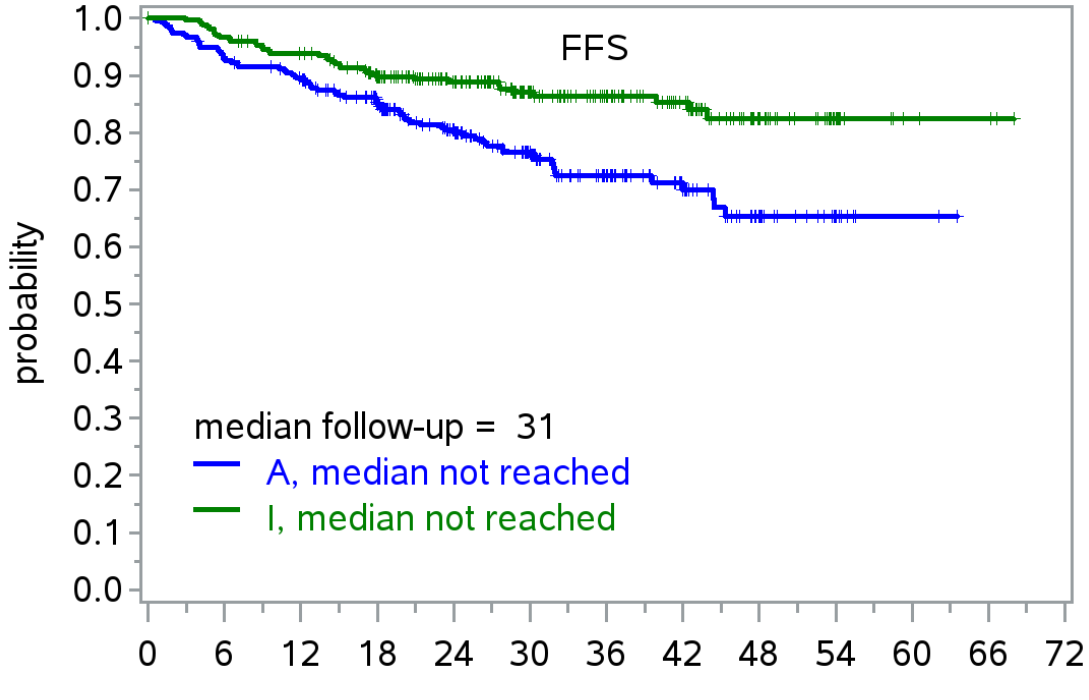
Test 2: FFS Superiority of A vs. I

- 95% power to detect HR of 0.60
- one-sided alpha 0.016665



All three hypotheses were monitored with regular sequential analyses to allow for early stop for efficacy or futility (truncated sequential probability ratio test, *Whitehead, 1985*)

TRIANGLE: No FFS Superiority of A vs. I



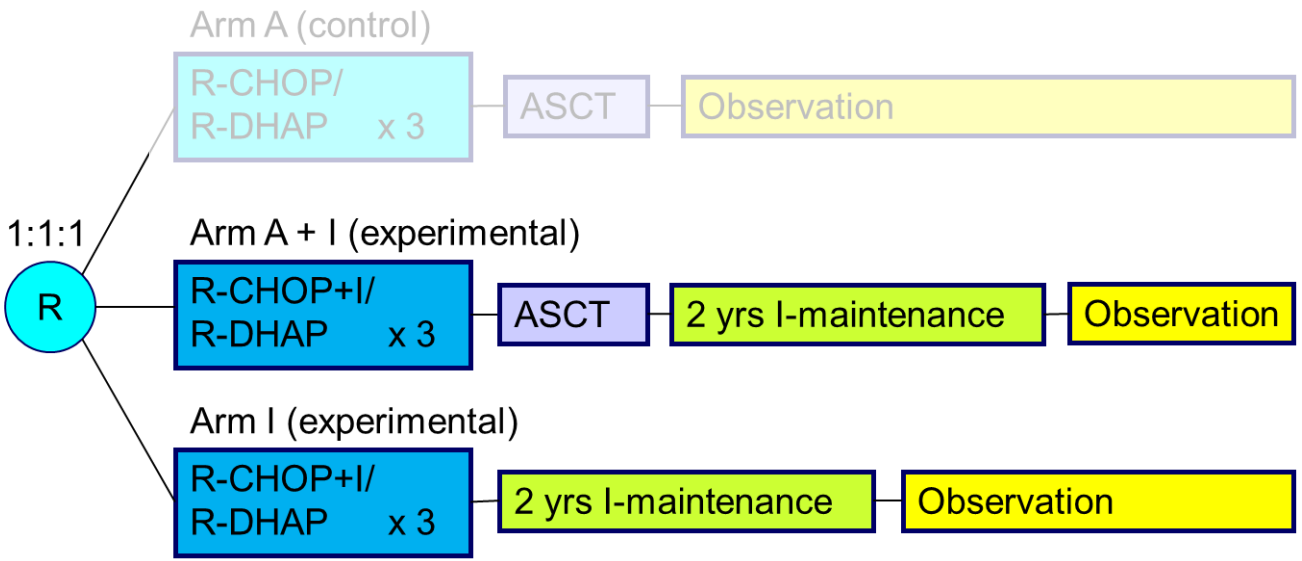
Numbers At Risk

A	288	252	237	206	162	126	85	54	27	12	2	0	
I	290	269	257	229	180	133	100	68	34	16	4	3	0

- Superiority of A vs. I (FFS) was rejected
- Kaplan-Meier plots:
  - 3-year FFS A: 72% (MCL Younger: 75%)
  - 3-year FFS I: 86%
- p-value corrected for sequential design: p=0.9979
- HR (A vs. I): HR=1.77

A arm: R-CHOP/R-DHAP+ASCT; I arm: IR-CHOP/R-DHAP+I. I: ibrutinib

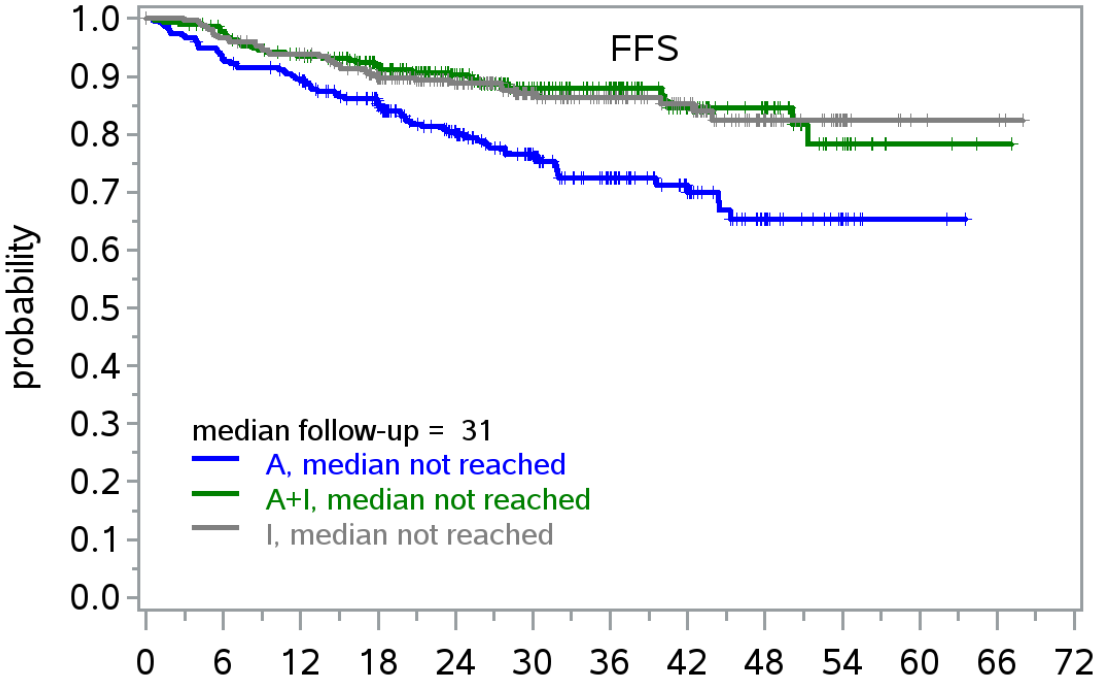
TRIANGLE: Evaluation of primary endpoint FFS



- Test 3: FFS Superiority of A+I vs. I
  - 90% power to detect HR of 0.60
  - one-sided alpha 0.016665

- All three hypotheses were monitored with regular sequential analyses to allow for early stop for efficacy or futility (truncated sequential probability ratio test, *Whitehead, 1985*)

TRIANGLE: FFS Superiority of A+I vs. I ?



Numbers At Risk

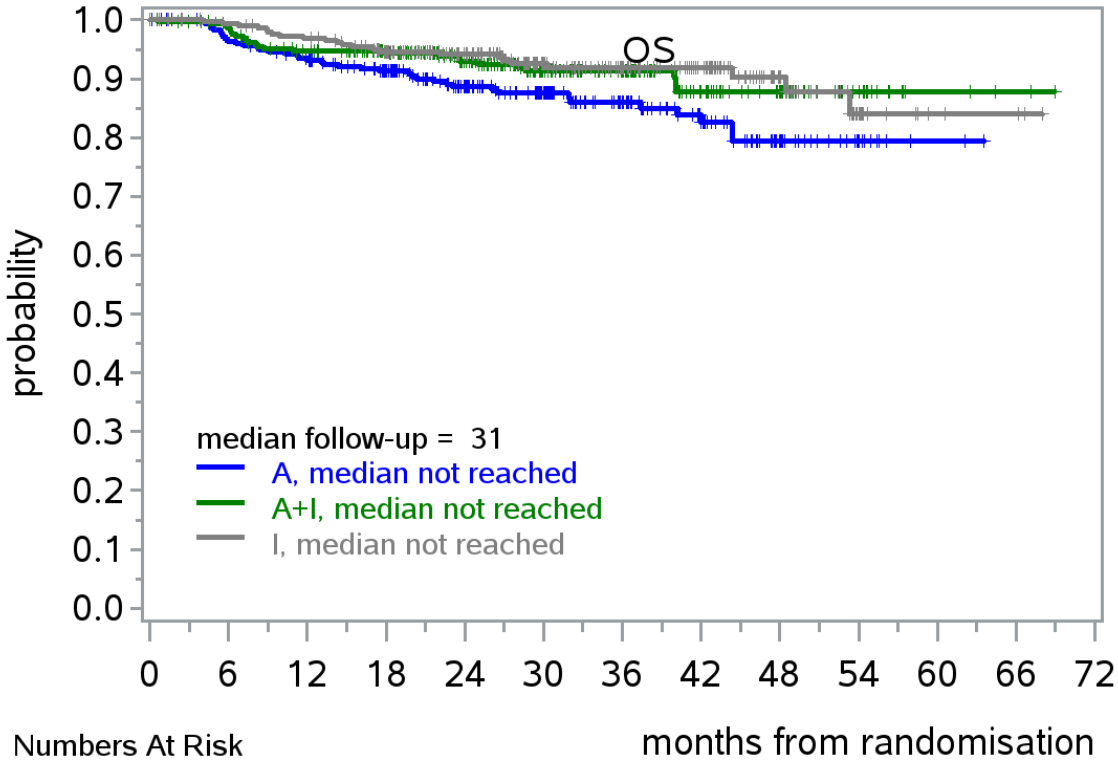
A	288	252	237	206	162	126	85	54	27	12	2	0
A+I	292	270	253	226	184	137	109	65	40	17	3	1
I	290	269	257	229	180	133	100	68	34	16	4	3

- Test A+I vs. I ongoing, no decision yet

Next lymphoma treatment (among patients with first treatment failure)	A (n=68)		A+I (n=35)		I (n=37)	
Treatment with Ibrutinib	34	79%	4	24%	3	11%
Treatment without Ibrutinib	9	21%	13	76%	24	89%
No treatment	25		18		10	

A+I arm: IR-CHOP/R-DHAP+ASCT+I; I arm: IR-CHOP/R-DHAP+I. I: ibrutinib

TRIANGLE: Overall survival



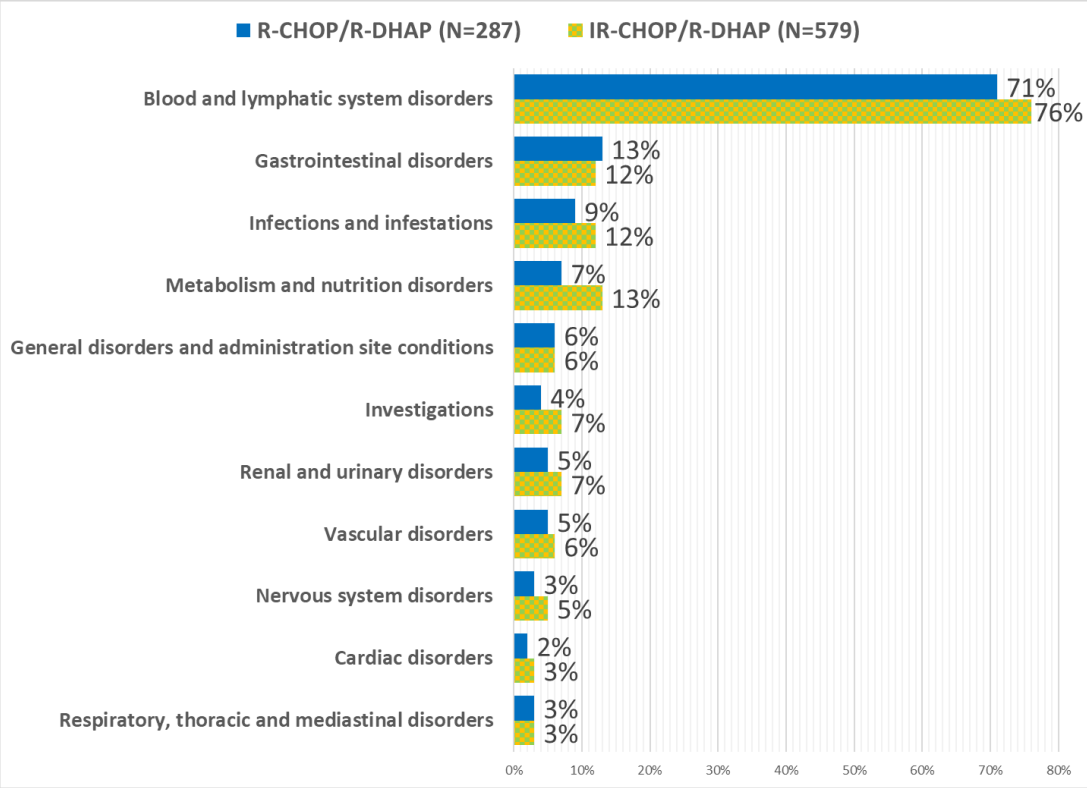
Numbers At Risk

A	288	270	256	230	181	145	97	63	32	15	2	0
A+I	292	280	262	238	195	142	113	67	42	19	4	2
I	290	281	272	248	197	145	109	77	38	16	4	3

- 3-year OS:
  - A: 86% (MCL Younger exp.: 84%)
  - A+I: 91%
  - I: 92%
- Too early to evaluate statistical significance

A arm: R-CHOP/R-DHAP+ASCT; A+I arm: IR-CHOP/R-DHAP+ASCT+I; I arm: IR-CHOP/R-DHAP+I. I: ibrutinib

TRIANGLE: Grade 3-5 AEs (induction period; >2%)



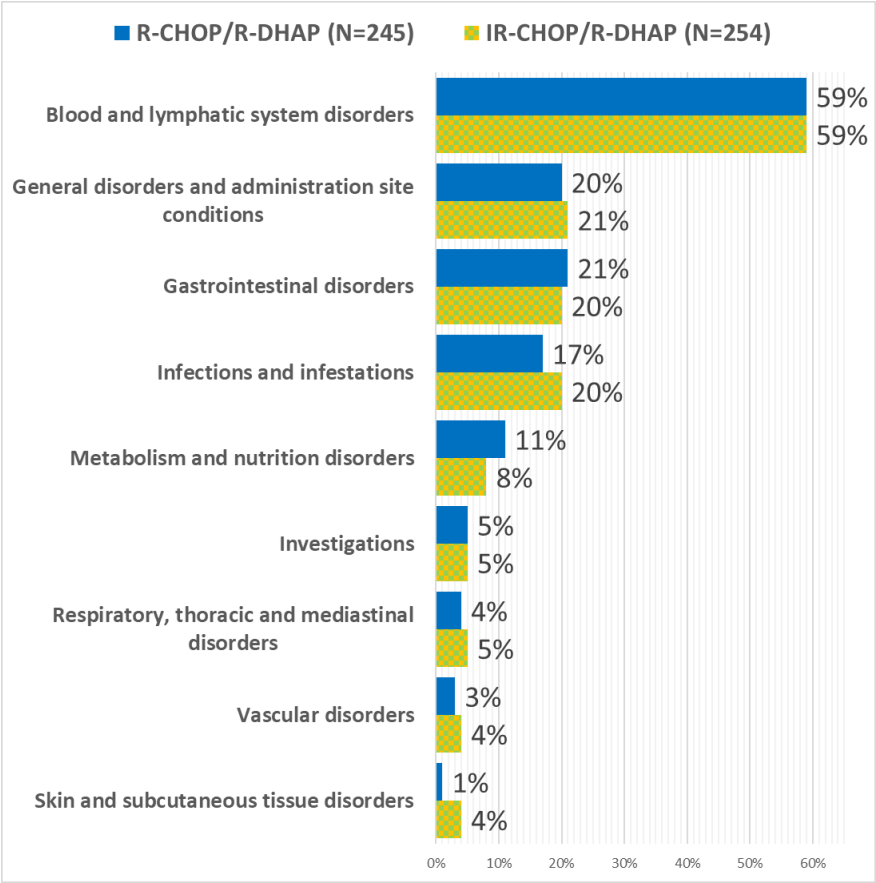
Grade 3-5

Adverse Events by Preferred Term	R-CHOP/R-DHAP (N=287)		IR-CHOP/R-DHAP (N=579)	
Thrombocytopenia	169	59%	351	61%
Neutropenia	134	47%	283	49%
Anaemia	62	22%	140	24%
Leukopenia	44	15%	88	15%
Febrile neutropenia	25	9%	70	12%
Lymphopenia	15	5%	38	7%

Grade 5

Adverse Events by System Organ Class	R-CHOP/R-DHAP (N=287)		IR-CHOP/R-DHAP (N=579)	
Gastrointestinal disorders	2	1%	0	0%
Infections and infestations	1	0%	1	0%
Psychiatric disorders	0	0%	1	0%

TRIANGLE: Grade 3-5 AEs (ASCT; >2% frequency)



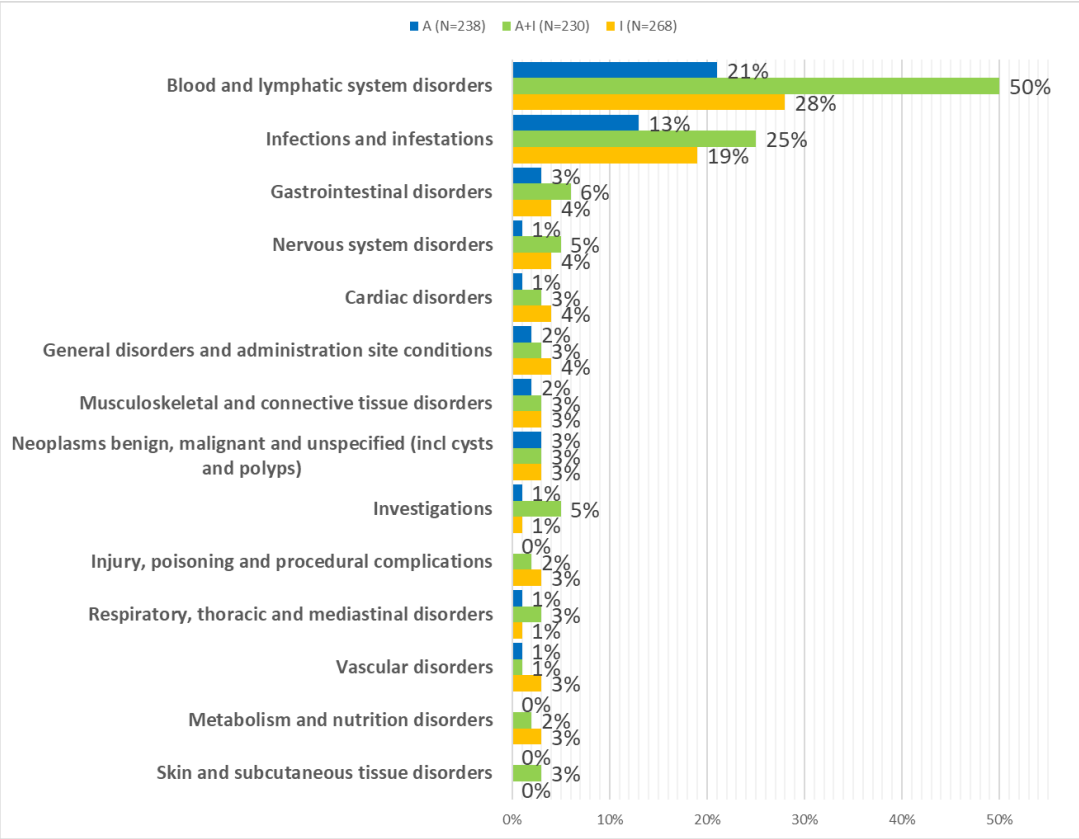
Grade 3-5

Adverse Events by Preferred Term	R-CHOP/R-DHAP (N=245)		IR-CHOP/R-DHAP (N=254)	
Thrombocytopenia	119	49%	111	44%
Neutropenia	88	36%	83	33%
Anaemia	50	20%	56	22%
Febrile neutropenia	49	20%	56	22%
Leukopenia	42	17%	42	17%
Lymphopenia	9	4%	7	3%

Grade 5

Adverse Events by System Organ Class	R-CHOP/R-DHAP (N=245)		IR-CHOP/R-DHAP (N=254)	
Infections and infestations	4	2%	5	2%
Gastrointestinal disorders	1	0%	1	0%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	0%	1	0%
Blood and lymphatic system disorders	0	0%	1	0%
Congenital, familial and genetic disorders	1	0%	0	0%
General disorders and administration site conditions	1	0%	0	0%
Nervous system disorders	1	0%	0	0%

TRIANGLE: Grade 3-5 AEs (maintenance/follow-up, >2%)



Grade 3-5

Adverse Events by Preferred Term	A (N=238)		A+I (N=230)		I (N=268)	
Neutropenia	40	17%	101	44%	62	23%
Febrile neutropenia	6	3%	14	6%	7	3%
Thrombocytopenia	5	2%	13	6%	8	3%
Leukopenia	4	2%	10	4%	6	2%
Anaemia	4	2%	6	3%	4	1%
Lymphopenia	3	1%	1	0%	5	2%

Grade 5

Patients with at least one grade 5 AE by SOC

Adverse Events by System Organ Class	A (N=238)		A+I (N=230)		I (N=268)	
Infections and infestations	3	1%	2	1%	2	1%
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	0%	1	0%	0	0%
Cardiac disorders	0	0%	0	0%	1	0%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0%	1	0%	0	0%
Vascular disorders	1	0%	0	0%	0	0%

A arm: R-CHOP/R-DHAP+ASCT; A+I arm: IR-CHOP/R-DHAP+ASCT+I; I arm: IR-CHOP/R-DHAP+I. I: ibrutinib

TRIANGLE: Causes of death

Cause of death	A n=39/288 (13,5%)		A+I n=25/292 (8,6%)		I n=23/290 (7,9%)	
Lymphoma	16	5,6%	4	1,4%	11	3,8%
Concomitant disease	11	3,8%	7	2,4%	5	1,7%
Lymphoma and concomitant disease	0	0%	1	0,3%	1	0,3%
Secondary malignancy	1	0,3%	2	0,7%	0	0%
Therapy	4	1,4%	3	1,0%	0	0%
Therapy and concomitant disease	1	0,3%	0	0%	0	0%
Unknown	6	2,1%	8	2,7%	6	2,1%

A arm: R-CHOP/R-DHAP+ASCT; A+I arm: IR-CHOP/R-DHAP+ASCT+I; I arm: IR-CHOP/R-DHAP+I. I: ibrutinib

Conclusions: current Triangle results

Based on FFS (primary endpoint):

- **A+I (auto SCT + ibrutinib) is superior to A (auto SCT only)**
- **A (auto SCT) is not superior to I (ibrutinib without auto SCT)**
- **currently, no decision whether autologous SCT adds to I (ibrutinib) but toxicity favors Ibru only**

numerical overall survival benefit in the ibrutinib arms (I, A+I)

A arm: R-CHOP/R-DHAP+ASCT; A+I arm: IR-CHOP/R-DHAP+ASCT+I; I arm: IR-CHOP/R-DHAP+I. I: ibrutinib