



Newsletter

02/2019

Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. L. Trümper, Göttingen (Präsident) | Prof. Dr. C. Buske, Ulm (Präsident Elect) | Prof. Dr. M. Herold, Erfurt | Prof. Dr. W. Hiddemann, München | Prof. Dr. N. Schmitz, Münster (Sekretär) | Prof. Dr. M. Dreyling, München (Schatzmeister)

Bericht vom Treffen des GLA-Leitungsgremiums in Erfurt	3
Berichte aus den Arbeitsgruppen	5
<i>AG Hämatopoetische Zelltherapie</i>	5
<i>AG Biologische Forschung</i>	6
Studien mit Unterstützung der GLA	8
Neue Entwicklungen bei Lymphomen: Aggressive NHL	10
Neue Entwicklungen bei Lymphomen: Indolente NHL	12
CAR T-Zelltherapie: Innovation und Wirtschaftlichkeit in der Onkologie	14
Informationen der Industrie	15
Hinweise und Termine der GLA	17
Impressum	18

Grußwort aus der Redaktion

**Liebe Kolleginnen und Kollegen,
liebe Leserinnen und Leser,**

wir freuen uns, Ihnen mit der zweiten Ausgabe des GLA-Newsletters wieder einen Überblick über wichtige Entwicklungen in der Lymphomforschung und über Aktivitäten der GLA geben zu können. Neben Berichten aus den Arbeitsgruppen – diesmal stellen sich die AG „Hämatopoetische Zelltherapie“ sowie die AG „Biologische Forschung“ vor – sowie vom Treffen des Leitungsgremiums in Erfurt wollen wir kurz und prägnant über Studiendaten informieren, die wir als „practice changing“ einschätzen. Einen Blick über den Tellerrand ermöglicht uns ein Gastbeitrag zur ökonomischen Herausforderung der CAR-T-Zelltherapie.

Wir wünschen Ihnen eine abwechslungsreiche Lektüre und freuen uns auf Ihre Rückmeldungen!

Kai Hübel, Sebastian Böttcher, Peter Reimer, Christian Scholz, Mathias Witzens-Harig, Andreas Viardot

Bericht vom Treffen des GLA-Leitungsgremiums in Erfurt



Vom 16. bis 17. Mai 2019 fand die zweite Klausurtagung des GLA Leitungsgremiums im Augustiner Kloster in Erfurt statt. Zu Beginn des hervorragend organisierten Treffens gab der Gastgeber, Prof. Dr. Michael Herold, den 41 Teilnehmern einen Einblick in die Geschichte der Tagungsstätte. Das 1277 erbaute ehemalige Kloster ist anerkanntes Kulturdenkmal, in dem Martin Luther zwischen 1505 und 1511 als Mönch lebte.

Vor dem eigentlichen Leitungsgremiumstreffen fand eine Sitzung des erweiterten Vorstands statt. Eines der Hauptthemen war die Vorstellung der GLA-Webseite. Hier gab Herr Jablonska von der Agentur „MJU“ aus Ulm den Teilnehmern einen umfassenden Einblick in die bisher geleis-

tete Arbeit und demonstrierte die kommenden Funktionsweisen der Webseite. Interaktive Komponente werden künftig dynamische Abfragen, z.B. bei der Mitglieder- und Zentrensuche, ermöglichen. Die Auswahl der Zentren zur Teilnahme an klinischen Studien kann damit geographisch optimierter und für alle transparenter gestaltet werden. Des Weiteren wird ein Großteil der Kommunikation innerhalb der Gremien sowie mit den Mitgliedern, Kollegen und der pharmazeutischen Industrie über die Website stattfinden. Studien-Vorschläge unserer Mitglieder und der pharmazeutischen Industrie werden dann ebenfalls web-basiert eingereicht.

Dieses Vorgehen leistet somit einen wichtigen Beitrag zur effizienten und nachvollziehbaren Bearbeitung dieser Vorschläge. In diesem Zusammenhang ist die Erstellung eines umfangreichen SOP-Katalogs bereits angelaufen.

Insgesamt wurde die Webseite von allen Teilnehmern als wichtiges Informations-Tool betrachtet. Sie wird sicherlich zur besseren Sichtbarkeit der GLA bei Patienten, Mitgliedern und der pharmazeutischen Industrie beitragen. Der offizielle Launch wird auf dem Studientreffen in Münster im November 2019 erfolgen.

Weitere wichtige Punkte kurz zusammengefasst:

- Das „GLA-Office“ bei der DGHO Service in Berlin hat bereits die Arbeit aufgenommen und trägt wesentlich zum Gelingen der Routinearbeiten (Führen der Mitgliederliste, Organisation von GLA-Treffen, usw.) bei.
- Die GLA hat den gemeinnützigen e.V.-Status erhalten. Die erfreuliche finanzielle Entwicklung ermöglicht es, die Grundlage für wesentliche Projekte und Leistungen der GLA zu sichern. Auf dem nächsten GLA-Studientreffen werden den Mitgliedern einige wenige Änderungen der Satzung und der Geschäftsordnung zur Abstimmung vorgeschlagen. Die Mitglieder werden im Vorfeld hierzu ausführlich informiert.
- Aufgrund der positiven Resonanz zum Advisory Day für die Industriepartner der GLA im letzten Jahr wird dieser im August erneut stattfinden. Hier stehen von Seiten der GLA zehn ehrenamtliche Berater zur Verfügung. Prof. Georg Heß übernimmt dankenswerter Weise die Organisation.

- Zum jetzigen Zeitpunkt sind in der GLA einige wenige Einzelregister bereits etabliert bzw. in der Planung. Ziel ist es, diese Register langfristig in ein gemeinsames GLA-Register zu überführen. Um dies vorzubereiten und um unter anderem eine geeignete IT-Plattform zu entwickeln, ist eine „Roadshow“ für 2020 geplant. In dieser werden bereits etablierte Register begutachtet.
- Jede AG gab einen Überblick über den Status quo. Darüber hinaus wurden aktuelle und geplante Projekte vorgestellt. Hierbei kristallisierte sich die Bedeutung der AG-übergreifenden Kooperation heraus. Dieser wird in Zukunft verstärkt stattfinden.
- Im wissenschaftlichen Programm zum Thema CAR-T Zellen und deren Implementierung in Deutschland erfolgten zwei Impulsvorträge von Prof. Bertram Glaß und Prof. Peter Dreger mit anschließender angeregter Diskussion. An die AG „Aggressive Lymphome“ und die AG „Zelltherapie“ erging der Auftrag, eine gemeinsame Position zu entwickeln und der DGHO vorzuschlagen.

Das Arbeitstreffen war insgesamt sehr produktiv und erfolgreich. Zukünftig wird es vermutlich zwei Arbeitstreffen pro Jahr des GLA-Leitungsgremiums geben, um die Prozesse weiter zu optimieren und der inhaltlichen Diskussion und Arbeit mehr Raum zu geben. Zudem wurde offiziell bekanntgegeben, dass die nächsten turnusgemäßen Wahlen des Vorstandes und Leitungsgremiums im November auf dem GLA-Studientreffen in Münster erfolgen.

Viola Pöschel

An dieser Stelle wollen wir es den einzelnen Arbeitsgruppen der GLA ermöglichen, ihre aktuelle Arbeit und Zielsetzungen darzustellen. Nachdem sich die AG „Aggressive Lymphome“ im letzten Newsletter vorstellte, berichten jetzt die AG „Hämatopoetische Zelltherapie“ und die AG „Biologische Forschung“.

Bericht der AG „Hämatopoetische Zelltherapie“

Die AG „Hämatopoetische Zelltherapie“ versteht sich als Plattform für die Durchführung und Förderung klinischer und präklinischer Studien zu zelltherapeutischen Strategien bei Patienten mit Lymphomerkkrankungen. Dies umfasst etablierte Anwendungen wie die autologe und allogene Blutstammzelltransplantation, aber auch innovative T-Zell-Therapien, insbesondere CAR T-Zellen. Neben den bereits laufenden Studien im Bereich der allogenen Blutstammzelltransplantation wollen wir frühe klinische Phase I/II Studien im Bereich der T-Zell-Therapie durchführen. Während diese frühen, methodenorientierten Studien häufig eine entitätsübergreifende Zielpopulation adressieren, fokussieren die höherphasigen nutzenorientierten Studien meist auf ein umschriebenes Entitätsspektrum und werden daher stets in enger Kooperation mit den beteiligten entitätsspezifischen AGs durchgeführt. Dies trifft auch für Registeranalysen zu, für die überdies eine enge Zusammenarbeit mit den

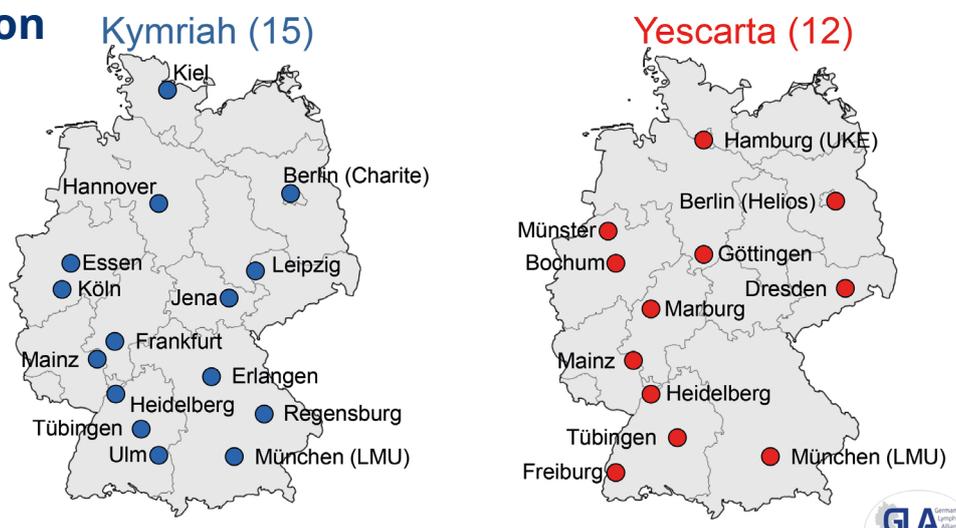
registerführenden Einrichtungen wie DRST und EBMT eine unverzichtbare Voraussetzung ist. Ziel ist es, zelltherapeutische Ansätze in die Therapie von Lymphompatienten langfristig zu integrieren. Darüber hinaus möchte die AG eine Kompassfunktion anbieten, um Patienten und Behandlern Zugang zu Studien und zellulären Therapieoptionen zu ermöglichen. So stellen wir über die GLA-Website eine „Landkarte“ der Zentren zur Verfügung, welche für die Anwendung der in Deutschland zur Therapie des DLBCL und PMBCL zugelassenen CART-Produkte qualifiziert sind. Darüber hinaus versteht sich die AG „Hämatopoetische Zelltherapie“ auch als Interessenvertretung und gesundheitspolitisches Sprachrohr aller an der wissenschaftlichen Entwicklung und klinischen Anwendung Lymphom-bezogener Zelltherapie Beteiligten. So konnte gemeinsam mit der AG „Aggressive Lymphome“, DAG-KBT und DGHO über ein Positionspapier zur Preisberuhigung bei Carmustin beigetragen werden. Ebenso konnte sich die AG konstruktiv in die GBA-Verfahren zu Axicabtagen Ciloleucel und Tisagenlecleucel einbringen.

Wir freuen uns über Interesse an einer Mitarbeit in der AG „Hämatopoetische Zelltherapie“ und Kontaktaufnahme unter peter.dreger@med.uni-heidelberg.de oder simone.thomas@klinik.uni-regensburg.de

Peter Dreger und Simone Thomas

Zentren-Qualifikation

(Stand 08.08.2019)



Bericht der AG „Biologische Forschung“

Die **AG „Biologische Forschung“ (BioF)** der GLA ist eine **interdisziplinäre, Lymphomentitäten-übergreifende (oder Querschnitts-) Arbeitsgruppe**. Ihr gehören derzeit über 50 Mitglieder an, weitere Interessenten sind herzlich eingeladen (Inklusionsprinzip).

Das **Spektrum** der Mitglieder der AG BioF ist breit. Es reicht von der biologischen Grundlagenforschung über molekulare Pathologie, Genetik, Epigenetik und technologische Expertisen bis hin zu präklinischen Modellen, bioinformatischen/biometrischen Fragestellungen und klinisch-translationaler Forschung. Entsprechend strebt die AG BioF einen engen Austausch mit den anderen entitätsübergreifenden Arbeitsgruppen an, u.a. der AG „Pathologie“ und der AG „Bioinformatik und Modellierung“. Dieser Austausch erfolgt derzeit durch persönliche Vertretungen in den jeweils anderen Arbeitsgruppen (vgl. Tabelle 1), soll aber künftig im Rahmen gemeinsamer Treffen der AGs intensiviert werden.

Der **Fokus** der AG BioF ist die translationale, insbesondere studienbegleitende Forschung für Lymphomentitäten, die von der GLA vertreten werden. Die klassische Grundlagenforschung ist zwar nicht der primäre Fokus der AG, soll aber soweit integriert werden, wie sie die Basis für klinische Studien ist oder sich aus diesen ergibt. Darüber hinaus ist ein wesentlicher Fokus die Evaluation und Harmonisierung von Methoden und Technologien zur molekularen Analyse von primären Lymphomproben, sowie die Bereitstellung entsprechender Infrastrukturangebote.

Die AG BioF hat sich zum **Ziel** gesetzt, minimale Standards für wissenschaftliche Begleitprogramme zu GLA-Studien zu definieren. Dazu sollen Technologien, Methoden und Assays, aber auch grundsätzliche Forschungsstrategien über Lymphomentitäten hinweg harmonisiert und mit parallelen Aktivitäten abgestimmt werden (z.B. DKTK). So sollen Synergien entwickelt, Redundanzen vermieden und Ressourcen (z.B. Patientenmaterial) geschont werden. Außerdem wird es ermöglicht, biologische Daten über die einzelnen Studiengruppen bzw. Lymphomentitäten

ten hinweg systematisch zu vergleichen.

Zur **Realisierung** dieser zugegeben ehrgeizigen Ziele hat die AG BioF zunächst eine jederzeit erweiterbare Zahl von sog. „Task Forces“ für zentrale Technologien (Methodik und Infrastruktur) der translationalen Lymphomforschung etabliert (siehe Tabelle 2). Diese sollen allen GLA Mitgliedern und bei externen Studienanfragen als Ansprechpartner dienen, und auf der Basis existierender Protokolle Vorschläge für Methoden-SOPs erarbeiten. Diese Task Forces haben primär beratende und harmonisierende Funktion, können aber auch bei der Durchführung von Analysen unterstützen. Darüber hinaus hat die AG BioF Ansprechpartner für alle anderen Entitäten-spezifischen und -übergreifenden AGs der GLA benannt, die an den Sitzungen dieser AGs teilnehmen sollen (siehe Tabelle 3). So soll sichergestellt werden, dass Aspekte der biologischen Forschung frühzeitig bei der Entwicklung und Beurteilung von Studien bedacht und adäquat adressiert werden können. Gemäß einer Entscheidung des GLA Leitgremiums ist die beratende Einbindung der AG BioF bei der Entwicklung und Beurteilung neuer Studien der GLA obligat. Durch die Benennung von verantwortlichen Ansprechpartnern möchte die AG dieses Vorgehen proaktiv fördern und sich frühzeitig in den entsprechenden Prozessen engagieren. Diese Ansprechpartner werden die jeweiligen Informationen in die AG BioF kommunizieren, um eine konsentiertere Stellungnahme abgeben zu können, die auf breiter Expertise zu Art, Umfang und Methodik beruht, und ggf. auch eine Empfehlung zum Standort solcher biologischen Analysen beinhaltet. Dazu soll in Kürze eine SOP entwickelt werden, welche die dazu notwendigen komplexen Informations- und Entscheidungsprozesse innerhalb der AG und mit der gesamten GLA regelt.

Letztlich sieht es die AG „Biologische Forschung“ auch als ihre Aufgabe an, **eigene Programme** zu initiieren und durchzuführen. Hierzu gehören Aspekte der Organisation von klinischen Studien (z.B. informed consent für biologische Forschung), der technologischen Harmonisierung (z.B. Entwicklung eines gemeinsamen Sequenzierpanels), der Qualitätssicherung (z.B. Ringversuche zu liquid biopsies), der Auswertung von generierten Daten (z.B. Keimbahnmutationen) und der

Aufbau (z.B. familiäre Lymphome) bzw. die Unterstützung von Registern.

Die AG BioF ist sich bewusst, dass viele dieser Aktivitäten aufwändig und auch mit Änderungen historisch gewachsener Strukturen assoziiert sind. Dennoch ist die AG BioF davon überzeugt, dass sich diese Initiativen mittelfristig aus-

zahlen werden, sowohl für die internationale Wettbewerbsfähigkeit der Lymphomforschung in Deutschland, als auch insbesondere für unsere Patienten. Deshalb freuen wir uns auf die intensive Zusammenarbeit mit allen Partnern in der GLA und hoffen auf rege Unterstützung.

Tabelle 1: Ansprechpartner der AG BioF für andere Querschnitts-AGs*

Querschnitt-AGs

Pathologie	Chapuy, Rudelius, Schmitz, Siebert, Staiger
Bioinformatik	Hoster, Siebert
Early Clinical Trials	Chapuy, Thurner
HämZellTher	Weigert, tbd

Tabelle 2: Task Forces der AG BioF für Methodik und Infrastruktur*

Task Forces (Methoden, Infrastruktur, Plattformen)

DNA Seq (targeted, WES, WGS)	Chapuy, Schmitz, Siebert (Keimbahn), Weigert (targeted)
cfDNA Pott,	Scherer, Schmitz, Siebert (Epigenetik)
Genexpression (NanoString, RNA Seq)	Staiger, Weigert, tbd
IHC/FISH/multispectral imaging	AG Path, Rudelius (Vectra Polaris)
Klonalität, MRD, FACS	Pott, Quintanilla-Fend, tbd
Epigenetik (Methylom, ChIP-Seq)	Siebert, tbd
Funktionelle Screens	Koch, Oellerich, Thurner
Metabolomics	Mougiakakos, Theurich (Seahorse)
Proteomics	Oellerich, tbd

Tabelle 3: Verantwortliche Vertreter der AG BioF in entitätsspezifischen AGs*

Entitäten-AGs

iNHL/FL	Quintanilla-Fend, Weigert, tbd
aggressive NHL	Chapuy, Schmitz, Siebert, Thurner
MCL	Klapper, Miething, Rudelius, Weigert
TCL	Koch, Quintanilla-Fend
ZNS	Deckert, Fend, Scherer,
PTLD	Siebert, tbd

*Listungen der Namen in alphabetischer Reihenfolge, alle Benannten fungieren als Ansprechpartner

Reiner Siebert und Oliver Weigert

Studien mit Unterstützung der GLA

Zusammenstellung der Studien der GLA

In unserem Newsletter werden die aktuellen Studienaktivitäten der GLA in tabellarischer Form zusammengestellt. Unser Ziel ist es, transparent die laufenden und geplanten Studien des Konsortiums darzustellen, während Studien, die die Rekrutierung bereits eingestellt haben, regelmäßig aus der Liste entfernt werden. Sie erhalten damit die Möglichkeit, Ihr Zentrum für diese Studien anzumelden, mindestens jedoch über die hinterlegten Kontaktdaten ein Zentrum in Ihrer

Nähe zu identifizieren, an das Sie Ihre Patienten überweisen können.

Diese Tabelle beruht auf den Angaben der Arbeitsgemeinschaften der GLA und den Aktualisierungen der PIs, die uns erreichen. Diese Rubrik wird in jeder Ausgabe des Newsletters in jeweils aktualisierter Form fortgeführt werden.

Sebastian Böttcher, Christian Scholz

	Titel	Phase	Therapie- linie	Spezifikation der Indikation	Hauptfragestellung und Besonderheiten	Status	Anzahl Zentren in D geplant	z.Zt. offene Zentren	Patienten-zahl geplant	FPI	LPI geplant	PI Kontakt
Follikuläres Lymphom	GAZAI	II	I	Stadium I Grad 1, 2	Rate der metabolischen CR nach Obinuzumab und 2x2 Gy Bestrahlung Frühe Stadien: Pat. erhalten in Kombination mit Obinuzumab ggf. nur	aktiv rekrutierend	15	8	max. 93	Apr 2018	II/2021	Prof. Dr. K. Herfarth, Uniklinik Heidelberg Abt. Radioonkologie, Universitätsklinikum Heidelberg, INDF 400, 69120 Heidelberg; klaus.herfarth@med.uni-heidelberg.de
	Alternative-2 (SAKK 35/15)	I	I	Therapiebedürftigkeit; Stadium III-IV oder Stadium II, wenn nicht für Strahlentherapie geeignet Grad 1, 2, 3a	Dosisfindung und Safety der Kombination von Obinuzumab und Venetoclax	on hold	4	4	max 18	I/2017	Q4/2018	Dr. C. Schmidt, LMU München Studienzentrale für Hämatologie der Medizinischen Klinik III, Klinikum der Universität München, Marchioninstraße 15, 81377 München, Tel: 089/4400-74900
	ALTERNATIVE-C	II	I	Therapiebedürftigkeit; Stadium III-IV oder Stadium II, wenn nicht für Strahlentherapie geeignet Grad 1, 2, 3a	Effektivität und Sicherheit der Kombination von Obinuzumab und Copanlisib	in Planung	40	0	98			Dr. C. Schmidt, LMU München Studienzentrale für Hämatologie der Medizinischen Klinik III, Klinikum der Universität München, Marchioninstraße 15, 81377 München, Tel: 089/4400-74900
	GABe2016	III	I	Therapiebedürftigkeit; für Standardchemotherapie nicht geeignet; Stadium III-IV oder Stadium II, wenn nicht für Strahlentherapie geeignet Grad 1, 2, 3a	Reduziertes Obinuzumab/Bendamustin vs. Obinuzumab-Monotherapie	aktiv rekrutierend	75	35	470	III/2018		Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm Studienzentrale für Hämatologie der Medizinischen Klinik III, Klinikum der Universität München, Marchioninstraße 15, 81377 München, Tel: 089/4400-74900
	Nationales Register				offen für alle Patienten	Erfassung von "Real World Daten"	in Planung	bis zu 150			IV/2019	

Mantelzellularlymphom	MCL R2 elderly	III	I	nicht vorbehandelt, ≥ 65 J. oder 60-65 J., für Hochdosis-Therapie nicht geeignet	2 x 2 Randomisierung: 1. Randomisierung: 8 x R-CHOP21 vs. 3 x R-CHOP21 im Wechsel mit 3 x R-HAD28; 2. Randomisation: Rituximab-Erhaltung vs. Rituximab-/Lenalidomid-Erhaltung für je 2 Jahre	aktiv rekrutierend	40	34	633	IV/2013 in Frankreich	IV/2019	Prof. Dr. M. Dreyling, LMU München Studienzentrale für Hämatologie der Medizinischen Klinik III, Klinikum der Universität München, Marchionnistr. 15, 81377 München, Tel: 089/4400-74900
	TRIANGLE (MCL younger II)	III	I	< 65 J., für Hochdosis-Therapie geeignet	Dreiarmlig: (1) 6x R-CHOP/R-DHAP + HD-Konsolidierung vs. (2) 6x R-CHOP/R-DHAP + Ibrutinib + HD-Konsolidierung + Ibrutinib-Erhaltung vs. (3) 6x R-CHOP/R-DHAP + Ibrutinib + Ibrutinib-Erhaltung; 3-jährige R-Erhaltung für alle Patienten im Rahmen der klinischen Routine	aktiv rekrutierend	60	60	870	III/2016	II/2021	Prof. Dr. M. Dreyling, LMU München Studienzentrale für Hämatologie der Medizinischen Klinik III, Klinikum der Universität München, Marchionnistr. 15, 81377 München, Tel: 089/4400-74900
	EMCL-Registry	n.a.	n.a.	offen für alle Patienten	Erfassung von "Real World Daten", Potentielles Biobanking	Aktiv	ungegrenzt	30	ungegrenzt	Jul 2005	ungegrenzt	Prof. Dr. Georg Heß, III. Med. Klinik, Universitätsmedizin Mainz; Langebeckstr. 1, 55131 Mainz, 0049-6131-175728, georg.hess@unimedizin-mainz.de
	SAKK 36/13	I-II	> I	keine Vorbehandlung mit Ibrutinib oder Bortezomib	Ibrutinib und Bortezomib gefolgt von Ibrutinib-Erhaltung	aktiv rekrutierend	4	4	55		voraussichtlich 2019	Prof. Dr. M. Dreyling, LMU München (national) Studienzentrale für Hämatologie der Medizinischen Klinik III, Klinikum der Universität München, Marchionnistr. 15, 81377 München, Tel: 089/4400-74900
Marginalzonen-Lymphom	OLYMP-1	II	I	Therapiebedürftigkeit	Wirksamkeit Obinutuzumab Monotherapie	aktiv rekrutierend	20	3	56	Jan 2019		Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-ulm.de
	COUP-1	II	I & > I	Therapiebedürftigkeit	Wirksamkeit: Rituximab + Copanlisib	genehmigt	20	1	56	Okt 2019		Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-ulm.de
	POLE-1	II	I & > I	Therapiebedürftigkeit	Wirksamkeit: Pembrolizumab + Rituximab	in Planung	30		49	Feb 2020		Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-ulm.de
	Nationales Register			keine	Versorgungsrealität	aktiv rekrutierend			92			Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-ulm.de
Morbus Waldenström	ECWM-2	II	I	Therapiebedürftigkeit	Wirksamkeit: Bortezomib, Rituximab und Ibrutinib (B-Ri)	aktiv rekrutierend	42		56	Sep 2019		Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-ulm.de
	CZAR-1	III	I & > I	Therapiebedürftigkeit	Wirksamkeit: Ibrutinib +/- Carfilzomib	in Vorbereitung	60		186	Jan 2020		Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-ulm.de
Posttransplantationslymphom	PTLD-2	II	I	CD20+ PTLN nach solidem Organtransplantation, >18 Jahre, ECOG 0-2	Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab s.c. und verfeinerter Therapiestrategie; 3 Strata: Rituximab Monotherapie vs. R-CHOP vs. R-CHOP alternierend mit R-DHAP vs. R-CHOP alternierend nach Ansprechen und a priori Risiko (Thorakale Transplantate: IPI)	offen	26	23	60	Feb 2015	Mrz 2021	Prof. Dr. med. Ralf U. Trappe Medizinische Klinik II - Hämatologie und Internistische Onkologie DJAKO, Ev. Diakonie-Krankenhaus gemeinnützige GmbH Gröpelinger Heerstraße 406 - 408 28239 Bremen Email: rtrappe@qwdg.de
Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom	R-CHOEP-brut	II	I	aaIPI 2-3, 18-60 Jahre	R-CHOEP + Ibrutinib, 2-Jahres PFS	offen	12	9	75	Jun 2018	Apr 2020	Prof. Dr. med. N. Schmitz Studienbüro: Dr. Birte Friedrichs Medizinische Klinik A Universitätsklinikum Münster Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1 48149 Münster
	COPA-R-CHOP	II	I	18-80 Jahre, IPI 2-5	PFS unter Copanlisib+ R-CHOP	In Revision bei EK/BfArM	10	0	80	II/2019	II/2021	Prof. Georg Lenz Medizinische Klinik A Universitätsklinikum Münster Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1 48149 Münster
	GOAL-II	randomisiert II	> I	Rez. Erkrankung, keine kurative Therapieoption	Wirksamkeit der Hinzunahme von MOR208 zu R-GemOX	Einreichung	25		108	Q4/2019	Q2/2022	Prof. Dr. Georg Heß, III. Med. Klinik, Universitätsmedizin Mainz; Langebeckstr. 1, 55131 Mainz, 0049-6131-175728, georg.hess@unimedizin-mainz.de
	POLA-R-ICE	III	II	18-80 Jahre, IPI 2-5	2-Jahres EFS: R-ICE vs R-ICE+Polatumumab				308			Prof. Dr. Bertram Glaß Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation HELIOS Klinik Berlin Buch Schwanebecker Chaussee 50 13125 Berlin Germany
Aggressives B-Zell-Lymphom / T-Zell-Lymphom	NIVEAU	III	II	Patienten im 1. Rezidiv oder Progress, für autologe oder allogene SCT nicht geeignet (Alter >65 Jahre oder HCT-Cl score >2.)	(R)-GemOx vs. (R)-GemOx + Nivolumab + Nivolumab-Konsolidierung, primärer Endpunkt 1-Jahres-PFS Einschluss von B und T-Zell-Lymphomen	offen; Safety-Run-In abgeschlossen	26	25 in D	310 B-Zell Lymphome + max. 78 T-Zell-Lymphome	Jan 2018	IV/2022	Prof. Dr. med. G. Held Zentrales Studienbüro: Dr. med. V. Poeschel Internal Medicine I Saarland University Medical School 66421 Homburg/Saar, Germany Tel.: +49 (6841) 16-15017, Fax: +49 (6841) 16-15015 E-Mail: viola.poeschel@uks.eu
	ASTRAL	II	> I		1-Jahres PFS nach definierter Hochdosischemotherapie und allogener Stammzelltransplantation		10		70			Prof. Dr. Bertram Glaß Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation HELIOS Klinik Berlin Buch Schwanebecker Chaussee 50 13125 Berlin Germany
CD20+ aggressive B-Zell-Lymphome	OPTIMAL-60 / DR. CHOP	III	I	61-80 Jahre	14; Therapiereduktion anhand des PET nach 4 Zyklen möglich? Vergleich Neurotoxizität konventionelles vs. liposomales Vincristin "less favourable": 6x R-CHOP/CHLIP-14 + 2xR vs 6x CHOP/CHLIP-14 + 12xR: ↑ PFS durch 4 zusätzliche Gaben R? und ↓ Neurotoxizität durch Ersatz des konventionellen mit liposomalem Vincristin? Rekrutierungsziel für "less favourable" erreicht und Rekrutierung in den CHLIP-Arm beendet	offen für favourable	123	119	1152 (864 "Less Favourable", 288 "Favourable")	Nov 2011	Jun 2020	Zentrales Studienbüro: Dr. med. V. Poeschel Internal Medicine I Saarland University Medical School 66421 Homburg/Saar, Germany Tel.: +49 (6841) 16-15017, Fax: +49 (6841) 16-15015 E-Mail: viola.poeschel@uks.eu
HIV assoziiertes Burkitt-Lymphom		Fallserie	I		Sicherheit und Wirksamkeit: R-EPOCH vs B-NHL-Protokoll analog GMALL 2002	aktiv						Prof. Dr. med. Kai Hübel Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Tel: +49221-478-86177, Fax: +49221-478-97230, E-Mail: kai.huebel@uni-koeln.de
Primäres ZNS-Lymphom	MATRix/IELSG43 Studie	III	I	Alter 18-65 Jahre unabhängig vom ECOG oder 66-70 Jahre (bei ECOG PS <=2)	PFS: Hochdosis-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation oder konventionelle Chemotherapie als Konsolidierung	aktiv rekrutierend	35	35	330	Jul 2014	Aug 2019	Prof. Dr. Gerald Illerhaus Klinikum Stuttgart, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Stuttgart Cancer Center / Tumorzentrum Eva Mayr-Stihl, Kriegsbergstr. 60, 70174 Stuttgart, Tel.: 0711/278-30400 / Fax.: 0711/278-30409, G.Illerhaus@klinikum-stuttgart.de
	MARTA	II	I	Alter > 65 Jahre, die nicht in die MATRix-Studie eingeschlossen werden können, aber für eine HDT-ASZT qualifizieren	1-Jahres-PFS: Altersadaptierte Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation bei fitten älteren Patienten	aktiv rekrutierend	15	15	51	Nov 2017	Nov 2020	Dr. Elisabeth Schorb Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin I, Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg, Tel. 0761270-35360, elisabeth.schorb@uniklinik-freiburg.de
Peripheres T-Zell-Lymphom / NK-Zell-Lymphom	BGB-A317-207	II	> I		Wirksamkeit: BGB-A317 (checkpoint inhibitor)	aktiv rekrutierend	3		90		Mrz 2018	Prof. Dr. Niederwieser Universitätsklinikum Leipzig
Lymphom *	CHARLY	II	> I	Therapieversagen nach autologer SCT oder Refraktärität nach mindestens 2 Rezidivtherapien	Verträglichkeit / Wirksamkeit: posttransplant Cyclophosphamid nach haplo-identer Stammzelltransplantation	aktiv rekrutierend	12	10	35	Mail 2017	Feb 2022	PD Dr. med. Sascha Dietrich Innere Medizin V; UKHD; INF 410; 69120 Heidelberg; sascha.dietrich@med.uni-heidelberg.de

Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom, Mantelzellularlymphom, peripheres T-Zell-Lymphom, Follikuläres Lymphom, Richter-Transformation

The mystery of R-CHOP

„The mystery of R-CHOP“ – so bezeichnete Michael Pfreundschuh einmal das Phänomen, dass es bislang nicht möglich war, eine signifikante Verbesserung des Standards bei aggressiven Lymphomen herbeizuführen. Tatsächlich gibt es mittlerweile eine hohe Zahl (> 20) randomisierter Studien, die versucht haben, den Standard R-CHOP zu verbessern, die zum allergrößten Teil negativ waren. Einzige Ausnahmen sind die LNH-03 2B Studie (R. Bécher, Lancet 2011) mit R-ACVBP und die REMARC-Studie (C. Thieblemont, J Clin Oncol 2017), die formal positiv waren, aber dennoch nicht zu einer Änderung des Standards führten.

In diesem Sommer reihen sich weitere Studien in diese Liste ein. So war eine Rituximab-Erhaltungstherapie nach R-CHOP Induktion in einer randomisierten Studie der Hovon-Nordic Gruppe wirkungslos (E. Lugtenburg, ASCO, EHA und ICML). Keine Überraschung, da bereits andere Studien ein ähnliches Ergebnis erbracht haben (z.B. T.M. Haberman, J Clin Oncol 2015).

Mit größerer Spannung wurden die Daten der ROBUST Studie erwartet, die in der Plenarsitzung des ICML diskutiert wurde (U. Vitolo, Abstract 005). In dieser Studie wurden 570 Patienten mit ABC-Lymphomen nach Nanostring in R-CHOP und R²-CHOP (also zuzüglich Lenalidomid) randomisiert. Hierzu mussten zuvor 2109 Patienten gescreent werden. Hinsichtlich des primären Endpunkts PFS, aber auch von sekundären Endpunkten wie Gesamtansprechen, eventtfreies Überleben und Gesamtüberleben ergaben sich keine Unterschiede. Lediglich ein positiver Trend in einer Subgruppenanalyse von Patienten mit einem IPI > 3 wurde beschrieben.

In derselben Plenarsitzung wurde die ECOG-ACRIN Studie 1412 von Greg Nowakowski (Abstract 006) präsentiert. Diese Phase II-Studie mit 280 Teilnehmern randomisierte Patienten mit DLBCL (nicht auf ABC beschränkt) ebenfalls in R-CHOP und R²-CHOP (wobei die Lenalidomid Dosis pro Zyklus höher lag: 250 mg statt 210mg/Zyklus). Der primäre Endpunkt wurde erreicht – 34% Verbesserung des progressionsfreien Über-

lebens. Im Gegensatz zu ROBUST war der Effekt ausgeprägter bei Patienten mit einem IPI von 2-3 im Vergleich zu Patienten mit höherem IPI.

Das Ende vom ABC

Beide Studien legen einige wichtige Schlussfolgerungen nahe, die auch für Planungen künftiger Studien von Bedeutung sind. Die Zeit von Diagnose bis Behandlung betrug in der ROBUST-Studie 31 Tage (vs. 21 Tage in der ECOG-ACRIN Studie), zum Teil, weil die zentrale Genexpressionsdiagnostik abgewartet werden musste. Diese Zeit gilt aber als prognostisch günstiger Risikofaktor, so dass von einer starken Positivselektion auszugehen ist, bei der es schwieriger wird, den Standardarm zu schlagen.

Der Hauptgrund für das Scheitern der Robust-Studie ist aber, dass die Trennung von ABC und GCB, die über zwei Jahrzehnten besonders von unseren amerikanischen Kollegen immer betont wurde, zu ungenau ist. In den aktuellen grundlegenden Publikationen des letzten Jahres (B. Chapuy, Nature Med 2018; R. Schmitz, N Engl J Med 2018) sieht man, dass der „ABC-Typ“ in verschiedene prognostisch günstigere und ungünstigere Unterformen zerfällt, wobei MYD88- und CD79b-Mutationen in beiden Arbeiten den ungünstigsten Typ anzeigen. Umgekehrt konnte man im Forest Plot der ECOG-ACRIN-Studie ahnen, dass auch der GCB-Typ von Lenalidomid ansatzweise profitiert; welche Patienten dies sind (z.B. myc-Bruch) müsste noch weiter analysiert werden.

Nach über 20 negative Studien stellt sich die Frage, ob die Zeit für eine Genotyp-spezifischere Therapie des DLBCL reif ist. Ideen für einzelne Subgruppen werden schon in Phase I/II Studien getestet.

„SMART Start“ statt „hit hard and early“?

Fast schon anachronistisch wirkte da eine Phase II Studie aus dem MD Anderson Cancer Center, bei der eine Kombination von Rituximab (375 mg/m²), Ibrutinib (560 mg/Tag) und Lenalidomid (25 mg Tag 1-10) für 2 Zyklen, gefolgt von einer zusätzlichen Chemotherapie (CHOP oder EPOCH für 6

Zyklen) bei Patienten mit neu diagnostiziertem non-GCB DLBCL getestet wurde (J. Westin, ICML 2019). Die Zykluslänge war 21 Tage, der non-GCB Typ wurde mit dem Hans Classifier ermittelt. Es wurden 52 Patienten berichtet (medianes Alter 64, 50% poor risk IPI). Die Ansprechrate nach den beiden initialen Zyklen Rituximab, Lenalidomid und Ibrutinib (RLI) lag bei 84,6% (CR 38,5%). Ein Patient schied auf eigenen Wunsch nach den beiden RLI Zyklen in CR aus (und blieb überraschenderweise in Langzeitremission), die übrigen Patienten erhielten die komplette Behandlung (2 Zyklen RLI, 6 Zyklen RLI-Chemotherapie). An schweren Komplikationen wurde eine ZNS Aspergillose in der Steroidvorphase während RLI berichtet, was zu einem Steroidverbot während RLI in den folgenden Patienten führte. Die Rate der kompletten Remissionen bei Therapieende wurde mit 100 % berichtet.

Diese präliminären Ergebnisse sind vielversprechend, müssen aber durch einen längeren Verlauf und durch eine randomisierte Studie validiert werden. Die Ermittlung des non-GCB Typs per Hans Classifier ist sicherlich fragwürdig. Da die entsprechenden Phase III Studien zu Ibrutinib (PHOENIX) und zu Lenalidomid (ROBUST) insgesamt negativ waren, bleibt R-CHOP Standard.

Bispezifische Antikörper vor dem Revival?

Nachdem es zum Thema CAR-T Zellen bei aggressiven Lymphomen ungewöhnlich ruhig war, konnte man das Augenmerk etwas mehr auf bispezifische Antikörper richten, die als „Off the shelf“ Produkte zukünftig eine Alternative darstellen könnten. In Gegensatz zu Blinatumomab

haben bispezifische Antikörper gegen CD20 und CD3 den Vorteil der komfortablen Applikation (da sie in der Regel „full-size“ Antikörper mit langer Halbwertszeit sind) und der geringeren Neurotoxizität. In Lugano wurden updates zu laufenden Studien von zwei CD20 X CD3 Antikörpern gegeben. Max Topp (Abstract 052) berichtete aus der laufenden Phase-I Studie mit REGN1979. Bei DLBCL werden zwischenzeitliche deutlich höhere Dosen als bei den folliculären Lymphomen eingesetzt. Bei 7 Patienten mit der bislang höchsten Dosis 80 mg/160 mg zeigten 4 Patienten eine komplette Remission. Auch bei dem CD20-TCB Antikörper (M.J. Dickinson, Abstract 052) zeigte sich in den höheren Dosislevel eine hohe Anzahl von kompletten Remissionen (16 von 42 Patienten = 38% ab Dosislevel 10 mg). Allerdings gab es bei diesem Antikörper einzelne Fälle mit höhergradigem Zytokinrelease-Syndrom oder Neurotoxizität.

Zusammenfassend ergaben die Kongresse in Chicago, Amsterdam und Lugano nur wenige Impulse bei aggressiven Lymphomen. Die Diskussion um die ROBUST-Daten ist trotzdem wertvoll. In vielen frühen Studien wurden gute Ansätze verfolgt. Auch ein Blick über den Lymphomtellerrand lohnt: z.B. die hohe Rate an „adverse events“, die bei asymptomatischen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie unter Placebo gemessen wurden (P. Langerbeins, ICML 2019, Abstract 007) oder die Lektionen beim Weichgewebssarkom aus der negativen Olaratumab-Phase III-Studie beim ASCO (W.D. Tap, ASCO 2019, LBA3; nach vorausgegangener Zulassung aufgrund einer positiven Phase-II Studie), die angesichts immer früherer Zulassung auch bei Lymphomen eine wichtige Mahnung darstellt.

Andreas Viardot und Mathias Witzens-Harig

Im Vergleich zu anderen Lymphomentitäten wie dem Mantelzelllymphom oder der CLL erfolgt die Einführung neuer Therapieoptionen beim folliculären Lymphom (FL) eher zögerlich. Dennoch wurden auf den Frühjahrskongressen 2019 (ASCO, EHA, ICML Lugano) spannende Daten vorgestellt, die die klinische Praxis in Kürze oder in absehbarer Zeit beeinflussen werden.

Von grundsätzlichem Interesse, aber auch Grundlage für die Planung klinischer Studien sind sogenannte „Real-World-Daten“, die die Therapierealität im klinischen Alltag widerspiegeln. Auf dem EHA-Kongress wurden Daten des niederländischen Krebsregisters vorgestellt; insgesamt 4350 Patienten mit FL in einem lokalisierten Stadium und 7658 Patienten mit fortgeschrittenem Stadium wurden im Zeitraum 1989 bis 2016 erfasst und ausgewertet (M. Dinnessen et al., EHA-Abstract PS1250). Interessantestes Ergebnis: Während im fortgeschrittenen Stadium die Immunchemotherapie den Standard darstellt, wurden im lokalisierten Stadium je nach Altersgruppe 20%-40% der Patienten ebenfalls einer Chemotherapie als Primärtherapie zugeführt und nicht, wie erwartet wurde, nur einer Bestrahlung. Auch konnte gut belegt werden, wie sich die Prognose des FL über die Jahrzehnte verbessert hat, u.a. nach Einführung von Rituximab oder dem PET/CT-Staging. Diese Daten unterstreichen die Bedeutung einer solcher systematischen Erfassung und belegen die Notwendigkeit eines deutschen Registers zum FL.

Nicht zuletzt durch die Ergebnisse der „LymphoCare“-Studie wissen wir, dass auch beim FL der Zeitpunkt eines Rezidivs entscheidend für die Prognose ist. So haben Patienten mit einem Rezidiv innerhalb von 24 Monaten nach Immunchemotherapie (sogenannte „POD24“-Patienten) ein signifikant ungünstigeres Gesamtüberleben als Patienten mit späteren Rezidiven. Problem: Wie können diese Patienten frühzeitig, also am besten schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, identifiziert werden? Gibt es entsprechende molekulare Risikofaktoren? Sicherlich ist dies eine enorm wichtige Fragestellung für zukünftige klinische Studien. Eine französische Arbeitsgruppe konnte anhand von 134 Patienten der PRIMA-Studie insgesamt 23 Gene identifizieren, die die Prognose nach Immunchemotherapie abschät-

zen lassen (S. Huet et al., Lancet Oncology 2018). Diese Gen-Signatur wurde jetzt auf Patienten der GALLIUM-Studie angewandt und für die verschiedenen Chemotherapieregime untersucht (C.R. Bolen et al., ICML-Abstract 143). Das Ergebnis überrascht: Patienten, die unter CHOP-basierter Therapie zur Hochrisikogruppe zählten, wiesen unter Bendamustin einen günstigen Verlauf auf. Allein diese Feststellung beleuchtet eindrucksvoll die mögliche Bedeutung biologischer Marker für die Auswahl der Therapie. Sicherlich eine wichtige Fragestellung, die nur durch die Kooperation verschiedenen Arbeitsgruppen der GLA angegangen werden kann.

Im Zentrum des Interesses beim FL auf allen Kongressen stand die Kombination aus Lenalidomid und Rituximab (R2), da für dieses Regime die Zulassung im Rezidiv in Kürze erwartet wird. Die RELEVANCE-Studie belegte die Effektivität von R2 in der Erstlinie, konnte aber keine Überlegenheit gegenüber einer klassischen Immunchemotherapie nachweisen. Im Rezidiv verglich die „AUGMENT“-Studie an 358 Patienten mit indolentem Lymphom ab der zweiten Therapielinie randomisiert R2 gegen Rituximab und Placebo (J. Leonard et al., ASH 2018-Abstract 445), mit einem klaren Ergebnis zugunsten von R2 für das Therapieansprechen, das PFS und auch (für Patienten mit FL) für das OS. Einschränkend sollte man erwähnen, mit Rituximab-Monotherapie ein schwacher Standardarm gewählt wurde und nur etwa die Hälfte der Patienten einen „high tumor burden“ hatten.

Um das therapeutische Potential von R2 genauer beurteilen zu können, sind insbesondere Subgruppenanalysen der AUGMENT-Studie Hypothesen generierend. Eine solche Subgruppenanalyse zielte auf die sogenannten „POD24“-Patienten (siehe oben) ab. In der AUGMENT-Studie wurden 56 Patienten (R2-Arm) bzw. 57 Patienten (R/Placebo) identifiziert, die zum POD24-Kollektiv zählten (J. Leonard et al., ICML-Abstract 069). Dabei zeigte sich, dass die sehr guten Daten von R2 gegenüber R/Placebo sich auch bei den POD24-Patienten bestätigen. Die CR-Rate betrug unter R2 30%, unter R/Placebo 18%. Dies übertrug sich auch auf das PFS (HR: 0,41 (95% CI, 0,24 – 0,68)). Damit könnte R2 eine wichtige

Therapieoption gerade für POD24-Patienten darstellen, die nicht für eine Transplantation geeignet sind. In einer weiteren Arbeit wurde geprüft, wie sich die unterschiedlichen Therapien in beiden Armen auf die Sensitivität gegenüber einer Nachfolgetherapie auswirkten (J. Gribben et al., ICML-Abstract 178). Dabei zeigt sich, dass 74% der Patienten mit R2 und 57% der Patienten mit R/Placebo bisher noch keine nachfolgende Therapie benötigten. Unter den Patienten mit einer Folgetherapie zeigte sich ein signifikant verbessertes PFS (sogenanntes PFS2) im R2-Arm verglichen mit R-Placebo (HR: 0,52 (95% CI, 0,32 – 0,82). Ursächlich für diese Beobachtung scheint der vielfältige Wirkmechanismus von R2 zu sein.

Nicht direkt Zulassungs-relevant, aber mindestens genauso interessant ist die „MAGNIFY“-Studie, die ebenfalls R2 mit nachfolgender Erhaltungstherapie im Rezidiv indolenter Lymphome einsetzt, und die bisher 370 Patienten auswerten konnte. In einer Arbeit wurden Daten zur Induktionstherapie mit R2 präsentiert (J. Sharman et al., ICML-Abstract 070). Dabei wurden die gute Aktivität der Kombination bzgl. Frührezidiven und doppel-refraktären Patienten (refraktär auf Chemotherapie und Antikörper) bestätigt. Interessant waren auch die Daten zu Rituximab-refraktären Patienten: Die ORR lag bei 63% (davon 40% CR), das mediane PFS bei 18,1%. Damit zeigen diese Daten nicht nur eine hervorragende Aktivität der Kombination von R2 im Gesamtkollektiv der rezidierten FL, sondern belegen auch eine gute Effizienz bei Risikogruppen wie Frührezidiven oder Rituximab-refraktären Patienten.

Es sei noch auf einige weitere innovative Ansätze zur Behandlung des rezidierten bzw. refraktären FL hingewiesen: So die Kombination aus Polatuzumab Vedotin (ein Immunkonjugat gegen CD79b), Obinutuzumab und Lenalidomid.

In Lugano wurde die Zwischenauswertung einer Phase Ib/II-Studie an 52 Patienten vorgestellt, davon waren 18 Patienten bezüglich der Effektivität auswertbar (C. Diefenbach et al., ICML-Abstract 126). Die mediane Anzahl an Vortherapien betrug drei, 50% der Patienten waren refraktär auf die letzte Therapie. Trotz dieser ungünstigen Voraussetzungen erreichten 89% der Patienten ein Ansprechen, davon 67% eine CR. Nach einem Jahr waren 90% der Patienten ohne Progression. Wesentliche Toxizitäten Grad III/IV waren die Neutropenie (46%), die Thrombopenie (17%), die Anämie (12%) sowie Infektionen (12%). Auch wenn diese Ergebnisse noch sehr vorläufig sind, zeichnet sich mit der Kombination aus Polatuzumab Vedotin, Obinutuzumab und Lenalidomid eine weitere effektive Rezidivtherapie beim FL ab.

Weitere Substanzen zu denen neue Daten beim FL vorgestellt wurden waren u.a. ein Antikörper gegen CD47 (Hu5F9-G4 [5F9]) (M. Roschewski et al., EHA S867, R. Advani et al., ICML 051) und der EZH2 Inhibitor Tazemetostat (F. Morschhauser et al., ICML 105). Bei CD47 handelt es sich um einen Immuncheckpoint von Makrophagen, bei dessen Ligation die Tumorzelle quasi ein ‚don’t eat me‘ Signal aussendet. Im Rahmen der Phase I/II Studie wurden auch rezidierte und refraktäre FL behandelt und bei diesen keine dosislimitierende Toxizität sowie eine ORR 66% und eine CR von 24% gezeigt. Tazemetostat, ein EZH2 Inhibitor, erreichte in einer Phase II Studie bei rezidierten/refraktären FL mit EZH2 Mutation eine ORR 77% (CR 7%) während die ORR bei Patienten ohne EZH2 Mutation bei 34% (CR 6%) lag. Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei Patienten mit EZH2 Mutation bisher nicht vor, während sie bei Patienten ohne diese Mutation 13 Monate betrug. Das mediane PFS lag bei 11,1 bzw. 5,7 Monaten.

Kai Hübel und Christian Scholz

*Prof. Dr. Florian Kron
FOM Hochschule für
Ökonomie und Management
Hochschulzentrum Köln
E-Mail: florian.kron@fom.de*



CAR T-Zelltherapie: Innovation und Wirtschaftlichkeit in der Onkologie

Kaum ein anderes Thema hat in den vergangenen Monaten mehr Aufsehen erregt als die CAR T-Zelltherapie bei der Behandlung von Krebserkrankungen, und zwar aus klinischer, ökonomischer und Prozess-Perspektive. Neben der Frage: „Wer soll, kann, darf diese Therapie anbieten?“ ist festzustellen, dass die Ressourcenaufwendungen und Kosten für die CAR T-Zelltherapie sehr hoch sind, sowohl aus Leistungserbringer- als auch aus Kostenträgerperspektive. Die Onkologie steht ohnehin im Verruf, hohe Kosten für das Gesundheitssystem zu verursachen. Dabei betragen die direkten medizinischen Kosten (bösartige Erkrankungen) laut Statistischem Bundesamt (2015) rd. 20 Mrd. €, was ca. 6 % an den Gesundheitsausgaben ausmacht (intagible Kosten nicht berücksichtigt). Ob und inwiefern sich eine neue Kostendynamik insbesondere durch neue Immuntherapien abzeichnen lässt, kann am Beispiel der hochpreisigen CAR T-Fertigarzneimittel diskutiert werden. Medikamentenkosten in Höhe von 327.000 € für Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®, Gilead/Kite) und 320.000 € für Tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis) stellen die Akteure vor neue Herausforderungen. Vor allem die Kostenträger sehen sich angesichts der hohen Arzneimittelpreise zunehmend unter Druck, die Therapie nachhaltig zu finanzieren. Erste Rabattverträge zwischen Herstellern und Krankenkassen stellen das Thema „PayforOutcome / PayforPerformance“ – demzufolge eine qualitätsorientierte, Outcome-basierte Vergütung - erneut in den Fokus der gesundheitspolitischen Debatte. Doch nicht nur aus Systemperspektive wird die Refinanzierungsfrage dringlicher, auch die Mehraufwände für die durchführenden Kliniken sind

erheblich und erfordern eine intensivere trilaterale Kosten-Nutzen Diskussion zwischen Kasse, Hersteller und Krankenhaus.

Ein Jahr nach Zulassung der beiden kommerziellen Arzneimittel Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel zeigt das deutsche Finanzierungs- und Vergütungssystem (Diagnosis Related Groups –DRG- System für den stationären Bereich) nun erste Ergebnisse. Die unterschiedlichen medizinischen Prozessschritte von der Leukapherese über eine Chemotherapie bis hin zur CAR T-Zellengabe erfolgen in unterschiedlichen Versorgungsschritten, i. d. R. im Rahmen stationärer Aufenthalte. Eine Prozess-Analogie kann zur autologen Stammzellentransplantation gezogen werden. Diese kann auch als Grundlage zur adäquaten Kostenkalkulation der CAR T-Zelltherapie herangezogen werden (DRG-Vergleich A15 vs. R61). So bildet das DRG-System aktuell über den DRG-Katalog nicht ausreichend die gesamten Kosten für den stationären Aufenthalt in den Kliniken ab (Unterdeckung zwischen 15.000-20.000 €/ CAR T-Zellengabe). Folglich müssten die Mehraufwendungen u. a. über temporär zu vereinbarende Entgelte (sog. Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden Entgelte, „NUB-Entgelte“, die einmal jährlich beantragt / bewertet werden können) zusätzlich zur DRG-Fallpauschale mit den Kassen verhandelt werden. Für die Zentren bedeutete dies bislang ein sehr bürokratisches und langwieriges Antragsprozedere zur Kostengenehmigung der CAR T Zelltherapie (individuelle Kostenanträge) - allen voran jedoch ein hohes wirtschaftliches Risiko für die Krankenhäuser, die teilweise bei indiaktionsgrechtem Einsatz nicht die volle Kostenerstattung des Arzneimittelpreises erzielen konnten und somit Defizite generiert wurden. Mittlerweile können qualifizierte Krankenhäuser vermehrt NUB-Entgelte mit den Kassen vereinbaren und auf eine Kostendeckung hoffen. Eine weitere Herausforderung wird sich in den nächsten Monaten durch neue Möglichkeiten der Eigenherstellung von CAR T-Zellprodukten in den Zentren oder in Kooperation mit BioTec-Firmen ergeben. Diese Option wird neben zahlreichen regulatorischen Themen auch die Kostendebatte erneut vorantreiben.

Florian Kron

In dieser Rubrik möchten wir es Firmen, die die GLA unterstützen, ermöglichen, über ihre Arbeit und Produkte zu informieren. Es handelt sich um Firmendarstellungen, die weder Therapieempfehlungen der GLA darstellen noch der Meinung der GLA entsprechen müssen.

Information von Novartis Oncology, Nürnberg

Kymriah CAR-T-Immunzelltherapie für aggressive B-Zell-Tumore

Kymriah® (Tisagenlecleucel) ist die weltweit erste CAR-T-Immunzelltherapie für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen und pädiatrischer ALL bis 25 Jahre. Durch die CAR-T-Technologie werden patienteneigene T-Zellen mit einem speziell konstruierten Rezeptor ausgestattet der es ihnen ermöglicht, maligne B-Zellen selbst im Spätstadium zu erkennen und abzutöten. Das so erweiterte Immunsystem erzielt häufig selbst bei stark vortherafierten Patienten eine langanhaltende komplette Remission.

Heute, ein Jahr nach Zulassung, gehört die Behandlung mit Kymriah® zum klinischen Alltag in 15 qualifizierten Zentren in ganz Deutschland. Um diese innovative Immunzelltherapie noch mehr Lymphom-Patienten zugänglich zu machen, prüft Novartis Tisagenlecleucel in internationalen klinischen Studien an deutschen Zentren:

Tisagenlecleucel als Zweitlinie im Vergleich zum Therapiestandard

(randomisierte Phase III-Studie BELINDA, Clinicaltrials.gov: NCT03570892)

- Für Erwachsene mit aggressivem B-Zell-NHL, das innerhalb von 12 Monaten nach Erstlinienbehandlung (meist R-CHOP) rezidiert oder refraktär wird.
- Patienten müssen für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sein.

Tisagenlecleucel in Kombination mit Pembrolizumab

(Phase Ib-Studie PORTIA, Clinicaltrials.gov: NCT03630159)

Für Erwachsene mit DLBCL, das nach zwei systemischen Therapielinien rezidiert oder refraktär wird.

Tisagenlecleucel im Follikulären Lymphom

(Phase II-Studie ELARA, Clinicaltrials.gov: NCT03568461)

Für Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Follikulären Lymphom nach zwei systemischen Therapielinien oder Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation.

Bei weiteren Fragen zu Kymriah CAR-T kontaktieren Sie uns gerne kostenlos unter:

**0911-273 12 100 oder
infoservice.novartis@novartis.com**



Takeda Interaktives Hämatologie Forum 13.-14. März 2020 Berlin

Sehr geehrte Frau Kollegin,
sehr geehrter Herr Kollege,

die Komplexität differentialtherapeutischer Überlegungen in der Hämatologie und Onkologie wächst ständig und mit bisher nicht gekannter Geschwindigkeit. Hier Schritt zu halten, stellt eine große Herausforderung dar - Therapiestandards von heute können morgen bereits überholt sein. Täglich werden in medizinischen Datenbanken annähernd 5.000 neue Publikationen gelistet, natürlich ist davon nur ein Bruchteil für die eigene Arbeit relevant, doch wer hat die Zeit, entsprechend zu filtern. **Mission impossible?**

Die Medizin insgesamt war schon immer ein Wissenschaftsbereich, der die Bereitschaft zum lebenslangen Lernen unbedingt erforderlich macht. Aktuelle Angebote zur Fort- und Weiterbildung sind ebenso vielfältig wie unüberschaubar geworden.

Warum dann nun noch ein weiteres Fortbildungsangebot?

Gemeinsam mit national und international ausgewiesenen Experten haben wir ein neues Programm-Format entwickelt, das Interaktivität und Interdisziplinarität vereint. Mit dieser Veranstaltung möchten wir Ihnen eine praxisnahe Fortbildung anbieten, bei der Sie auch noch die Möglichkeit haben, sich in einer entspannten und motivierenden Atmosphäre über hoch aktuelle Aspekte der Hämatologie mit Kollegen auszutauschen.

Daher möchten wir Sie sehr herzlich zu unserem ersten Takeda Interaktiven Hämatologie Forum vom 13. bis 14. März 2020 nach Berlin einladen. Eine CME-Zertifizierung dieser Fortbildungsveranstaltung bei der Ärztekammer Berlin wird beantragt.

Themenschwerpunkte

Hodgkin-Lymphom
T-Zell-Lymphome
B-Zell-Lymphome

Multiples Myelom
Myelodysplastische Syndrome

Nebenwirkungsmanagement
Komplementärmedizin

Im Rahmen des Takeda Interaktiven Hämatologie Forums möchten wir den Teilnehmern auch die Möglichkeit geben, zu den Themenschwerpunkten einen interessanten Fall aus ihrer Praxis vorzustellen und gemeinsam mit den übrigen Teilnehmern und Workshopleitern in einem Tumor-Board zu diskutieren.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie sich den Termin in Ihrem Kalender vormerken, und wir Sie dann in Berlin begrüßen dürften.

Prof. Dr. Dr. h.c.
Andreas Engert
Universitätsklinikum
Köln

Prof. Dr. med.
Hermann Einsele
Universitätsklinikum
Würzburg

Prof. Dr. med.
Detlef Haase
Universitätsklinikum
Göttingen

PD Dr. med. Hartwig
Büttner, FECSM
Head of Medical Affairs
Oncology Business Unit
Oncology
Takeda Pharma Vertrieb
GmbH & Co. KG

Kelly Page, MBA
Vice President
Head of Business Unit
Oncology
Takeda Pharma Vertrieb
GmbH & Co. KG

Teilnahmebedingungen

Die Teilnahme an der Veranstaltung ist kostenlos.

Bei Fragen zu dieser Fortbildungsveranstaltung können Sie sich jederzeit gerne an Ihre betreuenden Takeda-Mitarbeiter vor Ort oder an Frau Dr. Julia Knaul (E-Mail: julia.knaul@takeda.com) wenden.

Hinweise und Termine der GLA

Die GLA möchte alle Mitglieder ausdrücklich auf das Manifest gegen Bürokratie in der klinischen Forschung hinweisen, welches von ca.1000 Unterstützern unterzeichnet wurde und im British Medical Journal unter folgendem Link zu finden ist (BMJ.2019 Mar 13;364:l1097):

<https://blogs.bmj.com/bmj/2019/02/26simon-rule-and-steven-legouill-bureaucracy-is-strangling-clinical-research/>

Termine

Der Vorstand der German Lymphoma Alliance (GLA e.V.) lädt alle Mitglieder herzlich zur Mitgliederversammlung 2019 im Rahmen des GLA-Studientreffens nach Münster ein:

**Freitag, den 15.11.2019
von 08:30-10:00 Uhr**

Factory Hotel, An der Germania Brauerei 5
48159 Münster

Wir freuen uns über Ihr zahlreiches Erscheinen.
Ihr Vorstand

Weitere Termine

27.09.19	Treffen der AG „Aggressive Lymphome“, Göttingen
27.09.19 – 28.09.19	Post ICML Meeting, Göttingen
11.10.19	Treffen der AG „Frühe Klinische Studien“, Berlin
12.10.19	Treffen der AG „Mantelzelllymphom“, Berlin
13.10.19	Treffen der AG „Hämatopoetische Zelltherapie“, Berlin
13.10.19	Treffen der AG „Indolente Lymphome“, Berlin
13.10.19	Treffen der AG „ZNS-Lymphome“, Berlin
14.11.19 – 16.11.19	GLA-Studientreffen, Münster
13.05.20 – 14.05.20	GLA-Retreat, Heidelberg
12.11.20 – 14.11.20	GLA-Studientreffen, Leipzig

Herausgeber

German Lymphoma Alliance (GLA) e.V.

Präsident:

Prof. Dr. L. Trümper, Göttingen

Geschäftsstelle:

GLA Büro c/o DGHO Service GmbH

Frau Steffi Heinecke

Alexanderplatz 1, 10178 Berlin

Tel: 030 / 27 87 60 89 – 0

Redaktion

Prof. Dr. Kai Hübel, Köln

Prof. Dr. Sebastian Böttcher, Rostock

Prof. Dr. Peter Reimer, Essen

PD. Dr. Christian Scholz, Berlin

Prof. Dr. Mathias Witzens-Harig, Heidelberg

PD Dr. Andreas Viardot, Ulm

Kontakt:

kai.huebel@uni-koeln.de