



Newsletter

01/2019

Prof. Dr. L. Trümper, Göttingen (Vorsitzender) | Prof. Dr. C. Buske, Ulm
Prof. Dr. M. Herold, Erfurt | Prof. Dr. W. Hiddemann, München

Grußwort des Vorsitzenden	2
Grußwort aus der Redaktion	2
 Bericht vom GLA-Studientreffen in Göttingen	 3
 Studien mit Unterstützung der GLA	 5
 Kongress-Berichte: ASH 2018	
Aggressive Lymphome	7
Indolente Lymphome	11
 Berichte aus den Studiengruppen	
AG - Aggressive Lymphome	14
 Informationen der Industrie	
Beitrag der Sandoz Deutschland / Hexal AG, Holzkirchen	17
Beitrag der Incyte Biosciences Germany GmbH, Planegg	18
 Termine	 20
 Impressum	 20

Grußwort des GLA Präsidenten



Liebe Kolleginnen und Kollegen,
liebe Leserinnen und Leser,

es ist noch nicht einmal zwei Jahre her, dass wir gemeinsam in Frankfurt die „German Lymphoma Alliance“ gegründet haben. Die beiden grossen Studientreffen in Ulm und Göttingen, und die Leitgreiums-Klausur in München zeigen mir, dass wir auf dem richtigen Weg sind, die uns selbst gesteckten Ziele zu erreichen. Mit der Einrichtung eines „GLA-Office“ bei der DGHO Service in Berlin werden wir dabei tatkräftig und professionell unterstützt. Die Stimme der GLA-Arbeitsgruppen wird in Fachkreisen, so auch beim Gemeinsamen Bundesausschuss, wahrgenommen. Das Interesse unserer Fördermitglieder, gemeinsam mit der GLA die Behandlungsoptionen für Lymphompatienten zu erweitern, lässt uns hoffen, dass wir in den nächsten Jahren breiter und früher als bisher neue Substanzen in vielen Zentren für

unsere Patienten zur Verfügung stellen können. Die neu gestaltete Webseite bietet Ihnen in den nächsten Wochen die Möglichkeit, sich darüber zu informieren, welche Zentren und Mitglieder in der GLA aktiv sind, direkt über den chat room mit den Arbeitsgruppen in Kontakt zu treten, und die Studiendaten Ihres eigenen Zentrums einzusehen und zu aktualisieren. Ihre Mitgliedsbeiträge im gemeinnützigen e.V. werden erstmal in diesem Jahr eingezogen werden und sind steuerlich abzugsfähig.

Dennoch liegt noch ein gutes Stück Arbeit vor uns: neue akademische Studien und Registerinitiativen müssen entworfen und initiiert werden. Ganz zu Recht melden sich vielen von Ihnen mit dem Wunsch, die Arbeit der Arbeitsgruppen transparenter zu machen und Ihre Beteiligung einzufordern. Im Herbst, auf dem Studientreffen in Münster, sind Wahlen – beteiligen Sie sich. Mein Präsidentenamt werde ich dann turnumsgemäss an Prof Christian Buske übergeben. Vielen Dank für Ihre Unterstützung in der Aufbau-phase der GLA!

Herzliche Grüße aus Göttingen

Ihr

Grußwort aus der Redaktion

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
liebe Leserinnen und Leser,

wir freuen uns, Ihnen hiermit die erste Ausgabe des GLA-Newsletters vorstellen zu können. Mit dem Newsletter möchten wir über die Arbeit in den GLA-Arbeitsgruppen, aber auch über die deutschen Beiträge auf wich-

tigen Kongressen sowie über aktuelle Entwicklungen innerhalb der GLA kurz und prägnant berichten. Wir wünschen Ihnen eine informative Lektüre und freuen uns auf Ihre Rückmeldungen!

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

Vom 7. bis 10. November 2018 fand das Jahrestreffen der German Lymphoma Alliance in der Alten Mensa der Georg-August-Universität Göttingen statt. Der zentral gelegene, architektonisch sehr ansprechende und funktionale Veranstaltungsort, die perfekte Organisation, vor allem aber eine Rekordbesucherzahl von über 350 Mitgliedern, interessierten Kollegen und Vertretern der pharmazeutischen Industrie haben zum Gelingen der Veranstaltung entscheidend beigetragen.

Am Tag vor dem Studientreffen fand ein hochkarätig besetztes und sehr gut besuchtes Internationales Symposium zum 15-jährigen Jubiläum des MMML (molecular mechanisms of malignant lymphoma) - Forschungsverbundes statt. Während des Symposiums wurden wichtige und neue Erkenntnisse zur molekularen Pathogenese, Signaltransduktion, Modellierung und zielgerichteten Behandlung von Lymphomen referiert und diskutiert. Insgesamt hat das Symposium eindrücklich gezeigt, dass die durch Förderung der Deutschen Krebshilfe ermöglichte langjährige gemeinsame Forschung einen wesentlichen Beitrag dazu leisten konnte, dass auch die experimentelle Lymphomforschung deutscher Arbeitsgruppen international zunehmende Beachtung findet.

Vor und während des Studientreffens fanden eine Vorstandssitzung sowie die Sitzung des Leitgremiums und die Mitgliederversammlung des GLA e.V. statt. Die in diesem Zusammenhang wichtigste Nachricht: Es ist nach mehrfacher Anpassung von Satzung und Geschäftsordnung gelungen, die Rechtsform eines eingetragenen Vereins mit Sitz in Göttingen zu erreichen. Ersten Erfahrungen der täglichen Arbeit folgend wurde beschlossen, wesentliche Teile der Routinearbeiten (Führen der Mitgliederliste, Organisation von GLA-Treffen etc.) der DGHO Service GmbH,

Berlin, zu übertragen; ein entsprechender Vertrag konnte mittlerweile geschlossen werden.

Die bisherigen Strukturen der GLA bleiben von dieser Maßnahme unberührt; Vorstand und Leitgremium sind damit in der Lage, sich auf die inhaltlichen Arbeiten bezüglich Forschung und Therapie zu konzentrieren. Diesbezüglich wird enorm hilfreich sein, dass die Website der GLA jetzt einen Überblick über Mitglieder, Struktur, Studien und Meetings der GLA bereitstellt.

Der weitere Ausbau der Website hat das Ziel, die Internet-basierte Kommunikation und Diskussion aller relevanter Themen für Vorstand, Leitgremium und Mitglieder zu erleichtern und zu verbessern. Die Annahme, Weiterleitung und Bewertung von Studienvorschlägen aus den Reihen unserer Mitglieder und der Industrie funktioniert zunehmend besser und wird auch von der Pharmaindustrie rege genutzt, um die Zentrenauswahl für klinische Studien zu koordinieren.

Einen wichtigen Beitrag dazu wird die von Georg Hess, Mainz, durchgeführte Zentrumsabfrage leisten, mit der erstmals ein Überblick über Aktivitäten, Kapazitäten und Ausstattung unserer Studienzentren möglich ist. Weitere Punkte, die in diesem Bericht Erwähnung finden sollten, sind die Regelung der Mitgliedschaft der GLA im KML e.V. sowie der Übergang der GLSG e.V. in die GLA e.V. Letzteres wurde in einer Sitzung der GLSG e.V. am Rande des Studientreffens beschlossen und wird nunmehr umgesetzt. Mehrere Mitglieder des GLA – Vorstands wurden in den Vorstand des KML gewählt, so dass eine enge, kontinuierliche Zusammenarbeit von KML und GLA gewährleistet ist.

Bericht vom GLA-Studientreffen in Göttingen

Es sollte nicht unerwähnt bleiben, dass die Finanzen der GLA eine erfreuliche Entwicklung genommen haben, sodass wesentliche Projekte und Leistungen, die das Funktionieren der GLA sicherstellen (Website, Vorstandsarbeit, Organisation des „Retreats“ und des „Advisory Day“) nun auch von der Kostenseite gedeckt sind.

Das eigentliche GLA-Studientreffen am 9. und 10.11. 2018 lief in den jetzt bereits eingespielten Strukturen ab: am ersten Tag wurden Studien der AG Indolente Lymphome incl. des Marginalzonenlymphoms und des M. Waldenström sowie der AG Mantelzelllymphome vorgestellt und diskutiert. Am Nachmittag berichteten die Sprecher der Arbeitsgruppen Biologie, Pathologie und Strahlentherapie/ Bildgebung über ihre letztjährigen und in 2019 geplanten Aktivitäten. Am folgenden Tag wurden Studienergebnisse und -vorschläge im Bereich der aggressiven B- und der T-Zelllymphome vorgestellt. Berichte der AGs ZNS-Lymphome, Zelltherapie und Frühe Klinische Studien rundeten das Studientreffen ab.

Herr Prof Dölken, Greifswald und Herr Prof Witzens-Harig, Heidelberg wurden mit grosser Mehrheit und ohne Gegenstimmen zu Kassenprüfern gewählt.

Ein wissenschaftliches Symposium zum Thema „Aktuelle Therapie maligner Lymphome“ mit Beiträgen zu aktuellen Entwicklungen in der Lymphomtherapie, unter anderem der Behandlung von Patienten mit rezidivierendem DLBCL mittels CAR T-cells und einer Podiumsdiskussion zu den gesellschaftlichen und ökonomischen Auswirkungen moderner Therapien rundete den Tag ab.

Zum Gedenken an Prof. Michael Pfreundschuh fand unter Vorsitz von Volker Diehl ein Internationales Symposium statt, in dem die Leiter bzw. ehemaligen Leiter großer europäischer Studiengruppen (Gilles Salles für die französische LYSA, Andrew McMillan für die britische Lymphomgruppe, Umberto Vitolo für die italienische FIL sowie Lorenz Trümper und Norbert Schmitz für die DSHNHL) die außerordentlichen Verdienste von Michael Pfreundschuh um die Verbesserung der Behandlung von malignen Lymphomen würdigten.

Vorstand und Leitgremium der GLA möchten sich auch auf diesem Wege für das unerwartet große Interesse an der GLA und ihren Aktivitäten bedanken.

Lorenz Trümper und Norbert Schmitz



Zusammenstellung der GLA-Studien

In unserem Newsletter sollen die aktuellen Studienaktivitäten der GLA in tabellarischer Form zusammengestellt werden. Unser Ziel ist es, transparent die laufenden und geplanten Studien des Konsortiums darzustellen. 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. Wir planen, diese Rubrik auch in künftigen Ausgaben des Newsletters in jeweils aktualisierter Form fortzuführen. Dies wird uns dann auch die Möglichkeit geben, Ungenauigkeiten, Auslassungen und Fehler zu korrigieren, sollten die sich in unser Erstlingswerk eingeschlichen haben.

Christian Scholz und Sebastian Böttcher

	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, 3a	Rate der metabolischen CR nach Obinutuzumab und 2x2 Gy Bestrahlung Frühe Stadien: Pat. erhalten in Kombination mit Obinutuzumab ggf. nur 10% der üblichen Strahlendosis, die aber immer noch möglich ist	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
	ReBeL	III	II-VI	Stadium II-IV im Rezidiv Grad 1, 2, 3a	6 x Lenalidomide+R vs. 6 x Lenalidomide + BR; gefolgt von 2jähriger R-Erhaltung	aktiv rekrutierend	25	19	174	III/2011 in Niederlande	bei 174 Patienten	Prof. Dr. M. Dreyling, LMU München Studienzentrale für Hämatologie der Medizinischen Klinik III, Klinikum der Universität München, Marchioninistraße 15, 81377 München, Tel: 089/4400- 74900
	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 Obinutuzumab und Venetoclax	aktiv rekrutierend	4	4	max 18	I/2017	Q4/2018	Dr. C. Schmidt, LMU München Studienzentrale für Hämatologie der Medizinischen Klinik III, Klinikum der Universität München, Marchioninistraße 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 Obinutuzumab und Copanlisib	in Planung	40	0	98			Dr. C. Schmidt, LMU München Studienzentrale für Hämatologie der Medizinischen Klinik III, Klinikum der Universität München, Marchioninistraße 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 Obinutuzumab/Bendamustin vs. Obinutuzumab-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, Marchioninistraße 15, 81377 München, Tel: 089/4400- 74900
Mantelzelllymphom	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. Randomisierung: 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, Marchioninistraße 15, 81377 München, Tel: 089/4400- 74900
	TRIANGLE (MCL younger II)	III	I	< 65 J., für Hochdosis- Therapie geeignet	Dreiarms: (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; 3jährige 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, Marchioninistraße 15, 81377 München, Tel: 089/4400- 74900
	SAKK 36/13	I-II	> I	keine Vorbehandlung mit Ibrutinib oder Bortezomib	Ibrutinib und Bortezomib gefolgt von Ibrutinib-Erhaltung	aktiv rekrutierend	4	4	55		voraussicht- lich 2019	Prof. Dr. M. Dreyling, LMU München (national) Studienzentrale für Hämatologie der Medizinischen Klinik III, Klinikum der Universität München, Marchioninistraße 15, 81377 München, Tel: 089/4400- 74900
	SYMPATHICO 1143		> I		2 armlige Studie: Ibrutinib +/- Venetoclax Sponsor: Pharmacyclics in Zusammenarbeit mit dem MCL net	aktiv rekrutierend	12	12	260	II/2017	voraussicht- lich 2020	Prof. Dr. M. Dreyling, LMU München (national) Studienzentrale für Hämatologie der Medizinischen Klinik III, Klinikum der Universität München, Marchioninistraße 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	unbegrenzt	2015	unbegrenzt	Prof. Dr. Georg Heß; III. Med. Klinik, Universitätsmedizin Mainz; Langebeckstr. 1, 55131 Mainz; 0049-6131-175728, georg.hess@unimedizin- mainz.de
Marginalzone- 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	Jun 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	Okt 2019		Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-ulm.de
	Nationales Register					aktiv rekrutierend		92				Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-ulm.de
Morbus Waldenström	ECWM-1	III	I	Therapiebedürftigkeit	Dexamethason, Rituximab und Cyclophosphamid (DRC) +/- Bortezomib	offen (Rekrutierung beendet)		67		15.01.2014	18.09.2018	Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-ulm.de
	ECWM-2	II	I	Therapiebedürftigkeit	Wirksamkeit: Bortezomib, Rituximab und Ibrutinib (B-RI)	Einreichung EK	42		56	Apr 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	Sep 2019		Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-ulm.de
	ECWM-4	II	> I	Ibrutinib vorbehandelte Patienten	Wirksamkeit: Venetoclax + Rituximab	in Planung	noch offen		noch offen	noch offen		Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-ulm.de

Studien mit Unterstützung der GLA

Posttransplan- tationslymphom	PTLD-2	II	I	CD20+ PTLD nach solider Organtransplantation, >18 Jahre, ECOG 0-2	Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab s.c. und verfeinerter Therapiestratifizierung; 3 Strata: Rituximab Monotherapie vs. R-CHOP vs. R-CHOP alternierend mit R-DHAOX Therapiestratifizierung 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 DIAKO, Ev. Diakonie-Krankenhaus gemeinnützige GmbH Gropelinger Heerstraße 406 - 408 28239 Bremen Email: rtrappe@gwdg.de
Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom	R-CHOEP-brut	II	I	aalPI 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	Einreichung bei EK/BfArM in 12/2018 geplant	10	0	80	II/2019	II/2021	Prof. Georg Lenz Medizinische Klinik A Universitätsklinikum Münster Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1 48149 Münster
	POLARIX	III	I	18-80 Jahre, IPI 2-5	PFS: R-CHOP vs. R-CHP-Polatumuzumab	International offen, Zentren in D geplant, offen I/2019			875	geplant I/2019	IV/2019	Prof. Dr. med. G. Lenz (LKP Deutschland) Medizinische Klinik A Universitätsklinikum Münster Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1 48149 Münster
	POLA-R-ICE	III	II	18-80 Jahre, IPI 2-5	2-Jahres EFS: R-ICE vs R- ICE+Polatumuzumab				308			Prof. Dr. Bertram Glaß Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation HELIOS Klinik Berlin Buch Schwanebecker Chaussee 50 13125 Berlin Germany
	GOAL	II	>I	Rez. Erkrankung, keine kurative Therapieoption	Wirksamkeit von Obinutuzumab in Kombination mit Pkantrone	Nachbeo- achtung	10	10	62	Q2/2016	Q3 / 2018	Prof. Dr. Georg Heß; III. Med. Klinik, Universitätsmedizin Mainz; Langebeckstr. 1, 55131 Mainz, 0049-6131-175728, georg.hess@unimedizin- mainz.de
	GOAL-II	rando- misierte Phase II	>I	Rez. Erkrankung, keine kurative Therapieoption	Wirksamkeit der Hinzunahme von MOR208 zu R-GemOX	in Vorbereitung	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
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-CI 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 in Deutschla nd	2426	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 Hochdosis-therapie 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+ aggressives B-Zell-Lymphome	OPTIMAL-60 / DR. CHOP	III	I	61-80 Jahre	"Favourable": R-CHOP14 vs R-CHLIP-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 R-CHOP/CHLIP-14 + 4xR : 1 PFS durch 4 zusätzliche Gaben R? und 1 Neurotoxizität durch Ersatz des konventionellen mit liposomalem Vincristin? Randomisierung für "less favourable" und in den CHLIP-Arm geschlossen	offen für favourable	123	119	1152 (864 "Less Favourable", 288 "Favourable")	Nov 2011	Okt 2019	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 CD20+ Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom	GARLYC	rando- misiert II	I		2-JOS: R-CHOP vs R-CHOEP		14	keine	56			Prof. Dr. med. Kai Hübner Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Tel: +49221-478-86177, Fax: +49221-478-97230, E-Mail: kai.huebner@uni- koeln.de
HIV-assoziiertes Burkitt- Lymphom		Fallserie	I		Sicherheit und Wirksamkeit: R-EPOCH vs B-NHL-Protokoll analog GMALL 2002	aktiv						Prof. Dr. med. Kai Hübner Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Tel: +49221-478-86177, Fax: +49221-478-97230, E-Mail: kai.huebner@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 <1/2)	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 Hochdosis-therapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation bei älteren Patienten	aktiv rekrutierend	15	14	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	TINO-T	II	>I	nicht transplant-eligibel	Wirksamkeit von Tinoastustine	in Vorbereitung	15	0	45	Jun 2019	Mai 2022	Wulf, Koch, Trümper Prof. Dr. G.Wulf, Universitätsmedizin Göttingen
	CoOp-CHOP	II	I		Wirksamkeit: Copanlisib+CHOP	in Planung	15	0	50			Prof. Dr. G.Wulf Universitätsmedizin Göttingen
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. med. D. 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	Mai 2017	Feb 2020	PD Dr. med. Sascha Dietrich Innere Medizin V; UKHD; INF 410; 69120 Heidelberg; sascha.dietrich@med.uni-heidelberg.de

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

In dieser Rubrik wollen wir zukünftig über Studien berichten, die unter deutscher Leitung oder Beteiligung auf internationalen Kongressen vorgestellt wurden. Beginnen wollen wir mit einem Bericht vom 60. ASH-Kongress in San Diego (1.-4.12.2018).

AGGRESSIVE LYMPHOME

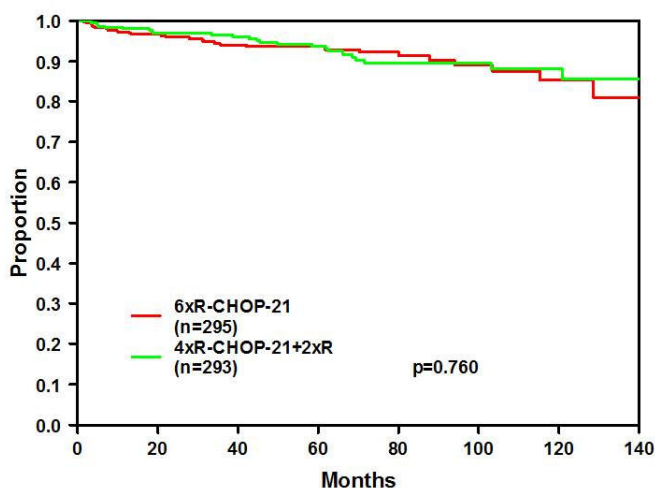
Die Ergebnisse der DSHNHL FLYER Studie wurde von Viola Pöschel (Homburg) in einem Vortrag präsentiert (Abstract 781). In dieser prospektiv randomisierten Phase-III-Studie wurde untersucht, ob bei jungen Patienten (18-60 Jahre) mit Niedrigrisiko DLBCL (aalPI 0, kein Bulk) eine gegenüber dem Standard aus der MInT Studie (6xR-CHOP21) um 2 CHOP Gaben reduzierte Therapie (4xR-CHOP21 + 2xR) gleichwertig ist. Eine Strahlentherapie war mit der Ausnahme von Hodenlymphomen (prophylaktische Bestrahlung des kontralateralen Hodens) nicht vorgesehen. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben mit dem Ziel des Nachweises der Nichtinferiorität des experimentellen Armes. Es wurden Daten von 588 Patienten (medianes Alter 48) präsentiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 66 Monate. Es gab zwischen den beiden Therapiearmen keine

signifikanten Unterschiede in Bezug auf Patientencharakteristika, Protokolladhärenz, Toxizität, Rezidivrate (4% bei 4xR-CHOP+R vs 5% bei 6xR-CHOP21), 3 Jahres PFS (96% bei 4xR-CHOP+R vs 94% bei 6xR-CHOP21), EFS und Gesamtüberleben (99% bei 4xR-CHOP+R vs 98% bei 6xR-CHOP21). Damit konnte die Nichtinferiorität des experimentellen Armes nachgewiesen werden. Nur 33% der Rezidive traten in den ersten 2 Jahren nach Therapiebeginn auf.

Fazit:

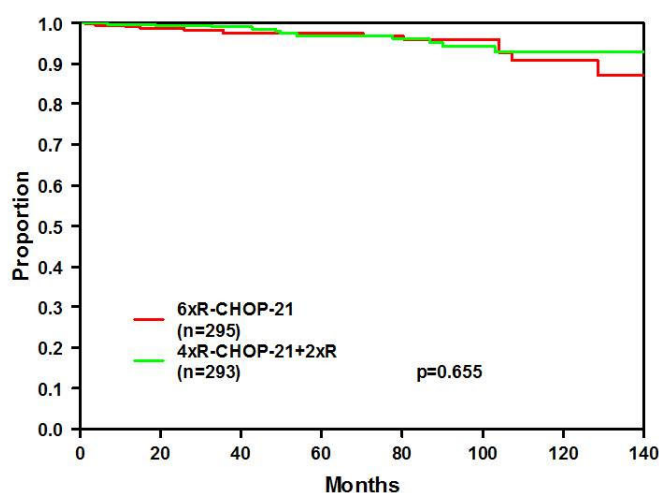
Bei jungen Patienten mit Niedrigrisiko DLBCL stellen vier Zyklen R-CHOP21 und 2 Zyklen Rituximab den neuen Therapiestandard dar. Eine Nachbestrahlung ist bei dieser Patientengruppe mit Ausnahme der prophylaktischen Bestrahlung des kontralateralen Hodens bei Hodenlymphom nicht erforderlich.

FLYER study (phase III)
Patients 18 - 60 years, aalPI 0, non bulk, ITT (n=588)
PFS according to treatment arm



DSHNHL 18.06.18

FLYER study (phase III)
Patients 18 - 60 years, aalPI 0, non bulk, ITT (n=588)
OS according to treatment arm



Die Ergebnisse der global durchgeführten PHOENIX Studie wurden von Anas Younes (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York) vorgestellt (Abstract 784). Es waren in dieser Studie auch deutsche Zentren beteiligt und Herr Prof. Dührsen aus Essen wurde als Koautor berücksichtigt. In dieser prospektiv randomisierten, Placebo kontrollierten Phase-III-Studie wurde bei neu diagnostiziertem DLBCL vom Non-GCB Typ der Standard R-CHOP21 gegen R-CHOP21+Ibrutinib verglichen. Die Rationale für den Einsatz von Ibrutinib stammt aus einer Phase I/II Studie (RR für Ibrutinib bei r/r ABC DLBCL 37%, PFS 2 Monate, Wilson et al, Nat Med 2015). Patienten mit Non-GCB Typ (Bestimmung durch Immunhistochemie, der ABC Subtyp wurde retrospektiv auch noch mittels Gen Expressionsanalyse identifiziert) wurden 1:1 zwischen R-CHOP21+Placebo vs R-CHOP21+Ibrutinib (560 mg/d, Tag 1-21) randomisiert. Es wurden 6-8 Zyklen durchgeführt. Der primäre Endpunkt war das PFS. Es wurden 838 Patienten (medianes Alter 62 Jahre) randomisiert. Ein ABC DLBCL lag bei 67,7% der Patienten vor. Im R-CHOP+Ibrutinib Arm erhielten nur 80,8% der Patienten ≥ 6 Zyklen Therapie vs 90,7% im R-CHOP+Placebo Arm. Dieser Unterschied war bei Patienten ≥ 65 Jahre besonders ausgeprägt.

In dieser Subgruppe erhielten nur 69% der Patienten ≥ 6 Zyklen R-CHOP+Ibrutinib, hingegen konnte R-CHOP21+Placebo bei 90% der Patienten appliziert werden. Patienten < 65 Jahre konnten genauso oft ≥ 6 Zyklen R-CHOP+Ibrutinib wie R-CHOP+Placebo erhalten (90,4 vs 91,1%). Die Therapieabbruchrate war 22,4% (R-CHOP+Ibrutinib) vs 13,6% (R-CHOP+Placebo). Der Hauptgrund für einen Therapieabbruch war die Toxizität (AE 12,2% R-CHOP+Ibrutinib vs 5,5% R-CHOP+Placebo). Im R-CHOP+Ibrutinib Arm traten auch mehr SAEs als im R-CHOP+Placebo Arm auf (53,1% vs 34%), insbesondere febrile Neutropenie und Pneumonien. Bei Patienten ≥ 60 Jahre traten besonders viele SAEs auf (67,4% im R-CHOP-Ibrutinib Arm vs 40,6% im R-CHOP Placebo Arm). Das mediane Follow Up betrug 34,8 Monate. Das ereignisfreie Überleben (EFS) war in beiden Studienarmen gleich (HR 0.9). Die multivariate Analyse zeigte jedoch eine signifikante Interaktion zwischen Alter und Therapieeffekt. Patienten < 60 Jahren profitierten von der Hinzunahme von Ibrutinib (Risikoreduktion bei EFS (30%), PFS (33%), OS (43%)), hingegen konnte dieser Effekt bei Patienten ≥ 65 Jahre nicht nachgewiesen werden.

Fazit:

Die PHOENIX Studie erbrachte insgesamt ein negatives Ergebnis. R-CHOP bleibt Standard bei neu diagnostiziertem DLBCL. Möglicherweise profitieren Patienten < 60 Jahre mit Non-GCB DLBCL von einer Hinzunahme von Ibrutinib, diese Daten stammen aber von einer Subgruppenanalyse und müssen deswegen erst noch durch eine neue, unabhängige Studie bestätigt werden. Für Patienten ≥ 60 Jahre ist die Kombination von R-CHOP und Ibrutinib wegen der hohen Toxizität und der dadurch ausgelösten hohen Therapieabbruchrate nicht zu empfehlen.

In der von S. Horwitz (New York) präsentierten internationalen ECHELON2-Studie wurde der Einsatz des CD30-Antikörperkonjugats Brentuximab Vedotin (BV) in der Primärtherapie des CD30 exprimierenden peripheren T-Zell Lymphoms (PTZL) untersucht (Abstract 997). Dabei wurde in dieser randomisierten doppelverblindeten Phase-III-Studie (Seniorautor L. Trümper) im experimentellen Arm die Kombination von BV mit dem um Vincristin reduzierten CHOP-21(A-CHP)-Regime gegen das klassische CHOP-21-Protokoll im Standardarm verglichen.

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte unter anderem das Gesamtüberleben (OS) und die Remissionsraten (ORR, CRR). Die Studienpopulation umfasste 452 Patienten, je 226 pro Arm, mit einem medianen Alter von 58 Jahren. Die meisten Patienten (n= 316; 70 %) litten unter einem ALK-negativen (n= 218; 48 %) oder ALK-positiven (n= 98; 22 %) anaplastischen großzelligen Lymphom (ALCL). Von den im Studiendesign erlaubten sechs bis acht Behandlungszyklen erhielten im A-CHP-Arm 85 % und im CHOP-Arm 79 % der Patienten die komplette Therapie. Eine konsolidierende Bestrahlung bzw. eine autologe Stammzelltransplantation (autoPBSZT) erfolgte bei 6 % bzw. 22 % im experimentellen und in 3 % bzw. 17 % im Vergleichsarm. Nach drei Jahren war das PFS im A-CHP-Arm mit 57 % signifikant besser als im Standardarm (44 %, HR 0,71 [0,54-0,93], p= 0,011). In der Subgruppenanalyse zeigte sich ein Vorteil für den A-CHP-Arm in allen, mit Ausnahme der Patienten mit angioimmunoblastischem T-Zell Lymphom, die tendenziell im CHOP-Arm ein besseres PFS aufwiesen. Auch das OS konnte in der A-CHP-Gruppe mit einer HR von 0,66 [0,46-0,95] signifikant verbessert werden (p= 0,0244).

Im Untersuchungszeitraum traten im experimentellen Arm 51 Todesfälle auf, im Vergleichsarm 73. In der Subgruppenanalyse war dieses Ergebnis konsistent mit Ausnahme der Patienten mit hohem IPI (> 4) und schlechterem Allgemeinzustand (ECOG > 1). Die ORR und CR-Rate war im A-CHP-Arm ebenfalls besser als im CHOP-Arm (83 vs. 72 %; p= 0,0032 bzw. 68 vs. 56 %; p= 0,0066). Relevante Unterschiede bei Toxizitäten und unerwünschten Ereignissen fanden sich nicht.

Zusammenfassend zeigt die ECHELON2-Studie erstmals im prospektiven Phase III Design eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse gegenüber dem international als Standard akzeptierten CHOP-Protokoll in der Primärtherapie (CD30-positiver) PTZL. Allerdings wurden ganz überwiegend Patienten mit ALCL in die Studie eingeschlossen, so dass die Robustheit der Ergebnisse auf nicht-ALCL PTZL auch unter Berücksichtigung der Subgruppenanalyse erheblich geringer ist. Auch die Bedeutung der konsolidierenden autoPBSZT, die in den meisten Leitlinien empfohlen wird, und in der Studie relativ selten durchgeführt wurde, bleibt durch die Studienergebnisse unberührt.

L. Sehn (Vancouver) stellte eine explorative Auswertung der GOYA-Studie vor (Abstract 783). In dieser Studie wurde ursprünglich der Einsatz des CD20-Antikörpers Obinutuzumab in Kombination mit dem CHOP-21-Protokoll mit dem Standardregime Rituximab-CHOP-21 bei Patienten mit unbehandeltem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom verglichen. Die Zentren mussten sich initial festlegen, ob sie sechs oder acht Zyklen der Chemotherapie applizieren wollten. Die jetzt vorgestellte Analyse zeigte die Ergebnisse der Rituximab-Gruppe unter Berücksichtigung der Anzahl der Chemotherapiezyklen. In der CHOP6-Gruppe erhielten 526 Patienten (medianes Alter 62 Jahre, 76 % im Stadium III/IV) 6 Zyklen R-CHOP-21 und mindestens einmal Rituximab zusätzlich, während die CHOP8-Gruppe 186 Patienten (medianes Alter 60 Jahre, 73 % im Stadium III/IV) umfasste, die sieben oder acht Zyklen R-CHOP-21 erhielten. Die Patientencharakteristik unterschied sich mit Ausnahme der geographischen Herkunft der Zentren in beiden Gruppen nicht.

In der CHOP6-Gruppe erhielten 89 % der Patienten alle sechs Zyklen CHOP-21, während in der CHOP8-Gruppe 76 % der Patienten die geplanten acht Zyklen Chemotherapie erhielten.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,9 Jahren fand sich ein gleichwertiges 3-Jahres PFS mit 68,7 % (CHOP6) und 66,8 % (CHOP8) bei einer HR von 0,92 [0,69-1,23]. Das 3-Jahres OS war in der CHOP6-Gruppe mit 83,2 % sogar höher als in der CHOP8-Gruppe mit 76,2 % (HR 0,65 [0,46-0,91]).

Diese Daten blieben stabil auch unter Berücksichtigung verschiedener Ausgleichsanalysen (Propensity Score) u.a. für verschiedener Patienteneigenschaften (Alter, IPI, Herkunft etc.) sowie in der Subgruppenanalyse.

Erwartungsgemäß waren die Toxizitäten in der CHOP8-Gruppe signifikant stärker.

Dies betraf insbesondere sowohl die unerwünschten wie auch die schweren unerwünschten Ereignisse der Grade 3-5. Bestätigend zeigte auch die Analyse für die Obinutuzumab-Gruppe der GOYA-Studie keinen Vorteil, wenn acht statt sechs Zyklen Chemotherapie verabreicht wurden.

Zusammenfassend zeigt diese retrospektive explorative Analyse der prospektiven GOYA-Studie, dass kein Vorteil für keine Subgruppe in einer Erhöhung der Chemotherapiezyklen von sechs auf acht Zyklen CHOP-21 besteht.

Dafür steigt die Toxizität bei mehr Chemotherapie signifikant an. Nicht nur, wie bereits früher gezeigt, für das CHOP-14-Protokoll, sondern auch für CHOP-21 stellt damit eine sechsmalige Chemotherapie den Standard in der Primärtherapie des fortgeschrittenen diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms dar.

Peter Reimer und Mathias Witzens-Harig

INDOLENTE LYMPHOME

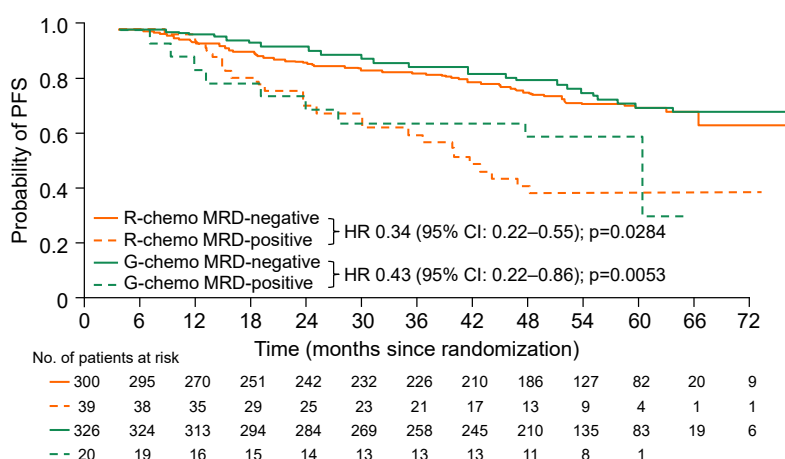
In den letzten Monaten wurde die wissenschaftliche Diskussion zur Erstlinientherapie der indolenten Lymphome, insbesondere des follikulären Lymphoms (FL) vor allem durch zwei Phase-III-Studien bestimmt: Der „GALLIUM-Studie“, die randomisiert Chemotherapie plus Rituximab versus Chemotherapie plus Obinutuzumab getestet hat und eine PFS-Vorteil für Obinutuzumab zeigte, und die „RELEVANCE-Studie“, die erste randomisierte Studie zum Vergleich Standard-Immunchemotherapie gegen Chemotherapie-freies Lenalidomid/Rituximab („R2“) mit einer vergleichbaren Effektivität.

Bezüglich der GALLIUM-Studie wurde auf dem ASH ein 4-Jahres-update präsentiert (Abstract 1597). Im Vergleich zur Auswertung

nach 3 Jahren konnte sich der Unterschied im PFS zwischen Obinutuzumab/Chemotherapie und Rituximab/Chemotherapie von 7% auf fast 11% zugunsten von Obinutuzumab vergrößern. Auch die Zeit bis zur nächsten Therapie zeigte signifikante Unterschiede, das OS blieb aber vergleichbar. In einer Subgruppenanalyse wurden unter Leitung von Christiane Pott erhobenen Daten zur „Minimal Residual Disease“ (MRD) – Diagnostik vorgestellt (Abstract 396). Unabhängig von der gewählten Therapie war das PFS bei Patienten, die am Ende der Induktion (EOI) noch MRD positiv waren, signifikant schlechter als bei Patienten, die eine MRD-Negativität erreichten (HR 0.38 (95% CI 0.26 – 0.56)).

Aufgegliedert auf die einzelnen Therapiearme ergibt sich folgendes Bild:

PFS by MRD status at MI and treatment arm



- Patients who were MRD-positive at MI have worse outcomes versus those who were MRD-negative, irrespective of treatment arm

Studiengruppe ein wichtiger Schritt zu einer individualisierten Therapiestrategie erfolgt.

Hinsichtlich der oben erwähnten RELEVANCE-Studie wurden keine neuen Daten präsentiert, allerdings gab es eine interessante Arbeit zur Kombination von Obinutuzumab und Lenalidomid in der Erstlinie des FL (eine Subgruppenanalyse der „GALEN-Studie“; Abstract 446). Fast alle Patienten erreichten eine tiefe Remission; das 2-Jahres PFS lag bei 85%, das 2-Jahres OS bei 97%. 42% der Patienten entwickelten eine Grad 3-4 Neutropenie. Somit bleibt dieser Ansatz interessant.

Erwähnenswert sind noch die Ergebnisse der „ALTERNATIVE“-Studie der GLSG/GLA, die Obinutuzumab/Ibrutinib in der Erstlinie des FL eingesetzt hat (Abstract 448). Die ORR lag bei 90%, allerdings erreichten nur 5% der Patienten eine CR, das PFS nach 1 Jahr lag bei 80%, die Rate an MRD-Negativität am Ende der Induktion betrug 68%. Damit ist dieses Regime effektiv, die Ergebnisse, die durch eine Immunchemotherapie erreicht werden, sind aber zumindest bisher überlegen.

In der Rezidivtherapie des FL wurden zwei randomisierte Phase-III-Studien vorgestellt. In der COMPLEMENT-II-Studie, die von Matthias Rummel (Gießen) präsentiert wurde, erhielten Patienten mit indolenten Lymphomen, die refraktär auf Rituximab waren (per definitionem: weniger als eine partielle Remission bis 6 Monate nach Ende der Therapie) entweder Bendamustin 120mg/m² (Tag 1 und 2 alle 3 Wochen) oder die Kombination aus Ofatumumab and Bendamustin 90mg/m² (Tag 1 und 2 alle 3 Wochen) (Abstract 450). Damit ist das Studiendesign sehr ähnlich zu der GADOLIN-Studie, die erstmals zur Zulassung von Obinutuzumab beim Rituximab-refraktären FL führte.

Die Monotherapie mit hochdosiertem Bendamustin entspricht der amerikanischen Zulassung und ist in Europa eher unüblich. Im Gegensatz zur GADOLIN-Studie war die COMPLEMENT-II-Studie überraschenderweise in allen relevanten Endpunkten negativ. Hierfür gibt es eine Reihe von Begründungen: (1) Obinutuzumab und Ofatumumab unterscheiden sich in der Wirksamkeit; (2) in der GADOLIN-Studie schloss sich eine Obinutuzumab-Erhaltungstherapie im experimentellen Arm an, was die Verbesserung des PFS teilweise erklären kann; (3) in der COMPLEMENT-II-Studie wurde Bendamustin für bis zu 8 Zyklen drei- und nicht vierwöchentlich verabreicht, was zu höheren Toxizitäten und auch Todesfällen führte. Kurz nach dem ASH-Meeting informierte Novartis® darüber, dass die europäische Marktzulassung für Ofatumumab bei der CLL zurückgenommen und auf ein Compassionate Use Programm reduziert wird.

Die zweite randomisierte Studie (AUGMENT) untersuchte die Kombination von Rituximab und Lenalidomid (R²) gegenüber Rituximab alleine (Abstract 445). R² ist ohne Frage eine wirksame Kombination bei indolenten Lymphomen. In der RELEVANCE-Studie konnte aber keine Überlegenheit gegenüber einer Immunchemotherapie gezeigt werden (s.o.), so dass diese Option in der Erstlinientherapie nicht zugelassen wird. Bei Rezidiven, die mit Immunchemotherapien vorbehandelt sind, gibt es viele Hinweise, dass R² eine wichtige Option sein kann, so z.B. in der MAGNIFY-Studie, in der gerade „doppelt-refraktäre“ Patienten vielversprechende PFS-Daten aufwiesen. Die positiven Ergebnisse der AUGMENT-Studie (signifikante Verbesserung des PFS von 14 auf 39 Monate) sind akademisch nicht überraschend, zumal eine Rituximab-Monotherapie (8 Zyklen) in Europa eher selten eingesetzt wird.

Sollten die Daten der AUGMENT-Studie allerdings zur Zulassung von R² beim rezidierten FL führen, würden die vorhandenen Behandlungsoptionen doch sinnvoll ergänzt werden. Immerhin zeigte sich in einer geplanten Subgruppenanalysen in der Gruppe der FL-Patienten sogar ein leichter Überlebensvorteil (2 Jahres Überleben 95% vs. 86%).

Ein Update der CHRONOS-1 Studie wurde von Martin Dreyling (München) präsentiert (Abstract 395). Copanlisib ist ein Inhibitor der α und δ Untereinheit Phosphoinositol-3-Kinase (PI3K) und aufgrund dieser Studie mit 142 Patienten in den USA zur Behandlung von FL nach zwei Vortherapien zugelassen. Der Fokus lag bei dieser Auswertung auf Patienten, die nach Erstlinienbehandlung eine Progression innerhalb von 24 Monaten (POD24) hatten. In der CHRONOS-1 Studie hatten zwei Drittel der Patienten einen solchen frühen Progress. Trotzdem waren die Ansprechrate und die Dauer der Remission bei beiden Gruppen gleich. Copanlisib ist eines der wichtigsten neueren Medikamente beim FL und wird möglicherweise auch im Rahmen des „Alternative Studienprogramms“ der GLA weiter untersucht.

Daten der multizentrischen internationalen iNOVATE Studie, die maßgeblich vom Europäischen Konsortium für den Morbus Waldenström realisiert wurde, wurden von Christian Buske (Ulm) in einem Vortrag präsentiert (Abstract 149). In der Studie wurden 150 unbehandelte oder rezidierte therapiebedürftige Patienten in einer prospektiv randomisierten Phase III Studie entweder mit Ibrutinib/Rituximab oder Placebo/Rituximab behandelt. Dabei verlängerte Rituximab/Ibrutinib das PFS signifikant gegenüber dem Placebo/Rituximab Arm (PFS nach 30 Monaten 82 versus 28%; HR 0.2., $p > 0.001$).

Interessanterweise war sowohl das Ansprechen als auch das PFS relativ unabhängig vom Genotyp. So betrug die Rate an „major responses“ in dem Rituximab/Ibrutinib Arm 78%, 73% und 63% in den drei Genotypen MYD88mut/CXCR4WT, MYD88mut/CXCR4mut und MYD88WT/CXCR4WT. Zusammengefasst etabliert die Studie damit eine chemotherapiefreie gut verträgliche und Therapieoption beim Morbus Waldenström, die unabhängig vom Genotyp eine hohe Aktivität zeigt.

Fazit:

Beim ASH 2018 wurde die gute Ausgangsbasis bei der Primärtherapie des FL mit den bestehenden Standards eindrucksvoll unterstrichen. Neue Substanzen haben es anscheinend schwieriger als bei anderen Lymphomentitäten. Trotzdem zeichnen sich mit einer positiven Phase-III-Studie von Lenalidomid und weiteren Daten zu Copanlisib auch hier Veränderungen ab.

Deutsche Investigatoren und Mitglieder der GLA waren bei vielen dieser Präsentationen eindrucksvoll vertreten.

Kai Hübel und Andreas Viardot

An dieser Stelle wollen wir es den einzelnen Arbeitsgruppen der GLA ermöglichen, ihre aktuelle Arbeit und Zielsetzungen darzustellen. Beginnen wollen wir mit einem Bericht der „AG Aggressive B-Zell-Lymphome“.

ZIELSETZUNG

Zielsetzung der AG aggressive B-Zell-Lymphome ist die Gestaltung der klinisch-wissenschaftlichen Arbeit für die unter Begriff fallenden Entitäten in Deutschland und die Einbindung der bei uns geleisteten Arbeit in internationale Kooperationen. Im Vordergrund stehen eigene wissenschaftliche Aktivitäten im Sinne von „investigator initiated clinical trials (IITs) und deren enge Verzahnung mit dem in der Studiengruppe vorhandenen Potential zur translationalen Forschung. Die AG knüpft hier an die Tradition der Deutschen Studiengruppe hochmaligne Lymphome an, in der beide Aspekte in herausragender Weise bearbeitet worden sind. Nach Gründung der GLA ist es nun wichtig, auch die in beiden Feldern aktiven Zentren einzubinden, die zuvor in einen gemeinsamen Zusammenhang noch nicht integriert waren. Gelingt dieses, ist bei dem vorhandenen Potential eine führende Rolle im internationalen Kontext eine realistische Perspektive. Eine offene, faire und gleichberechtigte Kooperation vieler Akteure ist aus unserer Sicht der Weg, dieses Ziel zu erreichen.

Neben Aktivitäten, die vorwiegend auf eigener wissenschaftlicher Initiative beruhen, ist die Moderation der von der pharmazeutischen Industrie ausgehenden Studienaktivität ein wichtiges Anliegen der AG. Hierbei sollen Studienvorschläge hinsichtlich ihres wissenschaftlichen Wertes eingeschätzt und bei positivem Votum durch die AG in der Durchführung unterstützt werden.

Eine sinnvolle Verteilung der in der GLA bzw. den von der AG vertretenen Zentren bereitgestellten Ressourcen ist die Zielsetzung. Gerade auf dem Feld der aggressiven Lymphome gibt es eine überwältigende Vielzahl neuer Substanzen und Verfahren, die getestet werden sollen. Diese Aktivitäten zu koordinieren und in ein sinnvolles ganzes Einzubinden, kann von den Unternehmen naturgemäß nicht geleistet werden und ist ein anspruchsvolles aber notwendiges Anliegen der AG.

Ein weiteres wichtiges Anliegen der AG ist es, unsere Expertise in der Gestaltung der Fortbildung, der Formulierung von Leitlinien und in gesundheitspolitische Debatten einzubinden. Dies setzt in vielen Fällen die Zusammenarbeit mit den anderen AGs der GLA voraus. Die Teilnahme an der GBA-Anhörung zu einem ersten CART-Präparat durch Sprecher AG aggressive B-NHL und Zelltherapie ist ein Beispiel für die Rolle die wir hier spielen wollen.

STUDIEN

Die Details Design aller im Folgenden genannten Studien sind in Kürze über die Webseite der GLA abzurufen. Aktuell sind folgende IIT Studien offen zur Rekrutierung:

1. Optimal-Studie

Verbesserung der Therapieergebnisse und Verminderung der Nebenwirkungen bei älteren Patienten (61-80 Jahre) mit CD20+ aggressiven B-Zell-Lymphomen durch eine optimierte Gabe des monoklonalen Antikörpers Rituximab, Ersatz von konventionellem durch liposomales Vincristin und FDG-PET basierter Therapiereduktion. Die bereits zu Zeiten der DSHNHL gestartete Studie rekrutiert noch in den Teil der Patienten mit höherem Risiko.

2. R-CHOEP-brut

Ibrutinib und Standard Immuno-Chemotherapie R-CHOEP-14 in jungen Hochrisiko-Patienten mit diffusem großzelligem B-NHL.

3. ImbruVerCHOP

Ibrutinib (Imbruvica®), Bortezomib (Velcade®) s.c., Rituximab, CHOP" für die Behandlung von älteren Patienten (61-80 Jahre) mit CD20-positivem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und einem IPI ≥ 2 . Die bereits seit März 2017 offene IIT-Studie ist durch Votum der AG vom 18.1.2019 als GLA-Studie akkreditiert.

4. NIVEAU

Verbesserung des Therapieergebnisses bei älteren Patienten mit aggressivem CD20 positivem NHL im ersten Rezidiv oder mit einer Progression, die nicht geeignet für eine Hochdosischemotherapie sind, indem Nivolumab zu Gemcitabin, Oxaliplatin und Rituximab hinzugefügt wird.

In verschiedenen Stufen der Planung bzw. Vorbereitung befinden sich folgende Studien:

1. COPA-R-CHOP

A prospective multicenter phase 2 study of the combination of the phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor copanlisib in combination with rituximab and CHOP chemotherapy (COPA-R-CHOP) in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Die IIT-Studie wurde in 12 / 2018 zur Genehmigung eingereicht.

2. POLARIX

A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the efficacy and safety of polatuzumab vedotin in combination with rituximab and CHOP (R-CHP) versus Rituximab and CHOP in previously untreated patients with diffuse Large B-Cell Lymphom POLARIX. Die Firmen-Studie mit Beteiligung der GLA ist international bereits geöffnet, die Genehmigungen für Deutschland liegen vor. Eröffnung erster deutscher Zentren erfolgt in Kürze.

3. ASTRAL

Prospektive Phase II Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Toxizität einer Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender allogener Stammzelltransplantation bei Patienten mit primär fortschreitendem oder rezidiertem aggressiven Non-Hodgkin Lymphom. Die Voten von EK und BfARM mit Änderungsaufträgen sind ergangen, Rückantworten eingereicht, Rekrutierungsbeginn in Q1 2019.

4. Pola-R-ICE

Polatuzumab vedotin plus rituximab, ifosfamide, carboplatinum, etoposide (R-ICE) versus R-ICE alone in second line treatment of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

Die internationale Phase III-Studie (IIT) wurde von der finanzierenden Firma als Projekt akzeptiert und befindet sich in der Phase der Protokollerstellung und Finanzplanung.

5. GARLyC

Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit von R-CHOEP-21 im Vergleich zu R-CHOP-21 bei Patienten mit HIV-assoziiertem diffus-großzelligem B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom: eine randomisierte multizentrische Phase-II-Studie. Der Hauptantrag dieser Studie liegt derzeit der DFG zur Begutachtung vor.

MITTELFRISTIGE PLANUNG: „5-JAHRESPLAN“

Für den Bereich der IIT-Studien soll sowohl für die Erstlinien wie die Rezidivtherapie ein alle Indikationen abdeckendes Angebot entwickelt werden. Im Bereich der Rezidivtherapie wäre mit der Initiierung der ASTRAL-Studie und Realisierung von Pola-R-ICE das Ziel zwar prinzipiell erreicht, es wird aber notwendig, das Angebot mit Einschluss neuerer Therapieoptionen (vor allem CART-Therapie) zu optimieren.

In der Firstline-Therapie ist neben POLARIX die Etablierung eigener Phase II- IITs angestrebt. Es gibt Überlegungen, in enger Zusammenarbeit mit der Industrie eine große Phase-III-Studie mit neuen Substanzen auf den Weg zu bringen. Daneben wären öffentlich finanzierte, größere Studien für Fragestellungen, die keine Industriefinanzierung finden, eine interessante und aktuell auch mehr als in der Vergangenheit realistische Option.

Die bei der DFG eingereichte Studie zum HIV-DLBCL ist hier beispielhaft zu nennen.

Die Integration der Arbeit der Kollegen, die in den jeweiligen AGs studiennahe experimentelle Forschung betreiben, soll weiter verbessert werden. Grundsätzliche sollen alle IITs mit einem eigenen wissenschaftlichen Begleitprogramm aus der Mitte der GLA ausgestattet werden.

Das Bewertungsverfahren und die Unterstützung von Industrie-Studien muss wesentlich verbessert und professionalisiert werden. Dazu soll die Fortentwicklung der Website als zentrales Medium der Zusammenarbeit genutzt werden. Die bisherigen sehr knappen Stellungnahmen der AG zu den externen Studien sollen in echte wissenschaftliche Gutachten gewandelt werden.

Nach den richtigen Wegen, möglichst viele Kolleginnen und Kollegen in die aktive Zusammenarbeit einzubinden muss diese AG, wie die ganze GLA, neue Wege suchen. Neben den Treffen der ganzen GLA auf dem Studientreffen, dem Retreat im Frühjahr und den Kommunikationen über Email und zukünftig über die Webseite sollten zukünftig 1-2 Arbeitstreffen der AG pro Jahr stattfinden. Wegen der thematischen Nähe sind gemeinsame Treffen mit den AGs T-NHL, Zelltherapie und ZNS-Lymphome sinnvoll.

Bertram Glaß und Georg Lenz

In dieser Rubrik möchten wir es Firmen, die die GLA unterstützen, ermöglichen, über ihre Arbeit und Produkte zu informieren. Es handelt sich um Firmendarstellungen und stellen keine Therapieempfehlungen der GLA dar.

BEITRAG DER SANDOZ DEUTSCHLAND / HEXAL AG, HOLZKIRCHEN

G-CSF-Prophylaxe kann den Therapieerfolg verbessern

Patienten mit Chemotherapie-induzierter Neutropenie leiden häufiger unter Infektionen und müssen öfter stationär behandelt werden. Die Infektionen, sowie die oft notwendige Dosisreduktion der Chemotherapie erhöhen die Mortalitätsrate der Patienten mit Neutropenie.^{1,2}

Filgrastim (G-CSF) regt die Bildung neutrophiler Granulozyten an und ist indiziert zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei Patienten, die eine zytotoxischer Chemotherapie erhalten.³ Filgrastim hat eine kurze Halbwertszeit und muss täglich appliziert werden.⁴ Durch die Pegylierung von Filgrastim kann die Halbwertszeit verlängert werden,⁵ sodass Pegfilgrastim nur einmal pro Chemotherapie-Zyklus verabreicht werden muss.^{4,5}

Seit November 2018 ist das Pegfilgrastim-Biosimilar von Hexal für alle Indikationen des Referenzpräparats zugelassen⁶. Die Wirksamkeit und Sicherheit des Biosimilars wurde in zwei Phase-III-Studien – PROTECT-17 und -28 – mit insgesamt 624 Patientinnen bestätigt.

Die Studien erreichten ihren primären Endpunkt – die Vergleichbarkeit von Biosimilar und Referenzpräparat bezüglich der Dauer der schweren Neutropenie. Hinsichtlich der sekundären wirksamkeitsrelevanten Endpunkte (u.a. Häufigkeit und Dauer febriler Neutropenien) waren die Präparate ebenfalls vergleichbar. Dies galt auch für das Sicherheitsprofil.

Das Sandoz/ Hexal Pegfilgrastim-Biosimilar und das Referenzpräparat erwiesen sich als therapeutisch gleichwertig und vergleichbar hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit oder Immunogenität.^{7,8}

1. Chirivella I, et al. Breast Cancer Res Treat. 2009;114:479-484
2. Bosly A et al. Ann Hematol. 2008;87:277-283
3. Fachinformation Filgrastim HEXAL®; Stand: Mai 2018
4. Yang BB et al. Chemotherapy 2012; 58: 387-398
5. Yang BB, Kido A, Clin Pharmacokinet 2011; 50: 295-306
6. Fachinformation Ziextenzo®; Stand: November 2018
7. Harbeck N et al. Future Oncology 2016; 12: 1359-1367
8. Blackwell K et al. The Oncologist 2016; 21: 789-794

BEITRAG DER INCYTE BIOSCIENCES GERMANY GMBH, PLANEGG

Incyte Biosciences: Parsaclisib - ein neuer und hochselektiver „next-generation“ Pi3K- Inhibitor

Parsaclisib ist ein hochselektiver Pi3K- Inhibitor, der entwickelt wurde Hepatotoxizität (z.B. Transaminaseerhöhungen) zu vermeiden, die unter anderem eine Charakteristik der früheren Pi3K- Inhibitoren sind.

In Deutschland wird die Effektivität und Sicherheit von Parsaclisib im Rahmen des citadel-Phase 2 Studienprogramms (Clinical Investigation of Targeted Pi3K-delta Inhibition in Lymphoma) im Setting rezidivierter

bzw. refraktärer indolenter Lymphome untersucht, wobei im Studiendesign durch Dosisanpassungen nach 8 Wochen die Verträglichkeit zusätzlich verbessert werden soll.

Mehr Information und deutsche Zentren finden Sie auf **clinicaltrials.gov** oder kontaktieren Sie uns unter der kostenlosen

Tel-No 0800 000 27423 bzw. per E-Mail unter **eumedinfo@incyte.com**.

citadel-203

NCT03126019

**Rezidiertes/refraktäres
Follikuläres Lymphom (FL)**

citadel-204

NCT03144674

**Rezidiertes/refraktäres
Marginalzonen-Lymphom (MZL)**
2-Kohortenstudie mit und ohne Vorbehandlung mit einem Bruton's Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor

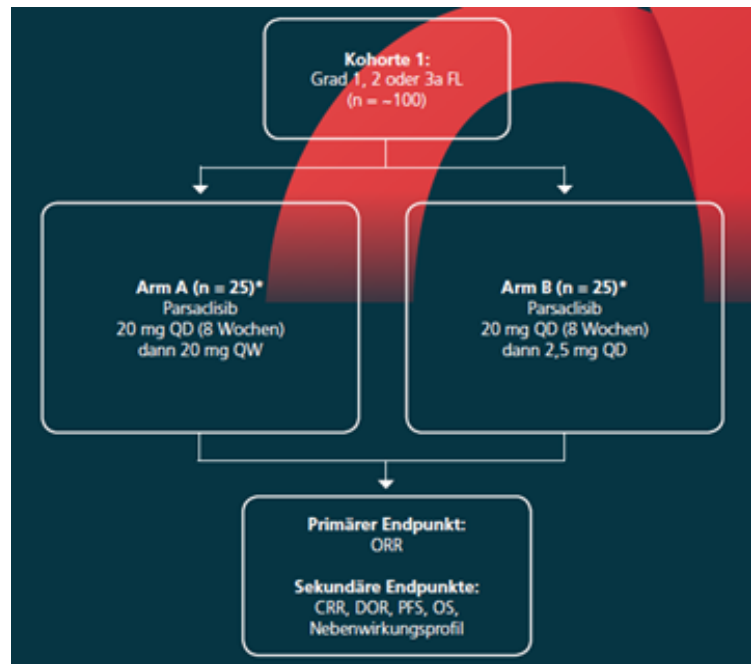
citadel-205

NCT03235544

**Rezidiertes/refraktäres Mantelzell-
Lymphom (MCL)**
2-Kohortenstudie mit und ohne Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor

Design CITADEL-203

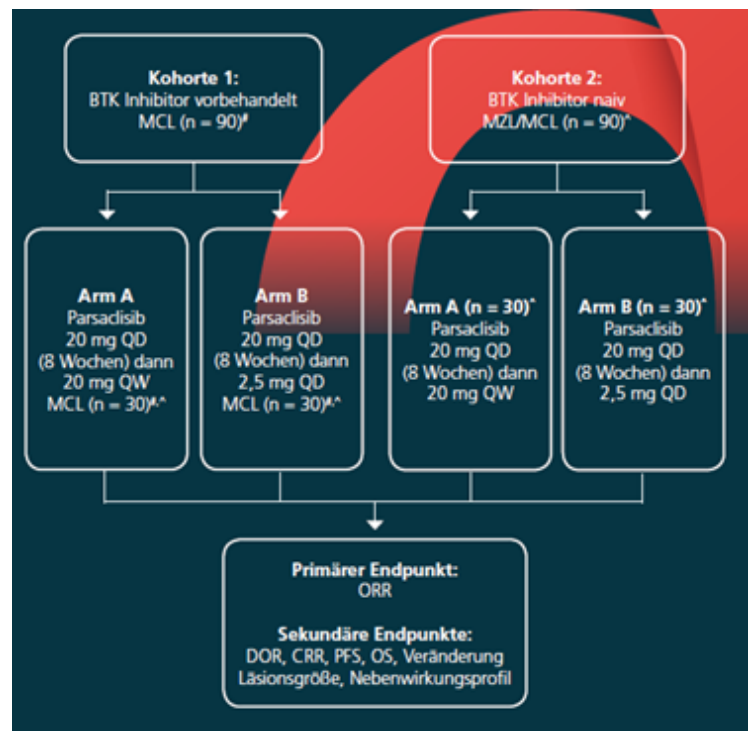
* Erste 50 Pat. werden 1:1 in Arme A und B randomisiert, verbleibende 50 Pat. in basierend auf Futilitätsanalyse gewählten Arm (20 mg QW oder 2,5 mg QD)



Design CITADEL-204/-205

MZL Kohorte BTK Inhibitor vorbeh. Pat. wurde geschlossen.

^ MZL: Erste 60 Pat. in Kohorte 2 werden 1:1 in Arme A und B randomisiert, verbliebene 30 Pat. in basierend auf Futilitätsanalyse nach 60 Pat. gewählten Arm (20 mg QW oder 2,5 mg QD);



MCL: Erste 60 Pat. pro Kohorte werden 1:1 in Arme A und B randomisiert, verbliebene 30 Pat. pro Kohorte in basierend auf Futilitätsanalyse nach 60 Pat. gewählten Arm (20 mg QW oder 2,5 mg QD).

Termine

16.05. bis 17.05.2019	GLA-Retreat des Leitungsgremiums, Erfurt
14.11. bis 16.11.2019	GLA-Studientreffen, Münster
13.05. bis 14.05.2020	GLA-Retreat des Leitungsgremiums, Heidelberg
12.11. bis 14.11.2020	GLA-Studientreffen, Leipzig

Impressum

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
PD. 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