



Newsletter

2/2021

Vorstand: Prof. Dr. C. Buske, Ulm (Präsident), Prof. Dr. M. Dreyling, München (Präsident Elect), Prof. Dr. L. Trümper (Past Präsident), Prof Dr. N. Schmitz, Münster (Sekretär), PD Dr. C. Scholz (Schatzmeister)

Grußwort	3
Berichte aus den Arbeitsgruppen	4
<i>AG Indolente Lymphome</i>	4
Studien mit Unterstützung der GLA	6
Neue Entwicklungen bei Lymphomen: Aggressive NHL	8
Neue Entwicklungen bei Lymphomen: Indolente NHL	11
Buchrezensionen:	15
<i>Springer-Serie: Indolent Lymphomas</i>	16
<i>Springer-Serie: PTLD</i>	17
Informationen der Industrie	18
Hinweise und Termine der GLA	19
Impressum	19

**Liebe Kolleginnen und Kollegen,
liebe Mitglieder der GLA,**

vor Ihnen liegt der nunmehr sechste Newsletter der GLA. Wir freuen uns, Ihnen mit den bekannten Rubriken „Neue Entwicklungen bei Lymphomerkrankungen“, „Berichte aus den Arbeitsgruppen“, und der Studienzusammenstellung wieder kompakt und anschaulich einen Überblick über die Arbeit der GLA sowie über Wichtiges, was uns in der Lymphomtherapie erwartet, geben zu können. Auch haben wir für Sie zwei Buchrezensionen vorgenommen. Darüber hinaus wollen wir zukünftig das Spektrum des Newsletters erweitern: Ab der kommenden Ausgabe wird in einer „Pro- und Contra“-Diskussion von namhaften deutschen Experten ein Thema von verschiedenen Seiten beleuchtet. Beginnen werden wir mit dem Stellenwert der MTX-Prophylaxe beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom. In zukünftigen Ausgaben sind auch wieder Gastbeiträge vorgesehen sowie Berichte von den Gewinnern der neu eingeführten GLA-Forschungspreise.



Um den Newsletter stetig weiterentwickeln zu können und an Ihre Bedürfnisse anzupassen, sind wir auf Ihre Rückmeldungen angewiesen. Was gefällt Ihnen besonders? Worauf kann verzichtet werden, oder was vermissen Sie? Lassen Sie es uns wissen! Die Kontaktdaten finden Sie am Ende des Newsletters. Zusätzlich wollen wir in den nächsten Wochen mit einer kleinen Umfrage Ihre Erfahrungen mit dem Newsletter einholen.

Zunächst aber wünschen wir Ihnen natürlich eine informative und kurzweilige Lektüre!

Ihre Newsletter-Redaktion

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

An dieser Stelle wollen wir es den einzelnen Arbeitsgruppen der GLA ermöglichen, ihre aktuelle Arbeit und Zielsetzungen darzustellen.

Bericht der AG „Indolente Lymphome“

Zielsetzung der AG

In Deutschland haben sich über viele Jahre die Deutsche Studiengruppe niedrigmaligne Lymphome (GLSG) und die Arbeitsgruppe (WP) Lymphome der Ostdeutschen Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie (OSHO) mit der Weiterentwicklung von Diagnostik und Behandlung indolenter non-Hodgkin-Lymphome (NHL) befasst. Beide Gruppen waren wesentlich an Konzeption und Durchführung der GALLIUM Studie zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL) oder Marginalzonenlymphom (MZL) beteiligt, die erstmals 2017 voll publiziert wurde. Neben Ergebnissen zum primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) und dem sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (OS), wurde durch diese Studie der prognostische Stellenwert der Diagnostik zur minimalen Rest-erkrankung (MRD) und des PET-CT nach Ende der Induktionstherapie weiter etabliert. Auch für translationale Fragestellungen wie der Nützlichkeit des klinisch genetischen Risikomodells m7FLIPI und der prädiktiven Bedeutung einer Mutation von EZH2 (Enhancer von Zeste Homolog 2) für die Therapie mit CHOP hat die GALLIUM Studie wichtige Informationen geliefert. Die GALLIUM Studie ist ein erfolgreiches Beispiel für die Beteiligung verschiedener Studiengruppen an einer Studie mit einem Sponsor der pharmazeutischen Industrie. Neben der Beteiligung an Studien, die durch die pharmazeutische Industrie gesponsort wurden, haben die GLSG und die WP Lymphome der OSHO eine Reihe von Investigator initiierten Studien (IIT) durchgeführt. Zuletzt wurden 2018 erstmals die Ergebnisse der ALTERNATIVE Studie vorgestellt. Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten mit unbehandeltem FL mit Obinutuzumab und Ibrutinib therapiert. Auf dem Gebiet der Waldenström Makroglobulinämie (WM) ist aus der GLSG heraus das European Consortium for Waldenström's Makroglobulinemia (ECWM) gegründet worden, das heute den weltweit aktivsten Konsortien für dieses seltene Lymphom zählt.

Ziel der AG indolente Lymphome ist es diese erfolgreiche wissenschaftliche Arbeit fortzusetzen. Dies soll sowohl durch IITs der GLA als auch durch Kooperation bei Design, Durchführung und wissenschaftlicher Begleitforschung von Studien der pharmazeutischen Industrie erfolgen.

Aktuelle Projekte

Register

Nachdem das MZL Register seit Jahren erfolgreich arbeitet werden seit einigen Monaten auch Patientinnen und Patienten mit FL im FL Register dokumentiert. Mit den daraus resultierenden Daten werden zukünftig interessante Versorgungsforschungsprojekte möglich sein.

Aktuell rekrutierende Studien (IIT Studien/ Register)

Follikuläres Lymphom

GAZAI – Bei dieser Investigator initiierten Studie (IIT) der Phase 2 werden Patienten mit einem FL im Stadium I oder begrenztem Stadium II mit nur 2 x 2 Gy Bestrahlung und 7 Gaben des anti-CD20 Antikörpers Obinutuzumab behandelt. Die Studie rekrutiert nach Plan und die Ergebnisse des primären Endpunktes (Rate an metabolischen Komplettremissionen) sind anscheinend so vielversprechend, dass bereits die Folgestudie **FORTplus** in sehr weit fortgeschrittener Planung ist.

GDL-ISRT 20 Gy – Bei dieser Phase 2 IIT werden Patienten mit FL oder MZL im Magen oder Duodenum mit nur 20 Gy involved site statt der ansonsten üblichen 30 bis 40 Gy bestrahlt. Der primäre Endpunkt dieser Studie ist die Gesamtansprechrate (ORR) 6 Monate nach Ende der Therapie.

ALTERNATIVE-C – Hier handelt es sich um eine weitere IIT der Phase 2 bei der bisher unbehandelte Patienten mit FL im Stadium III, IV oder fortgeschrittenem Stadium II und hoher Lymphomlast eine Behandlung mit dem Phosphoinositol-3-Kinase (PI3K)-Hemmer Copanlisib

und Obinutuzumab erhalten. Der primäre Endpunkt ist das PFS. Copanlisib ist in den USA für Patienten mit vorbehandeltem FL bereits zugelassen.

Waldenström Makroglobulinämie (WM)

ECWM – 2 - In dieser einarmigen IIT in Kooperation mit dem European Consortium for Waldenström's Makroglobulinemia (ECWM) werden unbehandelte WM Patienten mit dem Proteasomhemmer Bortezomib, mit Rituximab und dem Hemmer der Bruton Tyrosinkinase Ibrutinib behandelt. Primärer Endpunkt ist das 1-Jahres-PFS.

CZAR – 1 - Hierbei handelt es sich um eine Phase 3 IIT, ebenfalls in Kooperation mit dem ECWM bei der Patienten mit unbehandelter oder behandelter WM eine Standardtherapie mit Ibrutinib oder ein experimentelle Behandlung mit Ibrutinib und dem Proteasomhemmer Carfilzomib erhalten. Primärer Endpunkt ist hier die Rate an kompletten (CR) bzw. sehr guten partiellen Remissionen (VGPR). Das ist insofern interessant als mit den aktuell standardmäßig eingesetzten Therapien nur sehr wenige CR erreicht werden.

Marginalzonenlymphom (MZL)

OLYMP-1 - Bei dieser Phase 2 IIT werden Patienten mit bisher unbehandeltem MZL allein mit dem anti-CD20 Antikörper Obinutuzumab therapiert. Der primäre Endpunkt ist die CR Rate nach der Induktionsphase.

COUP-1 - Hier erhalten unbehandelte oder bereits therapierte Patienten mit MZL in einem Phase 2 Studiendesign eine Behandlung mit dem PI3K-Hemmer Copanlisib und dem anti-CD20 Antikörper Rituximab. Primärer Endpunkt ist die CR Rate zwölf Monate nach Therapiebeginn.

In naher Zukunft mit der Rekrutierung beginnende Studien

Follikuläres Lymphom

FORTplus - Nach der erfolgreichen Rekrutierung und den bisherigen Hinweisen aus der GAZAI Studien soll in der FORTplus Phase 3-Studie das Behandlungskonzept der GAZAI Studie gegen eine Bestrahlung mit 24 Gy gemeinsam mit 8 Gaben des anti-CD20 Antikörpers Rituximab auf nicht Unterlegenheit untersucht werden.

Marginalzonenlymphom

POLE-1 - In dieser IIT der Phase 2 erhalten Patien-

ten mit unbehandeltem oder rezidiviertem MZL eine Therapie mit dem Immuncheckpoint-Hemmer Pembrolizumab und Rituximab. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Rate an kompletten Remissionen.

Studien mit Sponsorenschaft der pharmazeutischen Industrie

Neben diesen IITs, die vollständig durch die GLA betreut werden, werden Ende diesen oder Anfang nächsten Jahres noch drei Studien beginnen, bei denen die pharmazeutische Industrie Studiensponsor ist. Es handelt sich jeweils um Phase 3 Studien für Patientinnen und Patienten mit einem vorbehandelten FL bzw. FL oder MZL ab der zweiten Therapielinie. Der Standardarm ist in allen drei Studien eine Behandlung mit dem Immunmodulator Lenalidomid sowie mit Rituximab, d.h. der Therapiestandard, der in der AUGMENT-Studie kürzlich etabliert worden war (Leonhard et al., J Clin Oncol (2019) 37:1188-1199). Der primäre Endpunkt ist jeweils das PFS. Die GLA stellt für alle drei Studien einen wesentlichen Anteil der weltweit rekrutierenden Institutionen. Die deutschen Zentren sind bereits ausgewählt und werden in den kommenden Monaten initiiert.

inMIND - Hier wird in einem Phase 3 Design im experimentellen Arm ein Antikörper gegen CD19 (Tafasitamab) mit Lenalidomid und Rituximab kombiniert. Der Antikörper Tafasitamab ist so verändert, dass er besonders effektiv Makrophagen und natürliche Killerzellen zur Zerstörung der Lymphomzellen aktiviert. In diese Studie können neben Patienten mit FL auch MZL-Patienten rekrutiert werden.

Tazemetostat - In einer weiteren Studie wird die zielgerichtete Substanz Tazemetostat mit Lenalidomid und Rituximab kombiniert. Tazemetostat hemmt das Eiweiß EZH2 (Enhancer von Zeste Homolog 2), das bei einem Teil der Patienten mit FL mutiert ist und eine Rolle bei der Entstehung von FL spielt. Tazemetostat zeichnet sich als Einzelsubstanz insbesondere durch sein günstiges Nebenwirkungsspektrum aus. In die Studie können sowohl Patienten mit als auch ohne Mutation im EZH2-Gen aufgenommen werden. Die Phase 1B/3 Studie hat ein komplexes Design, das darüber entscheidet, ob Patienten mit EZH2 Wildtyp über den gesamten Verlauf der Studie rekrutiert werden können.

CELESTIMO – In dieser Phase 3 Studie wird der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab, der sowohl an CD20 auf Lymphomzellen als auch auf CD3 auf T-Lymphozyten bindet mit Lenalidomid kombiniert. Bei stärker vorbehandelten Patienten mit verschiedenen NHL wurden mit Mosunetuzumab hohe Ansprechraten erzielt. Bei diesem Projekt kooperiert die GLA mit der französischen Lymphomstudiengruppe LYSA.

Die GLA war bei diesen drei Studien wesentlich am Studiendesign beteiligt und es wird bei der inMIND und CELESTIMO Studie ein umfangreiches wissenschaftliches Begleitprogramm geben, an dem GLA insbesondere bei der inMIND Studie wesentlich beteiligt ist.

Ausblick

Ziel der AG indolente Lymphome ist es attraktive und wissenschaftlich interessante Studienangebote zu generieren. Neben IITs sollen auch weitere Studien mit Sponsorenschaft der pharmazeutischen Industrie und maßgeblicher Beteiligung der GLA vertreten sein. Aktuell gibt es mit der LYSA Gespräche über ein Phase 3 Studienkonzept für unbehandelte FL. Neben diesen Aktivitäten sollen die Grundlagenforschung und wissenschaftliche Begleitprojekte zu den klinischen Studien weiter gefördert werden. Die AG ist offen für Vorschläge und profitiert von intensiven Diskussionen, die

Studien mit Unterstützung der GLA

Zusammenstellung der Studien der GLA

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, 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 zwischenzeitlich erreicht haben. Wir planen, diese Rubrik auch in künftigen Ausgaben des Newsletters in jeweils aktualisierter Form fortzuführen und dabei jeweils mögliche Auslassungen oder Ungenauigkeiten zu korrigieren. Bitte konsultieren Sie zusätzlich auch das Studienportal der GLA (<https://www.german-lymphoma-alliance.de/Studien.html>).

Sebastian Böttcher, Christian Scholz

	Titel	Phase	Therapie- linie	Spezifikation der Indikation	Hauptfragestellung und Besonderheiten	Status	Anzahl Zentren in D geplant	z.Zl. offene Zentren	Patienten- zahl geplant	FPI	LPI geplant	PI Kontakt
Follikuläres Lymphom	GAZA1	II	I	Stadium I Grad 1, 2	Rate der metabolischen CR nach Obinutuzumab und 2x2 Gy Bestrahlung Pat. erhalten in Kombination mit Obinutuzumab ggf. nur 10% der üblichen Strahlendosis, die aber immer noch möglich ist	aktiv rekrutierend	15	12	max. 93	Apr. 18	Q3/2021	Prof. Dr. K. Herfarth, Uniklinik Heidelberg Abt. Radioonkologie, Universitätsklinikum Heidelberg, INDF 400, 69120 Heidelberg; klaus.herfarth@med.uni-heidelberg.de
	FORTplus	III	I	Stadium I Grad 1, 2, 3a	Rate der morphologischen CR nach Standarddosis (24 Gy) involved site (IS) Radiotherapie in Kombination mit Rituximab im Vgl. zu Niedrigdosis (4 Gy) IS Radiotherapie in Kombination mit Obinutuzumab	in Vorbereitung	15	0	130	Q4/2021	Q2/2026	Prof. Dr. K. Herfarth, Uniklinik Heidelberg Abt. Radioonkologie, Universitätsklinikum Heidelberg, INDF 400, 69120 Heidelberg; klaus.herfarth@med.uni-heidelberg.de
	GDL-ISRT 20 Gy	II	I	Primäres indolentes follikuläres Lymphom des Magens oder Duodenums, Stadium III	Prospektive internationale Multicenter- Studie: Nicht-Unterlegenheit einer Bestrahlung mit 20 Gy statt mit 30 Gy	aktiv rekrutierend	13	9	83	Okt. 19	Feb. 22	Prof. Dr. H.Th. Eich / Dr. G. Reinartz, Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer- Campus 1 Geb. A1, 48149 Münster Tel: 0251 83- 47384
	inMIND**	III	>1	FL Grad 1-3a, MZL	Randomisierter Vergleich von Tafasitamab/Len/R vs Len/R, Verbesserung der Effektivität	aktiv	14	0	618 global	Q4/2021	Q1/2023	Prof. Dr. Kai Hübner, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, 50924 Köln, Tel. 0221 478 86177, kai.huebner@uni-koeln.de
	CELESTIMO/GO42909**	III	>1	FL Grad 1-3a	Randomisierter Vergleich von Moxunetuzumab/Len vs Rituximab, Primärer Endpunkt PFS	geplant	20	0	400 global	I/2022	2023	PD Dr. Ch. Scholz, Vivantes Klinikum Am Urban, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Dieffenbachstr. 1, 14169 Berlin, Tel. 030 130 222 160, christian.scholz@vivantes.de
	EZH-302**	III	>1	FL Grad 1-3a	Randomisierter Vergleich von Tazemetostat/Len/R vs Len/R, Verbesserung der Effektivität	geplant	10	0	500 global	I/2022	I/2026	Prof. Martin Dreyling, LMU Klinikum München, Med. Klinik III, Marchioninistr. 15, 81377 München, Tel 089/4400-72202, Martin.Dreyling@med.uni- muenchen.de
	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	aktiv rekrutierend	40	10	98	Q4/2020	Q4/2021	Dr. C. Schmidt, LMU München Studienzentrale für Hämatologie der Medizinischen Klinik III, Klinikum der Universität München, Marchioninistraße 15, 81377 München, Tel: 089/4400- 74900
	Nationales FL - Register			alle Therapielinien	Erfassung von "Real World Daten"	aktiviert	100	50	unbegrenzt	Q3/2020	offen	Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm, Albert- Einstein-Allee 23, 89081 Ulm lymphom.register@uniklinik-ulm.de
Mantelzelllymphom	MCL-Elderly III	randomisiert II	I	nicht vorbehandelt, ≥ 65 J. oder 60-65 J., für Hochdosis-Therapie nicht geeignet	Randomisierung: BR (+Ibrutinib) vs Venetoclax/Ibrutinib/Rituximab	Protokoll- erstellung, Finanzierung gesichert	ca. 40	0	150	Q1-Q2/2021	Q4/2023	PI - 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 und Sponsor Institution - Prof. Dr. Georg Heß, III. Med. Klinik, Universitätsmedizin Mainz, Langebeckstr. 1, 55131 Mainz, 0049-6131-175728, georg.hess@unimedizin-mainz.de
	CARMAN	II	I	Biologisches Hochrisiko	Wirksamkeit von CAR T-Zellen in der Erstlinie von Hochrisikopatienten	Protokoll- erstellung	ca. 8	0	60	Q2/2022	Q2/2027	Prof. G. Heß, III. Med. Klinik, Universitätsmedizin Mainz, Langebeckstr. 1, 55131 Mainz, Tel. 06131- 175728, georg.hess@unimedizin-mainz.de
	EMCL-Registry	n.a.	n.a.	offen für alle Patienten	Erfassung von "Real World Daten", Potentielles Biobanking	Aktiv	unbegrenzt	30	unbegrenzt	Jul. 05	unbegrenzt	Prof. Dr. Georg Heß, III. Med. Klinik, Universitätsmedizin Mainz, Langebeckstr. 1, 55131 Mainz, 0049-6131-175728, georg.hess@unimedizin- mainz.de
Marginalzonen- Lymphom	OLYMP-1	II	I	Therapiebedürftigkeit	Wirksamkeit Obinutuzumab Monotherapie	aktiv rekrutierend	17	15	56	Q1/2019	Q3/2021	Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-ulm.de
	COUP-1	II	I & > I	Therapiebedürftigkeit	Wirksamkeit: Rituximab + Copanlisib	aktiv rekrutierend	15	9	56	Q4/2019	Q4/2021	Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-ulm.de
	GDL-ISRT 20 Gy	II	I	Primäres indolentes Marginalzonenlymphom des Magens oder Duodenums, Stadium III	Prospektive internationale Multicenter- Studie: Nachweis einer Nicht- Unterlegenheit einer niedrig dosierten Bestrahlung mit 20 Gy statt aktuellem Standard mit 30 Gy	aktiv rekrutierend	13	9	83	Okt. 19	Feb. 22	Prof. Dr. H.Th. Eich / Dr. G. Reinartz, Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer- Campus 1 Geb. A1, 48149 Münster Tel: 0251 83- 47384
	POLE-1	II	I & > I	Therapiebedürftigkeit	Wirksamkeit: Pembrolizumab + Rituximab	genehmigt	15	0	56	Q3/2021	Q3/2022	Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-ulm.de
Nationales MZL Register			offen für alle Patienten		aktiv rekrutierend		97	unbegrenzt	2014	offen	Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-ulm.de	
Morbus Waldenström	ECWM-2	II	I	Therapiebedürftigkeit	Wirksamkeit: Bortezomib, Rituximab und Ibrutinib (B-R)	aktiv rekrutierend	15	13	53	Sep. 19	Sep. 21	Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-ulm.de
	CZAR-1	III	I & > I	Therapiebedürftigkeit	Wirksamkeit: Ibrutinib +/- Carfilzomib	aktiv rekrutierend	20	0	184	Jan. 21	Dez. 22	Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-ulm.de
	VIVA-1	II	I	Ibrutinib vorbehandelte Patienten	Wirksamkeit: Venetoclax + Rituximab vs. DRC	in Planung	15	0	80	Q4/2021	Q3/2023	Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-ulm.de
Posttransplantation Lymphom	PTLD-Register D-2006-2012		I & > I	Alle PTLD	Erfassung von "Real World Daten", Potentielles Biobanking	Aktiv	unbegrenzt	30	unbegrenzt	Jan. 06	unbegrenzt	Prof. Dr. med. Ralf U. Trappe Medizinische Klinik II - Hämatologie und Internistische Onkologie DiAKO, Ev. Diakonie-Krankenhaus gemeinnützige GmbH Gröpplinger Heerstraße 406 - 408 28239 Bremen Email: rtrappe@wvmd.de
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	COPA-R-CHOP	II	I	18-80 Jahre, IPI 2-5	PFS unter Copanlisib+ R-CHOP	offen	10	10	80	Jun. 20	Q2/2022	Prof. Georg Lenz Medizinische Klinik A Universitätsklinikum Münster Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1 48149 Münster
	Imbru/VerCHOP	VII	I	61-80 Jahre, IPI ≥ 2	R-CHOP + Ibrutinib + Bortezomib; einarmig, offen, prim EP: 2-J-PFS; Lymphom-Re-Biopsien unter Therapie; daneben "matched" Vergleichskohorte mit identem Monitoring, aber R-CHOP Therapie	offen	12	9	34	Q1/2017	Q2/2022	Prof. Dr. med. Clemens A. Schmitt Charité - Universitätsmedizin Berlin Augustenburger Platz 1 D-13353 Berlin clemens.schmitt@charite.de Studienkoordination: Tel. 030-450 653 569
	GOAL-II	randomisiert II	>1	Rez. Erkrankung, keine kurative Therapieoption	Wirksamkeit der Hinzunahme von MOR208 zu R-GemOx	offen	25	11	108	Q3/2021	Q4/2023	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	1. Rezidiv eines aggressiven B-NHL (DLBCL, alle Subtypen, high Grade B-NHL NOS etc.) > 18 Jahre geeignet für HDT.	2-Jahres EFS: R-ICE vs R- ICE+Polatuzumab	offen, Run-in Phase abgeschlossen	26	15	308	Jun. 21	Jun. 23	Prof. Dr. Bertram Glaß Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation HELIOS Klinik Berlin Buch Schwanebecker Chaussee 50 13125 Berlin E-Mail: Bertram.Glass@helios-gesundheit.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	26 in D	310 B-Zell Lymphome + max. 78 T-Zell- Lymphome	Jan. 18	Q4/2022	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	Patienten im 1. Rezidiv oder >1. Progress, für allogene SCT geeignet , keine metabol. CR nach Salvagetherapie, HLA identer (10/10) Spender vorhanden	1-Jahres PFS nach definierter Hochdosistherapie und allogener Stammzelltransplantation	Aktiv	10	10	70	Aug. 19	Q4/2021	Prof. Dr. Bertram Glaß Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation HELIOS Klinik Berlin Buch Schwanebecker Chaussee 50 13125 Berlin E-Mail: Bertram.Glass@helios-gesundheit.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	OptiMAte	III	I	Alter 18-65 Jahre unabhängig vom ECOG oder 66-70 Jahre (bei ECOG PS <=2)	EFS von deeskalierter Induktionstherapie und autologer Stammzelltransplantation oder Standard MATrix-Protokoll und autologer Stammzelltransplantation	aktiv rekrutierend	35	ca. 10 (initiiert/gerannt)	292	Q2/2021	Q2/2025	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
	VenObi	III	> I	Rezidiv/Progress nach ≥ 1 HD-MTX-basierter Vortherapie	PK, Sicherheit und Wirksamkeit von 6x Obinutuzumab/Venetoclax + 1 Jahr Erhaltungstherapie mit Venetoclax	aktiv rekrutierend	2	2	15	Mai. 20	Feb. 22	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
	PRIMA-CNS	III	I	Alter > 65 Jahre, transplant-eligible	PFS von alteradaptierter intensiver Induktionstherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (MARTA) oder konventioneller Chemotherapie mit R-MP gefolgt von Erhaltungstherapie mit Emaposin	in Vorbereitung	35-40	0	260	Q2/2022	Q1/2027	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	T-NHL Register der GLA und OSHO	n.a.	alle Therapielinien		Erfassung von "Real World Daten", Biobanking	aktiv	unbegrenzt	0	unbegrenzt	Okt. 20		Dr. Weber Uniklinikum Halle, thomas.weber@uk-halle.de Prof. Dr. G.Wulf Universitätsmedizin Göttingen, gerald.wulf@med.uni-goettingen.de
	KILT	II	II-III	Alter >18 Jahre, KIR3DL2 Positivität, alle nodalen und extranodalen PCTL, Rezidierte/refraktäre Erkrankung; nachfolgende SZT mgl.	Wirksamkeit der Hinzunahme des KIR3DL2 Antikörpers Lacutamab zu GemOx	in Vorbereitung	13	0	Screening: 187 Randomisation: 56	Apr. 21	Jul. 26	Prof. Dr. Gerald Wulf Universitätsmedizin Göttingen gerald.wulf@med.uni-goettingen.de
Lymphom*	CHARLY	II	> I	Therapieversagen nach autologer SCT oder CAR-T Zell Therapie oder Refraktärität nach mindestens 2 Rezidivtherapien	Verträglichkeit / Wirksamkeit: posttransplant Cyclophosphamid nach haplo-identer Stammzelltransplantation	aktiv rekrutierend	12	10	45	Mai. 17	Feb. 23	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

**Sponsor pharmazeutische Industrie mit wesentlicher Beteiligung der GLA

Neue Entwicklungen bei Lymphomen: Aggressive NHL

Bestätigung der FLYER-Studie

Mit der FLYER-Studie der DSHNHL ist es gelungen, den R-CHOP-Standard in einer randomisierten Studie zu verändern, nicht im Sinne einer Verbesserung des Outcomes, sondern durch eine Dosisreduktion bei jungen Niedrig-Risikopatienten durch die Verkürzung auf 4 Zyklen. In der Plenarsitzung des diesjährigen ICML Meeting in Lugano wurden Daten der LYSA LNH 09-1B präsentiert (S. Bologna, Abstract 5).

Eingeschlossen wurden 650 Patienten zwischen 18-80 Jahren mit lokalisierten (Stadium I-II) DLBCLs, die einen aalPI von 0 hatten. Im Gegensatz zur FLYER Studie waren viele ältere Patienten dabei, aber auch einige mit Bulky disease. Randomisiert wurde hier der Standardarm mit 6 Zyklen R-CHOP gegen einen experimentellen Arm. In diesem Arm konnte man nach einem negativen Interim PET nach 2 Zyklen die Behandlung auf insgesamt 4 Zyklen reduzieren. Es wurde eine Nicht-Unterlegenheit des experimentellen Arms gezeigt. Diese Daten zeigen, dass das FLYER-Konzept auch für ältere Patienten anwendbar ist, wobei aufgrund des höheren Risikos bei älteren Patienten eine PET-Untersuchung als Absicherung sinnvoll ist. Ob diese nach 2 Zyklen erfolgen soll, oder nach 4 Zyklen wie im „favorable“ Arm

der OPTIMAL-Studie, werden zukünftige Daten zeigen.

Vorfreude auf den ASH 2021

Wenn man die Pressemitteilungen einiger Firmen der letzten Woche liest, könnten auf dem ASH 2021 Daten präsentiert werden, die die Behandlung von aggressiven Lymphomen revolutionieren. Am 9. August gab es eine Pressemitteilung der Firma Roche, dass die Polarix-Studie ihren primären Endpunkt, dass (Investigator-assessed) progressionsfreie Überleben erreicht hat. In dieser Studie wurden 179 Patienten 1:1 zwischen R-CHOP oder Polatumumab vedotin-R-CHP randomisiert. Damit wäre dies die erste randomisierte Studie seit 20 Jahren, bei der eine zusätzliche Substanz zu R-CHOP eine Verbesserung des Outcomes erreicht. Im Falle einer Zulassung würde sich die Studienlandschaft beim DLBCL nachhaltig verändern.

Damit nicht genug: es gibt Pressemitteilungen aller drei derzeit (zumindestens FDA-) zugelassenen CAR-T Produkte zu den Ergebnissen ihrer randomisierten Studien in der Zweitlinientherapie bei aggressiven Lymphomen, bei denen eine CAR-T Therapie mit dem Standard of Care, der autologen Stammzelltransplantation, verglichen wurde. Am 08.06. berichtete Bristol Meyer Squibb, dass in der TRANSFORM-Studie mit Liso-cel der primäre Endpunkt, EFS, erreicht wurde;

darüber hinaus auch eine Verbesserung von PFS und Overall response. Am 28.06. legte dann Kite/Gilead nach und berichtete, dass der primäre Endpunkt der ZUMA-7 Studie erreicht wurde, hier mit mehr Details: das EFS wurde verbessert mit einer hazard ratio von 0.398 ($p < 0.0001$), ebenso die Overall Response und es gab einen Trend im Gesamtüberleben. Mit Spannung wartete man dann auf die dritte Company, Novartis, die am 24.08. berichtete, dass der primäre Endpunkt der BELINDA-Studie verfehlt wurde.

Es wird nun sehr spannend, die klinischen Daten im Detail zu analysieren, um zu verstehen, wie es zu diesen Ergebnissen kam, und was dies für die Zukunft der CAR-T Zell Therapie bedeutet. Wenn die CAR-T künftig in die zweite Linie rückt und damit zumindestens für Patienten mit frühen Rezidiven die autologe Stammzelltransplantation ersetzen würde, wäre dies eine zweite Revolution in der Therapie des DLBCLs. Leider sind CAR-T Therapien nicht nur sehr teuer, sondern auch nur an einer begrenzten Zahl von Zentren verfügbar. Aus der Erfahrung mit Patienten aus späteren Linien weiß man, dass nur ein Teil für eine CAR-T Therapie geeignet ist. Es wird spannend, wie sich die Therapielandschaft in Deutschland in diesem Fall verändern wird.

Brauchen wir noch Polatuzumab vedotin Rezidivstudien?

Derzeit läuft mit der POLARICE-Studie eine randomisierte Phase-III Studie mit R-ICE als Backbone, die von Bertram Glass maßgeblich vorangetrieben wurde und somit weiterhin eine der sichtbarsten Aktivitäten der GLA darstellt. Daneben läuft in Deutschland auch die POLARGO-Studie, ebenfalls eine randomisierte Phase-III Studie mit R-Gemcitabine-Oxaliplatin als Backbone. Sind diese Studien nun hinfällig?

Zunächst einmal bestätigt der Erfolg der POLARIX-Studie den Ansatz, Polatuzumab auch in die Second-line zu nehmen. Der einzige bislang zugelassenen Backbone Rituximab und Bendamustin wurde zu Recht von vielen als schwach kritisiert. Da es zunächst einmal dauern wird, bis sich eine mögliche Erstlinientherapie mit Polatuzumab vedotin durchsetzen wird (auch abhängig von den genauen Daten, die wir noch nicht kennen), ist es sinnvoll, die Second-line Optionen zu evaluieren. Auch eine mögliche CAR-T Zulassung im ersten Rezidiv spricht nichts dagegen, da auch

nach Erfahrung vieler deutscher Zentren Polatuzumab vedotin eine gute Bridging-Option ist. Außerdem sind solche Therapien auch bei Rezidiven nach CAR-T Zellen wertvoll, da CD79b in der Regel nicht herunterreguliert wird.

Pola und CARs- der Standard für die nächsten 20 Jahre?

Bei aller Begeisterung für CAR-T Zellen lernen wir auch mit zunehmender Erfahrung die Grenzen dieser Therapie kennen. Langzeitremission sind möglich, aber doch auf ein Teil der Patienten begrenzt. Patienten mit schnell proliferierenden Lymphomen und hoher Tumorlast profitieren weniger oder gar nicht. Auf den Sommerkongressen wurden Daten zu einer Reihe von neuen Substanzen präsentiert, im Fokus standen wieder Daten zu bispezifischen CD20 x CD3 Antikörpern.

So wurden aus der laufenden Phase-I Studie mit Glofitamab Daten zu einer Step-up Dosierung über 3 Wochen präsentiert (C Carlo-Stella, #7519, ASCO 2021). Ursprünglich war in der Studie vorgesehen, Glofitamab nach einem „Priming“ mit Obinutuzumab direkt mit einer effektiven Dosis zu starten. Der Step-up erlaubt bei akzeptabler Verträglichkeit höhere Dosierung (bis 30mg). Hier lag die CR Rate bei 57%, in dem höheren Dosislevel sogar bei 71%, was für eine Monotherapie bei refraktären und rezidivierten DLBCL-Patienten sehr hoch ist. Auch die aktuellen Daten zu dem subkutan zu verabreichen Epcoritamab (M Hutchings, ICML 2021, #015) sind vielversprechend: hier lag die CR Rate ebenfalls bei 46-55% (letztere bei einem Dosislevel $> 48\text{mg}$). Solche „off-the-shelf“ Therapien könnten gegenüber CAR-Ts punkten, da sie schneller und breiter verfügbar sind. Neu waren auch Daten zu einem Antikörper-Drug Konjugat Naratuximab Emtansine (MY Levy, EHA 2021, LB1903), das ebenfalls bei DLBCL hohe Responderaten (Overall Response 50%) erzielte und mit CD37 ein Target angreift, dass bisher bei Lymphomen wenig Konkurrenz hat.

Neues beim peripheren T-Zell Lymphom

Bei den peripheren T-Zell-Lymphomen (PTZL) blieben in diesem Jahr die Fortschritte und Neuigkeiten überschaubar.

Die Ergebnisse der ersten Chemotherapie-freien Erstlinientherapie stellten Ruan et al. vor (ICML #55; ASCO #7514). In der einarmigen multizentrischen Phase-II-Studie erhielten Patienten, die über 60 Jahre alt waren oder für eine Chemotherapie ungeeignet erschienen Romidepsin (10 mg/m² i.v. d1, 8, 15) und Lenalidomid (25 mg p.o. d 1-21) alle 28 Tage. Die Therapie wurde über max. ein Jahr bzw. bis zum Lymphomprogress oder dem Auftreten intolerabler Nebenwirkungen verabreicht. Primärer Endpunkt war die Ansprechrates (ORR). Nach einer medianen Beobachtungszeit von acht Monaten waren 20 der 29 eingeschlossenen Patienten mit überwiegend AITL (n= 16; 55 %) und PTZL, NOS (n= 11; 38 %) evaluierbar. Die ORR lag bei 75 % (CR-Rate 30 %). Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 4,2 Monaten, das geschätzte 1-Jahres PFS/OS bei 54,3 % /76,0 %, das geschätzte 3-Jahres PFS/OS bei 36,2 %/51,3 %. Zwei Patienten erhielten im Anschluss eine konsolidierende autologe PBSCT, vier weitere eine Chemotherapie bei Progress. Die Therapie wurde mit den erwarteten Nebenwirkungen insgesamt gut toleriert (Grad 3-4 Neutropenie (45 %), Thrombozytopenie (34 %), Anämie (28 %), Hyponatriämie (45 %), Hypertonie (38 %), und Hypoalbuminämie (24 %). Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass eine weitere Überprüfung dieser "biologischen" Kombinationstherapie gerechtfertigt ist.

Bemerkenswert ist, dass angesichts der Einschusskriterien sechs von 20 Patienten intensive Anschlusstherapien (konsolidierende autologe PBSCT (n= 2), zytotoxische Chemotherapien (n=4)) erhielten. Einen neuen Ansatz in der Therapie refraktäre/rezidierte (r/r) PTZL stellten Ishitsuka et al. auf dem EHA vor (Abstract #014). In dieser noch laufenden multizentrischen Phase-1-Studie wurde die Substanz Valemetostat Tosylate (DS-3201B), ein selektiver Inhibitor der sog. Zeste Homologa EZH2 und EZH1 untersucht. Durch die Blockade werden epigenetisch die alterierte EZH2-Expression reduziert und damit Tumorsuppression und Zelldifferenzierung aktiviert. In der Interimanalyse dieser ersten Untersuchung am Menschen waren 78 Patienten (medianes Alter 68 Jahre) mit PTZL, NOS und adulter(m) T-Zell Leukämie/Lymphom (ATL), eingeschlossen. Vale-

metostat wurde im Rahmen der Dosisfindung in oraler Dosierung von 150-300 mg tgl. bis zum Progress und Intolerabilität verabreicht. Nach im Mittel 28 Wochen waren noch 28 % der Patienten unter Therapie. Grad > 3. Toxizitäten (TEAE) traten in 65,4 % der Patienten auf, Grad > 3 SAE in 30,5 % der Patienten. Die häufigsten Grad > 3 Toxizitäten waren hämatologischer Art, vor allem Thrombozytopenie (15,4 %). Die vorläufige Effektivitätsanalyse an 45 Patienten zeigte eine ORR von > 50 %. Diese Ergebnisse gelten den Autoren als so ermutigend, dass der Therapieansatz in der laufenden Phase -2 Studie fortgesetzt wird und eine globale Phase -2 Studie geplant ist.

Hinzuweisen ist schließlich auf die von E.D. Domènech et al. auf dem EHA präsentierten 5-Jahres Daten der ECHELON2-Studie, an der auch zahlreiche deutsche Zentren teilgenommen haben (Abstract #506), und die zur Zulassung von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednisolon in der Primärtherapie der anaplastischen großzelligen Lymphome (ALCL) durch die EMA geführt hat. Zusammengefasst zeigt sich auch nach dem längeren Follow-up (Median 47,6 Monate für PFS und 66,8 Monate für OS) ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil bezüglich des 5-Jahres PFS (51,4 % vs. 43 %) und des 5-Jahres OS (70,1 % vs. 61,3%) zugunsten des Brentuximab Vedotin-Arm. In der Subgruppenanalyse fand sich, konsistent zur Primäranalyse, dass andere Subtypen vom Brentuximab Vedotin nicht signifikant profitierten, was die seitens der EMA vorgenommene Zulassungseinschränkung unterstützt.

Kernaussagen:

- Auch ältere Patienten mit low risk DLBCL können analog zu FLYER mit 4 Zyklen R-CHOP21 behandelt werden. Eine Absicherung durch PET (Interim oder End-of Treatment) ist aber wünschenswert
- Durch bispezifische Antikörper (CD3 x CD20) sind beim r/r DLBCL hohe CR Raten erreichbar
- Ergebnisse der ECHELON-2 Studie durch längeres Follow Up bestätigt
- Erste Ergebnisse der POLARIX, TRANSFORM, ZUMA-7 und BELINDA Studien für den ASH angekündigt

Peter Reimer, Andreas Viardot und Mathias Witzens-Harig

Neue Entwicklungen bei Lymphomen: Indolente NHL

Folikuläres Lymphom

Die Therapielandschaft der follikulären Lymphome erlebt derzeit einen Umbruch, bedingt durch die Einführung neuer Substanzen und Therapieverfahren wie der CAR-T-Zelltherapie. Auch wenn viele dieser Regime in Europa (noch) nicht zugelassen sind, fokussiert sich die wissenschaftliche Diskussion jetzt schon auf die zukünftigen Einsatzgebiete: In welcher klinischen Situation soll welche Therapie zum Einsatz kommen? Wie ist der Stellenwert bei Hochrisikopatienten, und wie ist diese Patientengruppe überhaupt definiert? Und wie grenzen sich die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten gegeneinander ab? Die Beantwortung dieser Fragen wird sicherlich die zukünftigen Konferenzen und Advisory Boards beschäftigen.

Rückblickend auf die letzten sechs Monate finden sich neue Entwicklungen primär in der Rezidivsituation, während in der Erstlinie fortgeschrittener, behandlungsbedürftiger follikulärer Lymphome die Immunchemotherapie weiterhin den Standard darstellt. Immer wieder in die Diskussion rückt jedoch die CD20-Antikörper-Erhaltungstherapie, vor allem wegen des fehlenden Nachweises einer Überlegenheit im Gesamtüberleben. Daher soll auf zwei kürzlich publizierte Arbeiten hingewiesen werden. In Kooperation der GLSG und der OSHO wurden 206 Patienten nach Initialtherapie mit R-CHOP, R-MCP oder R-FMC randomisiert in eine zweijährige Rituximab-Erhaltungstherapie versus Beobachtung (Hirt C et al., HemaSphere 5:7(e600), 2021). Nach drei Jahren waren 89% der Patienten mit Erhaltungstherapie ohne Progress gegenüber 69% im Beobachtungsarm (HR 0,39, $p=0,0064$). Ein Effekt auf das Gesamtüberleben fand sich nicht. Damit bestätigen diese deutschen Daten klar die Ergebnisse der PRIMA-Studie und den Stellenwert einer Erhaltungstherapie. Dennoch wird regelmäßig die Frage aufgeworfen, ob wirklich alle Patienten eine Erhaltungstherapie benötigen. Diese Fragestellung wird in der italienischen FOLL12-Studie adressiert (Luminari S et al., ICML-Abstract 080, 2021). Konkret werden Patienten, die nach Ende der Induktion sowohl eine PET-Negativität als auch eine MRD-Negativität aufweisen, entweder lediglich beobachtet oder erhalten eine Standard-Erhaltungstherapie

($n=299$). Für die auf dem ICML vorgestellte Zwischenanalyse lag das PFS nach drei Jahren unter Erhaltungstherapie bei 92% versus 78% unter Beobachtung ($p<0.001$). Auch dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung der Erhaltungstherapie selbst bei optimalem Ansprechen auf die Induktion.

In der aktuell wesentlich spannenderen Rezidivtherapie der follikulären Lymphome zeichnen sich mehrere effektive Therapiemöglichkeiten ab. Ein wichtige Substanzgruppe sind sicher die PI3K-Inhibitoren. Bereits zugelassen für die doppel-refraktären Lymphome ist Idelalisib, dass jedoch wegen seiner Nebenwirkungen nur begrenzt eingesetzt wird. Mit Copanlisib steht ein weiterer PI3K-Inhibitor, gerichtet gegen die α - und δ -Kinasen, vor der europäischen Zulassung. In der auch unter deutscher Leitung durchgeführten Chronos-3-Studie wurde Copanlisib plus Rituximab gegen Placebo plus Rituximab getestet (Zinzani PL et al., EHA Abstract S211, 2021). Copanlisib wird intravenös verabreicht. Es zeigte sich eine gute Effektivität von Copanlisib plus Rituximab ($n=301$) gegenüber Placebo plus Rituximab ($n=151$): ORR: 85% vs 54%; CR: 37% vs 21%, medianes PFS: 22,2 Monate vs 18,7 Monate, dies entspricht einer Risiko-Reduktion von Progression und Tod um 48%. Die Nebenwirkungen waren beherrschbar; als wesentliche Toxizitäten sind die Hyperglykämie, die Hypertension und Diarrhöen zu nennen. Die gefürchtete Pneumonitis Grad III/IV trat nur bei 2,7% der Patienten auf. Da auch für einen weiteren PI3K-Inhibitor, Duvelisib, das europäische Zulassungsverfahren läuft, werden in Zukunft effektive Substanzen mit diesem Target zur Verfügung stehen.

Ein spannende Substanzgruppe stellen die bispezifischen Moleküle dar, die an zwei unterschiedliche Targets binden können. Ein gerade für die follikulären Lymphome wichtiger Vertreter ist das Mosunetuzumab, ein bispezifischer T-Zell-Engager (BiTE) mit einer anti-CD20/CD3-Spezifität, über den wir im letzten Newsletter bereits berichtet haben. Eine globale Phase-III-Studie, in der Mosunetuzumab plus Lenalidomid/Rituximab gegen Lenalidomid/Rituximab verglichen wird, soll in Kürze unter Leitung der GLA starten.

Mit Glofitamab wird ein weiterer anti-CD20/CD3-Antikörper in klinischen Studien getestet. In einer Dosis-Findungs-Studie wurde die Substanz (nach einmaliger Vortherapie mit Obinutuzumab) bei

52 intensiv vorbehandelten Patienten (mediane Anzahl an Vortherapien: 3) mit rezidierten oder refraktären NHLs geprüft (Carlo-Stella C et al., ASCO Abstract 7519, 2021). Von den 24 Patienten mit indolentem Lymphom waren 84% der Patienten refraktär auf eine Vortherapie, und 73% der Patienten refraktär auf eine CD20-Antikörper-Therapie. Das Gesamtansprechen auf Glofitamab lag bei 79,2%, die Rate an kompletten Remissionen betrug 70,8%. Nach einem medianen Follow-up von 5,8 Monaten waren 14 von 17 CR-Patienten weiterhin in Remission. Wesentliche Nebenwirkungen in der gesamten Kohorte waren das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) mit 63,5%, die Neutropenie mit 38,5% sowie Fieber mit 32,7%. Allerdings fand sich nur bei 3 Patienten ein Grad III CRS.

Epcoritamab ist ein anti-CD20/CD3 bispezifischer Antikörper, der subkutan verabreicht wird. In einer Phase I/II-Studie wurde die Substanz an 12 intensiv vorbehandelten Patienten mit follikulärem Lymphom eingesetzt (Mous R et al., EHA Abstract EP499, 2021). Auch hier zeigte sich nach einem medianen Follow-up von 13,6 Monaten ein hervorragendes Ansprechen (ORR: 80%, CR: 60%), die mediane Dauer des Ansprechens war noch nicht erreicht. Es fand sich kein Grad III/IV CRS, keine Behandlung wurde auf Grund von Toxizitäten abgebrochen.

Sicherlich sind diese Ergebnisse sehr vorläufig; jedoch zeichnet sich mit den bispezifischen Antikörpern eine hocheffektive Substanzgruppe ab, die mit Sicherheit zukünftig die Therapielandschaft des follikulären Lymphoms erweitern wird.

Ein Therapieverfahren, welches sich bei den aggressiven Lymphomen zunehmend etabliert, rückt auch bei den follikulären Lymphomen in den Fokus des Interesses: die CAR-T-Zelltherapie. Zwei internationale Studien finden hierbei besondere Beachtung: Die ELARA-Studie setzt Tisagenlecleucel ein, in der ZUMA-5-Studie wird Axicabtagene verwendet. Für beide Studien wurden aktuell Updates präsentiert. In der ELARA-Studie wurden 98 Patienten ausgewertet, mit im Median 4 Vortherapien, 60% der Patienten hatten bereits ein Frührezidiv („POD24“) in der Vorgeschichte, und 78% waren refraktär zur Vortherapie (Schuster SJ et al., ASCO Abstract 7508, 2021). Es zeigte sich ein hohes Ansprechen mit einer ORR von 86,2%, davon 66% CR. Das mediane PFS und OS waren noch nicht erreicht, das PFS nach 6 Monaten lag

bei 76%. Eindrucksvoll ist die geringe Rate an Nebenwirkungen: Es fand sich kein Grad III/IV CRS, und nur ein Patient entwickelte eine Grad IV Neurotoxizität. In der ZUMA-5-Studie wurden 108 Patienten behandelt; die mediane Anzahl an Vortherapien lag bei drei, 68 Patienten zählten zur POD24-Gruppe (Chavez JC et al., EHA Abstract EP791, 2021). Auch hier zeigte sich eine sehr gute Effektivität, nach 17 Monaten Beobachtung waren noch 70% der Patienten ohne POD24 und 52% der Patienten mit POD24 in Remission. Die Verträglichkeit war gut, wenngleich die Rate an Nebenwirkungen etwas höhere lag als in der ELARA-Studie. Die Ergebnisse der ZUMA-5-Studie wurden auch mit Daten der SCHOLAR-5-Studie verglichen, also mit einer externen Kontrollgruppe, die Standardtherapien erhielten (Ghione P et al., EHA Abstract LB1904, 2021). Hierbei wurde auf ein genaues „Matching“ der Patienten aus ZUMA-5 und SCHOLAR-5 geachtet. Es ergab sich ein signifikant besseres Ansprechen mit der CAR-T-Zelltherapie (ORR: 94% vs 50%; CR: 80% vs 30%). Das mediane PFS der SCHOLAR-5-Patienten lag bei 13 Monaten, in der ZUMA-5-Studie war es noch nicht erreicht.

Diese Daten belegen die hohe Effektivität und gute Verträglichkeit der CAR-T-Zelltherapie beim follikulären Lymphom.

Wie bereits anfänglich erwähnt, muss der genaue Therapiealgorithmus beim Follikulären Lymphom sicher neu definiert werden, wenn diese wirksamen Therapiemöglichkeiten dem Kliniker zur Verfügung stehen. Das follikuläre Lymphom ist bereits heute bei der Mehrzahl der Patienten eine chronisch verlaufende Erkrankung mit guter Prognose. Einzelne Subgruppen (z.B. POD24-Patienten, Patienten mit Rezidiv nach Hochdosis, Patienten mit hohem FLIPI und/oder CD20-Refraktärität, intensiv vorbehandelte Patienten) benötigen jedoch neue Behandlungsperspektiven. Die genaue Identifikation dieser Hochrisikopatienten und die jeweils optimale Therapieoption wird eine Herausforderung der nahen Zukunft sein.

Mantelzelllymphom

Bei der klinischen Entwicklung neuer Therapien bei Mantelzelllymphomen herrscht derzeit die „Ruhe vor dem Sturm“. Die Ergebnisse wichtiger Studien zur Therapieoptimierung in der Erstlinien- wie auch in der Rezidivtherapie werden demnächst erwartet, so dass die Veröffentlichung

von Studien, die unsere tägliche Behandlungspraxis verändern werden, auf den diesjährigen Sommerkongressen im überschaubaren Rahmen blieb.

Die Erstlinientherapie älterer Patienten ist weiterhin in Induktions- und Erhaltungstherapie gegliedert, so wie dies seit den ersten Studien des Europäischen Mantelzelllymphom Netzwerkes auch von unserer Studiengruppe verfolgt worden ist. Derzeit ist der Nutzen einer Erhaltungstherapie beim Mantelzelllymphom randomisiert nur für Rituximab nach einer R-CHOP Induktion eindeutig nachgewiesen worden. Neuere Induktionsschemata zeigten sich R-CHOP im direkten Vergleich für das PFS (Rituximab-Bendamustin, VR-CAP) und sogar für das Gesamtüberleben (VR-CAP) überlegen, wenn keine Erhaltungstherapie gegeben wurde. Ausgewählte Daten aus vier Studien sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

	EU MCL elderly				StiL NHL7-2008 Maintain		StiL NHL1-2003		LYM-3002	
	<i>Kluin-Nelemans, JCO 2020</i>				<i>Rummel, ASCO 2016, #7503</i>		<i>Rummel, Lancet 2013</i>		<i>Robak, NEJM 2015 & Lancet Oncol 2018</i>	
Induktion	R-CHOP		R-FC		BR		R-CHOP	BR	R-CHOP	VR-CAP
Erhaltung	R	IFN α	R	IFN α	R	Beobachtung	ohne	ohne	ohne	ohne
2-Jahres PFS [%]	75	43	60	60	80	83	40	80	35	53
mPFS [Jahre]	5,4	1,9	5,0	2,6	6,0	4,6	1,8	2,9	1,2	2,1
Unterschied	p<0,001		p=0,03		n.s.		p=0,004		p<0,001	
OS Vorteil für	sowohl R-CHOP als auch R-Erhaltung				n.s.		n.s.		VR-CAP	

Gerade für Mantelzelllymphome mit ihrer klinischen (MIPI) und biologischen (KI67, TP53) Diversität sind Cross-Studien-Vergleiche sicherlich problematisch, aber man kann folgern, dass eine besondere Aktivität besonders nach R-CHOP-Behandlung gefolgt von Rituximab-Erhaltung sowie nach Rituximab-Bendamustin belegt worden ist. Wegen der Ähnlichkeit von R-CHOP und VR-CAP tendieren viele Kollegen dazu, auch nach VR-CAP eine Rituximab-Erhaltung durchzuführen.

Wie ist jedoch eine Rituximab-Erhaltung nach Rituximab-Bendamustin zu bewerten? Eine randomisierte Phase 2 Studie, die bisher als Abstract veröffentlicht wurde (Rummel, ASCO, 2016) hatte einen Trend, jedoch keinen signifikanten PFS-Vorteil zu Gunsten einer Rituximab-Erhaltung gezeigt.

In einer US-amerikanischen Analyse wurden nun retrospektive Behandlungsdaten zur Wertigkeit einer Rituximab-Erhaltung in der Erstlinientherapie des Mantelzelllymphoms nach R-CHOP und Rituximab-Bendamustin vorgestellt (Salles, EHA 2021, Abstract# EP785). Insgesamt waren 1.307 Patienten auswertbar, von denen 3 Jahre nach einer Rituximab-Bendamustin-Induktion plus Rituximab-Erhaltung 27%, nach R-CHOP plus Erhaltung 31%, nach Rituximab-Bendamustin ohne Erhaltung 50% und nach R-CHOP ohne Erhaltung 63% eine Zweitlinientherapie benötigten. Das höchste 3-Jahres-Gesamtüberleben zeigte sich für die beiden Erhaltungstherapiegruppen nach R-CHOP (89 %) und Rituximab-Bendamustin (84%), während in beiden Gruppen ohne Erhaltungstherapie 76% aller Patienten nach 3 Jahren lebten. Diese Daten weisen darauf hin, dass die Erhaltungstherapie nicht nur nach R-CHOP sondern auch nach Rituximab-Bendamustin klinisch signifikant aktiv ist.

Die randomisierte SHINE-Studie (NCT01776840) hat placebokontrolliert die Hinzunahme von Ibrutinib zu einer Rituximab-Bendamustin gefolgt von Rituximab-Erhaltung bei älteren Patienten in der Erstlinie getestet. Diese Studie ist vollständig rekrutiert. Erste Ergebnisse können für den diesjährigen ASH-Kongress erwartet werden und hätten das Potential, einen neuen Therapiestandard basierend auf Rituximab-Bendamustin plus Rituximab-Erhaltung zu setzen.

Der erfolgreiche Ersatz von Vincristin durch Bortezomib im VR-CAP (Tabelle) motivierte wahrscheinlich die ECOG-ACRIN E1411 Phase 2 Studie, die randomisiert prüfte, ob die Hinzunahme von Bortezomib zu einer Rituximab-Bendamustin-Induktion das PFS verlängert. Außerdem wurde in einer zweiten Randomisation getestet, ob Rituximab-Lenalidomid (R2) gegenüber Rituximab die Wirksamkeit der Erhaltungstherapie verbessern kann. Auf dem diesjährigen ASCO wurden nun die Ergebnisse der ersten Randomisierung mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 51 Monaten präsentiert (Smith et al., ASCO 2021, Abstract # 7503). Mit einem geschätzten medianen PFS von 5,4 bzw. 5,9 Jahren in den beiden Induktionstherapiearmen konnte kein Nutzen einer zusätzlichen Bortezomib-Therapie belegt werden, so dass für die Autoren der derzeitige Therapiestandard weiterhin Rituximab-Bendamustin gefolgt von einer Rituximab-Erhaltung bleibt. Diese negative

Studie ist im Vergleich zur positiven LYM-3002 Studie (Tabelle) ein eindrücklicher Beleg dafür, wie schwer es ist, die Interaktion zwischen Backbone und neuen Substanzen vorherzusagen. Von großem Interesse ist auch die für 2022 erwartete Auswertung der Randomisierung von Rituximab vs. Rituximab-Lenalidomid (R2) in der Erhaltungstherapie aus ECOG-ACRIN E1411. Die GLA hat als Teil des Europäischen Mantelzelllymphom-Netzwerkes im Rahmen der voll rekrutierten MCL elderly-Studie ebenfalls randomisiert geprüft, ob es einen Vorteil für eine R²-Erhaltung gegenüber einer alleinigen Rituximab-Erhaltung gibt, allerdings andere Induktionen gewählt. Ergebnisse beider Studien zur Erhaltungstherapie werden daher mit Spannung erwartet und könnten zum Verständnis der Interaktion von Induktion und Erhaltungstherapie bei Mantelzelllymphompatienten beitragen.

Für rezidierte Patienten mit Chronischer Lymphatischer Leukämie konnte Peter Hillmen erstmalig in einer randomisierten Studie einen PFS-Vorteil für einen Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor gegenüber einem anderen demonstrieren: Zanubrutinib war in einer sehr frühen Auswertung der ALPINE-Studie dem Ibrutinib überraschenderweise signifikant überlegen (EHA Abstract #LB1900). Auch vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der Zanubrutinib-Therapie aus einer Phase 2 Studie bei rezidiertem Mantelzelllymphom, die Song et al. auf dem EHA 2021 nun mit einer medianen Nachbeobachtungszeit

von 35 Monaten vorstellten, interessant (EHA Abstract #EP789). Für Patienten mit im Median 2 Vortherapien ist das hier beschriebene mediane PFS von 33 Monaten sicher ein Hinweis auf eine sehr wirksame Therapieoption. Ähnlich wie für die Chronische Lymphatische Leukämie bereits beschrieben scheint das Zanubrutinib auch bei rezidierten Patienten mit Mantelzelllymphomen als wesentliche Nebenwirkung mit mehr Neutropenien einherzugehen, als dies bei der Muttersubstanz beobachtet wurde. Neben Pirto-brutinib (LOXO 305, siehe auch GLA-Newsletter 1/2021) könnte Zanubrutinib in näherer Zukunft ein wertvoller Baustein bei der Therapie rezidivierter Patienten mit Mantelzelllymphom werden und eventuell den derzeitigen Ibrutinibstandard (Dreyling, Lancet, 2016) in diesem Bereich erset-

Kernaussagen:

- Neue Therapieansätze beim folliculären Lymphom (z.B. neue PI3K-Inhibitoren, bispezifische Antikörper, CAR-T-Zellen) zeigen eine hohe Effektivität, müssen aber bezüglich ihres Stellenwertes im Therapiealgorithmus noch genau definiert werden.
- Bei älteren Patienten mit Mantelzelllymphom bleiben VR-CAP, R-CHOP oder R-Bendamustin, jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie, gut begründete Standardtherapieverfahren.

zen oder ergänzen.

Kai Hübel, Sebastian Böttcher und Christian Scholz

1. Hematologic Malignancies: Indolent Lymphomas (Herausgeber: M. Dreyling, M. Ladetto), Springer-Verlag

Die erste Auflage des Werkes „Indolent Lymphomas“ aus der Springer-Professional-Serie „Hematologic Malignancies“ gibt einen umfassenden und aktuellen Überblick über das Thema der niedrig-malignen Non-Hodgkin-Lymphome. Zwei renommierte, europäische Herausgeber sowie weitere internationale Experten diskutieren alle Aspekte, die zum Verständnis und zur Behandlung von Patienten mit diesen Erkrankungen erforderlich sind. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf den europäischen Behandlungsrichtlinien. Zunächst werden allgemeine Grundlagen zur Pathologie, Genetik, minimaler Resterkrankung, Bildgebung einschließlich PET und zur Rolle der Strahlentherapie dargestellt. Anschließend folgt die Besprechung spezieller indolenter B-Zell-Lymphome: Follikuläre Lymphome, Marginalzonenlymphome, Morbus Waldenström, Mantelzelllymphome, Haarzell-Leukämien, und CLL. Abgerundet wird das Buch durch die Beschreibung der indolenten, kutanen T-Zell-Lymphome und der LGL-Leukämie. Jedes Kapitel nimmt ausführlich Stellung zur Epidemiologie, der Klinik, zu Risikofaktoren, dem Staging, dem aktuellen Therapiemanagement in der Erstlinie und im Rezidiv und gibt einen Ausblick auf zukünftige Herausforderungen und Entwicklungen. Darüber hinaus werden wissenschaftliche Grundlagen vermittelt und in direkten Bezug zur Behandlung und dem klinischen Verlauf gesetzt. Jeder Entität ist ein Schaubild vorangestellt, welches wichtige klinische und diagnostische Merkmale der jeweiligen Erkrankung zusammenfasst, mit einem besonderen Fokus auf translationale Aspekte.

Der Leser hat mir dem vorliegenden Werk eine hervorragende Möglichkeit, rasch Antworten auf Fragen zur Diagnostik, Therapie und Prognose zu finden, kann aber auch ausführliche, fundierte Grundlageninformationen erhalten. Damit ist das Buch sowohl als Referenz- und Nachschlagwerk für Kliniker geeignet wie auch für den klinischen Forscher und Grundlagenwissenschaftler. Es ist verständlich geschrieben und übersichtlich gegliedert und stellt eine exzellente Ressource

dar für Kliniker wie Wissenschaftler jeder Erfahrungsstufe.

M. Dreyling, M. Ladetto (Hrsg.): Indolent Lymphomas. Springer-Verlag, 1. Auflage 2021, 246 Seiten. eBook ISBN: 978-3-030-55989-2 (Kosten 117,69 Euro), Hardcover ISBN: 978-3-030-55988-5 (Kosten 145,49 Euro). Auch einzelne Kapitel können erworben werden.

Kai Hübel

2. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders (Herausgeber: Vikas R. Dharnidharka, Michael Green, Steven A. Webber, Ralf Ulrich Trappe), Springer Verlag

Die zweite Auflage der „Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders“ (PTLD) hat namhafte Autoren versammelt, die gemeinsam kaum einen Aspekt dieser Gruppe sehr besonderer Lymphomerkrankungen unberücksichtigt lassen. In Würdigung der klinischen Forschung der europäischen PTLD-Studiengruppen wurde das ursprünglich US-amerikanische Herausgeber-team nun für die zweite Auflage mit Ralf Ulrich Trappe aus Bremen verstärkt.

Grundlagen der Biologie und Pathologie der Posttransplantationslymphome werden im ersten Abschnitt des Buches behandelt. Swerdlow und Webber ist es sehr gut gelungen, die histologische Klassifikation der PTLD nebst ihrer Vorläuferläsionen auch für Kliniker ohne umfassende Pathologenausbildung verständlich zu machen. Drei weitere Kapitel widmen sich dem Epstein-Barr-Virus als dem zentralen – bekannten – Faktor in der Pathogenese dieser Lymphome bei immunsupprimierten Menschen. Während ich die Abschnitte zur EBV-Biologie bei PTLD und zur Immunantwort auf EBV im immunsupprimierten Wirt sehr interessant und gut verständlich dargestellt empfand, erschienen mir 46 Seiten zu technischen Aspekten von EBV-Virus-Last Messungen vergleichsweise weitschweifig geraten.

Den klinisch wichtigen Informationen zu Epidemiologie, Symptomen, Prognose, Behandlung und Vorbeugung der PLTD werden zwei Abschnitte

gewidmet, die diese Themen für Patienten nach Organtransplantationen bzw. nach Blutstammzellentransplantation jeweils getrennt behandeln. Ein weiterer Abschnitt des Buches geht auf die spezielle Situationen nach Nieren-, Leber-, Dünndarm-, Herz- und Lungentransplantationen ein. Mit diesen Abschnitten haben die Autoren die wahrscheinlich umfassendste und genaueste derzeit verfügbare Datensammlung zu PTLD vorgelegt, die auch beim Management sehr seltener klinischer Situationen im Zusammenhang mit diesen Erkrankungen hilfreich ist.

Nicht zuletzt werden in einem abschließenden Kapitel die wichtigsten zukünftigen Forschungsfragen durch die 4 Herausgeber umrissen.

Viele Kapitel des Buches lassen erkennen, dass die Autoren davon fasziniert sind, dass Posttransplan-

tationslymphome auch als Modellerkrankungen für die Interaktion zwischen Lymphomen im Allgemeinen und dem Immunsystem angesehen werden können. Dieses Buch wird wohl kaum jemanden enttäuschen, der sich tiefgründig mit PTLD beschäftigen möchte – sei es, weil er seine Patienten nach den aktuellsten verfügbaren Daten diagnostizieren und behandeln will oder sei es, weil er als klinischer oder Grundlagenforscher einen umfassenden Überblick über den derzeitigen Wissensstand bei dieser Gruppe von Erkrankungen gewinnen will.

Vikas R. Dharnidharka; Michael Green; Steven A. Webber; Ralf Ulrich Trappe (Hrsg.): Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders, 2021, ISBN: 9783030654030, 2. Auflage 2021, 314 Seiten, Springer International Publishing, € 128,49.

Sebastian Böttcher

Informationen der Industrie

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 der GILEAD Sciences GmbH, Martinsried bei München

Sommer-Update von Kite, a Gilead Company

Axi-Cel in der Behandlung des 2L DLBCL[‡] – [Pressemitteilung zur ZUMA-7 Studie](#): Randomisierter Vergleich von Axi-Cel vs. SoC bei 359 erwachsenen Pat. mit 2L DLBCL, die für eine autologe Stammzelltransplantation vorgesehen waren. Die Endpunkte EFS (HR 0.398, $p < 0.0001$) sowie ORR wurden erreicht, es liegt ein nicht signifikanter mOS Trend zugunsten der Axi Cel Behandlung vor. Weitere Ergebnisse werden demnächst auf einem wissenschaftlichen Kongress vorgestellt.¹

Axi-Cel US Real-World Daten in der Behandlung des R/R DLBCL/PMBCL – [CIBMTR Register Update](#):

1223 erwachsene Pat. mit 12 Mon. mFU nach Axi-Cel Behandlung. Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten waren vergleichbar mit den

Ergebnissen der Zulassungsstudie ZUMA-1 (u.a. 73% ORR, 55% CR Rate, mDOR nicht erreicht, 9% Grad ≥ 3 CRS, 24% Grad ≥ 3 NE).²

Axi-cel in der Behandlung des R/R FL[‡] – [Vergleich der ZUMA-5 Studie mit der externen SCHOLAR-5 Kontrollkohorte](#) („EHA late breaker“-Beitrag): SCHOLAR-5 ist eine retrospektive Analyse zu prä-CAR-T Behandlungsergebnissen des R/R FL. Eine Sub-Kohorte von 85 Pat. konnte mittels ‚propensity score matching‘ an 86 Pat. mit R/R FL in der Axi-Cel Studie ZUMA-5 angeglichen werden. Die beiden Kohorten wurden bezüglich ORR, PFS und OS verglichen.³

KTE-X19 in der Behandlung des R/R MCL – [Vergleich der ZUMA-2 Studie mit der externen SCHOLAR-2 Kontrollkohorte](#): 59 erwachsene Pat. mit R/R MCL nach BTKi Behandlung wurden den Pat. der KTE-X19 Studie ZUMA-2 (n=60) paarweise zugeordnet und hinsichtlich mOS verglichen.

Bei 27.6 Mon. mFU lag das mOS in der SCHOLAR-2 Kohorte bei 15.7 Mon. (ZUMA-2 Kohorte: NR), die HR lag bei 0.37 (95% CI 0.20-0.66, p<0.001). Diese nicht-adjustierten Vergleichsergebnisse wurden mittels weiterer statistischer Modelle bestätigt.⁴

KTE-X19 in der Behandlung der adulten R/R ALL[‡] – Primäranalyse der ZUMA-3 Studie (ASCO/EHA): Primärer Endpunkt der KTE-X19 Studie war die CR/CRi Rate, als sekundäre Endpunkte wurden DOR, RFS, OS, MRD-Negativität und der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse untersucht.⁵

Weiterführende Informationen zur klinischen Entwicklung von **Axi-Cel** und **KTE-X19** erhalten Sie [HIER](#).[‡]

Abkürzungen: **2L**, Zweitlinien; **AE**, Nebenwirkung; **ALL**, akute lymphatische Leukämie; **Axi-Cel**, Axicabtagen Ciloleucal; **BTKi**, Bruton Tyrosinkinase Inhibitor; **CAR**, chimärer Antigenrezeptor; **CI**, Konfidenzintervall; **CIBMTR**, Center for International Blood and Marrow Transplant Research; **CR**, komplette Remission; **CRi**, komplette Remission mit

unvollständiger hämatologischer Regeneration; **CRS**, Zytokin-Freisetzungssyndrom; **DLBCL**, Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; **EFS**, Event Free Survival; **FL**, Follikuläres Lymphom; **HR**, hazard ratio; **(m)DOR**, (mediane) Ansprechdauer; **mFU**, mediane Nachbeobachtungszeit; **mRFS**, medianes rückfallfreies Überleben; **(m)OS**, (medianes) Überleben; **Mon.**, Monate; **MCL**, Mantelzelllymphom; **MRD**, minimale Resterkrankung; **MZL**, Marginalzonenlymphom; **NE**, neurologische Ereignisse; **NR**, not reached; **ORR**, Objektive Ansprechrate; **Pat.**, Patient(en); **PFS**, Progressionsfreies Überleben; **PMBCL**, Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; **R/R**, rezidiert oder refraktär; **SoC**, Standard of Care.

[‡]Anwendung erfolgte außerhalb etwaiger EMA Zulassungen im Rahmen klinischer Studien.

Quellen: **1** Pressemitteilung, Zugriff am 26.07.2021. **2** Jacobson CA et al. ASCO 2021 (Abstract 7552). **3** Ghione P et al., EHA 2021 (Abstract LB1904). **4** Hess G et al., EHA 2021 (Abstract EP786). **5** Shah BD et al., EHA 2021 (Abstract S117)/ ASCO 2021 (Abstract 7002).

IMPRESSUM:

Gilead Sciences GmbH, Fraunhoferstraße 17, 82152 Martinsried b. München

Information von Janssen Cilag GmbH, Neuss

Ibrutinib-Rituximab bei Morbus Waldenström: Finale Ergebnisse aus iNOVATE

Auf dem virtuellen 62. Jahreskongress der ASH wurden die Ergebnisse der finalen Datenauswertung der Phase-III-Studie iNOVATE mit medianem Follow-up von 50 Monaten vorgestellt.¹ In die Studie eingeschlossen waren 150 symptomatische Patienten mit Morbus Waldenström, die 1:1 randomisiert wurden. 45% der Patienten in beiden Studienarmen waren therapienaiv und 45% (IR-Arm) bzw. 48% (Kontrollarm) wiesen ein Rezidiv nach 1 oder 2 Vortherapien auf.² Bei den Patienten war die Kombinationstherapie aus Ibrutinib und Rituximab (IR) mit einem um relativ 75% verringerten Progressionsrisiko gegenüber Rituximab assoziiert (HR=0,250 [95%-KI: 0,148-0,420]).¹ Die Studienteilnehmer:innen im IR-Arm hatten zum finalen Datenschnitt das mediane PFS noch nicht erreicht, unter Rituximab betrug es 20,3 Monate.¹ Die 54-Monats-PFS-Rate lag unter IR bei 68% verglichen mit 25% unter Rituximab.¹ Es wurden in der längeren Nachbeobachtungszeit keine neuen Sicherheitssignale im IR-Arm detektiert.¹

Bereits im Herbst 2019 hatten die positiven Ergebnisse der placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studie iNOVATE (medianes Follow-up: 33,4 Monate) zu einer entsprechenden Zulassungserweiterung des BTK-Inhibitors in Kombination mit Rituximab geführt.³

Die aktuellen finalen Studiendaten unterstreichen somit die klinische Relevanz der Kombination IR in der Therapie des Morbus Waldenström.¹

Referenzen

1. Buske C et al. ASH 2020; Abstract 336
2. Dimopoulos MA et al. N Engl J Med 2018; 378:2399-2410
3. Buske C et al. ASH 2018; Oral presentation "Ibrutinib Treatment in Waldenström's Macroglobulinemia: Follow up Efficacy and Safety from the iNOVATE Study"

Fachinformation (One-Click):

<https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0057.pdf>
[CP-254281](https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0057.pdf)

Information von Novartis Oncology, Nürnberg

Kymriah® ist seit August 2018 für die Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL), sowie erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen¹. Auf dem diesjährigen ASCO, EHA und ICML wurden u.a. die primäre Datenanalyse der internationalen Zulassungsstudie im r/r FL (ELARA) sowie Daten aus der Routineversorgung in Frankreich (DESCART) vorgestellt.

ELARA, primäre Datenanalyse:

Prof. M. Dreyling stellte am diesjährigen EHA die primäre Datenanalyse der Zulassungsstudie für das folliculäre Lymphom (FL) vor. Untersucht wurde ein Hochrisiko-Kollektiv an r/r FL Patienten (N=97) mit Frührezidiv nach mind. 2 Vortherapien². Im Median hatten die Patienten bereits 4 Vortherapien (2-13) erhalten, 76% der Patienten waren refraktär nach ≥ 2 Linien^{3,4} und ca. 60% der Patienten mit POD24^a nach einer α CD20 Antikörper-basierten Therapie. Der primäre Endpunkt, eine komplette Remission (CR) wurde erreicht und betrug 66% (IRC)^b, das Gesamtansprechen lag bei 86%. Es traten keine schwerwiegenden CRSc \geq Grad 3 Ereignisse auf; alle neurologischen oder CRS Events waren durch entsprechendes Therapiemanagement vollständig reversibel^{3,5}.

Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von knapp 11 Monaten (10,9 Monate) waren die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) sowie PFS^d und OS^e noch nicht erreicht. Die von Schuster et al. publizierten Langzeitdaten zu Tisagenlecleucel bei refraktären folliculären Lymphomen (N=14) weisen auf ein langhaltendes progressionsfreies Überleben hin: bei einer medianen Nachbeobachtung von 60,7 Monaten lag die PFS Rate bei 43%.⁶

Erste Daten aus der Routineversorgung in Frankreich: DESCAR-T Register⁷

Das **DESCAR-T Register** ist ein behördlich auferlegtes nationales Referenzregister für Patienten, die mit kommerziellen CAR-T-Zellen (r/r DLBCL und r/r ALL) behandelt wurden. Die von Le Gouill et al. auf dem EHA vorgestellte erste Auswertung umfasst für einen Zeitraum von Dezember 2019 bis Januar 2021 insgesamt N=537 dokumentierte DLBCL Patienten, die entweder mit Yescarta oder Kymriah behandelt wurden. Im Ergebnis zeigte sich, dass sowohl die Sicherheits- als auch Wirksamkeitsdaten die Studiendaten bestätigen. Zudem scheint der Stellenwert einer adäquaten Bridgingtherapie vor CAR-T Gabe an Bedeutung zu gewinnen. Die Registerauswertung bestätigt, dass es das Ziel sein sollte, die Erkrankung vor Infusion mindestens in eine SD (stable disease) zu bringen. Patienten, die keine CR, PR (partial remission) oder SD vor CAR-T Gabe erreichen, haben ein erhöhtes Risiko, ein frühes Rezidiv zu erleiden.

^aPOD24, Progress innerhalb von 24 Monaten; bIRC, independent review committee; cCRS, cytokine release syndrome; dPFS, progression free survival; eOS, overall survival;

¹Novartis Europharm Limited. Kymriah®: Fachinformation [online]. Stand: 03.2021. URL:<http://www.fachinfo.de/>

²NCT03568461.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568461>

³Schuster SJ et al. J Clin Oncol 2021; 39 (Suppl 15): abstr7508;

⁴gleiches oder anderes Regime

⁵Lee DW, et al. Blood. 2014;124(2):188-195: CRS Gradierung nach Lee et al

⁶Chong EA, et al. N Engl J Med. 2021;384(7):673-674

⁷Le Gouill S, et al., Abstract S216, EHA 2021

Termine

27.09.-28.09.21

3. Retreat der GLA, Heidelberg

10.11.-13.11.2021

GLA-Studientreffen 2021, Leipzig & virtuell

Impressum

Herausgeber

German Lymphoma Alliance (GLA) e.V.

Präsident:

Prof. Dr. C. Buske, Ulm

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