

Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin I  
Gebäude 41, IMED, D-66421 Homburg

Gebäude 41, D-66421 Homburg

Komm. Direktor:

Prof. Dr. med. L. Thurner

Telefon 0 68 41 / 16 – 150 11

Fax 0 68 41 / 16 – 150 12

Web [www.uks.eu](http://www.uks.eu)

18.06.2024

## Retrospektive Analyse zur Behandlung von Patienten mit High-Grade-B-Zell-Lymphom mit MYC und BCL-2 Rearrangements in der Polatuzumab-Vedotin-Ära

**Projektleiter:** Igor Age Kos, Konstantinos Christofyllakis, Viola Pöschel, Lorenz Thurner

Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin I, Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie.

### Hintergrund

Die retrospektive Analyse von R-CHOEP vs. R-Pola-CHP in jüngeren Patienten mit Hochrisiko DLBCL, (Lenz et al, ICML 2023) zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Therapien.<sup>1</sup> Jedoch ist es noch unklar, wie sich die Gruppen bezüglich des Double-Hit Status unterschieden hätten, da der Status für die Mehrheit der Patienten der R-CHOEP-Kohorte unbekannt war und die Mehrheit der Patienten in der Polarix-Studie einen negativen DH-Status hatten.

Hinzu kommt, dass die Subgruppen-Analysen der Polarix-Studie nicht einfach zu interpretieren sind. In der Original-Publikation war der Benefit von Polatuzumab bei DHL unklar (vor allem wegen der kleineren Fallzahl) und für GCBs war er generell eher eingeschränkt.<sup>2</sup> Späteren Analysen haben gezeigt, dass eher ABC-Lymphome gegenüber GCB von der Hinzunahme von Polatuzumab profitieren.<sup>3</sup> Eine beim ASH 2023 präsentierte Analyse zeigte, dass Patienten mit GCB DLBCL und *dark zone gene expression signature* auch von R-Pola-CHP profitieren. In dieser Subgruppe hatten 25,6% der Patienten einen double/triple-hit Status.<sup>4</sup>

Obwohl eine gewisse Wirksamkeit von R-Pola-CHP bei DHL zu erwarten wäre, sind die bisherigen Daten uneindeutig. Darüber hinaus gibt es keinen Vergleich (auch retrospektiv

nicht) zwischen R-Pola-CHP und DA-R-EPOCH oder anderen dosis-intensiven Therapien beim DHL. Aktuell ist DA-R-EPOCH in verschiedenen Ländern SOC und retrospektive Daten zeigen, dass es effektiver als R-CHOP ist.<sup>5</sup> Dies erschwert in der klinischen Praxis die Entscheidung über die Behandlung von Double-Hit-Patienten.

Auch wäre es interessant, im Verlauf Real-World-Daten von Patienten mit Double-Expressor Status zu erheben, die mit R-Pola-CHP behandelt wurden, da DE in den DSHNHL-Kohorten prognostische Relevanz hatte und diese Patienten in der Polarix-Studie mit R-Pola-CHP einen klaren Benefit zeigten.<sup>2,6,7</sup>

Zusammenfassend kann man sagen, dass wir eine retrospektive Analyse von mit R-Pola-CHP-behandelten DHL-Patienten für sinnvoll halten, weil es bei dieser Population noch unklar ist, welche Therapie den größten Vorteil bringt. Dadurch, dass es sich um einen kleineren Anteil der DLBCLs handelt, sind auch prospektive Studien in dieser Patientengruppe schwierig durchzuführen.

## **Ziel**

Retrospektive matched pair Analyse der Patienten mit DHL und ggf. DEL, behandelt mit R-Pola-CHP vs. Dosis-intensive Immunchemotherapien vs. R-CHOP.

## **Endpunkt**

Der primäre Endpunkt der Analyse ist das 2-Jahres Progression Free Survival (PFS)

### **Sekundäre Endpunkte:**

- 2J-Overall-Survival
- 2J-Event-free-survival (definiert als: Progress, Rezidiv, Tod, Beginn neuer Therapie, Stable Disease)
- CR-Raten
- Ansprechen nach Rescue-Therapie

- Sicherheitsdaten
  - o Hämatologische und nicht-hämatologische Toxizität
  - o Dosisdichte der Therapie
  - o Nicht lymphombedingte Todesfälle

### Geplantes Procedere:

- 1) Zentren werden kontaktiert um Patienten in das GLA-Register für diese Analyse einzuschließen (sowohl prospektiv als auch retrospektiv)
- 2) Datenbankabfrage sowie Erfassung der klinischen Daten der beschriebenen Patientenkohorte
- 3) Statistische Analyse der Wirksamkeit und Sicherheitsdaten

### Literatur

1. Lenz, G., Tilly, H., Ziepert, M., Altmann, B., Craine, V., Yan, M., Herbaux, C., Frontzek, F., Nickelsen, M., Hirata, J., Sahin, D., Lee, C., Morschhauser, F., & Schmitz, N. (2023). Pola-R-CHP versus R-CHOEP in young patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Hematological Oncology*, 41(S2), 420–421.  
[https://doi.org/10.1002/HON.3164\\_308](https://doi.org/10.1002/HON.3164_308)
2. Tilly, H., Morschhauser, F., Sehn, L. H., Friedberg, J. W., Trněný, M., Sharman, J. P., Herbaux, C., Burke, J. M., Matasar, M., Rai, S., Izutsu, K., Mehta-Shah, N., Oberic, L., Chauchet, A., Jurczak, W., Song, Y., Greil, R., Mykhalska, L., Bergua-Burgués, J. M., ... Salles, G. (2022). Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 386(4), 351–363.  
[https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115304/SUPPL\\_FILE/NEJMoa2115304\\_DATA-SHARING.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115304/SUPPL_FILE/NEJMoa2115304_DATA-SHARING.PDF)
3. Palmer, A. C., Kurtz, D. M., & Alizadeh, A. A. (2023). Cell-of-Origin Subtypes and Therapeutic Benefit from Polatuzumab Vedotin. *The New England Journal of Medicine*, 389(8), 764–766. <https://doi.org/10.1056/NEJMC2306105>
4. Morschhauser, F., Leung, W., Raghavan, V., Lenz, G., Jardin, F., Herrera, A. F., Sehn, L. H., Sharman, J. P., Flowers, C. R., Friedberg, J. W., Trněný, M., Tilly, H., Herbaux, C., Tracy, S., Bolen, C. R., Harris, W., Hirata, J. H., Lee, C., Jiang, Y., & Salles, G. (2023). Deciphering the Clinical Benefit of Pola-R-CHP versus R-CHOP in Different Genetic Subtypes Beyond Cell of Origin in the POLARIX Study. *Blood*, 142(Supplement 1), 3000–3000. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2023-178623>

5. Laude, M. C., Lebras, L., Sesques, P., Ghesquieres, H., Favre, S., Bouabdallah, K., Crozier, C., Guieze, R., Drieu La Rochelle, L., Gyan, E., Chin, R., Aurran-Schleinitz, T., Marouf, A., Deau-Fischer, B., Coppo, P., Malot, S., Roussel, X., Chauchet, A., Schwarz, M., ... Michallet, A. S. (2021). First-line treatment of double-hit and triple-hit lymphomas: Survival and tolerance data from a retrospective multicenter French study. *American Journal of Hematology*, 96(3), 302–311.  
<https://doi.org/10.1002/AJH.26068>
6. Staiger, A. M., Ziepert, M., Horn, H., Scott, D. W., Barth, T. F. E., Bernd, H. W., Feller, A. C., Klapper, W., Szczepanowski, M., Hummel, M., Stein, H., Lenze, D., Hansmann, M. L., Hartmann, S., Möller, P., Cogliatti, S., Lenz, G., Trümper, L., Löffler, M., ... Ott, G. (2017). Clinical Impact of the Cell-of-Origin Classification and the MYC/ BCL2 Dual Expresser Status in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated Within Prospective Clinical Trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(22), 2515–2526. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.3660>
7. Johnson, N. A., Slack, G. W., Savage, K. J., Connors, J. M., Ben-Neriah, S., Rogic, S., Scott, D. W., Tan, K. L., Steidl, C., Sehn, L. H., Chan, W. C., Iqbal, J., Meyer, P. N., Lenz, G., Wright, G., Rimsza, L. M., Valentino, C., Brunhoeber, P., Grogan, T. M., ... Gascoyne, R. D. (2012). Concurrent Expression of MYC and BCL2 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. *Journal of Clinical Oncology*, 30(28), 3452.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0985>