



Newsletter

2/2020

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)

Inhalt

Grußwort des Vorsitzenden	3
Berichte aus den Arbeitsgruppen	4
<i>AG Mantelzell-Lymphome</i>	4
Studien mit Unterstützung der GLA	6
Neue Entwicklungen bei Lymphomen: Aggressive NHL	8
Neue Entwicklungen bei Lymphomen: Indolente NHL	11
Initiative zum Bürokratieabbau in klinischen Studien	13
Informationen der Industrie	14
Hinweise und Termine der GLA	17
Impressum	18

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

die letzten Monate waren für uns alle eine Herausforderung! Wir alle mussten uns mit der COVID-19 Pandemie auseinandersetzen und einen Großteil der Ressourcen wenn auch auf unterschiedliche Weise für die Pandemie bereitstellen. Wie wichtig es gerade in diesen Zeiten ist, Erfahrungen in einer Studiengruppe auszutauschen, haben die zurückliegenden Wochen und Monate gezeigt. Die Verunsicherung, wie wir während der Corona – Pandemie mit unseren Lymphompatienten umgehen sollen, war zum Teil sehr groß. Umso



wichtiger war und ist es, dass die GLA eine Plattform für Diskussion und Austausch bietet. Wir haben zeitnah auf unserer Website Empfehlungen für das klinische Management unserer Patienten geben können und waren und sind aktiv an der Aktualisierung der Onkopedia-Empfehlungen zu COVID-19 bei Lymphompatienten unserer DGHO Fachgesellschaft beteiligt. Weiterhin ist die GLA maßgeblich an der Ausgestaltung der Empfehlungen auf europäischer Ebene (ESMO, EHA) der COVID-19 Empfehlungen für Lymphompatienten involviert. Aufgrund der gegebenen Situation mussten wir schweren Herzens unseren GLA – Retreat im Mai in Heidelberg absagen und ihn auf nächstes Jahr verschieben. Auch unser jährliches Studientreffen werden wir leider nur digital abhalten können und das Studientreffen in Leipzig dann hoffentlich 2021 in alter Form stattfinden lassen. Aber jede Neuerung hat auch etwas Positives und wir freuen uns mit Ihnen erstmalig die Herausforderung eines Studientreffens in digitaler Form anzunehmen!

Trotz der Corona – Pandemie konnten wir im letzten halben Jahr unsere Projekte weiter voranbringen: so konnte neben den bereits laufenden Registern für Marginalzonenlymphome und Mantelzell-Lymphome das Register für T-Zell-Lymphome und Follikuläre Lymphome starten. In diesem Zusammenhang wurden auch die Vorbereitungen für den Aufbau des gemeinsamen GLA Register weiter vorangetrieben, mit dem Ziel die einzelnen entitätsbezogenen Register auf einer gemeinsamen technischen Plattform anzusiedeln und durch einen harmonisierten eCRF den Einschluss von Patienten im Register zu erleichtern. Eine weitere wichtige Entwicklung der letzten Monate ist, dass die beiden größten Lymphomstudiengruppen in Europa, die französische LYSA und wir als GLA einen intensiven Dialog begonnen haben und im Rahmen einer privilegierten Partnerschaft gemeinsam akademische Lymphomstudien in Europa realisieren wollen. Ich bin davon überzeugt, dass dies der richtige Weg ist unsere Position als GLA weiter zu stärken, mit europäischen Partnern, wie es bereits im Europäischen Mantelzell-Lymphom – Netzwerk und dem Europäischen Konsortium für den Morbus Waldenström unter Führung der GLA gelebt wird.

Zu guter Letzt bleibt es mir nur noch Ihnen allen trotz der Corona – Situation einen guten Start in den Herbst zu wünschen, bleiben Sie gesund!

Mit herzlichen Grüßen aus Ulm
Ihr Christian Buske

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

Bericht der AG „Mantelzell-Lymphome“

Liebe Kolleginnen und Kollegen, da das aktuell geplante Studientreffen im November 2020 nun nur als virtuelle Treffen stattfinden wird und der Pandemie-bedingten Umwandlung des ursprünglich in Berlin geplanten realen Treffens am 01.07.2020 in einer virtuelles Treffen, ist es uns wichtig auf diesem Weg über die Aktivitäten der vergangenen Monate kurz in diesem Newsletter zu informieren.

Zielsetzung der AG

Einbindung der AG in ein internationales Netzwerk:

- Die GLA AG MCL unterstützt die Vernetzung mit dem EU-MCL Netzwerk auch über die Teilnahme am Jahrestreffen, wo neben der Diskussion von Studienkonzepten auch eine Plattform für die Diskussion translationaler Forschungsprojekte der deutschen Arbeitsgruppen und europäischen Partner gegeben ist.

Studienkonzepte:

- Ein wesentlicher Schwerpunkt der Arbeitsgruppe besteht in der Planung und Durchführung innovativer klinischer Studien für Patienten mit MCL. Der Schwerpunkt liegt hier auf IIT Studien der Phase II und III, die sowohl auf nationaler Ebene als auch in der sehr gut etablierten Struktur des Europäischen MCL Netzwerkes durchgeführt werden.
- Ein Schwerpunkt der AG MCL bleibt der Ausbau der bereits seit einigen Jahren etablierten Biobank für translationale Forschungsprojekte, die im Rahmen der bisher durchgeführten Studien des EU-MCL Netzwerkes etabliert wurde. Diese Biobank wird auf europäischer Ebene über die Struktur nationaler Referenzlabore betrieben, es werden prospektiv Blut- und Knochenmarkproben sowie Plasma und Serum nach einem strukturierten Biobankprogramm gesammelt

und studienassoziiert in einem eCRF erfasst.

- Eine weitere Aktivität der Arbeitsgruppe stellt die Etablierung eines Registers für Patienten mit MCL dar. Es konnte bisher ein internationales Register etabliert werden, an dem bereits viele deutsche Zentren und auch verschiedene europäische Studiengruppen teilnehmen. Schwerpunktmäßig werden aktuell die Daten von Ibrutinibversagern im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit Gilead/Kite gesammelt (SCHOLAR 2). Insgesamt sind bisher Daten von mehr als 500 Patienten im Register dokumentiert, mit kontinuierlich steigender Tendenz. Eine Verknüpfung mit dem Biosampling ist perspektivisch angedacht.

Bericht vom virtuellen Studientreffen

Info:

- Pandemiebedingt ist das für ursprünglich im November 2020 in Moskau geplante Jahrestreffen des EMCL auf 2021 verschoben, die weitere Planung ist noch offen.
- Aktuell ist für den 16-17.09.2020 das Phase I/II Arbeitsgruppentreffen des EU-MCL Netzwerkes in München geplant. Hier werden auch im Austausch mit den industriellen Partnern konkrete neue Studienkonzepte diskutiert.

Weiterentwicklung des Biobankprojektes:

- Ziel des weiteren Ausbaus soll neben der Probenakquise auch eine virtuelle Biobank sein, die die Erfassung diagnostischer Lymphknotenmaterialien in dezentralen Pathologien einschließt. In sieben europäischen Ländern wurden in den vergangenen Jahren bislang mehr als 10.000 Patientenproben gesammelt, allein in der aktuellen Phase III Studie „TRIANGLE“ für jüngere Patienten wurden bislang mehr als 5000 Proben registriert. Der Ausbau des Biobankprogramms soll die Grundlage für translationale Forschungsprojekte im Rahmen klinischer Studien auf nationaler und europäischer Ebene

bieten. Anträge zur Materialverwendung und Auswertung für wissenschaftliche Projekte können gerne an die AG MCL gestellt werden.

Diskussion aktueller Studienkonzepte/ Vorschläge:

- Für Patienten mit MCL werden aktuell zwei große Phase III Studien in Kooperation mit den Europäischen Partnern durchgeführt:
 - TRIANGLE für jüngere Patienten die eine Induktionstherapie mit Ibrutinib und eine autologe Transplantation prüft ist in der Rekrutierung fast abgeschlossen, bis Juni 2020 wurden 750 Patienten rekrutiert. Mit der aktuellen Rekrutierung sind 86% der geplanten Patienten in die Studie eingeschlossen,
 - MCL R2 Elderly für ältere Patienten ist bereits seit einem Jahr voll rekrutiert, die finale Auswertung wird bei 158 Ereignissen erfolgen, im Juni 2020 waren 133 Ereignisse aufgetreten. Es wird mit einem Data cut-off von Mitte November bis Mitte Januar 2021 gerechnet.
- Aktuell ist die Nachfolgestudie MCL-Elderly III als europäische Studie mit dem Titel „Venetoclax in combination with the BTK inhibitor Ibrutinib and rituximab or conventional chemotherapy (bendamustine) and ibrutinib and rituximab in patients with treatment naïve Mantle Cell Lymphoma not eligible for high dose therapy - The European Mantle Cell Lymphoma Elderly III-Trial“ in Planung. Die Zielgruppe der Studie sind ältere Patienten bzw. Patienten, die für eine Hochdosistherapie nicht in Frage kommen. Primärer Endpunkt ist das Therapieversagen am Ende der Erhaltungstherapie. Die Studie prüft in der Erstbehandlung ein chemotherapiefreies Behandlungskonzept mit Venetoclax/Ibrutinib/Rituximab im Vergleich zu Ibrutinib / Bendamustin / Rituximab. In beiden Therapiearmen wird nach der Induktionstherapie (6 Monate) eine zweijährige Erhaltungstherapie erfolgen. Sollte die Auswertung der „SHINE-Studie“ eine Äquivalenz von Bendamustin-Rituximab gegenüber der Kombination BRI zeigen, würde der Standardarm auf BR angepasst.

Im Gegensatz zum ursprünglichen Konzept als Phase III Nachfolgestudie der R2-Studie für ältere Patienten wird diese Studie als randomisierte Phase II Studie mit insgesamt 150 Patienten durchführbar sein. Dies erlaubt einen Vergleich der beiden Studienarme jeweils mit historischen Kontrollen, ein direkter Vergleich der Studienarme ist nur explorativ möglich. Die Studie wird in Deutschland und danach auch in Italien aktiviert werden, insgesamt sind ca. bis zu 60 Zentren geplant. Auf der GLA-Webseite wurde die Studie als GLA Studie vorgestellt und positiv bewertet, 41 Zentren sind an einer Teilnahme sehr interessiert. Aktuell erfolgt die Ausarbeitung des Protokolls und die Auswahl der Zentren.

- Aufgrund der sehr guten Daten der zellulären Immuntherapie bei MCL hat die AG MCL Anfang des Jahres ein Konzept für eine CAR-T-Zellstudie für primäre Hochrisikopatienten mit der Firma Kite/Gilead vorgelegt. Aufgrund der aktuellen Zulassungssituation von Yescarta wird das Konzept momentan noch nicht weiterentwickelt, es bleibt die Zulassungssituation für Yescarta in der Rezidivsituation abzuwarten.
- Für die Situation der Rezidivbehandlung werden in der AG MCL derzeit verschiedene Konzepte diskutiert, unter anderem eine Studie für rezidierte oder refraktäre NHL mit dem bispezifischen Antikörper Mosenutozumab in Kombination mit Lenalidomid (MoBiLe Studie), in die auch MCL Patienten eingeschlossen werden können. Die Studie ist derzeit in Planung.

Aufgrund der aktuellen Situation wird es herausfordernd bleiben, die Arbeit der Studiengruppe in den kommenden Monaten in der gewohnten Form aufrecht zu erhalten.

Wir werden im Rahmen der GLA-Tagung ein weiteres virtuelles Treffen anbieten. Für Vorschläge, Projektideen, Fragen und Anregungen für dieses Treffen oder unabhängig davon sind wir jederzeit offen.

Herzliche Grüße, bleiben Sie gesund
Christiane Pott und Georg Heß

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](#).

Sebastian Böttcher, Christian Scholz

	Titel	Phase	Therapie- linie	Spezifikation der Indikation	Hauptfragestellung und Besonderheiten	Status	Anzahl Zentren in Deutschland	z.Zt. offene Zentren	Patienten- zahl geplant	FPI	LPI geplant	PI Kontakt
Follikuläres Lymphom	GAZAI	II	I	Stadium I Grad 1, 2	Rate der metabolischen CR nach 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, INF 400, 69120 Heidelberg; klaus.herfarth@med.uni-heidelberg.de
	GDL-ISRT 20 Gy	II	I	Primäres indolentes follikuläres Lymphom des Magens oder Duodenums, Stadium I/II	Prospektive internationale Multicenter-Studie; Nicht-Unterlegenheit einer Bestrahlung mit 20 Gy statt mit 30 Gy; ausländische Zentren 9 geplant (z.Zt. offen 1)	aktiv rekrutierend	11	4	83	Okt. 19	Okt. 21	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
	Alternative-2 (SAKK 35/15)	I	I	Therapiebedürftigkeit, Stadium III-IV oder Stadium II, wenn nicht für Strahlentherapie geeignet <small>Grad 1, 2, 3a</small>	Dosisfindung und Safety der Kombination von Obinutuzumab und Venetoclax	on hold	4	4	max 18	Q1/2017	Q4/2018	Dr. C. Schmidt, LMU München Studienzentrale für Hämatologie der Medizinischen Klinik II, Klinikum der Universität München, Marchioninstraße 15, 81377 München; Tel: 089/4400-74900
	ALTERNATIVE-C	II	I	Therapiebedürftigkeit, Stadium III-IV oder Stadium II, wenn nicht für Strahlentherapie geeignet <small>Grad 1, 2, 3a</small>	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 II, Klinikum der Universität München, Marchioninstraße 15, 81377 München; Tel: 089/4400-74900
	Nationales FL - Register			alle Therapielinien		aktiviert	100	16	unbegrenzt	Q3/2020		Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm, Studienzentrale für Hämatologie der Medizinischen Klinik II, Klinikum der Universität München, Marchioninstraße 15, 81377 München; Tel: 089/4400-74900
	GABe2016	randomisiert II	I	Therapiebedürftigkeit, für Standardchemotherapie nicht geeignet; Stadium III-IV oder Stadium II, wenn nicht für Strahlentherapie geeignet <small>Grad 1, 2, 3a</small>	Reduziertes Obinutuzumab/Bendamustin vs. Obinutuzumab-Monotherapie	aktiv rekrutierend	75	35	170	Q3/2018	Q1 /2022	Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm, Studienzentrale für Hämatologie der Medizinischen Klinik II, Klinikum der Universität München, Marchioninstraße 15, 81377 München; Tel: 089/4400-74900
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	Protokollstellung, Finanzierung gesichert	ca. 40	0	150	Q1-Q2/2021	Q4/2023	PI - Prof. Dr. M. Dreyling, LMU München Studienzentrale für Hämatologie der Medizinischen Klinik II, Klinikum der Universität München, Marchioninstraße 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
	TRIANGLE (MCL younger II)	III	I	< 65 J., für Hochdosis-Therapie geeignet	Dreiarmlig: (1) 6x R-CHOP/R-DHAP + HD-Konsolidierung vs. (2) 6x R-CHOP/R-DHAP + Ibrutinib + HD-Konsolidierung + Ibrutinib-Erhaltung vs. (3) 6x R-CHOP/R-DHAP + Ibrutinib + Ibrutinib-Erhaltung; 3jährige R-Erhaltung für alle Patienten im Rahmen der klinischen Routine	aktiv rekrutierend	60	60	870	Q3/2016	Q2/2021	Prof. Dr. M. Dreyling, LMU München Studienzentrale für Hämatologie der Medizinischen Klinik II, Klinikum der Universität München, Marchioninstraße 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	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	20	12	56			Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-um.de
	COUP-1	II	I & > I	Therapiebedürftigkeit	Wirksamkeit: Rituximab + Copanlisib	aktiv rekrutierend	20	2	56			Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-um.de
	POLE-1	II	I & > I	Therapiebedürftigkeit	Wirksamkeit: Pembrolizumab + Rituximab	in Planung	30		49	Q2/2020		Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-um.de
	Nationales MZL Register			offen für alle Patienten		aktiv rekrutierend			97	unbegrenzt		Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-um.de
Morbus Waldenström	ECWM-2	II	I	Therapiebedürftigkeit	Wirksamkeit: Bortezomib, Rituximab und Ibrutinib, III. Dn	aktiv rekrutierend	15		56			Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-um.de
	CZAR-1	III	I & > I	Therapiebedürftigkeit	Wirksamkeit: Ibrutinib +/- Carfilzomib	in Vorbereitung	20		186	Q2/2020		Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-um.de
	YMAA-1	II	I	Ibrutinib vorbehandelte Patienten	Wirksamkeit: Venetoclax + Rituximab	in Planung	15		80	Q1/2021		Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-um.de
Plastransplantat- nasympom	PTLD-Register D-2006-2012		I & > I	Alle PTLD	Erfassung von "Real World Daten", Potentielles Biobanking	Aktiv	ungegrenzt	30	unbegrenzt	Jan. 06	unbegrenzt	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

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	R-CHOEP-brut	II	I	aaPI2-3, 18-60 Jahre	R-CHOEP + Ibrutinib, 2-Jahres PFS	offen	12	12	75	Jun. 18	Jul. 21	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, IP1-5	PFS unter Copanlisib+ R-CHOP	offen	10	6	80	Jun. 20	Q2/2022	Prof. Georg Lenz Medizinische Klinik A Universitätsklinikum Münster Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1 48149 Münster
	ImbruVeRCHOP	VII	I	61-80 Jahre, IP1 ≥ 2	R-CHOP + Ibrutinib + Bortezomib; einarmig, offen, prim EP: 2-J-PFS; Lymphom-Re-Biopsien unter Therapie	offen	12	9	34	Q1/2017	Q3/2021	Prof. Dr. med. Clemens A. Schmitt Charité - Universitätsmedizin Berlin Augustenburger Platz 1 D-13353 Berlin clemens.schmitt@charite.de Studienkoordination: 030.450.853.560 Tel
	GOAL-II	randomisiert II	>I	Rez. Erkrankung, keine kurative Therapieoption	Wirksamkeit der Hinzunahme von MOR208 zu R-GemOX	Ethik erteilt, Initiierung geplant	25		108	Q4/2020	Q4/2022	Prof. Dr. Georg Heß, III. Med. Klinik, Universitätsmedizin Mainz; Langebeckstr. 1, 55131 Mainz, 0049-6131-175728, georg.hess@unimedizin-mainz.de
	BELINDA	III	II	> 18 Jahre	Vergleich von der Behandlung mit Tisagenlecleucel im Vergleich zur Standardtherapie (R-Induktion + HDCT und ASCT) bezogen auf die EFS Rate (definiert als PFS plus Nichterreichern einer Remission) an Woche 12.	offen	10	5	318	Jul. 19		Prof. Dr. Peter Borchmann, Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln, Kerpener Str 62, 50937 Köln
	POLA-R-ICE	III	II	18-80 Jahre, IP1-5	2-Jahres EFS: R-ICE vs R-ICE+Polatuzumab				308			Prof. Dr. Bertram Gläß Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation HELIOS Klinik Berlin Buch Schwanebecker Chaussee 50 13125 Berlin Germany
Aggressives B-Zell-Lymphom / T-Zell-Lymphom	NIVEAU	III	II	Patienten im 1. Rezidiv oder Progress, für autologe oder allogene SCT nicht geeignet (Alter >65 Jahre oder HCT-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		1-Jahres PFS nach definierter Hochdosis-therapie und allogener Stammzelltransplantation		10		70			Prof. Dr. Bertram Gläß Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation HELIOS Klinik Berlin Buch Schwanebecker Chaussee 50 13125 Berlin Germany
HIV assoziiertes Lymphom		Fallserie	I		Sicherheit und Wirksamkeit: R-EPOCH vs B-NHL-Protokoll analog GMALL 2002	aktiv						Prof. Dr. med. Kai Hübner Klinik 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	in Vorbereitung	35-40	0	292	Q2/2021	Q2/2025	Prof. Dr. Gerald Illerhaus Klinikum Stuttgart, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Stuttgart Cancer Center / Tumorzentrum Eva Mayr-Stift, Kriegsbergstr. 60, 70174 Stuttgart, Tel.: 0711/278-30400 / Fax: 0711/278-30409, G.Illerhaus@klinikum-stuttgart.de
	VenObi	VII	>I	Rezidiv/Progress nach ≥ 1 HD-MTX-basierter Vortherapie	PK, Sicherheit und Wirksamkeit von 6x Obintuzumab/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-Stift, Kriegsbergstr. 60, 70174 Stuttgart, Tel.: 0711/278-30400 / Fax: 0711/278-30409, G.Illerhaus@klinikum-stuttgart.de
	MARTA	II	I	Alter > 65 Jahre, transplant-eligibile	1-Jahres PFS von altersadaptierter Hochdosis-therapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation	aktiv rekrutierend	15	15	51	Nov. 17	Sep. 20	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
	PRIMA-CNS	III	I	Alter > 65 Jahre, transplant-eligibile	PFS von altersadaptierter intensiver Induktionstherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (MARTA) und konventioneller Chemotherapie mit R-MP gefolgt von Erhaltungstherapie mit Etoposid	in Planung	35-40	0	260	Q3/2021	Q3/2026	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	in Vorbereitung	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
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; NF 410; 69120 Heidelberg; sascha.dietrich@med.uni-heidelberg.de

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

Wie behandelt man ein primär mediastinales B-Zell Lymphom?

Bis weit nach der Jahrtausendwende galt das primär mediastinale B-Zell Lymphom als prognostisch ungünstiges Lymphom, das eine intensivere Chemotherapie erforderlich machte. So gab es retrospektive Daten der IELSG, die eine Hochdosisstherapie empfohlen (L Zinzani, Haematologica 2002) oder Daten aus British Columbia zu Gunsten von intensiven Polychemotherapien wie MACOP-B (K Savage, Ann Oncol 2006); in Deutschland stand das intensive GMALL B-NHL/B-ALL Protokoll 2002 zur Verfügung. Als im Jahr 2013 Kieron Dunleavy mit Dose-Adjusted EPOCH in Kombination mit Rituximab erstmals eine nahezu 100% Heilungsrate publizierte (K Dunleavy, N Engl J Med 2013), war für viele ein neuer Standard definiert. Professor Pfreundschuh gab aber schon damals den Studienteilnehmer der DSHNHL einen Einblick, dass man mit weniger – d.h. in der Regel R-CHOP – dasselbe erreichen kann.

Genau diese Subgruppenanalyse der UNFOLDER-Studie wurde auf dem diesjährigen EHA präsentiert. Es gab mit 131 Patienten einen beachtlichen Anteil von dieser eher seltenen Entität. Mit einem 3-Jahres PFS zwischen 91 und 95% und einem 3-Jahres Überleben von 97% (mit stabiler Plateaubildung für die nächsten Jahre) steht die Prognose der deutschen Patienten internationalen Ergebnissen in keiner Weise nach. Wir lernen, dass zumindestens für den Großteil der Patienten, die nur einen alteradaptierten IPI-Punkt haben, R-CHOP ausreichend ist, wobei sich zwischen dem zwei- und dreiwöchigen Schema auch hier kein Unterschied findet.

Allerdings entbehrt es nicht eine gewisse Ironie, dass die UNFOLDER-Studie ausgerechnet die Frage des Stellenwertes der Nachbestrahlung nicht abschließend klären konnte, für die sie ursprünglich konzipiert war. Bekanntlich war der primäre Endpunkt signifikant im Gesamtkollektiv als auch beim PMBCL – das ereignisfreie Überleben. Allerdings wurden hier die Patienten miteingerechnet, die nach Chemotherapie aus unterschiedlichen Gründen eine weitere Therapie bekommen hatten, oft eine Nachbestrahlung. Da PFS und Gesamtüberleben gleich waren, stellt

sich die Frage, ob nicht 90% der bestrahlten Patienten eigentlich überbehandelt waren. Heute würde man eine solche Studie mit einem PET konzipieren, was zum Zeitpunkt des Beginns der UNFOLDER-Studie in Deutschland nicht denkbar war. Mittlerweile gilt die Prognose der PMBCL als gut; intensive Polychemotherapien werden eher selten durchgeführt. Bei Rezidiven stehen zudem das in den USA zugelassene Pembrolizumab und auch eine CAR-T Zell Therapie zur Verfügung.

Tafasitamab

Auf dem EHA wurde von Pier Luigi Zinzani die Ergebnisse der RE-MIND Studie vorgestellt. Es handelt sich dabei um eine retrospektive Analyse, bei der die Ergebnisse der Phase II L-MIND Studie (CD19 Antikörper Tafasitamab + Lenalidomid (T+L) bei nicht transplantierbaren Patienten mit r/r diffus großzelligem B-Zell Lymphom) einer historischen Kohorte, die lediglich eine Lenalidomid (L) Monotherapie erhielt, gegenüber gestellt wurde. Beide Kohorten (jeweils n=76) waren hinsichtlich Alter, Stadium, Vortherapien, refraktäre Patienten, vorherige Transplantation, LDH und Dosisintensität Lenalidomid nicht signifikant unterschiedlich. Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben war 67% (39% CR) in der T+L Kohorte vs 34% (13% CR) in der L Kohorte (p< 0,0001). Das mediane progressionsfreie Überleben (14 vs 4 Monate) und das mediane Gesamtüberleben (NR vs 9,4 Monate) waren in der T+L Kohorte ebenfalls signifikant besser. Vergleichende Daten zur Toxizität wurden leider nicht vorgestellt. Die Studie gibt trotz den Limitationen einer retrospektiven Analyse einen Hinweis auf die Verbesserung einer Lenalidomidtherapie durch Hinzunahme von Tafasitamab bei nicht transplantierbaren Patienten mit r/r DLBCL.

Glofitamab: Warten auf den ROMULUS-Effekt

Romulus erschlug seinen Bruder Remus und übernahm die Herrschaft über Rom. In der ROMULUS-Studie der Firma Roche wurden zwei ähnliche Antikörper-Drug Konjugate bei Patienten mit Lymphomen getestet (F Morschhauser, Lancet Haematology 2019) die aus unterschiedlichen Entwicklungslabors (USA/Europa) stammten. Am Ende gewann ein Medikament knapp – Pola-

tuzumab vedotin, das seit Februar 2020 auch in Europa zugelassen ist und aufgrund des großen Erfolgs bereits Lieferengpässe hatte.

Ähnliches kündigte sich an, als aus verschiedenen Entwicklungslabors zwei CD20 x CD3 bispezifische Antikörper in klinischen Studien weiterentwickelt wurde – mittlerweile haben beide einen Namen: Mosunetuzumab („Mosun“) und Glofitamab („Glofit“). Interessanterweise gibt es zwischen beiden – mehr als bei Pina und Pola – deutliche Unterschiede, im Aufbau (2:1 Design versus 1:1 Design), in der CD20-Bindungsstelle und auch in der Art der Mitigation möglicher Nebenwirkungen – bei Mosun durch wochenweise Dosisescalation und bei Glofit durch eine Obinutuzumab Vorbehandlung.

Beim ASH 2019 wurden die Daten einer Phase I Studie mit 270 Patienten präsentiert, die mit Mosun behandelt wurden; nebenbei die größte Studie bei bispezifischen Antikörper bis dato. Das Nebenwirkungsprofil war besonders günstig. Die Ansprechraten bei indolenten Lymphomen war eindrucksvoll, bei aggressiven Lymphomen (OR 37%, CR 19%) sicher noch mit Potential, wobei hier nur Ergebnisse über alle Dosisstufen gezeigt wurden sind.

Bei der EHA gab es ein Update (M Dickinson, #S241) zu Glofitamab. Insbesondere mit Blick auf die höheren Dosisstufen sind die Ansprechraten vielversprechend: in den Kohorten ab ≥ 10 mg hatten Patienten mit aggressiven Lymphomen eine CR Rate von 34.1% (29/85) und Patienten mit indolenten Lymphomen sogar von 50.0% (9/18). Die mediane Dauer der Remission wurde in der Beobachtungszeit von 10 Monaten noch nicht erreicht. Die Nebenwirkungen umfassen vor allem ein Zytokin-Release Syndrom in 56%, meist niedriggradig und auf die erste Infusion begrenzt.

Kommt es jetzt zum „Brudermord“? Während es bei Mosunetuzumab bereits mehr Erfahrung mit indolenten Lymphomen gibt, und Verträglichkeit und Ansprechraten ebenfalls hervorragend sind, ist die langsame Dosisescalation über drei Wochen und die Tatsache, dass eine Kombination mit anderen CD20 Antikörper wie Rituximab nicht möglich ist, eher ein Nachteil bei der Weiterentwicklung bei aggressiven Lymphomen. Von daher ist die Entscheidung der Firma nachvollziehbar, Mosunetuzumab eher bei indolenten Lymphomen und Glofitamab eher bei aggressiven Lymphomen weiterzuentwickeln.

Neues zu CARs

Auf dem ASCO zeigten Neelapu und Kollegen Daten der Phase I ALPHA Studie zu „Off the shelf“ allogenen CAR T-Zellen bei Patienten mit r/r follikulärem Lymphom und diffus großzelligem B-Zell Lymphom (n=22, median 4 Vortherapien, 41% Rezidiv nach Stammzelltransplantation, 18% Rezidiv nach autologer CAR T-Zell Therapie). Das verwendete CAR T-Zell Konstrukt der Fa Cellectis zeichnet sich durch einen TALEN induzierten Verlust der TCR alpha Kette und CD52 aus, um einer späteren GVHD Reaktion vorzubeugen. Nach einer lymphozytendepletierenden Therapie mit einem CD52 Antikörper und Flu/Cy wurden bis zu 360×10^6 CAR T-Zellen verabreicht. Die Therapie war sehr gut verträglich (keine dosislimitierende Toxizität, keine GVHD, keine relevantes Cytokine Release Syndrom, keine Neurotoxizität). Die einzige relevante höhergradige Toxizität war eine Neutropenie (64% Grad III und IV). Das Gesamtansprechen lag bei 63% (37% CR). Das Erreichen einer CR war mit einer starken CAR T-Zell Expansion und Persistenz assoziiert. Über die Dauer des Ansprechens lässt sich bei sehr kurzem medianen Follow Up (max. 4 Monate) noch keine sichere Aussage machen. Die vorgestellten Ergebnisse müssen durch eine größere Phase II Studie validiert werden.

Stellenwert des PETs vor autologer Transplantation

Seit der randomisierten Studie von Philips et al. aus dem Jahre 1995 gilt die Hochdosistherapie mit autologem Stammzellsupport (HDauto) als Standardtherapie des rezidierten DLBCL. Inwieweit die CAR-T-Zell Therapie bessere Ergebnisse bei (Hochrisiko-) Rezidiven des DLBCL erbringt, ist bislang durch randomisierte Studien nicht untersucht. Allerdings wird zumindest in den USA zunehmend die CAR-T-Zell Therapie bei (früh) rezidiertem DLBCL bei gleichzeitiger Abnahme der HDauto eingesetzt.

Shah et al. stellten auf dem ASCO ihre retrospektive Analyse zur HDauto an 249 Patienten mit chemosensitivem Rezidiv eines DLBCL bei aber lediglich PET-positiver partieller Remission vor der Hochdosistherapie vor. Stratifiziert wurde die Gesamtkohorte in Patienten mit frühem Rezidiv < 12 Monate nach primärer Immunchemotherapie (n= 182) und Spätrezidiv > 12 Monate nach primärer Immunchemotherapie (n= 67). Signifikante

Unterschiede wiesen beide Gruppen im medianen Alter (Frührezidiv 57 vs. Spätrezidiv 63 Jahre) und im Primärstadium (Ann Arbor III/IV: Frührezidiv 74 vs. Spätrezidiv 54 %) auf. Als Hochdosistherapie wurde in mehr als 80 % BEAM eingesetzt. Das 5-Jahres PFS lag bei 41 % in beiden Gruppen, das 5-Jahres OS bei 63 % bei den Spät- und bei 51 % bei den Frührezidiven ohne signifikanten Unterschied. Die NRM war mit 8 % nach 5 Jahren bei den Spätrezidiven leicht, aber nicht signifikant niedriger als bei den Frührezidiven (10 %).

Die Autoren bewerteten diese Daten als Beleg für die gute Wirksamkeit einer HDauto auch bei DLBCL-Rezidiv und PET-positiver PR und empfehlen die Ergebnisse der laufenden randomisierten Studien HDauto vs CAR-T-Zellen abzuwarten, bevor die etablierte HDauto durch einen voreiligen Einsatz der CAR-T-Zell Therapie ersetzt wird. Die Ergebnisse dieser Studien werden sicher einen wichtigen Beitrag für die bestmögliche Therapie des rezidierten DLBCL leisten, zudem die Ergebnisse der vorgestellten CIBMTR-Analyse von denen der CORAL-Studie abweichen.

Stellenwert des Interim-PETs

Trotz relativ guter Heilungschancen für Patienten mit DLBCL, versterben ca. 30-40 % an ihrer Erkrankung. Es besteht daher ein Bedarf an prädiktiven Markern, die frühzeitig das Outcome vorhersagen, um risikoadaptierte Therapiealgorithmen erarbeiten zu können. Die Bedeutung des PET wurde als Ausgangs- und Abschlussdiagnostik sowie als Interimsuntersuchung evaluiert. Dabei zeigten die Ergebnisse der PETAL-Studie die prädiktive Bedeutung eines positiven PET-Befunds nach zwei Zyklen einer Immunchemotherapie bei aggressiven NHL.

Zucca et al. untersuchten in der SAKK 38/07 Studie an 137 Patienten mit zuvor unbehandeltem DLBCL die Bedeutung des Interim-PET nach 2 von geplanten 6 Zyklen R-CHOP-14. Evaluiert wurden dabei als quantitative PET-Parameter insbesondere das SUVmax (Maximum Standard Uptake Volume), das metabolische Tumervolumen (MTV), sowie der „quantifizierte“ Deauville-Score, bei dem der Score 5 die Läsionen definiert, die gegenüber dem SUVmax der Leber einen um > 2-fach erhöhten SUV aufweisen.

Die Beurteilung der Histologie als auch PET-Untersuchungen erfolgte durch ein zentrales Review. Sowohl beim PFS als auch beim OS zeige sich ein deutlicher, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied. Während der üblicherweise für das Abschluss-PET verwendete Grenzwert Deauville-Score < 3 im Interim-PET Risikogruppen nicht signifikant diskriminieren konnte, ergaben sich beim Deauville-Score < 4 für PFS und OS signifikante Ergebnisse für die beiden Patientengruppen (< 4 und > 4). In der multivariablen Analyse erwiesen sich Δ SUVmax (Rückgang des SUVmax von Ausgangs- zum Interim-PET 66 % bzw. > 66 %) und Baseline MTV als unabhängige signifikante Separatoren für PFS und OS, sodass drei differente Risikogruppen definiert werden konnten. Die Hochrisikogruppe wies dabei ein medianes PFS von 9 Monaten (5-Jahres PFS: 17 %) und ein medianes OS von nur 6 Monaten (5-Jahres OS: 14 %) auf. Verglichen mit den klinischen Indices (IPI, R-IPI) ergab sich für diesen „biologisch-metabolischen“ Score eine bessere prädiktive Stärke und eine überlegene Diskriminierung hinsichtlich der Risikogruppen.

Zusammenfassend bestätigen die Daten die Ergebnisse der PETAL-Studie und der CALGB 50303 Studie, hinsichtlich der prognostischen Bedeutung des Interim-PET in der Primärtherapie des DLBCL. Ein Deauville-Score < 4 sowie das Δ SUVmax besitzen prognostische und prädiktive Bedeutung. Bislang ist jedoch unklar, welche therapeutische Konsequenzen für die Patienten gezogen werden sollten, die aufgrund des Interim-PET ein Hochrisikoprofil aufweisen. Zudem stellt das Fehlen international akzeptierter standardisierte Methoden in der PET-Beurteilung weiterhin eine große Herausforderung dar. Immerhin bleibt zu hoffen, dass durch die zunehmenden Daten und die Entwicklung der letzten Monate auch in Deutschland die Akzeptanz der PET-Diagnostik bei den Kostenträgern steigen wird und damit die wissenschaftlich abgesicherte Indikationserweiterung der PET-Diagnostik bei malignen Lymphomen voranschreitet.

Andreas Viardot, Mathias Witzens-Harig und Peter Reimer

In den letzten Jahren wurden zwei Studien zum **follikulären Lymphom** publiziert, die den Therapiealgorithmus nachhaltig beeinflusst haben: Die GALLIUM-Studie etablierte den CD20-Antikörper Obinutuzumab in der Erstlinie, die AUGMENT-Studie führte die Kombination aus Rituximab und Lenalidomid („R2“) als weitere wichtige Therapieoption in die Rezidivtherapie ein. Beide Studien beeinflussen auch nach der Zulassung weiterhin die klinische Forschung; die GALLIUM-Studie liefert auch im 6. Jahr nach Ende des Patienteneinschlusses weiterhin spannende Subgruppenanalysen, die AUGMENT-Studie dient als wichtige Referenzstudie für neue Therapieansätze im Rezidiv.

Auf dem ASCO-Kongress wurde eine neue Auswertung der GALLIUM-Studie vorgestellt, basierend jetzt auf einer Beobachtungszeit von 76,5 Monaten (Townsend W. et al, ASCO 2020, Abstract 8023). Es bestätigte sich der klare Vorteil der Obinutuzumab-haltigen Regime gegenüber Rituximab-haltigen Kombinationen bzgl. des 5-Jahres PFS (70,5% vs 63,2%; HR 0.76; 95%CI: 0.62-0.92; $p=0.0043$). Dieser Vorteil zeigte sich auch bei der Zeit bis zur nächsten Therapie, übertrug sich jedoch weiterhin nicht auf das Gesamtüberleben. Neue Toxizitäten wurden nicht berichtet. Interessanter sind allerdings die Daten einer Subgruppenanalyse zum Stellenwert der PET-Diagnostik am Ende der Induktion (Nielsen T. et al, ASCO 2020, Abstract 8025). Insgesamt 519 Patienten wurden in diese Untersuchung eingeschlossen, davon erreichten 76% eine komplette metabolische Remission. Der weitere Verlauf nach einer medianen Beobachtungszeit von 76,5 Monaten unterschied sich bzgl. PFS und OS signifikant zwischen PET-negativen und PET-positiven Patienten: PET-negative Patienten erreichten ein PFS von 62,6% (95%CI: 57.0-67.6) und ein OS von 91,3% (95%CI: 88.1-93.6); bei PET-positiven Patienten lag das PFS bei 23,4% (95%CI: 12.2-36.7) und das OS bei 79,6% (95%CI: 68.0-87.4). Damit ist die PET am Ende der Induktion prognostisch hoch relevant und stellt neben der MRD (vergl. hierzu Pott C. et al, ASH 2018, Abstract 396) einen weiteren wichtigen prognostischen Marker dar, der durch die GALLIUM-Studie beschrieben wurde.

In Zusammenhang mit der Erstlinie sollte noch

eine Phase-I-Studie der schweizerischen SAKK in Zusammenarbeit mit der GLA zur Kombination von Obinutuzumab und Venetoclax bei unbehandeltem follikulärem Lymphom erwähnt werden (Stathis A. et al., EHA 2020, Abstract EP1173). Auch wenn erst 25 Patienten in zwei Dosisstufen behandelt wurden, zeigte sich mittels PET/CT eine Rate an CR von 68,4% (95%CI: 43.4-87.4) und eine ORR von 84,2% (95%CI: 60.4-96.6). Das 1-Jahres-PFS liegt bei 68,7% (95%CI: 30.2-88.9), die Verträglichkeit ist gut. Damit erscheint es nach Ansicht der Autoren lohnenswert, die Kombination in einer Phase-II-Studie weiterzuentwickeln. Ob sich mit Obinutuzumab/Venetoclax allerdings eine Alternative zur Immunchemotherapie abzeichnet ist doch sehr zweifelhaft.

In der Rezidivtherapie follikulärer Lymphome zeigten die Frühjahrskongresse kaum spektakuläre, aber dennoch interessante Ergebnisse. Glofitamab ist ein weiterer bispezifischer Antikörper mit Bindung CD3 und Doppelbindung an CD20, dessen Wirkung in der Monotherapie im Rahmen einer Dosis-Eskalationsstudie vorgestellt wurde (Dickinson M.J. et al, EHA 2020, Abstract S241). Neben anderen Lymphomen wurden 14 Patienten mit follikulärem Lymphom behandelt. Die ORR lag bei 77%, Patienten in CR hatten die mediane Dauer der Response nach einer medianen Beobachtungszeit von 2.8 Monaten noch nicht erreicht. Die Nebenwirkungen waren beherrschbar. Weiterhin erwähnenswert sind Ergebnisse einer Phase 1b Studie zu ALX148, einem Fusionsprotein bestehend aus einem CD47 Blocker und einer Immunglobulin Fc Region (Kim T.M. et al. EHA 2020, Abstract EP1247). CD47 wird auf vielen Tumorzellen überexprimiert. Die Bindung von CD47 an SIRP α (signal receptor protein α) auf Makrophagen und dendritischen Zellen hemmt die Phagozytose durch diese Zellen. ALX148 wurde in zwei Dosisstufen gemeinsam mit Rituximab gegeben, war gut verträglich und induzierte insbesondere bei indolenten Lymphomen hohe Ansprechraten (ORR 57 bzw. 100%) bei allerdings bisher nur sehr kleiner Fallzahl. Vielversprechend erscheinen auch die Daten der ZUMA-5-Studie, die die CAR-T-Zelltherapie mit Axicabtagene Ciloleucel beim follikulären Lymphom prüfte (Jacobson C.A. et al., EAH 2020, Abstract S287). Gerade bei den indolenten Lymphomen fehlen

nach wie vor belastbare Daten zu diesem Therapieverfahren. Voraussetzung für den Einschluss waren mindestens zwei Vortherapien. In dieser Interimsanalyse konnten 80 Patienten mit folliculärem Lymphom und 16 Patienten mit Marginalzonenlymphom ausgewertet werden. Die Patienten hatten im Median drei Vortherapien und waren zu 73% refraktär zur letzten Therapielinie. Patienten mit folliculärem Lymphom hatten eine ORR von 95% und eine Rate an CR von 81% (Marginalzonenlymphom: ORR: 81%, CR: 75%). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 15,3 Monaten lag das mediane PFS bei Patienten mit folliculärem Lymphom bei 24,5 Monaten (95%CI: 22.8-NE) und bei Patienten mit Marginalzonenlymphom bei 11,8 Monaten (95%CI: 6.0-12.0). Das mediane OS wurde noch nicht erreicht. Die Nebenwirkungen waren kontrollierbar und zeigten keine unerwarteten Signale. Sicher ist es zu früh, eine abschließende Bewertung abzugeben, die Wirksamkeit der CAR-T-Zelltherapie auch bei indolenten Lymphomen zeichnet sich aber ab. Der Stellenwert dieser Therapieform im Behandlungsalgorithmus bleibt abzuwarten.

Mit der ASPEN-Studie wurde ein interessantes Projekt beim **M. Waldenström** vorgestellt (Dimopoulos M. et al, EHA 2020, Abstract S225). Diese Phase-III-Studie verglich die BTK-Inhibitoren Ibrutinib und Zanubrutinib in der für Ibrutinib zugelassenen Indikation (Rezidive bzw. Erstlinie falls Patient nicht Chemotherapie-fähig). Vorgelegt wurde nur Patienten mit MYD88-Mutation, da diese Gruppe gut von BTK-Inhibitoren profitiert. Insgesamt wurden 201 Patienten 1:1 randomisiert, primärer Endpunkt war das Erreichen einer CR oder „very good partial response“ (VGPR). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 19,4 Monaten ergab sich zwar ein Trend zu einem besseren Ansprechen unter Zanubrutinib (28,4% versus 19,2%), der primäre Endpunkt wurde aber verfehlt. Es zeigten sich auch keine Unterschiede bezüglich PFS und OS.

Allerdings führte Zanubrutinib zu signifikant weniger Vorhofflimmern und Blutungen, dafür wurden vermehrt Neutropenien dokumentiert. Zanubrutinib wird damit den aktuellen Standard vermutlich nicht verändern, der Vorteil bezüglich der Toxizität wurde von den Autoren aber besonders akzentuiert.

Schließlich soll noch eine interessante Studie zum **Mantelzelllymphom** Erwähnung finden (Le Gouill S. et al, EHA 2020, Abstract S228). Geprüft wurde bei Therapie-naiven Patienten die Chemotherapie-freie Kombination aus Ibrutinib (560 mg/d), Venetoclax (Zieldosis 400 mg nach Aufdosierung) und Obinutuzumab, wobei das Venetoclax zur Vermeidung des Tumorlysesyndroms erst im 2. Zyklus gestartet wurde. Mit einer Induktionszeit von 6 Monaten gefolgt von einer 18monatigen Erhaltungsphase (Obinutuzumab alle 2 Monate) ähnelt das Therapieregime dem CLL2-GIVE Protokoll der Deutschen CLL Studiengruppe (EHA 2020, Abstract S157). Es wurden 15 Patienten eingeschlossen, hiervon wiesen 8 Patienten eine TP53-Mutation oder Deletion 17p auf. Eine CR erreichten 14 Patienten. Mit der Dreifachkombination wurde ein sehr schnelles MRD-Ansprechen (bereits nach 3 Zyklen) bei allen analysierten Patienten erreicht (100% MRD Negativität in Blut und Knochenmark). Nach einem Jahr lag das PFS bei 93,3% und das OS bei 100%. In Anbetracht der Erfahrungen mit dieser Kombination bei der CLL ist die sehr gute Verträglichkeit des Protokolls keine Überraschung. Auf Grund dieser vielversprechenden Daten ist eine randomisierte Studie geplant.

Zusammengefasst sind die Entwicklungen bei den indolenten Lymphomen im ersten Halbjahr 2020 überschaubar, wie dargestellt zeichnen sich aber durchaus einige neue Therapieansätze ab, die weiterer Bestätigung bedürfen.

Kai Hübel, Sebastian Böttcher, und Christian Scholz

Jetzt ist die Zeit reif für einen Wandel!

In den letzten Jahren ist es mit der Unterstützung von mehr als 1000 klinisch tätigen Kolleg*innen gelungen, die Fehlentwicklungen der 1999 eingeführten ICH Leitlinien und deren Interpretation im Rahmen der 2004 eingeführten Europäischen „clinical directive for clinical trials“ zu adressieren (Le Gouill, Dreyling, Caballero et al: Is Good Clinical Practice Becoming Poor ClinicalCare?, Hemasphere (2017) 1:1(e4)).

Im Oktober 2019 fand das erste öffentliche Audit der ICH-Novelle statt. Ein breites Feedback von Patientenvertretern und Klinikern aus verschiedenen medizinischen Fachbereichen (Hämatologie, Onkologie, Kardiologie, aber auch Neurologie und Psychiatrie) weltweit forderte eine frühzeitige Einbeziehung der in der klinischen Forschung praktisch Beteiligten in die Konsensus-Bildung ein. Im Anschluß hat die EHA die Initiative ergriffen und einen Großteil der Shareholder an einen Tisch geholt (Gribben, Macintyre, Sonneveld et al: Reducing Bureaucracy in clinical research: a call for action. Hemasphere 2020 4:2).

Aus dem folgenden Erfahrungsaustausch ist eine gemeinsame Erklärung von internationalen medizinischen Gesellschaften entstanden, die aktuell in der Konzertierungsrunde ist. Mit dieser breiten Aktivität sehen wir erstmals eine realistische Chance, die (akademische) klinische Forschung durch Verbesserung der Rahmenbedingungen nachhaltig zu stärken.

Zentrale (gekürzte) Abschnitte sollen hier zitiert werden:

In den letzten Jahren wurde die Durchführung klinischer Studien immer schwieriger und teurer, was in hohem Maße auf das unverhältnismäßige Volumen bürokratischer Anforderungen zurückzuführen ist...

Insbesondere werden Lösungen für die folgenden Probleme benötigt:

- Unangemessene und kontraproduktive Sicherheitsberichte: Konservative Definitionen von SUSARs und unverhältnismäßige Dokumentationspflichten - insbesondere von CROs - haben zu einer überwältigenden Anzahl von Meldungen geführt. Wichtige Sicherheitssignale gehen dadurch inmitten einer unüberschaubaren Anzahl trivialer Anfragen und ungefilterter Benachrichtigungen unter, was letztendlich die Patientensicherheit gefährdet.
- Unzureichende Patienten-Einwilligungen: Derzeit sind diese Dokumente häufig langwierig, in Juristensprache verfasst und daher schwer verständlich. Stattdessen sollten Einverständniserklärungen klar, eindeutig und auf das beschränkt sein, was für den Patienten relevant ist, um ihren Hauptzweck erfüllen - den Patienten zu informieren!
- Überinterpretation von Vorschriften und Richtlinien: Es besteht ein dringender Bedarf, die GCP Guidelines zu überprüfen. Ungenaue und vage Texte lassen die Tür offen für eine Überinterpretation von Vorschriften, was beispielsweise zu einer übermäßigen Überwachung vor Ort führt und die Kosten für klinische Studien überproportional erhöht.

Es steht außer Frage, dass Sicherheit und Qualität klinischer Studien von größter Bedeutung sind, dies sollte jedoch nicht als Entschuldigung dafür dienen, dringend benötigte Vereinfachungen zu verzögern.

Ein klares Indiz dafür, dass eine schnelle und pragmatische Anpassung der Leitlinien möglich ist, ohne die Sicherheit oder Qualität zu beeinträchtigen, sind die Leitlinien vom 31. März 2020 zum Manage-

ment klinischer Studien während der COVID-19-Pandemie. Die Maßnahmen zur Erleichterung der Einwilligung, (Fern-) Überwachung und Prüfung sowie der Einreichung großer multinationaler Studienprotokolle wurden von der großen Mehrheit der Prüfärzte und Patienten begrüßt...

Die Verfahren und Methoden zur Gewährleistung der GCP-Konformität sollten in einem angemessenen Verhältnis zu den Risiken und Merkmalen einer bestimmten Studie / Behandlung stehen. Gezielte Richtlinienrevisionen müssen zu einem regulatorischen Umfeld beitragen, das den Patienten in den Mittelpunkt der klinischen Forschung stellt. Der Abbau von Bürokratie und die Verbesserung der Patientensicherheit, der Studienqualität, des Zugangs und der Erschwinglichkeit gehen dabei Hand in Hand.

Martin Dreyling

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

Bei den virtuellen Kongressen ASCO und EHA wurden im Juni 2020 Daten zu Axicabtagen-Cicloleucel (Axi-Cel) sowohl aus klinischen Studien als auch aus der klinischen Praxis präsentiert:

- **Axi-Cel Real-World Daten bestätigen ZUMA-1 Studienergebnisse im R/R DLBCL:**
Europäische Axi-Cel Daten aus der klinischen Routine sind bezüglich Ansprechraten und Sicherheitsprofil vergleichbar mit den Ergebnissen der Axi-Cel Zulassungsstudie ZUMA-1,^{1,2,3} analog zu bereits publizierten Real-World Daten aus den USA.⁴ Eine längere Nachverfolgung wird zeigen, ob auch die Überlebensrate von 47% 3 Jahre nach Behandlung aus der ZUMA-1 Studie bestätigt werden kann.⁵
- **Primärer Datenschnitt der ZUMA-5 Studie: Axi-Cel in der Behandlung des R/R iNHL:**
Auf dem ASCO präsentierte Ergebnisse der ZUMA-5 Studie zeigen bei einem medianen

Follow-up von 15,3 Monaten ein Gesamtansprechen mit Axi-Cel von 95% mit einer CR Rate von 81% bei Patienten mit mehrfach rezidiertem FL. Nach 1 Jahr waren noch 94% der Patienten am Leben. Das Nebenwirkungsprofil war mit dem aus früheren klinischen Studien mit Axi-Cel vergleichbar.⁶

- **Langzeit Follow-up Anti-CD-19 CAR-T Zelltherapie für B-Zell Lyphome und CLL:**
Die Daten zeigen anhaltende Remissionen von bis zu 113 Monate im FL, 99 Monate im CLL und 97 Monate im DLBCL/PMBCL.⁷

Erste Daten zu Magrolimab bei MDS und AML:
In einer Phase Ib Studie wurde der monoklonalen anti-CD47 Antikörper Magrolimab in Kombination mit Azacitidin in Patienten mit MDS und AML untersucht.⁸

Kite CAR-T Herstellungsstätte im Herzen Europas in Betrieb genommen:
Durch die Herstellung in Hoofddorp bei Amsterdam wird die Herstellungsdauer von Axi-Cel verkürzt, da nun keine Transportschritte in die Vereinigten Staaten und zurück mehr nötig sind.⁹

Weiterführende Information

Kite entwickelt die Zelltherapien **Axi-Cel** und **KTE-X19** in früheren Linien bzw. in weiteren Indikationen. Weitere Informationen erhalten Sie [HIER](#).

Informationen zur klinischen Entwicklung von **Magrolimab** erhalten Sie [HIER](#).

Abkürzungen:

ALL, Akute Lymphatische Leukämie; **AML**, Akute Myeloische Leukämie; **CAR**, Chimärer Antigenrezeptor; **CLL**, Chronische Lymphatische Leukämie; **DLBCL**, Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; **CR**, Komplette Remission; **FL**, Follikuläres Lymphom; **INHL**, indolentes Non-Hodgkin Lymphom; **MDS**, Myelodysplastisches Syndrom; **MZL**, Marginalzonenlymphom; **PMBCL**, Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; **R/R**, rezidiert oder refraktär.

Quellen:

- ¹ Kuhn et al. EHA 2020 (Abstract S243)
- ² Sesques et al. EHA 2020 (Abstract EP1211)
- ³ Bücklein et al. EHA 2020 (Abstract EP1511)
- ⁴ Pasquini et al. ASH 2019 Abstract 764
- ⁵ Neelapu et al. ASH 2019 Abstract 203
- ⁶ Jacobson et al. ASCO 2020 Abstract 8008
- ⁷ Cappell et al. ASCO 2020 Abstract 3012
- ⁸ Sallman et al. ASCO 2020 Abstract 7507
- ⁹ Kite (data on file)

Impressum:

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

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 rezidivierter (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.

Rechtzeitige Planung als Erfolgskonzept der CAR-T-Zelltherapie

Die CAR-T Zelltherapie gilt als wichtiges Therapiekonzept für DLBCL Patienten nach der 2. Linie. Ein entscheidender Baustein für diese innovative Behandlung ist eine rechtzeitige Überweisung in eines der qualifizierten Behandlungszentren. Denken Sie deshalb an eine frühzeitige Kontaktaufnahme mit einem CAR-T Zentrum in Ihrer Nähe. In Deutschland sind bereits mehr als 20 Zentren für die Behandlung mit Kymriah® qualifiziert. Die aktuelle Übersicht der Anwendungszentren finden sie [HIER](#).

EBMT CAR-T-Register

Erste Daten aus dem amerikanischen und kanadischen Register CIBMTR (Center for International Blood & Marrow Transplant Research) konnten die Ergebnisse der Zulassungsstudie JULIET hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bestätigen² ([JULIET](#)). Für den europäischen Raum steht das EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) den Anwendungszentren zur Dokumentation der CAR-T-Zelltherapie in der Routine-Versorgung zur Verfügung. Um auch den europäischen, insbesondere den deutschen Versorgungsalltag abbilden zu können, empfehlen wir die Dokumentation der CAR-T-Patienten im [EBMT-Register](#).

Follikuläres Lymphom: Tisagenlecleucel erreicht primären Endpunkt in der Zwischenanalyse der Zulassungsstudie ELARA

Die aktuell laufende, internationale Studie ELARA, untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel in einer weiteren Indikation, dem refraktären oder rezidivierten follikulären Lymphom.

Bei der Zwischenanalyse erreichte die Studie ihren primären Endpunkt (Rate an kompletten Remissionen; CRR)³. An dieser Studie nehmen Zentren aus über 30 Standorten in 12 Ländern weltweit teil, darunter mit der München (LMU), Köln und Ulm auch drei deutsche Zentren ([ELARA](#)). Aggressives B-NHL: Tisagenlecleucel im Vergleich zum Therapiestandard in der 2. Linie (BELINDA)

Die internationale BELINDA-Studie untersucht Tisagenlecleucel im Vergleich zum Therapiestandard bei erwachsenen Patienten mit rezidivier-

tem oder refraktärem aggressiven Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom. Diese randomisierte Phase-III Studie ist noch offen für die Rekrutierung geeigneter Patienten. In Deutschland nehmen folgende Studienzentren an der BELINDA Studie teil: Hamburg, Berlin (Charité), Köln, Leipzig, Ulm, Regensburg, München (LMU).

Es können Patienten eingeschlossen werden mit einem rezidierten oder refraktären B-Zell-NHL nach Therapieversagen auf die erste Linie. Das Rezidiv muss innerhalb der letzten 12 Monate nach Beendigung der Erstlinientherapie mit Rituximab und Anthrazyklin liegen. Eine ausführliche Auflistung der Ein- und Ausschlußkriterien finden Sie unter [BELINDA](#).

Referenzen

1. Novartis Europharm Limited. Kymriah®: Fachinformation [online]. Stand: 03.2020. URL: <http://www.fachinfo.de/>

2. Jaglowski, S. et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Real World Experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. Presentation. ASH Annual Meeting 2019

3. [Pressemitteilung Novartis](#)

Abkürzungen

CAR: chimärer Antigenrezeptor, **NHL:** Non-Hodgkin-Lymphom, **ZNS:** zentrales Nervensystem

Impressum

Die gesetzlichen Pflichtangaben finden Sie [HIER](#).





GLA-Studientreffen in Münster 2019: So war es einmal, und so wird es hoffentlich bald wieder sein!

Liebe GLA-Mitglieder,

schweren Herzens haben wir uns dazu entschlossen, das diesjährige 4. GLA-Studientreffen als rein virtuelles Meeting stattfinden zu lassen, da auf Grund der aktuellen Corona-Pandemie es sehr fraglich erscheint, dass eine Präsenzveranstaltung im Herbst in Leipzig durchführbar sein wird. Weiterhin machen bestehende Dienstreisverbote auf Seiten der Teilnehmer sowie der Firmen eine Vor-Ort-Veranstaltung immer unwahrscheinlicher. Wir haben uns weiterhin entschieden, das Studientreffen 2021 in Leipzig stattfinden zu lassen.

Aktuell stecken wir mitten in der Planung des virtuellen Treffens um Ihnen, trotz der aktuellen Situation, unverändert einen wissenschaftlichen Austausch mit Ihren Kolleginnen und Kollegen bieten zu können. Die virtuellen Sitzungen werden wir weiterhin vom 12. – 14. November 2020 planen. Nähere Informationen folgen.

Wir freuen uns, Sie im November zu unserem diesjährigen Studientreffen im „virtuellen Raum“ zu treffen und sind uns sicher, dass es trotz der Herausforderungen ein sehr fruchtbares Meeting sein wird!

Mit freundlichen Grüßen

Ihr Christian Buske, Präsident der GLA, im Namen des Vorstandes

Termine

25.09.20	Sitzung der AG „Aggressive Lymphome“, virtuell
12.11.20 – 14.11.20	GLA-Studientreffen 2020, virtuell
November 2021	GLA-Studientreffen 2021, Leipzig

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