



Newsletter

1/2021

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
Bericht vom virtuellen GLA-Studientreffen	4
Berichte aus den Arbeitsgruppen	5
<i>AG ZNS-Lymphome</i>	5
<i>AG Pathologie</i>	7
Studien mit Unterstützung der GLA	8
Neue Entwicklungen bei Lymphomen: Aggressive NHL	10
Neue Entwicklungen bei Lymphomen: Indolente NHL	14
Gastbeitrag der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.	17
Aufruf zum Czernecki Donelly Award 2021	19
Informationen der Industrie	20
Hinweise und Termine der GLA	23
Impressum	23

Liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Mitglieder der GLA,

zu Beginn eines Jahres wendet sich oft noch einmal der Blick auf das Vergangene, um Erreichtes und Unerreichtes zu bilanzieren und sich auf das neue Jahr auszurichten.

Der Rückblick auf 2020 kann aber dabei kaum „normal“ ausfallen: Die Pandemie hat die Bevölkerung, das Gesundheitssystem und damit uns alle vor neue und unvorhergesehene Herausforderungen gestellt, und die Auswirkungen halten uns nach wie vor in Atem. Auch für eine Studiengruppe wie die GLA, die von Interaktion, Diskussion und persönlichem Miteinander lebt, stellte die erlebte Vollbremsung für die gemeinsamen Aktivitäten einen großen und schmerzlichen Einschnitt dar, der unsere Aktivität auch zum Erliegen hätte bringen können.



Hätte. Aber durch den Einsatz vieler Kolleginnen und Kollegen, dem Team in Berlin und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Studienzentralen – ist dann doch vieles auch in 2020 gelungen: unsere Website wurde in voller Funktionalität aktiviert, zahlreiche Studien wurden durch die Arbeitsgruppen evaluiert, neue Studienkonzepte wurden entwickelt und neue Studien begonnen, dieser Newsletter wurde etabliert und trotz des virtuellen Formats war das Interesse, die Teilnahme und die Resonanz der GLA-Mitglieder am Studientreffen herausragend – alles Antrieb genug um das Jahr 2021 mit neuen Zielen zu beginnen. Eines dieser Ziele ist die Weiterentwicklung des GLA-Pan-Lymphom-Registers. Noch in diesem Jahr streben wir die Aktivierung mit einem ersten Schwerpunkt auf den aggressiven Lymphomen an. Entscheidungen zur Plattform wurden bereits getroffen, der Datensatz weitgehend vorbereitet, Abstimmungen mit den Landeskrebsregistern in Angriff genommen und zahlreiche Gespräche bezüglich der Unterstützung geführt. Wir werden Sie in diesem Jahr regelmäßig über den Newsletter über die aktuellen Entwicklungen informieren. Nur durch Ihr aktives Engagement werden wir dieses Projekt erfolgreich gestalten, deshalb werden wir Sie auch auf den verschiedenen Entwicklungsstufen um Rückmeldungen bitten, um Ihre Anregungen und Bedürfnisse von Anfang an abzubilden. Auch Ihre Bereitschaft an dem Register teilzunehmen werden wir in den kommenden Monaten abfragen, damit wir Zentren und Schulungen vorbereiten können.

Die GLA lebt mit und von Ihren Mitgliedern, wir freuen uns auf Ihre aktive Mitarbeit auch in diesem Jahr – mit einer Studienidee, durch die Mitarbeit an einer Studiengruppe oder mit einer anderen Aktivität – gerne unterstützen Sie alle Gremien der GLA. Ganz besonders gilt dies für die Kolleginnen und Kollegen in der Niederlassung, für die wir die Angebote der GLA weiter optimieren wollen. Stellvertretend für den Vorstand der GLA wünsche ich Ihnen und Ihren Familien ein gutes und gesundes 2021 und wünsche uns allen die Möglichkeit auf persönliche Begegnungen noch in diesem Jahr.

Ihr Georg Heß

Vom 12. bis 14. November 2020 fand zum vierten Mal das Studientreffen der German Lymphoma Allianz (GLA) statt. Aufgrund der Corona Pandemie hatte man sich dazu entschieden, das Treffen als rein virtuelles Meeting stattfinden zu lassen. Mit über 200 Teilnehmern, GLA-Mitgliedern, und zahlreichen Vertretern der pharmazeutischen Industrie konnte das Studientreffen auch in diesem Jahr an den Erfolg der letzten Veranstaltungen anknüpfen.

Trotz der neuen Herausforderungen bot der „virtuelle Raum“ die Möglichkeit für ein fruchtvolles Meeting. An dieser Stelle ist allen an der ausgezeichneten Organisation beteiligten Personen herzlich zu danken: besonders Frau Westfahl, Frau Heinecke und Frau Siems von der GLA Geschäftsstelle in Berlin.

Am Vortag des eigentlichen Studientreffens fand unter Vorsitz von Christian Buske und Christiane Pott das wissenschaftliche Symposium statt. Hochkarätige Referenten berichteten über aktuelle Entwicklungen und Fortschritte in der Lymphomtherapie. Die Schwerpunkte dieser Veranstaltung lagen auf den Chemotherapie-freien Schemata, den neuen Substanzen und der CAR-T-Zell Therapie, die inzwischen in zahlreichen Zentren in Deutschland Einzug gehalten hat.

Während des Studientreffens fand auch eine Sitzung des Leitremiums der GLA statt. Hier wurden aktuelle strategische und organisatorische Fragen diskutiert. Ein für die Zukunft der GLA enorm wichtiger Punkt ist der Aufbau eines Pan-Lymphom Registers. Hier wurde kurz vor dem Studientreffen ein wichtiger Meilenstein erreicht: Nach Ausschreibung der Register-Plattform im Frühjahr dieses Jahres fiel die Entscheidung zugunsten des IZKS Mainz, sodass nun der Aufbau weiter vorangetrieben werden kann. Hier ist Georg Heß für seinen unermüdlichen Einsatz für das Register ausdrücklich zu danken. Auch beim Thema „Langfristige Datennutzung in der GLA“ sind Fortschritte erzielt worden. Es hat sich eine AG gebildet, die sich um dieses Projekt kümmern wird. Die Rekrutierung in klinische Studien, ein Hauptanliegen der GLA, war ebenfalls Gegenstand der Diskussion. Kurz vor dem Studientreffen war eine Mitgliederumfrage durchgeführt worden,

deren Ergebnisse ausführlich diskutiert wurden. Es wurde beschlossen, eine Task Force zu gründen, in der auch Vertreter der Niedergelassenen und kommunaler Häuser eingebunden werden sollen, um dauerhaft sicherzustellen, dass allen GLA Mitglieder die Teilnahme an klinische Studien ermöglicht wird. Die Finanzsituation ist weiterhin sehr solide und es wurde beschlossen, unter anderem strategisch wichtige Projekte anzustoßen sowie einen Förderpreis auszuschreiben.

Während der Mitgliederversammlung zeigte sich erneut die rege Aktivität der Teilnehmer. Um besser auf den Wunsch des gemeinsamen Austauschs und der Diskussion zwischen den GLA-Mitgliedern einzugehen, wurde beschlossen, zu Beginn des nächsten Jahres eine außerordentliche Mitgliederversammlung abzuhalten. Diese wird dann so ausgewählt werden, dass alle Teilnehmer sich persönlich zu Wort melden können und idealerweise auch eine Abstimmung erfolgen kann.

Die aktuellen Studien und neue Studienkonzepte der Arbeitsgruppen der GLA wurden am 13. und 14.11.2020 vorgestellt. Ein reger und intensiver Austausch mit den Sprechern wurde über die Chat-Funktion ermöglicht.

Am ersten Tag standen die Projekte der Arbeitsgruppen „Indolente Lymphome“, „Mantelzelllymphome“, „ZNS Lymphome“, „Biologische Forschung“, „AG Pathologie“, „Strahlentherapie/Radiodiagnostik“ sowie „PTLD“ und „frühe klinische Studien“ im Vordergrund.

Der zweite Tag fokussierte sich auf die Projekte der Arbeitsgruppen „Aggressive Lymphome“, „HIV-assoziierte Lymphome“, „T-Zell Lymphome“. Die Aktivitäten der Arbeitsgruppen „Biometrie-Bioinformatik“ und „Hämatopoetische Zelltherapie“ rundeten das Studientreffen ab.

Viola Pöschel



Gruppenfoto des GLA-Studientreffens in Münster 2019

Berichte aus den Arbeitsgruppen

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

Bericht der AG „ZNS-Lymphome“

Zielsetzung der AG

Durch die Kooperative Studiengruppen ZNS Lymphome und nun der AG-ZNS-Lymphome wurden in den letzten Jahren verschiedene Wissenschafts-initiierte Studien konzipiert und initiiert, die multizentrisch und zum Teil auch international durchgeführt werden.

Durch unsere Studienprotokolle MATRix (Patienten ≤ 70 Jahre) und MARTA (Patienten > 70 Jahre) soll ein kurativer Behandlungsstandard für die Erstlinientherapie „fitter“ Patienten etabliert werden. In vorausgehenden Studien konnten durch die intensiverte Therapie bei der überwiegenden Mehrzahl von Patienten eine komplette Remission des ZNS Lymphoms sowie ein hohes Rezidiv-freies und Gesamtüberleben erzielt werden.

Im nächsten Schritt wollen wir nun auch Studien zur Deeskalation der Induktionstherapie durchführen, um die Chemotherapie-assoziierten Toxizitäten für die Patienten zu verringern und damit einen möglichst hohen Anteil der Patienten der Hochdosistherapie zuzuführen. Auch für Patienten, die für eine Hochdosistherapie nicht in

Frage kommen, sollen die Therapieansätze kontinuierlich weiterentwickelt werden.

Im Rahmen der klinischen Studien werden des Weiteren translationale Forschungsprojekte durchgeführt. Diese haben zum einen das Ziel, die molekularbiologischen und genetischen Grundlagen der Erkrankung und die Pathogenese besser zu verstehen. Zum anderen wollen wir nicht- oder minimal-invasiv zugängliche Biomarker entwickeln, die den Verlauf einer Erkrankung besser als die bisherigen konventionellen Methoden voraussagen und eine Einteilung der Patienten in Risikogruppen erlauben.

Viele unserer klinischen Studien werden von namhaften Institutionen wie dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Else-Kröner-Fresenius Stiftung gefördert.

Aktuelle Projekte

Aktiv rekrutierende Studien

VENOBI CNS - Chemotherapy free treatment with venetoclax and obinutuzumab for relapsed / refractory primary CNS lymphoma patients (VENOBI-CNS study) - A phase IB study to assess the pharmacokinetics in the cerebrospinal fluid

Status: Rekrutierung seit Mai 2020, DRKS-ID: DRKS00017615

Für Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem primären ZNS Lymphom wird in dieser Phase Ib Studie eine Chemotherapie-freie Therapie eingesetzt. Der anti-CD20-Antikörper wird mit dem bcl-2 Inhibitor Venetoclax kombiniert. Beide Substanzen sind für diese Indikation nicht zugelassen, die molekularen Veränderungen bei PCNSL legen eine Wirksamkeit jedoch nahe. Als primärer Endpunkt wird die Pharmakokinetik von Venetoclax und Obinutuzumab im Liquor cerebrospinalis und im peripheren Blut untersucht. Die Dosisfindung erfolgt mit Hilfe des BOIN Designs (3 Dosisgruppen mit Dosisescalation bzw. -deescalation entsprechend Dosis-limitierender Toxizitäten). Sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben.

Studien im Follow Up

MATRIx/IELSG43 - High dose chemotherapy and autologous stem cell transplant or consolidating conventional chemotherapy in primary CNS lymphoma - randomized phase III trial

Status: Follow Up, Rekrutierung abgeschlossen 08/2019, DRKS-ID: DRKS00005503

Nach der Induktionstherapie mit 4 Zyklen MATRIx (Rituximab/MTX/Ara-C/Thiotepa) erfolgt die Randomisierung der Patienten in einen der zwei Behandlungsarme zur Konsolidierungstherapie. Patient*innen in Arm A (Kontrollgruppe) erhalten 2 Zyklen R-DeVIC (Rituximab/Dexamethason/Etoposid/Ifosfamid/Carboplatin), Patient*innen in Arm B eine Hochdosis-Chemotherapie (Rituximab/Busulfan/Thiotepa) mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (HDT-ASZT). Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte sind die Rate an Komplettremissionen, das Gesamtüberleben sowie (Neuro-)Toxizität und Lebensqualität.

MARTA - Age-adjusted high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in elderly and fit primary CNS lymphoma patients

Status: Follow Up, Rekrutierung abgeschlossen 09/2020, DRKS- No. DRKS00011932

Diese Phase II Studie bietet einen kurativen Therapieansatz bei älteren (> 70 Jahre) und fitten Patient*innen (ECOG ≤2) welche eine alters-

adaptierte Induktion mit R-/MTX/Ara-C, gefolgt von einer Hochdosis Chemotherapie (Rituximab/Busulfan/Thiotepa) mit anschließender autologer Stammzelltransplantation erhalten. Die Wirksamkeit des Regimes wird anhand des progressionsfreien Überlebens nach einem Jahr bestimmt (primärer Endpunkt). Sekundäre Endpunkte sind die Rate an Komplettremissionen (CR), Gesamtüberleben (OS) sowie auch Daten zur Toxizität, insbesondere zur Neurotoxizität, und zur Lebensqualität.

5-Jahres-Plan

OptiMATE - Optimising MATRIx: De-escalated induction treatment in newly diagnosed primary CNS lymphoma- a randomized phase III trial

Status: Einreichung bei den Bundesoberbehörden, Studienbeginn Q1/2021

Die OptiMATE Studie ist als Nachfolgestudie der MATRIx Studie geplant und soll die Überlegenheit eines reduzierten Therapieregimes bei jüngeren (<70 Jahren) und fitten (ECOG ≤ 2) Patient*innen zeigen. Direkt nach dem Screening erfolgt die Randomisierung in einen der 2 Behandlungsarme. In der Kontrollgruppe werden 4 Zyklen nach dem MATRIx Schema gegeben, im experimentellen Arm wird zunächst eine Vorphasentherapie mit einem Zyklus R-MTX verabreicht, gefolgt von 2 Zyklen MATRIx. Nach der Induktionstherapie ist in beidem Therapiearmen eine HDT-ASZT vorgesehen.

Primärer Endpunkt ist das krankheitsfreie Überleben, sekundäre Endpunkte sind die Raten an Komplettremissionen, das Gesamtüberleben (OS) sowie (Neuro-)Toxizität und Lebensqualität.

PRIMA-CNS - Age-adjusted high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation or conventional chemotherapy with R-MP as first-line treatment in elderly CNS lymphoma patients - a randomized phase III trial

Status: in Planung, Studienbeginn voraussichtlich Q3/2021

Im Rahmen dieser Phase III Studie erfolgt bei älteren (>65/70 Jahre), Hochdosis-fähigen Patient*innen nach einer Vorphasentherapie mit R-MTX ein randomisierter Vergleich zwischen einer konventionellen Chemotherapie nach dem R-MP Protokoll mit nachfolgender Erhaltungstherapie und einer kürzeren, intensiveren

Chemotherapie mit R-MTX/AraC gefolgt von einer alters-adaptierten HDT-ASZT. Die Studie soll die Frage beantworten, ob eine HDT-ASCT einer konventionellen Chemotherapie überlegen ist. Der primäre Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben nach einem Jahr. Sekundäre Endpunkte sind die Rate an Komplettremissionen, Gesamtüberleben sowie Daten zur Toxizität, insbesondere Neurotoxizität, und zur Lebensqualität.

FIGORELLA - A randomized Phase II trial on comorbidity- and fitness-tailored treatment in elderly patients with newly diagnosed PCNSL (in Kooperation mit der International Lymphoma Study Group)

Mit dieser randomisierten Phase II Studie erfolgt

Bericht der AG „Pathologie“

Die AG Pathologie in der GLA nimmt verschiedene Funktionen wahr. Zum einen ist die AG eine Vertretung der Hämatopatholog*innen und ihrer translationalen Forschungsinteressen innerhalb der GLA. Zum anderen ist die AG aber auch das Verbindungsglied der GLA zur Referenzpathologie des Kompetenznetzes Maligne Lymphome e.V. (KML), weil alle KML-Referenzpathologen auch Mitglieder der AG Pathologie der GLA sind. Auf diese Weise kann die AG das erfolgreiche System des KML mit mehreren, entitätsübergreifenden, langfristig angelegten Biobanken in den Referenzpathologien in die offene Arbeitsweise der AG Pathologie der GLA einbringen. Wir möchten deshalb die Plattform des Austausches zwischen der Referenzpathologie des KML und allen translational forschenden Kolleginnen und Kollegen der GLA sein und auf diese Weise vor allem die Gewebebiopsien der Referenzpathologien in die Forschungsarbeit einbringen.

Während sich die Tätigkeit der Referenzpathologie auf pathologische Diagnostik (Diagnosesicherheit, Standards, Qualitätssicherung, Archivierung) innerhalb von Studienprotokollen fokussiert, bildet die AG Pathologie der GLA die wissenschaftliche Arbeit von Hämatopatholog*innen ab. Die Forschungsarbeit der meisten Mitglieder der AG Pathologie ist eng mit der pathologischen Diagnostik verbunden und beinhaltet unter anderem

bei älteren (≥ 70 Jahre), und nicht für einen Hochdosis-Therapie geeigneten Patient*innen nach einer Immunchemotherapie mit 2 Zyklen R-MP (Rituximab, Procarbacin und HD-MTX) ein randomisierter Vergleich zwischen einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid und Procarbacin. Die Studie soll den Stellenwert der Erhaltungstherapie, gegebenenfalls auch in Vorbereitung für eine randomisierte Phase III Studie definieren. Der primäre Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben nach 2 Jahren. Sekundäre Endpunkte sind die Rate an Komplettremissionen, Gesamtüberleben sowie Daten zur Toxizität, insbesondere Neurotoxizität, und zur Lebensqualität.

Status: in Planung, Studie im Ausland bereits aktiv

Gerald Illerhaus und Peter Borchmann

die molekulare Charakterisierung von Entitäten, die Identifizierung neuer Entitäten und Subgruppen und die Entwicklung von Biomarkern mit neuartigen Methoden, wobei das archivierte Gewebematerial im Mittelpunkt steht. Es werden aber auch grundlagenwissenschaftliche Fragestellungen zur Pathogenese von Lymphomen bearbeitet.

Da die Gruppe der wissenschaftlich aktiven Hämatopatholog*innen eher klein ist, versuchen wir, die Aktivität der AG in die bereits bestehenden Strukturen für forschende Patholog*innen einzubringen und integrieren die Sitzungen der AG Pathologie der GLA in die der AG Hämatopathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP).

Für März 2021 ist ein virtuelles, gemeinsames Treffen der entitätsübergreifenden AGs der GLA (Biologische Forschung, Biometrie und Modellierung, frühe klinische Studien und Pathologie) geplant, um gemeinsame translationale Forschungsansätze zu diskutieren, die dann zukünftig in die ganz frühen Planungsphasen zukünftiger prospektiver Lymphomstudien eingebracht werden sollen.

Andreas Rosenwald und Wolfram Klapper

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 D geplant	z.Zt. offene Zentren	Patienten-zahl geplant	FPI	LPI geplant	PI Kontakt
Follikuläres Lymphom	GAZAI	II	I	Stadium I Grad 1, 2	Rate der metabolischen CR nach Obinituzumab und 2x2 Gy Bestrahlung Pat. erhalten in Kombination mit Obinituzumab 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
	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	aktiv rekrutierend	11	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
	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 Obinituzumab 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, Marchionistraße 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-um.de
Mantelzelllymphom	MCL-Elderly III	randomisiert II	I	nicht vorbehandelt, ≥ 65 J. oder 60- 65 J., für Hochdosis-Therapie nicht geeignet	Randomisierung: BR (+brutinib) vs Venetoclax/brutinib/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, Marchionistraße 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
	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 Obinituzumab Monotherapie	aktiv rekrutierend	17	15	56	Q1/2019	Q3/2021	Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-um.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-um.de
	GDL-ISRT 20 Gy	II	I	Primäres indolentes Marginalzonenlymphom des Magens oder Duodenums, Stadium I/II	Prospektive internationale Multicenter- Studie: Nachweis einer Nicht- Unterlegenheit einer niedrig dosierten Bestrahlung mit 20 Gy statt aktuellem Standard mit 30 Gy	aktiv rekrutierend	11	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	Q1/2021	Q3/2022	Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-um.de
	Nationales MZL Register			offen für alle Patienten		aktiv rekrutierend		97	unbegrenzt	2014	offen	Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-um.de
Morbus Waldenström	ECWM-2	II	I	Therapiebedürftigkeit	Wirksamkeit: Bortezomib, Rituximab und ibrutinib (B-RI)	aktiv rekrutierend	15	13	53	Sep. 19	Sep. 21	Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-um.de
	CZAR-1	III	I & > I	Therapiebedürftigkeit	Wirksamkeit: ibrutinib +/- Carfilzomib	genehmigt	20	0	184	Jan. 21	Dez. 22	Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-um.de
	VIWA-1	II	I	ibrutinib vorbehandelte Patienten	Wirksamkeit: Venetoclax + Rituximab	in Planung	15	0	80	Q3/2021	Q3/2023	Prof. Dr. Christian Buske, Uniklinik Ulm christian.buske@uni-um.de
Peetransplantation slymphom	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 Gröpelinger Heerstraße 406 - 408 28239 Bremen Email: rtrappe@owvdo.de

Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom	R-CHOEP-brut	II	I	aaIPI 2-3, 18-60 Jahre	R-CHOEP + Ibrutinib, 2-Jahres PFS	offen	10	10	40	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, IPI 2-5	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	I/II	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	Q3/2021	Prof. Dr. med. Clemens A. Schmitt Charité - Universitätsmedizin Berlin Augustenburger Platz 1 D-13353 Berlin clemens.schmitt@charite.de Studienkoordination: 030-450 653 569 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, 0049-6131-175726, georg.hess@unimedizin-mainz.de
	BELINDA	III	II	> 18 Jahre	Vergleich von der Behandlung mit Tisagenlecleumel im Vergleich zur Standardtherapie (R-Induktion + HDCT und ASCT) bezogen auf die EFS Rate (definiert als PFS plus Nichterreich 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	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+Polatumab	Ethik und PEI-Votum vorhanden, Initiierung der Zentren Jan. 2021	26	0	308	Jan. 21	Jan. 23	Prof. Dr. Bertram Glaß Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation HELIOS Klinik Berlin Buch Schwanebecker Chaussee 50 13125 Berlin Germany
Aggressives B-Zell-Lymphom / T-Zell-Lymphom	NIVEAU	III	II	Patienten im 1. Rezidiv oder Progress, für autologe oder allogene SCT nicht geeignet (Alter >65 Jahre oder HCT-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-identier (10/10) Spender vorhanden	1-Jahres PFS nach definierter Hochdosis- 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 Germany
HV-assoziiertes Burkitt-Lymphom		Fallserie	I		Sicherheit und Wirksamkeit: R-EPOCH vs B-NHL-Protokoll analog GMALL 2002	aktiv						Prof. Dr. med. Kai Hübel Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Tel.: +49221-478-86177, Fax: +49221-478-97230, E-Mail: kai.huebel@uni-koeln.de
Primäres ZNS-Lymphom	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 MATRX-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-Stihl, Kriegsbergstr.60, 70174 Stuttgart, Tel.: 0711/278-30400 / Fax.: 0711/278-30409, G.Illerhaus@klinikum-stuttgart.de
	VenObi	I/II	> I	Rezidiv/Progress nach ≥ 1 HD-MTX-basierter Vortherapie	PK, Sicherheit und Wirksamkeit von 6x Obinutuzumab/Venetocax + 1 Jahr Erhaltungstherapie mit Venetocax	aktiv rekrutierend	2	2	15	Mal. 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 altersadaptierter intensiver Induktionstherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (MARTA) und konventioneller Chemotherapie mit R-MP gefolgt von Erhaltungstherapie mit Procarbazine	in Vorbereitung	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	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
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	Mal. 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

Periphere T-Zell Lymphome und ZNS Prophylaxe

Für die seltenen peripheren T-Zell Lymphome (PTZL) besteht trotz der kürzlich publizierten ECHELON2-Studie weiterhin ein großer Bedarf an Therapieoptimierung. Neuere zielgerichtete Substanzen stellen eine Möglichkeit dar, insbesondere in Kombination mit etablierten Therapiekonzepten, die Behandlungsergebnisse der PTZL zu verbessern. Der von der FDA, jedoch nicht von der EMA für das refraktäre/rezidierte PTCL zugelassene HDAC-Inhibitor Romidepsin wurde in Kombination mit CHOP gegen eine alleinige CHOP-Therapie in der Primärtherapie der PTZL untersucht. Die finale Auswertung der multinationalen Phase-III-Studie an 421 Patienten (medianes Alter 65 Jahre) stellte Bachy vor (ASH 2020, Abstract 39). Eingeschlossen wurden bis auf das ALK+ ALCL alle gängigen PTZL (ca. 76 % der Patienten litten an einem AITL oder einem PTCL-NOS). In beiden Armen wurden je sechs Zyklen in dreiwöchigen Abständen appliziert. Im Ro-CHOP-Arm lag der Anteil an Patienten mit einem hohen IPI 4/5 und mit erhöhter LDH höher als im CHOP-Arm. Das mediane PFS als primärer Endpunkt der Studie, unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (Ro-CHOP 12,0 Monate, CHOP 10,2 Monate, $p=0,096$). Auch in der vorgeplanten Subgruppenanalyse (IPI, Alter, Geschlecht, nodal/extranodal, Histologie) fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Die sekundären Endpunkte OS (51,8 Monate versus 42,9 Monate) und Ansprechrate waren ebenfalls ohne signifikanten Unterschied, lediglich die Dauer des Ansprechens (berechnet nur für Patienten, die unter Therapie eine CR oder CRu erreicht hatten) war im Ro-CHOP Arm signifikant verlängert (36,3 vs. 23,7 Monate, $p=0,032$). Die Rate schwerer Nebenwirkungen lag dagegen im Ro-CHOP Arm mit 42 % signifikant höher als im CHOP-Arm (29 %), was auch häufiger zu einer Dosismodifikation oder Unterbrechung des Romidepsins in 30 % der Patienten führte.

Zusammengefasst konnte die Hinzunahme von Romidepsin keine Verbesserung in der Primärtherapie erzielen. Zudem konnte durch die signifikant erhöhte Toxizität (vorwiegend schwere Thrombozytopenie) eine adäquate Romidepsin-Gabe nur

in gut zwei Dritteln der Patienten erfolgen.

Beim refraktären/rezidierten (r/r) PTZL stellt die allogene Blutstammzelltransplantation für geeignete Patienten in der Regel die Therapie der Wahl dar. Prospektive Daten allerdings sind rar. Mehta-Shah stellte die bislang größte retrospektive Studie an 508 konsekutiven Patienten (inkl. 13 % mit primär kutanen PTCL, CTCL) aus zwölf akademischen Zentren in den USA vor, die zwischen 2000 und 2019 transplantiert wurden (ASH 2020, Abstract 41). Die meisten Patienten hatten einen matched-related (MRD; 40,7 %) oder matched-unrelated (MUD; 38,8 %) Spender. Bei 64,2 % der Patienten wurde eine nicht-myeloablative, bei 35,6 % ein myeloablative Konditionierung durchgeführt. Eine autologe Stammzelltransplantation war im Vorfeld bei 15,5 % der Patienten durchgeführt worden. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 29,7 Monaten lag das 2-Jahres bzw. 5-Jahres OS bei 59,1 % bzw. 50,8 % und das 2-Jahres bzw. 5-Jahres PFS bei 45,8 % bzw. 39,4 %. Bei den häufigeren PTZL-Subtypen lagen die 5-Jahres PFS-Raten bei 47,3 % (AITL), 43,9 % (PTCL-NOS), 35,5 % (ALK+ALCL) und 34,9 % (ALK-ALCL). Erwartungsgemäß korrelierte das mediane OS mit der Tiefe der Remission zum Zeitpunkt der Transplantation und erreichte 154,2 bzw. 31,3 Monate bei Patienten mit CR bzw. PR verglichen mit nur 12,4 bzw. 8,9 Monaten bei SD bzw. PD. Patienten mit CTCL hatten eine höhere Rezidivrate bei gleichem OS verglichen mit den übrigen PTZL. Die Therapieassoziierte Mortalität lag bei 11,2 % und war am niedrigsten bei MRD-Konstellation (8,2 %) und am höchsten bei Nabelschnurblut als Stammzellquelle (23,8 %). Die Häufigkeit der akuten GvHD wurde mit 46 %, die der chronischen mit 40,6 % angegeben.

Diese größte retrospektive Studie unterstreicht die recht guten Langzeitergebnisse für die allogene Blutstammzelltransplantation für Patienten mit r/r PTCL, insbesondere, wenn zum Zeitpunkt der Transplantation eine gute (komplette) Remission vorliegt und unterstreicht die Therapieempfehlung (auch in Abwesenheit randomisierter prospektiver Studien) in dieser Situation.

Zwei Arbeiten auf dem ASH beschäftigten sich mit der ZNS-Prophylaxe bei aggressiven B-NHL. Ein

ZNS-Rezidiv tritt bei 2-10 % dieser Patienten auf. Der 2016 von Norbert Schmitz publizierte ZNS-IPI basiert auf den Faktoren des IPI sowie einem Nieren- oder Nebennierenbefall. Internationale Richtlinien empfehlen eine hochdosierte MTX-Prophylaxe, deren Wirksamkeit bislang jedoch prospektiv nicht überprüft worden ist. In einer retrospektiven Analyse analysierten Puckrin et al. 326 Hochrisiko-Patienten aus Alberta, Kanada, die entweder einen ZNS-IPI von > 4 ($n= 286$), ein Double-Hit-Lymphom ($n= 67$) oder einen Hodenbefall ($n= 17$) aufwiesen (ASH 2020, Abstract 477). Vorgesehen waren drei Gaben MTX ($3,5 \text{ mg/m}^2$), wobei 115 Patienten (35,3 %) tatsächlich mindestens eine MTX-Gabe (im Median zwei Dosen) erhielten. Patienten mit hohem IPI oder Double-Hit-Lymphom wurden zudem mit einer intensiven Chemotherapie oder einer konsolidierenden Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation behandelt. Die Auswertung bestätigte das signifikant erhöhte ZNS-Rezidiv Risiko in Abhängigkeit des ZNS-IPI (1,9 % bei ZNS-IPI 0-1, 4,9 % bei ZNS-IPI 2-3, 12,2 % bei ZNS-IPI 4-6) mit einem medianen Überleben von dann nur 6,9 Monaten. Das Risiko für ein ZNS-Rezidiv Risiko war mit und ohne MTX-Prophylaxe allerdings gleich hoch (11,2 % bzw. 12 %) und vergleichbar mit den publizierten Daten. Auch die multivariate Analyse zeigte keinen positiven Einfluss der MTX-Prophylaxe auf das ZNS-Rezidiv Risiko ($p= 0,61$). Dagegen hatten interessanterweise die Patienten, die eine konsolidierende autologer Stammzelltransplantation erhielten, einen Trend zu einem geringeren ZNS-Rezidiv Risiko ($p= 0,051$) und ein signifikant besseres OS ($p= 0,043$).

Die zweite Arbeit von Orellana-Noia et al. bestätigte diese Ergebnisse an 1.024 Patienten mit aggressivem B-NHL sowie erhöhtem ZNS-Rezidiv Risiko aus 19 Zentren in den USA (ASH 2020, Abstract 478). Dabei erhielten 808 Patienten eine intrathekale (i.th.) und 216 Patienten eine intravenöse (i.v.) MTX-Gabe. Insgesamt lag die Rate an ZNS-Rezidiven bei 5,5 % und unterschied sich nicht signifikant zwischen der i.th. Gruppe (5,3 %) und der i.v. Gruppe (7,1 %). Lediglich zwei der sechs ZNS-IPI-Komponenten, nämlich LDH und Extranodalbefall (> 1), waren mit einem ZNS-Rezidiv assoziiert.

Berücksichtigend, dass zuletzt für die i.th. Prophylaxe keine überzeugende Effektivität gezeigt werden konnte (Eyre et al. Haematologica 2020), bleibt der Vorteil einer intravenösen MTX-Gabe

durch diese beiden retrospektiven Studien fraglich. Diese sollte, wenn durchgeführt, die zeitnahe Abfolge der ersten Therapiezyklen einer Immunchemotherapie beim DLBCL nicht verzögern und die Indikation zumindest bei älteren Patienten aufgrund der Toxizität der Therapie sehr kritisch gestellt werden. Prospektive Daten zum Stellenwert der ZNS-Prophylaxe sind also dringend erforderlich.

Neues zu Antikörpern

Vor einem knappen Jahr wurde Polatuzumab vedotin (PV) zusammen mit Rituximab und Bendamustin in der Europäischen Union zur Behandlung von refraktären und rezidierten diffus-großzelligen B-Zell Lymphomen (DLBCL) zugelassen. Diese Therapie wurde auch in Deutschland häufig eingesetzt, was in den Frühjahrsmonaten sogar zu Lieferengpässen führte. Allerdings basiert die zulassungsrelevante Studie auf 40 Patienten, die gegen 40 Patienten mit R-Bendamustin in einer Phase-II Studie randomisiert wurden.

Beim jetzigen ASH Meeting gab es einerseits Daten aus der Extension Kohorte dieser Studie mit 106 weiteren Patienten, die die Ergebnisse der randomisierten Phase-II Studie in etwa bestätigten (L. Sehn, ASH 2020, Abstract 3020). Spannend auch aus deutscher Sicht waren die Daten aus dem deutschen Compassionate use Programm (N. Liebers, ASH 2020, Abstract 1206), bei dem Daten von 97 Patienten ausgewertet wurden. Bemerkenswert ist, dass PV bei der Hälfte der Patienten als Bridging zur CAR-T Zell Therapie genutzt wurde. Dies erklärt vielleicht, warum die Patienten ein noch ungünstigeres Risikoprofil hatten (Einsatz erst nach 2 Vortherapien, refraktär zur letzten Therapie 85-87%). Die Ergebnisse waren daher erwartungsgemäß schlechter als in der Zulassungsstudie. So lag die CR Rate deutlich unter 50% (19% in der „palliativen Gruppe“, das mediane Gesamtüberleben nur zwischen 5 und 7 Monaten). Das Konzept, PV als Bridging zur CAR-T Therapie zu verwenden, war für die 21 Patienten, die soweit kamen, vielversprechend. Diese Daten zeigen aber auch, dass es weitere randomisierte Studien zu PV bedarf, so wie die POLARICE und POLARGO Studien, die derzeit in Deutschland anlaufen.

Erwartungsgemäß gab es zu den bispezifischen Antikörpern viele Updates. Zu Odronextamab (zuvor als REGN1979 bekannt) wurde ein Update

mit 136 Patienten (78 Patienten mit DLBCL) präsentiert, mit Daten auch zu 24 Patienten mit DLBCL nach CAR-Therapie (R Bannerji, ASH 2020, Abstract 400). Zu Epcoritamab (GEN3013) wurden Daten von 67 Patienten präsentiert (M Hutchings, ASH 2020, Abstract 402), das lange Zeit die einzige subkutane Applikationsform von bispezifischen CD20-Antikörpern war (allerdings gab es ein Poster zu subkutanem Mosunetuzumab bei indolente Lymphomen (M. Matasar, ASH 2020, Abstract 2096).

Glofitamab ist der bispezifische Antikörper der Firma Roche, der vor allem für aggressive Lymphome weiterentwickelt werden soll. Ein Vorteil ist die Kombinationsmöglichkeit mit anderen CD20 Antikörper (was zur Mitigation genutzt wird) und die Möglichkeit, früh mit der „target“ dose zu behandeln. Etwas überraschend war das Konzept, nun auch ein Step-up Dosing wie bei anderen bispezifischen Antikörpern durchzuführen (M. Hutchings, ASH 2020, Abstract 403). Immerhin braucht es eine Woche Vorlauf (Obinutuzumab Vortherapie), und dann drei weitere Wochen, bis die Target-Dose erreicht ist, was nicht in jeder klinischen Situation gut durchführbar ist. Allerdings wurden so höhere Target-Dosen bei insgesamt guter Verträglichkeit erreicht, und auch die Ansprechraten sind vielversprechend.

Die vielleicht größte Überraschung und sicherlich auch provokant war eine Studie mit Mosunetuzumab als first-line Monotherapie bei älteren oder komorbiden Patienten mit DLBCL (A Olszewski, ASH 2020, Abstract 401). Hier wird bewusst auf die beiden einzigen zweifelsfrei wirksamen Therapiekomponenten verzichtet, nämlich auf Chemotherapie und auf einen CD20 Antikörper. Insgesamt wurden 44 Patienten in drei Dosisstufen behandelt. Die Ansprechrate betrug 64% und die komplette Remissionsrate 46%. Spektakulär war vor allem das Nebenwirkungsspektrum: die meisten Nebenwirkungen waren Grad 1 und in der Regel unter 20%. Neun von zehn Patienten, die unter der Therapie progredient waren, erhielten dann eine Salvage (-chemo)-therapie und lebten zum Zeitpunkt der Auswertung noch. Somit eröffnet sich die Möglichkeit, bei alten und vorerkrankten Patienten mit einer nebenwirkungsarmen Therapie zu starten und damit einem Teil der Patienten die toxischere Chemo-Immuntherapie möglicherweise zu ersparen.

CAR T Zellen

In der ZUMA-12 Studie (S.Neelapu, ASH 2020, Abstract 405) wurde die Therapie mit Axi-Cel bei Hochrisikopatienten mit großzelligem Lymphom in der Erstlinie getestet. Eine Hochrisikosituation wurde definiert durch Double/Triple-Hit-Lymphom via FISH oder IPI ≥ 3 und positives PET nach Lugano-Klassifikation (Deauville Score 4 oder 5) nach 2 Zyklen anti-CD20 Mab/Anthracyclintherapie. Es wurden 31 Patienten eingeschlossen und Daten von 15 Patienten berichtet. Das Gesamtansprechen lag bei 93% (80% CR) und es gab keine unerwarteten Toxizitäten. Die Daten aus dieser heterogenen Patientenpopulation sind vielversprechend aber natürlich nur sehr präliminär. Aus der ZUMA-1 Zulassungsstudie (Axi-Cel bei r/r DLBCL,) wurden längere Follow-up Daten gezeigt (C.Jacobson, ASH 2020, Abstract 1187). In der Intention to treat Analyse zeigt sich nach 4 Jahren bei n=111 Patienten ein medianes Gesamtüberleben von 17,4 Monaten, dabei traten nach 18 Monaten nur noch sehr wenige Ereignisse auf und die Kaplan Meier Überlebenskurve zeigte eine Plateaubildung, so dass hier eine Kuration sehr wahrscheinlich ist. Es gab keine neuen Sicherheitssignale und die Mehrheit der Patienten zeigte eine Erholung der polyklonalen B-Zell Population. Sehr ähnliche Daten wurden im Langzeitverlauf der JULIET Studie mit Tisa-Cel berichtet (U. Jäger, ASH 2020, Abstract 1194).

Eine Arbeit aus Stanford (R. Majzner, ASH 2020, Abstract 556) untersuchte, ob ein Expressionsverlust oder eine Mutation des kostimulatorischen Moleküles CD58 (LFA-3) auf der Tumorzelle (bei 20% der LBCL Patienten vorhanden) eine prädiktive Aussage über die Wirksamkeit einer Therapie mit Axi-Cel besitzt. Es zeigte sich, dass sich eine CD58 Aberration ungünstig auf das Erreichen einer kompletten Remission (25% vs 82%, $p < 0,0001$) und das progressionsfreie Überleben (PFS 3,12 Monate vs not reached, $p = 0,0043$) auswirkt. Allerdings wurden keine Daten einer multivariaten Analyse gezeigt, so dass nicht auszuschließen ist, dass Patienten mit CD58 Aberration auch andere negative prädiktive Merkmale aufweisen.

Da ein CD19-Verlust zu einem Therapieversagen von CD19 CAR T Zellen führen kann werden zunehmend auch CAR T Zell Konstrukte, die sich gegen mehr als nur ein Antigen richten, entwickelt. In der Phase I ALEXANDER Studie (A. Ramakrishnan, ASH 2020, Abstract 600) wurde der Tandem

gegen CD19 und CD22 gerichtete CAR AUTO3 in Kombination mit Pembrolizumab in 33 Patienten mit r/r DLBCL getestet. Die beobachteten \geq Grad 3 Toxizitäten waren hauptsächlich Zytopenien (Neutropenie 73%, Thrombopenie 48% und Anämie 48%) und das Gesamtansprechen betrug 69% (52% CR). Ein weiteres spannendes neues CAR T Zell Konstrukt wurde von den Kollegen aus Köln vorgestellt (P. Borchmann, ASH 2020, Abstract 404) Dabei handelt es sich um das Tandem gegen CD19 und CD20 gerichtetes CAR T Zell Produkt MB-CART2019.1 der Firma Miltenyi. In der Phase I Studie zeigt sich bei 12 Patienten eine sehr gute Verträglichkeit (keine dosislimitierende Toxizität, höhergradige Neurotoxizität, Zytokin Release Syndrom oder Neutropenie). Neun Patienten erreichten eine Remission (5 CR). Die Substanz wird in einer Phase II Studie weiterentwickelt.

Kernaussagen:

- Bei peripheren T-Zell-Lymphomen war eine große randomisierte Therapiestudie erneut negativ. Wenigstens zeigen retrospektive Daten zur allogenen Transplantation einen Ausweg für einen Teil der Patienten.
- Der Stellenwert des CNS-IPI ist klar belegt, sämtliche Strategien zur Vermeidung von ZNS-Rezidive sind wieder in Frage gestellt.
- Die Datenbasis der neuen CD20xCD3 bispezifischen Antikörper wird immer größer. Neue Ansätze wie Kombinationen oder frühen Therapielinien werden erprobt.
- Erstmals wurden Daten zur CAR-T Zelltherapie in erster Linie gezeigt. Duale CAR-T Zellen erfreuen vor allem durch das günstige Nebenwirkungsprofil (kein Grad > 3 CRS oder ICANS trotz CD19 als Target).

*Peter Reimer, Andreas Viardot,
und Mathias Witzens-Harig*

Follikuläres Lymphom

Auch wenn sich die Prognose von Patienten mit einem follikulären Lymphom in den vergangenen 20 Jahren deutlich verbessert hat und die Mehrzahl der Patienten eine nahezu normale Lebenserwartung aufweist, sind zahlreiche Fragen weiterhin ungeklärt: Wie gestaltet sich die optimale Erstlinientherapie? Welche Alternativen bestehen insbesondere im Rezidiv zur klassischen Immunchemotherapie? Und ganz wichtig: Welche Behandlungen können Hochrisikopatienten angeboten werden? Insbesondere die Daten, die auf dem letzten ASH-Kongress vorgestellt wurden, konnten uns der Beantwortung einiger dieser Fragen zumindest einen Schritt näherbringen.

In der Erstlinientherapie fortgeschrittener follikulärer Lymphome mit Behandlungsindikation stellt die Immunchemotherapie unangefochten den Standard dar. Immer wieder wird jedoch die Frage aufgeworfen, ob bei Patienten ohne klinische Symptomatik eine „watch & wait“-Strategie wirklich der optimale Weg ist, oder ob beispielsweise eine zeitlich begrenzte Antikörpertherapie Vorteile bringt. In einer umfangreichen kanadischen Registerstudie wurden 843 asymptomatische Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom ausgewertet, von denen 301 Patienten vier Gaben Rituximab innerhalb eines Monats erhielten (Perry SE et al., ASH 2020, Abstract 1122). Diese kurze Therapie verlängerte die Zeit bis zur Einleitung einer Immunchemotherapie um mehr als drei Jahre gegenüber einer ausschließlichen Beobachtung. Insbesondere Patienten mit einem Hb < 12 g/dl, mehr als vier befallenen Lymphknotenarealen, oder Patienten mit einem Hochrisiko-FLIPI profitierten von der Antikörpergabe.

In der Rezidivsituation steht uns seit über einem Jahr die Chemotherapie-freie Kombination aus Rituximab und Lenalidomid („R2“) auf Basis der AUGMENT-Studie zur Verfügung. Unter Berücksichtigung des zum Teil höheren Alters von Patienten mit follikulärem Lymphom ist die Frage relevant, wie ältere Patienten von R2 profitieren. Lansigan und Kollegen stellten auf dem ASH-Kongress eine Subgruppenanalyse der MAGNIFY-Studie vor, die ähnlich wie AUGMENT R2 im

Rezidiv untersucht (Lansigan F et al., ASH 2020, Abstract 340). Insgesamt 152 Patienten über 70 Jahre wurden ausgewertet, hiervon waren 29% über 80 Jahre, und 20% wiesen ein Marginalzonenlymphom auf. Refraktär auf Rituximab waren 30% der Patienten, 28% zeigten ein Frührezidiv, und 15% der Patienten waren refraktär sowohl auf Rituximab als auch auf Alkylanzien. Das mediane PFS war mit 40 Monaten identisch zum PFS jüngerer Patienten, wodurch eindrucksvoll die gute Wirksamkeit des Regimes auch bei älteren Patienten belegt wird. Auch war mit 54% die Rate an Patienten, die alle 12 Zyklen komplettierten, nur unwesentlich geringer als bei jüngeren Patienten (62%). Dennoch sei darauf hingewiesen, dass ein engmaschiges Überwachen insbesondere älterer Patienten auch bei diesem Regime empfohlen wird.

Die aktuell spannendste Frage in der Rezidivtherapie follikulärer Lymphome ist sicherlich die optimale Behandlung von Risikopatienten. Hierzu zählen Chemotherapie- oder Antikörperrefraktäre Patienten, aber auch Frührezidive (innerhalb von zwei Jahren nach Einleitung der Therapie) und Patienten mit multiplen Rezidiven. Klassischerweise wird solchen Patienten eine Hochdosistherapie mit autologer Transplantation oder die allogene Transplantation angeboten. Allerdings rücken immuntherapeutische Ansätze auf Grund vielversprechender Daten zunehmend in den Blickpunkt des Interesses. Hierzu zählen insbesondere die bispezifischen Antikörper als auch die CAR-T-Zelltherapie. Exemplarisch sollen zwei Studien kurz vorgestellt werden.

Mosunetuzumab ist ein bispezifischer T-Zell-Engager (BiTE) mit einer anti-CD20/CD3-Spezifität, der bereits auf dem ASH-Kongress 2019 auf großes Interesse gestoßen ist. Eine aktuelle Analyse der Phase-I-Studie bei 62 Patienten mit follikulärem Lymphom mit im Median drei Vortherapien ergab eine ORR von 68% und eine CR-Rate von 51% (Assouline SE, ASH 2020, Abstract 702). Insgesamt 61% der Patienten galten als doppelrefraktär, 47% hatten bereits einmal ein Frührezidiv entwickelt. Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 20,4 Monaten, das mediane PFS betrug 11,8 Monate. Das Toxizitätsprofil war günstig, insbesondere fanden sich keine Grad III/

IV Zytokin-Release-Syndrome oder neurologische Nebenwirkungen. Damit bestätigen auch diese Daten die gute Effektivität der bispezifischen Antikörper beim folliculären Lymphom.

In der Zuma-5-Studie wurde das CAR-T-Zell-konstrukt Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem indolentem Lymphom eingesetzt (Jacobson C, ASH 2020, Abstract 700). Insgesamt 84 Patienten mit folliculärem Lymphom mit im Median drei Vortherapien wurden behandelt (hiervon 55% mit Frührezidiv und 68% refraktär zur Vortherapie). Es wurde eine ORR von 94% und eine CR-Rate von 80% dokumentiert. Das mediane PFS wurde noch nicht erreicht, nach 12 Monaten sind 74% der Patienten ohne Progress und ein Plateau scheint sich anzudeuten. Ein Grad III/IV Zytokine-Release Syndrom entwickelten 7% der Patienten, neurologische Toxizitäten Grad III/IV fanden sich bei 19% der Patienten. Insgesamt scheint die Verträglichkeit der CAR-T-Zelltherapie beim indolenten Lymphom besser zu sein als beim aggressiven Lymphom. Die optimistische Einschätzung der Autorin, dass eine Heilung des folliculären Lymphoms durch CAR-T-Zellen möglich ist, nur der Prozentsatz geheilter Patienten sei noch offen, sollte zunächst aber noch kritisch hinterfragt werden.

Es bleibt aber sicher festzuhalten, dass sowohl die bispezifischen Antikörper als auch die CAR-T-Zelltherapien ein klares Potential bei Hochrisikopatienten mit folliculärem Lymphom aufweisen, wobei die gute Verträglichkeit der bispezifischen Antikörper hervorsteht. Auch wenn derzeit noch nicht absehbar ist, welchen Stellenwert einzelne Therapieoptionen in welcher Rezidivsituation erlangen werden, wurde der Weg Richtung Immuntherapie weiter gefestigt.

Waldenström Makroglobulinämie

Zur Therapie der Waldenström Makroglobulinämie (WM) wurden zwei Studien des Europäischen Konsortiums für Waldenströms Makroglobulinämie von Christian Buske auf dem ASH-Kongress vorgestellt, der auch einen der beiden Vorträge der Sitzung innehatte. Zum einen wurde die iNNOVATE-Studie mit einer mittleren Nachbeobachtung von 54 Monaten erneut präsentiert (Buske C, ASH 2020, Abstract 336). In dieser Phase-III-Studie wurden Therapie-naive oder rezidivierte WM mit Ibrutinib und Rituximab oder Placebo

und Rituximab behandelt. Rituximab wurde wöchentlich Woche 1 bis 4 und 17 bis 20 (also insgesamt 8-mal) und Ibrutinib bzw. Placebo wurden bis zum Progress gegeben. Der primäre Endpunkt war das PFS. Das nun präsentierte 54-Monats-PFS lag im experimentellen Arm bei 68% vs. 25% im Rituximab + Placebo Arm. Die Kombination Ibrutinib + Rituximab war unabhängig vom Genotyp MYD88/CXCR4 wirksam. Die Studie zeigt somit für die Kombination Ibrutinib Rituximab ein sehr langes Ansprechen, allerdings auf Grundlage einer Dauertherapie mit Ibrutinib. Interessant auch, dass im Rituximab-Monotherapiearm 25% der Patienten mit nur 8 Gaben Rituximab nach 54 Monaten immer noch in Remission waren. In einer randomisierten Phase-II-Studie (ECWM-1) wurden unbehandelte, therapiebedürftige WM-Patienten entweder mit 6 Zyklen Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab (DCR) oder mit DCR plus Bortezomib (B-DCR) behandelt (Buske C, ASH 2020, Abstract 337). Die Rate der major response (CR, VGPR, PR) lag am Ende der Induktionstherapie bei 68,9 bzw. 79,1%. Nach einer mittleren Nachbeobachtung von 27,5 Monaten lag das 24-Monats-PFS mit DCR bei 73%, während es mit B-DCR bei 81% lag. Das mediane PFS betrug mit DCR 50,1 Monaten und war mit B-DCR noch nicht erreicht. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Die Daten bestätigen die Wirksamkeit der sehr gut verträglichen, zeitlich begrenzten Therapie mit DCR. Die Hinzunahme von Bortezomib zu DCR wird nicht empfohlen.

Mantelzelllymphom

Der ASH 2020 hat unser Wissen zu neuen Therapieoptionen und zu Prognosemarkern beim Mantelzelllymphom deutlich befördert.

In den letzten Jahren haben wir einige parallele Entwicklungen bei der Chronischen Lymphatischen Leukämie und beim Mantelzelllymphom beobachten können. Zu diesen Ähnlichkeiten gehört, dass bei beiden Erkrankungen TP53 Aberrationen zu den wichtigsten bekannten molekularen Markern geworden sind. Diese bereits bekannte Beobachtung wurde eindrücklich unter Imiden von Epstein-Peterson (ASH 2020, Abstract 119) bestätigt. In dieser kleinen Phase 2 Studie wurden therapienaive Patienten mit einem Lenalidomid-basiertem Therapieansatz behandelten (4 x Lenalidomid-R-CHOP, 2 x R-Hochdosis-AraC, dann Lenalidomide-Erhaltung). Das 3-Jahres-PFS betrug für TP53 mutierte Patienten 12%, für solche

mit TP53 Wildtyp jedoch 77%. Diese Beobachtung unterstreicht erneut, dass die Bewertung der Wirksamkeit neuer Therapieansätze über kleine Phase 2-Studien unbedingt die genaue Charakterisierung der untersuchten Patientenkohorte erfordert (Ki67, MIPI, TP53, blastäre Variante). Es ist zu erwarten, dass wir zukünftig auch unsere Therapien an derartigen Markern ausrichten werden.

Die Bestimmung der Minimalen Resterkrankung (MRD) hilft gerade bei den komplexen Therapieschemata für Mantelzelllymphome, die Wirksamkeit einzelner Therapieelemente besser zu verstehen. Studien unter Federführung der GLA hatten schon 2010 gezeigt, dass die Hochdosistherapie mit autologer Stammzellentransplantation den Anteil MRD negativer Patienten um 17% erhöht (MCL younger Studie). Mary Callanan stellte nun (ASH 2020, Abstract 120) die MRD-Daten der LyMa-Studie vor, die den Wert einer Rituximab-Erhaltung nach autologer Stammzellentransplantation belegt hatte. Auch in LyMA verbesserte die BEAM-basierte autologe Stammzellentransplantation die MRD-Negativitätsrate um 17%. Diese Daten dokumentieren erneut die Wirksamkeit der autologen Stammzellentransplantation, selbst wenn wie bei LyMa weitere hochwirksamen Therapieelemente in komplexe Behandlungsschemata integriert werden. Nichtsdestotrotz war insbesondere die MRD-Rate vor der Transplantation ein wesentlicher prognostischer Marker für PFS und Gesamtüberleben. Die MRD-Technologie wird also ganz sicher in jede klinische Studie und zukünftig wahrscheinlich auch in unseren klinischen Alltag einziehen. Die Rituximab-Erhaltungstherapie war in LyMa sowohl für MRD- als auch für MRD + Patienten mit verbessertem PFS und Gesamtüberleben assoziiert. Dies bedeutet, dass mittels MRD in diesem Setting zwar wertvolle prognostische Informationen abgeleitet werden können, dass aber eine Vorhersage, wem die Erhaltungstherapie hilft, nicht möglich war.

Ein deutlicher Trend zu Chemotherapie-freien Regimen ist auch bei Mantelzelllymphomen zu beobachten.

Eine Phase-2 Studie zur Kombination von Rituximab und Lenalidomid („R2“) bei Mantelzelllymphomen, ursprünglich im NEJM 2015 publiziert, berichtet nun ein sehr bemerkenswertes 7-Jahres PFS von 60,3% (Yamshon et al. ASH

2020, Abstract 704). Diese Daten demonstrieren eindrücklich, dass es Patienten gibt, die ohne Chemotherapie auch langfristig gut behandelt sind. Eine Verallgemeinerung der Ergebnisse ist bei nur 38 eingeschlossenen Patienten und nur unvollständiger Charakterisierung (TP53 nicht untersucht) jedoch sicher nicht möglich. Die Nordic Lymphoma Group MCL6 Studie (PHILEMON) ließ sich von der Machbarkeit der Kombination offensichtlich trotzdem inspirieren und untersuchte die Machbarkeit der Hinzunahme von Ibrutinib zu R2 (Jerkeman, ASH 2020, Abstract 2038). Bemerkenswert sind hohe Ansprechraten (74 %) dieser refraktären oder rezidierten Patienten, die auch bei Hochrisikopatienten beobachtet werden konnten. Aus gleicher Feder stammt die Phase I/II VALERIA-Studie (MCL7) zu einer R2-Venetoclax Kombination (Jerkeman, ASH 2020, Abstract 122). Eine Dosis von 600 mg Venetoclax mit 15 mg Lenalidomid plus Standard-Rituximab wurde als machbar etabliert. Dosislimitierend erwies sich nicht ganz unerwartet – die Neutropenie. Die Kombination erreicht eine Ansprechrate von insgesamt 59%. Zusammenfassend können diese Studien sicherlich die Machbarkeit von R2-basierten Dreifachkombinationen belegen. Es bleibt zu berücksichtigen, dass ein formaler Wirksamkeitsbeweis selbst für die Zweifachkombination R2 beim Mantelzelllymphom bis dato aussteht. Aus diesem Grunde gewinnt die Auswertung der zweiten Randomisierung der MCL elderly Studie des Europäischen MCL Netzwerks, die eine Rituximab- mit einer R2-Erhaltung vergleicht, sicher zusätzliche Bedeutung.

Ibrutinib hat sich in den letzten Jahren an vielen Zentren zur präferierten Rezidivtherapie für Mantelzelllymphome entwickelt und wird sicherlich bald auch einen Stellenwert für die Primärtherapie gewinnen. Die gerade vollständig rekrutierte TRIANGLE-Studie unter Leitung der GLA untersucht diesen BTK-Inhibitor für jüngere Patienten in der Erstlinientherapie zusätzlich zu intensiver Chemotherapie. Für ältere Patienten erwarten wir in Kürze die Ergebnisse der SHINE Studie, die die Kombination von Ibrutinib mit Bendamustin-Rituximab prüft. Die randomisierte Phase II MCL Elderly III unter Federführung der GLA (Start: 2021) wird versuchen, dieses Prinzip mit Venetoclax-Ibrutinib-Rituximab herauszufordern. Wenig Fantasie erfordert damit die Vorhersage, dass wirksame Therapien nach Ibrutinib-Versagen zur nächsten großen Frage beim Mantelzelllymphom avancieren werden.

Zwei interessante Antworten dazu haben Wang et al. vom MDACC auf dem ASH 2020 vorgestellt. Die Phase I/II BRUIN –Studie (ASH 2020, Abstract 117) untersuchte den neuen, reversiblen, sehr selektiven BTK-Inhibitor LOXO 305, der im Vergleich zu Ibrutinib andere Regionen der Kinase blockiert. Obwohl die Patienten zu 93% mit BTK-Inhibitoren vorbehandelt waren, konnte ein Gesamtansprechrate von 52% sowie eine viele Monate währende Remissiondauer bei minimaler Toxizität beobachtet werden. VLS-101, ein ROR1-Antikörper-Drug-Konjugat mit dem Spindelgift MMAE wurde in einer weiteren Phase 1 Studie evaluiert (Wang et al., ASH 2020, Abstract 121). Das Konstruktionsprinzip von VLS-101 ist uns allen u.a. vom anti-CD30 Konjugat Brentuximab bereits geläufig. Bei 15 stark vorbehandelten Mantelzelllymphompatienten konnte eine sehr beachtliche Ansprechrate von 47% gezeigt werden. Wesentliche Nebenwirkungen umfassten Neutropenie, Diarrhoe, sowie – nicht unerwartet – Neuropathie.

Somit scheinen am Horizont nun neue Möglichkeiten für fortgeschrittene Therapielinien bei Mantelzelllymphompatienten auf. Diese Optio-

nen werden die aus ZUMA-2 bereits bekannten CART-Zell-Ansätze sowie neue – möglicherweise besser verträgliche - CART-Zell-Konstrukte (Lisocabtagene Maraleucel, Palomba et al., Abstract 118) sicher bedeutend erweitern können.

Kernaussagen:

- Immuntherapeutische Ansätze (bispezifische Antikörper, CAR-T-Zellen) zeigen eine gute Effektivität bei Hochrisikopatienten mit follikulärem Lymphom.
- Die Kombination aus Dexamethason, Cyclophosphamid und Rituximab stellt ein effektives Regime in der Erstlinien des M. Waldenström dar. Die Hinzunahme von Bortezomib bringt keinen Vorteil.
- Ein ROR1-Antikörper-Drug-Konjugat sowie der reversible BTK-Inhibitor LOXO 305 zeigen vielversprechende Aktivität bei Mantelzelllymphompatienten in weit fortgeschrittenen Therapielinien.

Kai Hübel, Sebastian Böttcher, und Christian Scholz

Gastbeitrag der „Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.

Die Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH) ist der Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen zur Unterstützung von Erwachsenen mit Leukämien und Lymphomen. Sie wurde im Mai 1995 gegründet und steht unter der Schirmherrschaft der Deutschen Krebshilfe, d.h. sie wird von ihr großzügig finanziell und ideell unterstützt. Auf Gelder der Pharmaindustrie wird komplett verzichtet (*Finanzierungsgrundsätze der DLH siehe www.leukaemie-hilfe.de/wir-uber-uns.html*).

Ein Arbeitsschwerpunkt liegt bei der Förderung lokaler und regionaler Selbsthilfegruppen und -vereine für erwachsene Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen. Die DLH unterstützt diese Gruppen bei speziellen Fragen, die in der Betreuung von Patienten und Angehörigen auftreten, durch Seminare und Foren zur Fortbildung und zum Erfahrungsaustausch sowie bei organisatorischen Fragen. Inzwischen gibt es ca. 130 Leukämie- und Lymphom-Selbsthilfeinitiativen in Deutschland und dem angrenzenden

deutschsprachigen Ausland (*siehe www.leukaemie-hilfe.de/shis.html*).

In der DLH-Geschäftsstelle steht ein Beratungsteam, der sog. „Patientenbeistand“, Betroffenen und Angehörigen bei Fragen und Problemen hilfreich zur Seite. Geleitet wird das Team durch eine Ärztin.

Das Angebot umfasst unter anderem:

- Versand von Informationsmaterial
- Weitergabe von Anschriften, z.B. von Zentren der Tumorbehandlung, Studiengruppen, niedergelassenen Hämatologen/Onkologen, Rehabilitationskliniken, Beratungsstellen, Psychoonkologen etc.
- Vermittlung an örtliche Leukämie-/Lymphom/Myelom-Selbsthilfegruppen
- Herstellung von Kontakten zu gleichartig Betroffenen
- Erstellen von krankheitsbezogenen Bro-

schüren und DLH-Info-Blättern (zu diversen Entitäten und übergreifenden Themen)

- Bereitstellung von umfangreichen Informationen im Internet (siehe www.leukaemie-hilfe.de/informationen.html)

Jährlich werden mehr als 2000 Anfragen bearbeitet, überwiegend von Patienten und Angehörigen. Aber auch Kliniken und Praxen, andere Interessierte, Beratungsstellen, Journalisten oder Schüler wenden sich an die DLH.

Eine der häufigsten Fragen von Betroffenen ist diejenige nach Experten und Fachleuten auf dem Gebiet der hämatologischen Systemerkrankungen, z.B. für eine Zweitmeinung. Auch der Bedarf nach fundiertem Informationsmaterial ist groß. Angesichts der erfreulicherweise sehr dynamischen Entwicklung ist es der DLH ein Anliegen, auf diesem komplexen Gebiet immer möglichst „up to date“ zu sein. Um dieses Ziel zu erreichen, arbeitet die DLH schon seit vielen Jahren eng mit verschiedenen Experten und Studiengruppen zusammen und strebt auch eine intensive Kooperation mit der GLA an.

Die DLH vertritt auf übergeordneter Ebene gebündelt die Interessen von Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen. Sie ist in zahlreichen Gremien, insbesondere im Gemeinsamen Bundesausschuss und bei Leitlinienprojekten, vertreten. Hier ergeben sich ebenfalls Synergieeffekte in der Zusammenarbeit.

Im Jahr 2010 hat die DLH eine eigene Stiftung gegründet. An die Stiftung können sich Patienten

wenden, die in finanzielle Not geraten sind, um eine Einzelfallhilfe zu beantragen. Ein weiteres wesentliches Ziel der Stiftung ist die Unterstützung von Forschungsprojekten. Noch bewegen sich die Fördermöglichkeiten der Stiftung in einem relativ bescheidenen Rahmen. Dieser Bereich soll kontinuierlich weiter auf- und ausgebaut werden.

In der Zeit vor Ausbruch der Corona-Pandemie wurden regelmäßig Patientenveranstaltungen durchgeführt, sowohl kleinere, eintägige Patiententage als auch der jährlich stattfindende, zweitägige „DLH-Patientenkongress“. Auch in diesem Bereich bieten sich vielfältige Kooperationsmöglichkeiten. Wir hoffen sehr, dass durch die zunehmend verfügbaren Impfstoffe in nicht allzu ferner Zukunft wieder Normalität hergestellt werden kann, sodass Patientenveranstaltungen im gewohnten Umfang durchgeführt werden können.

Ulrike Holtkamp

Kontakt:

Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH)
Thomas-Mann-Straße 40

53111 Bonn
Tel.: 0228/33 88 9-200
Fax: 0228/33 88 9-222

E-Mail: info@leukaemie-hilfe.de
Home: www.leukaemie-hilfe.de

Aufruf zum Czernecki Donelly Award 2021

We invite you to apply for the above mentioned award which is endowed with 5.000 €.

Preferably younger investigators should submit:

- full manuscript focussing on basic science, translational or clinical aspects of mantle cell lymphoma published in 2020
- structured cv including a list of publications and other grants of the applicant
- application letter



All submissions will be evaluated by the Board of the European MCL Network.

Grantees will be announced at the 26th annual EHA congress in Vienna during the session of the EHA LyG scientific working group.

Awardees are invited to present their work during the next annual conference of the European MCL network.

Please send your applications until April 1st 2021 to: European-MCL.net@med.uni-muenchen.de

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

ASH Update von Gilead und Kite, a Gilead Company

Beim 62. ASH Kongress wurden im Dezember 2020 Daten zu Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) und KTE-X19, den beiden CAR-T-Zelltherapien von Kite, sowie Magrolimab, dem anti-CD47 monoklonalen Antikörper von Gilead, präsentiert, u.a.:

Axi-Cel in der Behandlung des R/R DLBCL/ PMBCL – 4 Jahresdaten der ZUMA-1 Studie: 44% Überlebensrate (mOS 25,8 Mon.) nach über 4 Jahren Nachbeobachtung (mFU 51,1 Mon. – längster Nachbeobachtungszeitraum einer Zulassungsstudie für CAR-T-Zelltherapien). Es traten keine Axi-Cel-assoziierten sekundären malignen Erkrankungen auf, und es wurde eine polyklonale Erholung des B-Zell Kompartments der Patienten beobachtet.¹

Axi-Cel in der Behandlung des R/R iNHL‡ - Primärer Datenschnitt der ZUMA-5 Studie („Best of ASH“-Beitrag): Erfolgreiche Herstellung für alle 151 eingeschlossenen Patienten, von denen 146 behandelt werden konnten (124 mit FL, 22 mit MZL, median 3 Vortherapien). Nach 17,5 Mon. mFU betrug die CR Rate 76% (ORR 92%); 12 Mon. nach Axi-Cel Infusion lag das anhaltende Ansprechen bei 72%, PFS bei 74%, Überleben bei 93%. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit ZUMA-1, u.a. 82% CRS (7% Grad ≥3), NE 60% (19% Grad ≥3), keine Grad 5 Ereignisse.²

Axi-Cel in der 1L-Behandlung des Hochrisiko-DLBCL‡ - Interimsergebnisse der ZUMA-12 Studie: 74% CR (85% ORR) bei 32 auswertbaren Patienten (9,5 Mon. med. Nachbeobachtung). Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit ZUMA-1.⁴

KTE-X19 in der Behandlung des R/R MCL – 1 Jahres Follow Up der ZUMA-2 Studie: 67% CR (92% ORR) bei 60 auswertbaren Patienten (17,5

Mon. med. Nachbeobachtung). Die 15-Mon. Rate eines anhaltenden Ansprechens lag bei 59% (70% bei einer CR), das Gesamtüberleben zu diesem Zeitpunkt betrug 76% (92% bei einer CR). Gegenüber der Primäranalyse⁵ wurden keine neuen relevanten Nebenwirkungen verzeichnet.⁶

Magrolimab für AML 1L-Behandlung‡ - Ergebnisse der Phase 1b Studie: 42% CR (63% ORR) nach Magrolimab-Gabe kombiniert mit Azacitidin bei 64 nicht-transplantierbaren Patienten mit AML. TP53-Mutations-status hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse.⁷

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

Abkürzungen: **1L**, Erstlinien; **AML**, Akute Myeloische Leukämie; **CAR**, Chimärer Antigenrezeptor; **DLBCL**, Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; **CR**, Komplette Remission; **CRS**, Zytokin-Freisetzungssyndrom; **FL**, Follikuläres Lymphom; **iNHL**, indolentes Non-Hodgkin Lymphom; **mFU**, mediane Nachbeobachtungszeit; **mOS**, medianes Überleben; **Mon.**, Monate; **MDS**, Myelodysplastisches Syndrom; **MZL**, Marginalzonenlymphom; **NE**, neurologische Ereignisse; **ORR**, Objektive Ansprechrates; **PFS**, Progressionsfreies Überleben; **PMBCL**, Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; **R/R**, rezidiert oder refraktär.

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

Quellen: **1** Jacobson CA et al., ASH 2020 (Abstract 1187). **2** Jacobson CA et al. ASH 2020 (Abstract 700). **3** Chavez JC et al. ASH 2020 (Abstract 2036). **4** Neelapu SS et al., ASH 2020 (Abstract 405). **5** Wang ML et al., NEJM 2020. **6** Wang ML et al. ASH 2020 (Abstract 1120). **7** Sallman et al. ASH 2020 (Abstract 330).

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

Information von Novartis Oncology, Nürnberg

Langzeitdaten der JULIET Studie bestätigen kuratives Potential von Tisagenlecleucel

Beim diesjährigen ASH wurden neue Daten zur Langzeitwirksamkeit von Tisagenlecleucel präsentiert.

Die Daten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40,3 Monaten aus der JULIET zeigen bei 60% aller ansprechenden Patienten ein dauerhaftes Ansprechen zu Monat 36. Das progressionsfreie Überleben aller behandelten Patienten lag in Monat 24 bei 33% und in Monat 36 bei 31%. Es traten keine neuen unerwünschten Ereignisse auf.

Eine Auswertung des Myc-Expressionsprofils zeigt, dass eine Myc-Überexpression mit einem schlechteren Behandlungserfolg assoziiert ist.¹

Erste Wirksamkeitsergebnisse von Tisagenlecleucel beim Follikulären Lymphom

In die internationale ELARA-Studie wurden erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom eingeschlossen, die innerhalb von 6 Monaten nach ≥ 2 Therapielinien oder nach einer autologen Stammzelltransplantation rezidiert bzw. refraktär waren.

Der primäre Endpunkt der Studie, die CR-Rate, ermittelt durch ein unabhängiges Review-Komitee, wurde erreicht. Bei 52 auswertbaren Patienten war in 65,4% der Fälle eine komplette Remission und in 17,3% eine partielle Remission dokumentiert. Die Gesamtansprechrage lag bei 82,7%. Die mediane Dauer des Ansprechens war nicht erreicht; gleiches galt für das mediane progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben.

Das Sicherheitsprofil war günstig, es trat unter anderem kein CRS \geq Grad 3 auf und es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.²

Referenzen

¹ Jaeger U et al. ASH 2020; Abstract 1194

² Fowler NH et al. ASH 2020, Abstract 1149



Polatuzumab vedotin: Update vom 62. ASH bestätigt signifikanten OS-Vorteil

Polatuzumab vedotin verlängert bei Patienten mit vorbehandeltem DLBCL und fehlender Eignung für eine Stammzelltransplantation das mediane OS signifikant. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat ist in Kombination mit Bendamustin plus Rituximab (BR) nach dem faktisch ersten Rezidiv zugelassen.

Die verbesserten Behandlungsoptionen unter Polatuzumab vedotin plus BR wurden beim 62. ASH mit einem Update der Zulassungsstudie GO29365 bestätigt; nach 48,9 Wochen Follow-up fand sich vs. einem Vergleichsarm mit BR alleine ein um 60% reduziertes Risiko zu versterben (HR: 0,4; 95%-KI: 0,2-0,7) (Abb.).¹

Klinisch relevante Resultate lieferte zudem eine explorative Subgruppenanalyse von GO29365, die eine Anschlusskohorte (n=106) mit median 15,2 Monaten Follow-up einbezog. Nach den gepoolten Daten (n=152) ergaben sich deutliche Überlebensvorteile, wenn die Polatuzumab vedotin-basierte Therapie zulassungsgemäß nach dem faktisch ersten Rezidiv eingesetzt wurde. Im Vergleich zu Patienten mit zwei oder mehr vorausgegangenen Therapielinien waren das mediane PFS mit 11,5 vs. 6,1 Monaten- und das mediane OS mit 18,4 vs. 9,5 Monaten deutlich verlängert. Vergleichbar

konnten Patienten mit Ansprechen auf eine Erstlinientherapie (vs. primär refraktären Patienten) deutlicher profitieren (medianes PFS: 13,4 vs. 5,1 Monate; medianes OS: 32,0 vs. 7,6 Monate).

In klinischer Prüfung bei r/r NHL: Bispezifische Antikörper von Roche

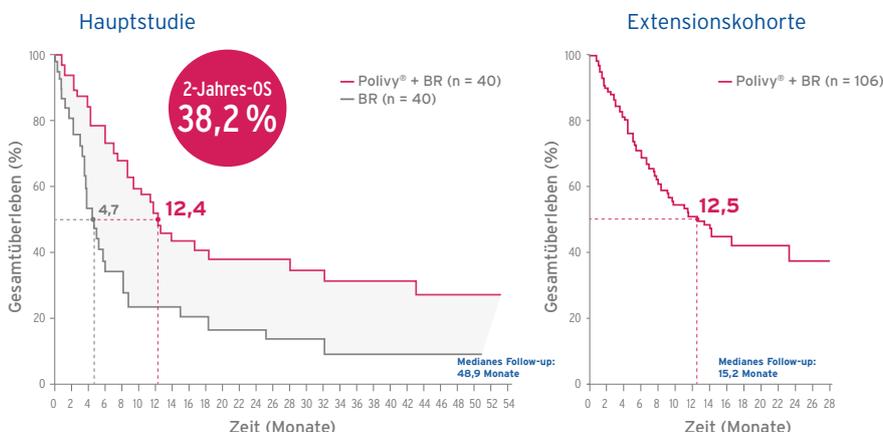
Im Sinne einer individualisierten Therapie sind T-Zell-rekrutierende bispezifische Antikörper eine weitere hoffnungsvolle Option. Beim ASH wurde für die anti-CD20/CD3-Antikörper Mosunetuzumab und Glofitamab ein jeweils vielversprechendes Potenzial aufgezeigt. Für beide Antikörper konnte in multizentrischen offenen Phase I/Ib-Studien (Mosunetuzumab: GO29781 [NCT0200407,^{2,3}] bzw. Glofitamab: NP30179 [NCT03075696⁴]) bei Patienten mit r/r NHL eine hohe Antitumoraktivität bei akzeptabler Toxizität gezeigt werden.

Referenzen

- ¹ Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Presented at: ASH 2020; Poster #3020
- ² Matasar MJ, et al. Poster presented at: ASH 2020; Abstract #2096
- ³ Assouline S, et al. Presented at: ASH 2020; Abstract #702
- ⁴ Hutchings M, et al. Presented at: ASH 2020; Abstract #403



POLIVY® - große Extensionskohorte bestätigt den OS-Vorteil¹



¹ Sehn LH et al. ASH 2020, Poster 3020. BR: Bendamustin + Rituximab



Abb.: Medianes OS in der Studie GO29365 (Studienarm mit Randomisierung)¹

Hinweise und Termine der GLA

Termine

19.03.2021	Gemeinsames Treffen entitätsübergreifender AGs, virtuell AG Biologische Forschung AG Biometrie-Bioinformatik AG Frühe klinische Studien AG Pathologie
26.03.2021	Außerordentliche GLA-Mitgliederversammlung, virtuell
10.11.-13.11.21	GLA-Studententreffen 2021, Leipzig

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