

Non-Hodgkin-Lymphome

Obinutuzumab-Chemotherapie beim folliculären Lymphom auch langfristig überlegen

Gemäss der finalen Analyse der GALLIUM-Studie profitieren Patienten mit einem folliculären Lymphom auch langfristig von einer Erstlinienbehandlung mit Obinutuzumab und Chemotherapie. Neben Daten zu Brexucabtagene Autoleucel bei rezidierten/refraktären Mantelzell-Lymphom-Patienten, mit einem medianen Follow-up von mittlerweile 35,6 Monaten, gab es weitere aktuelle Studienresultate zu verschiedenen Lymphom-Entitäten zu hören.

Folliculäres Lymphom

Die Prognose von Patienten mit einem folliculären Lymphom (FL) konnte durch die Einführung der Erstlinientherapie mit Rituximab und Chemotherapie (R-Chemo) entscheidend verbessert werden. Auch wenn sie bei vielen Patienten ein langfristiges Ansprechen erreicht, kann es im Verlauf trotzdem zu Rezidiven und schliesslich zu lymphominduzierten Todesfällen kommen. In der randomisierten Phase-III-Studie GALLIUM wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von R-Chemo im Vergleich zu Obinutuzumab kombiniert mit Chemotherapie (G-Chemo) bei noch unbehandelten FL-Patienten untersucht. Bisherige Analysen der Studie zeigten für G-Chemo ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben (PFS) im Vergleich zu R-Chemo und ein gutes Sicherheitsprofil (1, 2).

Vorteil von G-Chemo bleibt erhalten

Am EHA-Kongress wurde nun die finale Analyse der GALLIUM-Studie vorgestellt (3). Sie umfasst einen medianen Beobachtungszeitraum von 7,9 Jahren (Cut-off 30. Juli 2021). G-Chemo erwies sich weiterhin als die überlegene Therapie. So betrug das 7-Jahres-PFS unter G-Chemo 63,4% im Vergleich zu 55,7% unter R-Chemo (Hazard Ratio [HR]: 0,77; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,64–0,93; $p = 0,006$). Die Auswertung verschiedener Subgruppen ergab, dass vor allem Patienten mit einem intermediären und hohen Risiko (FLIPI-Score 2–5) hinsichtlich PFS von G-Chemo profitierten. Bei den Patienten mit tiefem Risiko (FLIPI Score 0–1) ergab sich kein signifikanter PFS-Unterschied. Die Zeit bis zur nächsten Lymphom-The-

rapie war im G-Chemo-Arm ebenfalls signifikant länger als unter R-Chemo. So hatten nach 7 Jahren 74,1% der Patienten unter G-Chemo im Vergleich zu 65,4% unter R-Chemo noch keine nächste Behandlung begonnen (HR: 0,71; 95%-KI: 0,58–0,87; $p = 0,001$). Das Gesamtüberleben (OS) unterschied sich zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht signifikant. Die Studie war jedoch nicht auf die Ermittlung von OS-Unterschieden ausgelegt.

GALLIUM stellt zudem die bisher grösste Studie bei noch unbehandelten FL-Patienten dar, in welcher mittels FDG-PET das Ansprechen nach Abschluss der Induktionstherapie (EOI) erfasst wurde. Dabei liess sich feststellen, dass Patienten, die zum EOI ein komplettes metabolisches Ansprechen (CMR) erreicht hatten, ein signifikant besseres 7-Jahres-PFS aufwiesen. Das beste Resultat erreichten dabei diejenigen Patienten, die unter G-Chemo ein EOI-CMR erlangten (7-Jahres PFS: G-Chemo 62,5% vs. R-Chemo 51,4%; HR: 0,72; $p = 0,04$). Die Sicherheitsanalyse ergab für beide Therapien ein mit den früheren Auswertungen konsistentes Sicherheitsprofil.

Zanubrutinib-Obinutuzumab bei rezidierten/refraktären Patienten

Für Patienten mit einem rezidierten/refraktären (r/r) FL ist die Zahl zugelassener Therapieoptionen nach wie vor begrenzt. Ab der dritten Linie gehen diese zudem oft mit einer begrenzten Langzeitkontrolle der Erkrankung einher (4). Eine Monotherapie mit dem Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Hemmer Ibrutinib führte in zwei Studien bei Patienten mit r/r FL zu Ge-

samtansprechraten (ORR) von 20,9 bzw. 37,5% (komplettes Ansprechen [CR] 11 bzw. 12,5%) und zu einem medianen PFS von 4,6 bzw. 14 Monaten (5, 6). Der BTK-Hemmer Zanubrutinib dagegen hat in Kombination mit Obinutuzumab (ZO) in einer Phase-Ib-Studie zu einer ORR von 72% geführt, darunter 39% CR (7). Das mediane PFS betrug 25 Monate und die geschätzte mediane Ansprechdauer (DOR) 18 Monate.

In der Phase-II-Studie ROSEWOOD wurde nun bei r/r FL-Patienten mit mindestens 2 Vortherapien die Wirksamkeit und Verträglichkeit von ZO ($n = 145$) im Vergleich zu einer Obinutuzumab-Monotherapie (G-Mono, $n = 72$) untersucht (8). Patienten im Obinutuzumab-Arm konnten bei bestätigtem Progress oder bei fehlendem Ansprechen nach 12 Monaten zu ZO wechseln. Von dieser Möglichkeit machten 29 Patienten Gebrauch.

Kombination erweist sich als überlegen

Die am Kongress vorgestellte primäre Analyse von ROSEWOOD umfasste ein medianes Follow-up von 12,5 Monaten. Die r/r FL-Patienten hatten im Median 3 Vortherapien erhalten. Die ORR (primärer Endpunkt) war mit 68,3% unter ZO signifikant besser als unter G-Mono mit 45,8% ($p = 0,0017$). Die CR-Rate unterschied sich mit 37,2% unter ZO und 19,4% unter G-Mono ebenfalls signifikant ($p = 0,0083$). Das mediane PFS betrug 27,4 Monate für ZO und 11,2 Monate für G-Mono. Dies entspricht einer 49%igen Reduktion des Risikos für Progress oder Tod ($p = 0,004$). Die mediane Zeit bis zur nächsten Lymphom-Therapie wurde durch die Kombination signifikant verlängert (nicht erreicht vs. 12,1 Monate, HR: 0,37; $p < 0,0001$). Obwohl die Studie nicht zur Detektion von Unterschieden im OS gewertet war, zeigte sich ein Trend zu einem besseren Überleben für die mit ZO behandelten Patienten.

Das Nebenwirkungsprofil der beiden Behandlungen war generell vergleichbar. Es zeigten sich keine unerwarteten Sicherheitsereignisse.

Mantelzell-Lymphom

Längstes Follow-up nach CAR-T-Zell-Therapie

Zum Mantelzell-Lymphom (MZ) gab es am Kongress unter anderem ein aktuelles Update der ZUMA-2-Studie zur Anti-CD19-CAR-T-Zell-Therapie mit Brexucabtagene Autoleucel bei rezidierten/refraktären Patienten zu sehen (9). Bei der primären Analyse, nach einem medianen Follow-up von 12,3 Monaten und 60 auswertbaren Patienten, lag die ORR bei 93% (67% mit CR). Nun wurden Daten von 68 auswertbaren Patienten und einem medianen Follow-up von mittlerweile 35,6 Monaten vorgestellt, was dem bisher längsten Follow-up einer CAR-T-Zelltherapie bei MZ-Patienten entspricht. Die ORR lag bei 91% und die CR-Rate betrug 68% (Tab.). Es zeigte sich zudem, dass Patienten mit einer nicht mehr nachweisbaren minimalen Resterkrankung (MRD) nach 6 Monaten (15/19) ein besseres Outcome hinsichtlich DOR, PFS und OS hatten (Tab.). Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Neue Kombination bei älteren MZ-Patienten

Wang et al. präsentierten die primären Resultate der Phase-III-Studie SHINE

(11). Sie untersuchte bei älteren (> 65 Jahre), nicht für eine intensive Chemotherapie oder Transplantation geeigneten MZ-Patienten eine Induktionstherapie mit Bendamustin-Rituximab (BR, 6 Zyklen) gefolgt von einer R-Erhaltungstherapie mit bzw. ohne Zugabe von Ibrutinib (Ibr, bis zum Progress oder intolerablen Nebenwirkungen, n = 523). Bei einem medianen Follow-up von 7 Jahren ergab sich für den Ibrutinib-haltigen Therapiearm ein um 2,3 Jahre verlängertes PFS (6,7 vs. 4,4 Jahre, HR: 0,75; p = 0,011). Das beobachtete Sicherheitsprofil stimmte mit den bekannten Profilen der einzelnen Substanzen überein. Die Resultate dieser Studie wurden kürzlich auch im New England Journal of Medicine publiziert (12).

Grosszelliges B-Zell-Lymphom

Bessere Lebensqualität nach CAR-T-Zell-Therapie

Das Durchschnittsalter bei der Diagnose eines grosszelligen B-Zell-Lymphoms (LBCL) liegt bei 66 Jahren. Ältere Patienten mit rezidierten/refraktären (r/r) LBCL weisen jedoch ein Risiko für schlechtere Therapieergebnisse, höhere Toxizitätsraten und eine Unverträglichkeit der Standardzweitlinientherapie auf (13). Zudem führen die Standardzweitlinientherapien oft zu einer schlechten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) (14).

Gemäss der randomisierten Phase-III-Studie ZUMA-7 verbessert die Anti-CD19-CAR-T-Zell-Therapie mit Axicabtagen Ciloleucel (Axi-cel) im Vergleich zur Standardzweitlinientherapie (SOC; Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation) das ereignisfreie Überleben (EFS) von Patienten mit r/r LBCL signifikant (8,3 vs. 2 Monate; p < 0,0001) (15). Eine geplante Subgruppenanalyse der Studie untersuchte nun das klinische Resultat und die Patient Reported Outcomes (PRO) bei Patienten > 65 Jahren (16). Die Auswertung schloss 51 Patienten aus dem Axi-cel-Arm und 58 aus dem SOC-Arm ein. Das mediane Alter lag bei 70 (Axi-cel) bzw. 69 Jahren (SOC). Die Analyse ergab ein signifikant besseres EFS für Axi-cel versus SOC (HR: 0,276; p < 0,0001), mit höheren CR-Raten (75 vs. 33%). Die Analyse der HRQoL zeigte für die mit Axi-cel behandelten auswertbaren Patienten (n = 46, SOC n = 42) für den Zeitraum zwischen Baseline und Tag 150 statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen mehrerer Scores (z.B. EORTC QLQ-C30 Global Health). Die Werte in der Axi-cel-Gruppe kehrten auch rascher wieder auf den Ausgangswert oder gar einen besseren Wert als vor der Behandlung zurück.

Morbus Waldenström

ASPEN Langzeit-Follow-up

Dimopoulos et al. schliesslich stellten ein Update der Phase-III-Studie ASPEN bei Patienten mit Morbus Waldenström (MW) vor (17). Im Rahmen der Studie wurden in einer ersten Kohorte 201 Patienten mit MYD88^{mut} MW 1:1 zu Zanubrutinib (Z, Arm A) bzw. Ibrutinib (Ibr, Arm B), gegeben bis zum Progress, randomisiert. Die zweite Kohorte umfasst 28 MYD88^{wt}-Patienten, die ebenfalls mit Z behandelt wurden.

Nach einer medianen Behandlungsdauer von 42 (Z) bzw. 41 Monaten (Ibr) befanden sich weiterhin 67 bzw. 58% der Patienten unter Therapie. In Kohorte 1 betrug die Rate eines mindestens sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) für die mit Z behandelten Patienten 36% und für die mit Ibr behandelten Patienten 22%. In Kohorte 2 lag die Rate bei 31%. In Kohorte 1 erreichten 45% der CXCR4^{wt}-Patienten unter Z ein

Tabelle

Update der Studie ZUMA-2

Resultate einer Behandlung mit Brexucabtagene Autoleucel bei rezidierten/refraktären Mantelzell-Lymphom-Patienten (n = 68)

ORR (CR+ PR)	91% (95%-Konfidenzintervall: 81,8–96,7)	
CR	68% (95%-Konfidenzintervall: 55,2–78,5)	
DOR, Median	28,2 Monate (95%-Konfidenzintervall: 13,5–47,1)	
• davon noch weiterhin in CR	25/68 Patienten (37%)	
Rückfall nach >24 Monaten	3 Patienten	
PFS, Median	25,8 Monate (95%-Konfidenzintervall: 9,6–47,6)	
OS, Median	46,6 Monate (95%-Konfidenzintervall: 24,9–NE)	
Pat. in MRD-Analyse nach 1 Monat	29 Patienten	
• MRD-negativ	24 Patienten	
Pat. in MRD-Analyse nach 6 Monaten	19 Patienten	
• MRD-negativ	15 Patienten	
Data-Cutoff	MRD-neg (n = 15)	MRD-pos (n = 4)
DOR, Median	NE	6,1 Monate
PFS, Median	NE	7,1 Monate
OS, Median	NE	27 Monate

Quelle: nach (9)

Auf einen Blick

- Die finale Analyse der GALLIUM-Studie bestätigte die Überlegenheit von Obinutuzumab-Chemotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem follikulären Lymphom (3).
- Bei Patienten mit einem rezidivierten/refraktären follikulären Lymphom, die im Median drei Vortherapien erhalten hatten, führte die Kombination aus Zanubrutinib und Obinutuzumab zu einer signifikant höheren Gesamtansprechrate und einem signifikant besseren progressionsfreien Überleben im Vergleich zu einer Obinutuzumab-Monotherapie (8).
- Bei Patienten mit Morbus Waldenström erwies sich Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib auch bei längerem Follow-up als wirksamer und zeigte eine gute Langzeitsicherheit und -verträglichkeit (17).

≥ VGPR (vs. 28% unter Ibr). In der Gruppe der CXCR4^{mut}-Patienten traf dies auf 21% unter Z und 5% unter Ibr zu. Das mediane PFS und OS ist noch nicht erreicht (VGPR) für die mit Z behandelten Patienten 36% und für die mit Ibr behandelten Patienten 22%.

In Kohorte 2 lag die Rate bei 31%. In Kohorte 1 erreichten 45% der CXCR4^{wt}-Patienten unter Z eine > VGPR (vs. 28% unter Ibr). In der Gruppe der CXCR4^{mut}-Patienten traf dies auf 21% unter Z und 5% unter Ibr zu. Das mediane PFS und OS ist noch nicht erreicht.

Die Behandlung mit Z in der Kohorte 1 führte seltener zu Dosisreduktionen

und Therapieabbrüchen als eine Therapie mit Ibr. Unter Z trat eine Neutropenie (inkl. > Grad 3) häufiger auf als unter Ibr. Die Rate an Infektionen war jedoch in beiden Gruppen vergleichbar. Durchfall, Hypertonie und Vorhofflimmern/-flattern wurde bei den mit Ibr behandelten Patienten häufiger registriert als in der Zanubrutinib-Gruppe. Damit zeigte das aktuelle Update der bisher grössten Phase-III-Head-to-Head-Vergleichsstudie zweier BTK-Hemmer bei MW für Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib höhere Ansprechraten sowie klinisch relevante Vorteile in der Langzeitsicherheit und -verträglichkeit. ■

Therese Schwender

Referenzen:

1. Marcus R et al.: Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1331-1344.
2. Townsend W et al.: Comparison of efficacy and safety with obinutuzumab plus chemotherapy versus rituximab plus chemotherapy in patients with previously untreated follicular lymphoma: Updated results from the phase III Gallium Study. *J Clin Oncol.* 2020;38 (15 suppl): Abstract 8023.
3. Townsend W et al.: Obinutuzumab plus Chemotherapy Demonstrates Long-Term Benefit over Rituximab plus Chemotherapy in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Final Analysis of the GALLIUM Study. EHA 2022, Abstract S206.
4. Casulo C et al.: Treatment Patterns and Outcomes of Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma Receiving Three or More Lines of Systemic Therapy (LEO CReWE): a Multicentre Cohort Study. *Lancet Haematol* 2022;9:e289-e300.
5. Gopal AK et al.: Ibrutinib as Treatment for Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Results from the Open-Label, Multicenter, Phase II DAWN Study. *J Clin Oncol* 2018;36:2405-2412.
6. Bartlett NL et al.: Single-agent Ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial. *Blood* 2018;131:182-190.
7. Tam CS et al. Zanubrutinib (BGB-3111) plus Obinutuzumab in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Follicular Lymphoma. *Blood Adv* 2020;4:4802-4811.
8. Zinzani PL et al.: Zanubrutinib + Obinutuzumab vs Obinutuzumab Monotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: Primary Analysis of the Phase 2 Randomized ROSEWOOD Trial. EHA 2022, Abstract S205.
9. Wang ML et al.: Three Year Follow Up Of Outcomes with KTE X19 in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma in Zuma 2. EHA 2022, Abstract P1117.
10. Wang ML et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2020;382:1331-1342.
11. Wang ML et al.: Primary Results from the Phase 3 SHINE Study of Ibrutinib in Combination with Bendamustine-Rituximab (Br) and R Maintenance as a First-Line Treatment for Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma. EHA 2022, Abstract S209.
12. Wang ML et al.: Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:2482-2494.
13. Di M et al.: Challenges and Opportunities in the Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Older Patients. *Oncologist* 2021;26:120-132.
14. Lin V et al.: Health-Related Quality of Life Burden in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38:e20070.
15. Locke FL, et al.: Axicabtagene Ciloleuceel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386:640-654.
16. Sureda A et al.: Clinical And Patient Reported Outcomes in i Phase 3 Study of Axicabtagene Ciloleuceel vs Standard of Care in Elderly Patients with Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma (Zuma 7). EHA 2022, Abstract S211.
17. Dimopoulos M et al.: ASPEN: Long Term Follow Up Results of a Phase III Randomized Trial of Zanubrutinib vs. Ibrutinib in Patients with Waldenström Macroglobulinemia. EHA 2022, Abstract P1161.