

## Indolente Non-Hodgkin-Lymphome

### Updates zu neuen Ansätzen im rezidierten/refraktären Setting

**Auf dem Gebiet des rezidierten/refraktären follikulären Lymphoms werden derzeit verschiedene neue Kombinationen untersucht. Zu den Studien mit Zanubrutinib plus Obinutuzumab sowie Epcoritamab plus R2 wurden am EHA-Kongress neue Resultate präsentiert. Ebenfalls vorgestellt wurden Daten aus der BRUIN-Studie zu Pirtobrutinib bei Morbus Waldenström.**

In einer Phase-Ib-Studie, die neben Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) auch Erkrankte mit einem rezidierten/refraktären follikulären Lymphom (r/r FL, n = 36) einschloss, erwies sich die Kombination aus dem Brutontyrosinkinase(BTK)-Hemmer Zanubrutinib und dem Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab als gut verträglich und erreichte eine objektive Ansprechrate (ORR) von 72% sowie eine Rate von 39% mit einem kompletten Ansprechen (CR) (1). In der Phase-II-Studie ROSEWOOD wurde nun Zanubrutinib (160 mg/Tag) plus Obinutuzumab (n = 145) mit einer Obinutuzumab-Monotherapie (n = 72) bei r/r FL-Erkrankten verglichen, die mindestens zwei Vortherapien erhalten hatten. Die primäre Analyse der Studie nach einem medianen Follow-up von 12,5 Monaten ergab eine signifikant bessere ORR für die Kombination (68,3 vs. 45,8%, p = 0,0017), womit sie ihren primären Endpunkt erreicht hatte (2).

#### Mögliche Option für stark vorbehandelte Erkrankte

Das am EHA-Kongress vorgestellte Update umfasste ein medianes Follow-up von 20,2 Monaten und zeigte für die Kombination eine signifikant bessere ORR (69 vs. 45,8%; p = 0,0012) bei einer ebenfalls signifikant überlegenen CR-Rate (39,3 vs. 19,4%; p = 0,0035) (Tabelle) (3). Der Vorteil der Kombination blieb dabei auch in verschiedenen vordefinierten Subgruppen konsistent erhalten. Ebenfalls als überlegen erwies sich die Kombination aus Zanubrutinib plus Obinutuzumab gegenüber der Obinutuzumab-Monotherapie in Bezug auf das mediane progressionsfreie Überleben sowie die mediane Zeit bis zur nächsten Lymphomtherapie. Es traten keine unerwarteten Nebenwirkungen auf. Die Inzidenz an Vorhofflimmern und Hypertonie war in beiden Be-

handlungsgruppen mit 1,4 vs. 0% und 0,7 vs. 1,4% vergleichbar niedrig. Damit könnte Zanubrutinib kombiniert mit Obinutuzumab eine neue Option für stark vorbehandelte r/r FL-Erkrankte darstellen. Eine Phase-III-Studie (MAHOGANY) mit Erkrankten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, läuft derzeit.

#### Bispezifischer Antikörper bei Hochrisiko-Erkrankten

Ein Teil der Patienten mit einem r/r FL weisen Hochrisikomerkmale auf, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind. Dazu gehört eine therapierefraktäre Erkrankung (primär refraktär, refraktär gegenüber Anti-CD20-Antikörpern, doppelt refraktär) sowie eine POD24 (Krankheitsprogression innerhalb von 2 Jahren nach Start der Erstlinien-Chemoimmuntherapie). Sureda et al. untersuchten Epcoritamab, einen bispezifischen CD3xCD20-Antikörper, kombiniert mit Rituximab + Lenalidomid (R2) bei r/r FL-Erkrankten mit solchen Hochrisikofaktoren (EPCORE™ NHL-2). Am EHA wurde die erste gepoolte Analyse zweier Behandlungsarme (n = 111), die sich bezüglich des Dosierungsschemas von Epcorita-

mab unterschieden, vorgestellt (4). Das mediane Follow-up betrug 11,4 Monate. Epcoritamab + R2 zeigte eine starke Antitumoraktivität (ORR: 98%; n = 104) mit einem anhaltenden und tiefen Ansprechen, auch bei Patienten mit POD24 oder anderen Hochrisikofaktoren, sowie ein beherrschbares Nebenwirkungsprofil. Epcoritamab + R2 wird aktuell in der Phase-III-Studie EPCORE FL-1 untersucht.

#### Pirtobrutinib bei Morbus Waldenström

Scarfò et al. stellten Resultate zu Pirtobrutinib, einem hoch selektiven, nicht kovalenten (reversiblen) BTK-Hemmer bei Personen mit r/r Morbus Waldenström vor (5). Von den 80 Teilnehmern der BRUIN-Studie waren 63 mit einem kovalenten BTK-Inhibitor (cBTKi) vorbehandelt. Die meisten hatten auch bereits eine Chemoimmuntherapie (CIT) erhalten. Pirtobrutinib erreichte hohe Ansprechraten, mit einer Major Response Rate von insgesamt 68% bei 72 auswertbaren Patienten. Bei den 44 auswertbaren Erkrankten, die bereits mit cBTKi + CIT vorbehandelt waren, lag die Ansprechrate bei 64%. Die Behandlung erwies sich als gut verträglich. ■

Therese Schwender

Tabelle

**Das Update der ROSEWOOD-Studie zu Erkrankten mit einem rezidierten/refraktären follikulären Lymphom ergab eine Überlegenheit der Kombination aus Zanubrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Obinutuzumab allein (3).**

Endpunkt	Zanubrutinib + Obinutuzumab (n = 145)	Obinutuzumab (n = 72)	p-Wert (2-seitig)
Objektive Ansprechrate (95 %-KI) %	69,0 (60,8–76,4)	45,8 (34,0–58,0)	= 0,0012
Komplettes Ansprechen %	39,3	19,4	= 0,0035
Mediane Ansprehdauer (95 %-KI) Monate	NE (25,3–NE)	14,0 (9,2–25,1)	-
Medianes progressionsfreies Überleben (95 %-KI) Monate	28,0 (16,1–NE)	10,4 (6,5–13,8)	= 0,0007
Mediane Zeit bis zur nächsten Lymphomtherapie (95 %-KI) Monate	NE (33,4–NE)	12,5 (8,5–17,3)	< 0,0001

(NE: nicht abschätzbar)

## Referenzen:

1. Tam CS et al.: Zanubrutinib (BGB-3111) plus obinutuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia and follicular lymphoma. *Blood Adv* 2020;4:4802-4811.
2. Zinzani PL et al.: Zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: Primary analysis of the phase 2 randomized ROSEWOOD trial. *J Clin Oncol* 2022;40(16\_suppl): Abstract 7510.
3. Trotman J et al.: Zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: updated analysis of the ROSEWOOD study. EHA 2023, Abstract P1080.
4. Sureda A et al.: Epcoritamab with rituximab+lenalidomide (R2) provides durable responses in patients with high-risk follicular lymphoma, regardless of POD24 status. EHA 2023. Abstract S222.
5. Scarfò L et al.: Efficacy of Pirtobrutinib, a Highly Selective, Non Covalent (reversible) BTK inhibitor in Relapsed/Refractory Waldenström Macroglobulinemia: Results from the Phase 1/2 BRUIN study. EHA 2023, Abstract P1108.