

*Hodgkin-Lymphom, CLL, AML, B-Zell-Lymphom ...*

## Neue Strategien und Perspektiven in der Hämatologie

Der ASH-Jahreskongress 2025 lieferte wegweisende Daten zur Optimierung etablierter Therapien und zur Einführung neuer Behandlungsstrategien in der Hämatologie: Von kurativen Ansätzen beim Hodgkin-Lymphom über zeitlich begrenzte Zieltherapien bei chronisch-lymphatischer Leukämie bis hin zu innovativen Immun- und Zelltherapien beim Multiplen Myelom und aggressiven Leukämien zeichnen sich mehrere potenziell praxisverändernde Entwicklungen ab. Der folgende Überblick fasst die Kongress-Highlights zusammen.

### **Morbus Hodgkin: BrECADD ohne persistente Nebenwirkungen, normale Geburtenrate**

Zum Morbus Hodgkin wurden am ASH-Kongress vor allem zu fortgeschrittenen Stadien einige Studien präsentiert. Die abschliessende Analyse der Phase-III-Studie GHSG-HD21 mit langjährigem Follow-up etwa bestätigte Sicherheit und Wirksamkeit von BrECADD (Brentuximab-Vedotin, Etoposid, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Dacarbazin, Dexamethason), das versus eBEACOPP untersucht wurde (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison in eskalierten Dosierungen) (1). Der primäre Endpunkt des progressionsfreien Überlebens (PFS) war auch nach median fünf Jahren stabil und wurde von rund 95% erreicht.

Zur den Nebenwirkungen: Ein Jahr nach Therapieende hatten sich – bis auf zwei Fälle – alle Organtoxizitäten (pulmonal, kardial, renal) wieder vollständig erholt, also kein Hinweis auf eine relevante Persistenz. Ebenfalls zu erwähnen ist die im BrECADD-Arm höhere Geburtenrate, welche die der Normalbevölkerung erreicht hat; dieser Effekt ist vor allem bei Männern zu beobachten. Bezüglich möglicher Infektionen unter BrECADD (v.a. bei älteren Männern) empfiehlt das Autorenteam, im ersten Zyklus eine Antibiotikaprophylaxe (Fluorchinolon) durchzuführen; danach sollte pegyliertes G-CSF auf individueller Basis eingesetzt werden.

Ebenfalls mit Spannung erwartet wurden die Ergebnisse der SWOG-Studie S1826 mit mittlerweile dreijährigem medianem Follow-up: Die Behandlung mit Nivolumab + AVD Chemotherapie (Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin) zeigt demnach versus BV-AVD (Brentuximab-Vedotin-AVD) einen signifikanten Vorteil bezüglich des PFS (91% vs. 85%) (2). Ein caveat sprachen die Autoren aus bezüglich möglicher relevanter unerwünschter Ereignisse (AE) wie Niereninsuffizienz und Typ-1-Diabetes.

### **CLL: zeitlich begrenzte Kombination ist Dauertherapie nicht unterlegen**

Einer wichtigen Frage in der Erstlinientherapie der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) mit BTKi ging die CLL17-

Studie der Uniklinik Köln nach (3): Ist die zeitlich begrenzte Kombinationstherapie der Dauertherapie ebenbürtig? Die Studie, die am Kongress die Abstract-Nummer 1 erhielt, randomisierte 976 Patienten auf Ibrutinib, Venetoclax/Obinutuzumab oder Venetoclax/Ibrutinib. Nach drei Jahren war eine Überlappung der drei PFS-Kurven zu beobachten (jeweils 81,0%, 81,1% bzw. 81,1%) und demnach keine Unterlegenheit der beiden Venetoclax-Gruppen im Vergleich zur Dauertherapie.

Ebenfalls vorgestellt wurden zwei Phase-III-Studien zu nicht kovalenten BTKi: Eine Untersuchung verglich unverblindet Pirtobrutinib vs. Ibrutinib bei therapienaiven sowie vorbehandelten Patienten (n = jeweils 381) (4). Der primäre Endpunkt des Gesamtansprechens (ORR) war unter Pirtobrutinib knapp acht Prozentpunkte höher (87% vs. 78,6%), das PFS war nach 18 Monaten ähnlich (86,9% vs. 82,3%). Als Vorteile von Pirtobrutinib wurden weniger Studienabbrüche sowie eine sehr geringe Rate an Vorhofflimmern (2,6%) festgestellt.

### **Neue Therapieoption bei Rezidiven**

Die zweite Untersuchung verglich Pirtobrutinib versus BR (Bendamustin/Rituximab) bei Unbehandelten und zeigte nach 24 Monaten ein um rund vier Fünftel reduziertes Risiko für Progression oder Tod (Hazard Ratio [HR]: 0,199) sowie ein signifikant höheres PFS unter Pirtobrutinib (93,4% vs. 70,7%), für alle untersuchten Untergruppen (5). Wahrscheinlich wird nun die Zulassung auch in der Erstlinientherapie angestrebt, sodass in Zukunft insgesamt vier verschiedene BTKi in der Erstlinientherapie der CLL verfügbar wären (Pirtobrutinib sowie die drei kovalenten BTKi Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib). Langzeitdaten wären aber vor allem bezüglich möglicher Rezidive wünschenswert.

Als mögliche neue Therapieoption gelten die BTK-Degradier. Die Ergebnisse hierzu: Der Wirkstoff BGB16673 zeigte bei rezidivierend/refraktärer CLL/SLL (kleinzelliges lymphozytisches Lymphom) in einer Phase-I/II-Studie bei mehrfach vorbehandelten Patienten nach 12 Monaten ein PFS von

73,5% beziehungsweise nach 18 Monaten eines von 65,9%; der BTK-Degrader Bexobrutideg führte zu einem medianen PFS von 22,1 Monaten (6, 7). Beide Wirkstoffe werden derzeit in Phase-III-Studien und Kombinationstherapien getestet.

### **Multiples Myelom: Teclistamab + Daratumumab der Standardtherapie überlegen**

Bei neu diagnostiziertem multiplem Myelom (MM) wiederum entfaltete der BCMAxCD3-bispezifische Antikörper Linvoseltamab als alleinige Erstlinientherapie eine Gesamtansprechrate von 79% über alle Dosierungen beziehungsweise 86% in der 200-mg-Kohorte; 95% erreichten eine MRD-Negativität (8). Das Ansprechen trat rasch auf (median 1,2 Monate), zum Analysezeitpunkt waren alle Behandelten progressionsfrei. Das Sicherheitsprofil war ohne dosislimitierende Toxizitäten.

In der Phase-III-Studie MajesTEC-3 wiederum erwies sich die Kombination aus Teclistamab und Daratumumab bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM (rrMM) ab der Zweitlinie den derzeit bevorzugten Standardtherapien (Daratumumab/Dexamethason + Pomalidomid oder Bortezomib) als klar überlegen: Das 36-Monats-PFS lag bei 83,4% versus 29,7%; auch komplettes Ansprechen (81,8 vs. 32,1%) und MRD-Negativität (58,4 vs. 17,1%) waren deutlich höher (9). Laut Autoren stellt die neue Immuntherapiekombination damit beim ersten Rückfall eine neue Standardtherapie für rrMM dar.

Ebenfalls bei rrMM zeigte die Phase-III-Studie DREAMM-8, dass die Kombination aus Belantamab Mafodotin, Pomalidomid und Dexamethason (BPd) dem Standardregime Pomalidomid/Bortezomib/Dexamethason (PvD) klar überlegen ist: Demnach verdoppelte BPd das mediane PFS auf 32,6 gegenüber 12,5 Monate, und die MRD-Negativität war nahezu fünffach höher (10). Der PFS-Vorteil blieb auch nach Folgetherapien erhalten, das Sicherheitsprofil entsprach den bekannten Daten.

### **Akute myeloische Leukämie**

In der Phase-II-Studie PARADIGM wurde Azacitidin plus Venetoclax (AZAVEN) bei neu diagnostizierten, fitten Patienten mit einer intensiven Induktionschemotherapie (3+7 oder CPX-351) verglichen (11). AZAVEN war der Standardtherapie klar überlegen: Zu beobachten war ein signifikant besseres ereignisfreies Überleben (HR: 0,61), höhere Ansprech- und Remissionsraten (ORR: 88 vs. 62%), zudem weniger schwere Infektionen, bessere Lebensqualität und kürzere Spitalaufenthalte. Und: Nach AZAVEN konnten mehr Personen einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden (61 vs. 40%).

Damit wird das traditionelle Behandlungskonzept der AML infrage gestellt, wonach fitte Patienten eine 7+3-Induktion erhalten, während Venetoclax älteren oder unfitten Betroffenen vorbehalten ist; denn laut PARADIGM könnte Venetoclax bei bestimmten AML-Subtypen auch bei fitten, neu diagnostizierten Patienten zu besseren Ergebnissen führen. Cave: Da Personen mit TP53-, NPM1-Mutationen oder CBF-

## **Weitere Kongress-Highlights**

### **Epcoritamab-Kombination: neuer Standard beim folliculären Lymphom?**

In der Phase-III-Studie EPCORE FL-1 verbesserte die zeitlich begrenzte Kombination aus dem CD20xCD3-bispezifischen Antikörper Epcoritamab mit Rituximab und Lenalidomid (R<sup>2</sup>) das progressionsfreie Überleben bei rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom signifikant gegenüber R<sup>2</sup> allein (HR: 0,21); auch die Ansprechraten waren deutlich höher (ORR: 95 vs. 79%)(19). Die Daten sind laut Autoren als neuer Benchmark für die Zweitlinientherapie einzustufen, und die Kombination erhielt im November 2025 eine FDA-Zulassung für dieses Setting (20).

### **Chemotherapiefreie Erstlinie bei Ph+ ALL**

Laut Phase-III-Studie GIMEMA ALL2820 ist ein vollständig chemotherapiefreies Regime aus Blinatumomab und Ponatinib der bisherigen Standardtherapie aus Tyrosinkinaseinhibitor plus Chemotherapie bei Philadelphia-positiver akut lymphatischer Leukämie (ALL) überlegen: Die komplette hämatologische Remissionsrate lag bei 94% gegenüber 79% im Kontrollarm (21). Die Ergebnisse stützen einen Paradigmenwechsel hin zu zielgerichteten, immuntherapeutischen Erstlinienstrategien bei Ph+ ALL, so die Autoren.

### **CAR-T-Therapie früher einsetzen beim Multiplen Myelom**

Eine korrelative Analyse der Studien CARTITUDE-1 und CARTITUDE-4 weist darauf hin, dass der frühere Einsatz der BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapie Ciltacabtagene Autoleucel (Cilta-Cel) mit besseren Überlebensdaten beim rezidivierten oder refraktären Multiplen Myelom assoziiert ist (22). Patienten, die Cilta-Cel bereits nach einer Vorbehandlung erhielten, wiesen die besten Langzeitergebnisse auf. Die Daten sprechen dafür, CAR-T-Therapien künftig möglicherweise früher im Therapieverlauf zu integrieren.

### **Gintemetostat: neues epigenetisches Therapiekonzept beim r/r Myelom**

In einer Phase-I-Studie zeigte der LSD1-Inhibitor Gintemetostat als Monotherapie erste klinische Aktivität bei stark vorbehandeltem rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom (23). Neben einzelnen partiellen und sehr guten partiellen Remissionen wurde bei einem Großteil der Behandelten eine Krankheitsstabilisierung erreicht. Bei insgesamt guter Verträglichkeit könnte Gintemetostat künftig eine neue epigenetische Behandlungsoption darstellen, die in weiteren Studien weiter zu evaluieren ist.

AML ausgeschlossen waren, sind die Ergebnisse nicht auf alle fitten AML-Patienten übertragbar.

Als weiteres Ergebnis bei AML wurde die messbare Rest-erkrankung (MRD) erstmals als ein früher und zuverlässiger Prädiktor für das Langzeitüberleben eingestuft: Basierend auf Daten von 1858 Patienten aus sieben prospektiven europäischen Studien war MRD-Positivität nach zwei Zyklen intensiver Chemotherapie mit einer mehr als halbierten Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert – unabhängig von

Therapiearm, Testmethode oder anderen klinischen Faktoren (12). Damit liefert die MRD eine stärkere prognostische Information als jeder einzelne genetische oder molekulare Marker, der derzeit verfügbar sei, kommentierte der Autor.

In der multizentrischen Phase-I/II-Studie VICEROY wurde die Tripeltherapie aus Venetoclax, Azacitidin und Gilteritinib (VEN/AZA/GILT) bei neu diagnostizierter FLT3-mutierter AML untersucht, wenn eine intensive Induktionstherapie nicht infrage kommt (13). In der Phase-I-Studie zeigten sowohl Venetoclax 200 mg als auch 400 mg eine vielversprechende Wirksamkeit bei akzeptabler Sicherheit: Die CR-Raten lagen bei 70 bzw. 65%, die kombinierte Remissionsrate bei rund 90%, bei 12-Monatsüberlebensraten von 64 bzw. 77%. Dosislimitierende Toxizitäten traten nur im 400-mg-Arm vereinzelt auf, das Sicherheitsprofil entsprach im Wesentlichen dem von Venetoclax/Azacitidin. Ein hoher Anteil der Patienten erreichte zudem eine MRD-Negativität. Aufgrund des Nutzen-Risiko-Profiles wurde Venetoclax 400 mg als empfohlene Phase-II-Dosis festgelegt; die Phase-II-Studie läuft derzeit.

### **Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom: hochwirksames Antikörper-Wirkstoff-Konjugat**

Beim DLBCL zeigte das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Zilovertamab Vedotin eine hohe Wirksamkeit: In einer zweiten Interimsanalyse der europäisch-koreanischen Phase-II-Studie Wave-LINE-007 (n = 36) wurden in den Dosiskohorten mit 1,75 und 2,25 mg/kg durchgehend komplette Remissionen erzielt, in der Gruppe mit 2,0 mg/kg lag die CR-Rate bei 93% (14). Nach einer medianen Nachbeobachtung von 26,6 Monaten waren 84% weiterhin in kompletter Remission, und ebenso hoch war die progressionsfreie Überlebensrate; das Gesamtüberleben betrug 94%, unter 1,75 mg/kg sogar 100%. Aufgrund dieser Daten wird das Regime nun in der Phase-III-Studie WaveLINE-010 bei mehr als 1000 Teilnehmern gegen den bisherigen Standard R-CHOP geprüft.

### **Follikuläres Lymphom**

Eine Post-hoc-Analyse der Phase-III-Studie InMIND bestätigte den klinischen Nutzen der Addition von Tafasitamab zu Lenalidomid und Rituximab in der Zweitlinientherapie des rezidivierten oder refraktären follikulären Lymphoms (FL): Die Dreifachkombination senkte das Risiko für Progression oder Tod um rund 60% und verlängerte das mediane PFS signifikant auf 24,0 vs. 15,4 Monate ohne Tafasitamab (15). Auch Ansprechraten, PET-Komplettremissionen und die Zeit bis zur nächsten Therapie fielen zugunsten von Tafasitamab aus. Der Nutzen war konsistent nach vorangegangener Chemoimmuntherapie und in der prognostisch ungünstigen POD24-Subgruppe zu beobachten (Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie); das Sicherheitsprofil entsprach den bekannten Daten ohne neue Signale.

### **CAR T-Zelltherapie bei B-Zell-Lymphom**

Auf dem ASH-Jahreskongress wurden mehrere Studien zu neuen CAR-T-Zelltherapien bei rezidiviertem oder refraktä-

rem B-Zell-Lymphom vorgestellt, die zusätzliche Optionen auch nach Versagen einer bisherigen CAR-T-Therapie eröffnen könnten (16–18).

Dual-target-CAR-T-Zellen wie KITE-363 und KITE-753, die gleichzeitig gegen CD19 und CD20 gerichtet sind, erzielten demnach in Phase-I-Studien hohe Komplettremissionsraten von rund 80%, bei überwiegend milden Nebenwirkungen. Auch allogene, «off-the-shelf» CAR-T-Konzepte wie LUCAR-G39D (aus Spenderzellen gefertigt und somit direkt verfügbar), zeigten bei vorbehandelten Patienten relevante Ansprechraten bei guter Verträglichkeit und ohne relevante Neurotoxizität oder Graft-versus-Host-Reaktion.

Bei Rückfall nach autologer CAR-T-Therapie erwies sich ausserdem eine Kombination aus allogenen CD19-CAR-T (Azer-cel) und niedrig dosiertem Interleukin-2 als wirksam, und BAFFR-gerichtete CAR-T-Zellen (PMB-CT01) zeigten vielversprechende Remissionen auch bei CD19-negativen oder CD19-refraktären Lymphomen. Insgesamt unterstreichen die Daten das Potenzial neuer CAR-T-Strategien mit alternativen Zielstrukturen und Herstellungsansätzen (wenn gleich eine Bestätigung in grösseren Studien derzeit noch aussteht). □

#### **Lydia Unger-Hunt**

Quelle: ASH-Jahreskongress 2025, 6.–9. Dezember 2025, Orlando und virtuell.

#### **Referenzen:**

1. Ferdinandus J et al.: Final analysis of the Phase III GHSB HD21 trial: PET-guided BrECADD vs. eBEACOPP in advanced-stage classic Hodgkin lymphoma. Abstract 152.
2. Herrera A et al.: 3-year follow-up of the S1826 study confirms improved progression-free survival with nivolumab-AVD compared to brentuximab vedotin-AVD in advanced stage classic Hodgkin lymphoma. Abstract 151
3. Al Sawaf O et al.: Fixed-duration versus continuous targeted treatment for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results from the randomized CLL17 trial. Abstract 1
4. Woyach J et al.: Pirtobrutinib vs ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory CLL/SLL: REsults from the first randomized phase III study comparing a non-covalent and covalent BTK inhibitor. Abstract 683
5. Jurczak W et al.: Pirtobrutinib vs. bendamustine plus rituximab (BR) in patients with CLL/SLL: First results from a randomized phase III study Examining a non-covalent BTK inhibitor in untreated patients. Abstract LBA-3
6. Ahn I et al.: Updated efficacy and safety results of the Bruton tyrosine kinase (BTK) degrader BGB16673 in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) from the ongoing phase 1 CaDanCe-101 study. Abstract 85
7. Omer Z et al.: Bexobrutideg (NX-5948), a novel Bruton's tyrosine kinase (BTK) degrader, demonstrates rapid and durable clinical responses in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): New and updated findings from an ongoing Phase 1a/b trial. Abstract 86
8. Orłowski R et al.: Safety and efficacy of linvoseltamab as a simplified monotherapy first-line regimen in NDMM: Initial Results from the window of opportunity Phase 1/2 LINKER-MM4 trial. Abstract 697
9. Mateos M et al.: Phase 3 Randomized Study of Teclistamab plus Daratumumab versus Investigator's Choice of Daratumumab and Dexamethasone with either Pomalidomide or Bortezomib (DPd/DVd) in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Results of MajesTEC-3. Abstract LBA-6
10. Trudel S et al.: Deep responses and durable outcomes in patients treated with belantamab mafodotin plus pomalidomide and dexamethasone from long-term follow-up of the Phase 3 dreamm-8 study. Abstract 2264
11. Fathi A et al.: Results from paradigm – a phase 2 randomized multicenter study comparing azacitidine and venetoclax to conventional induction chemotherapy for newly diagnosed fit adults with acute myeloid leukemia. Abstract 6
12. Tettero J et al.: Validation of measurable residual disease as a surrogate endpoint in acute myeloid leukemia: A HARMONY Alliance study of European randomized trials, Oral Abstract Session. Presentation ID 343

13. Altman J et al.: Venetoclax (VEN) and azacitidine (AZA) with gilteritinib (GILT) in patients with newly diagnosed (ND) FLT3mut+ Acute Myeloid Leukemia (AML) ineligible for intensive induction chemotherapy (chemo): Interim results from the phase 1/2 VICEROY study. Abstract 654
14. Ladetto M et al.: Phase 2 trial of zilovertamab vedoin in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone plus rituximab in diffuse large B-cell lymphoma: Updated analysis of waveline-007. Abstract 5516
15. Gopal A et al.: Phase 3 study (inMIND) of tafasitamab plus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma: Clinical characteristics and outcomes of patients receiving second-line treatment. Abstract 1819
16. Dahiya S et al.: A Phase 1 study of KITE-753 or KITE-363 in patients with relapsed/refractory B-cell lymphoma: initial safety and preliminary efficacy of KITE-753 and updated results of KITE-363. Abstract 265
17. Yu J et al.: A Phase 1 study of lucar-G39D: A novel anti-CD20/CD19 dual-CAR allogeneic gamma delta T cells in adults with relapsed / refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL). Abstract 266
18. Gupta S et al.: Azer-cel, an allogeneic (allo) CD19 CAR T, in combination with low-dose interleukin-2 (IL-2) emonstrateds clinical activity in patients with large B-cell lymphoma (LBCL) who relapsed after autologous (auto) CAR T. Abstract 267
19. Falchi L et al.: Primary phase 3 results from the EPCORE FL-1 trial of epcoritamab with rituximab and lenalidomide (R2) versus R2 for relapsed or refractory follicular lymphoma. Abstract 466
20. <https://tinyurl.com/4utb74x3>
21. Chiaretti S et al.: First results of the Phase III GIMEMA ALL2820 trial comparing ponatinib plus blinatumomab to imatinib and chemotherapy for newly diagnosed adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia patients. *Blood*. 2025;146(suppl 1):439
22. Parekh S et al.: Earlier use of ciltacabtagene autoleucl (cilta-cel) is associated with better immune fitness and stronger immune effects as shown by correlative analysis of peripheral blood and the bone marrow tumor microenvironment (TME) from the CARTITUDE-4 study. *Blood*. 2025;146(suppl 1):92
23. Usmani S et al.: Phase 1 study of ktx-1001, a first-in-class oral MMSET/NSD2 inhibitor, demonstrates clinical activity in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2025;146(suppl 1): 25.