

*Diffus grosszelliges B-Zelllymphom***Aktueller Stand zum Einsatz bispezifischer Antikörper**

Die Therapie des diffus grosszelligen B-Zelllymphoms hat sich durch die Integration neuer Substanzen, insbesondere der CAR-T-Therapie, in den letzten Jahren grundlegend verändert. Patienten, die nach einer Behandlung mit diesen neuen Methoden ein Rezidiv erleiden, haben prinzipiell eine sehr schlechte Prognose und nur wenige Therapiemöglichkeiten. In dieser Situation sind unter anderem bispezifische Antikörper, sogenannte T-cell engager, eine neue vielversprechende Therapiealternative.

DIMITRI HASLER UND FRANK STENNER

SZO 2024; 2: 10–14.



Dimitri Hasler



Frank Stenner

Der Hauptansatz für die Therapie von aggressiven Lymphomen ist eine Polychemotherapie. Seit der Hinzunahme von Rituximab zur Chemotherapie Ende der 1990er-Jahre konnte in der Erstlinientherapie des diffus grosszelligen B-Zelllymphoms (DLBCL) eine deutliche Verbesserung der Behandlungsergebnisse erzielt werden (1–3). Zuletzt wurde das mit dem Antikörperwirkstoffkonjugat (Antibody Drug Conjugate, ADC) Polatuzumab vedotin modifizierte R-CHOP-Regime als Pola-R-CHP zum neuen Therapiestandard für DLBCL-Patienten bis 80 Jahre mit erhöhtem Risiko (international prognostic index, IPI ≥ 2) (4). Nach 2 Jahren wurde eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) erreicht (77 vs. 70%), bei statistisch nicht unterschiedlichem Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Publikation.

Trotz der guten Behandlungsergebnisse stellt die Behandlung des therapierefraktären oder rezidierten DLBCL (r/r DLBCL) weiterhin ein grosses klinisches Problem dar. Zuletzt konnte die Entwicklung und Zulassung der chimären Antigen-Rezeptor-T (CAR-T)-Zelltherapie die Prognose des r/r DLBCL verbessern. Insbesondere bei den oft schwierig zu behandelnden Frührezidiven (< 12 Monate nach Primärdiagnose)

führte die CAR-T-Therapie zu einer Verbesserung des progressionsfreien sowie des Gesamtüberlebens (OS) im Vergleich zur Standardbehandlung mittels Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation (HSCT) (5, 6). Aufgrund dieser Daten ist die CAR-T-Therapie in dieser Situation bereits in die 2. Therapielinie vorgerückt.

Trotz der genannten Fortschritte kommt ein nennenswerter Teil von Patienten, die entweder aufgrund von Frailty nicht CAR-T-fähig oder nach CAR-T-Therapie und/oder Hochdosischemotherapie und HSCT progredient sind, nicht für die genannten Therapiemodalitäten in Frage und benötigt somit andere Therapieansätze.

Wirkungsweise bispezifischer Antikörper beim DLBCL

Bei bispezifischen Antikörpern (bispAK) handelt es sich um monoklonale Antikörper mit zwei unterschiedlichen Bindungsanteilen. Diese können zwei unterschiedliche Zielantigene erkennen. Dadurch können bispAK einerseits ein Antigen (Ag) auf der Tumorzelle und andererseits ein Ag einer immunkompetenten Zelle binden. Letztere zielt in diesem Zusammenhang am häufigsten auf die CD3-Domäne des T-Zellrezeptors ab. Durch diese 2-fache Bindung werden Ziel- und Effektorzelle in unmittelbare Nähe gebracht und eine immunologische Anti-Tumor-Antwort quasi forciert.

Dieses Konzept wurde bereits in den 1960er-Jahren vorgeschlagen; Mitte der 1980er-Jahre wurden dann die ersten Entwicklungen bispezifischer Antikörper beschrieben (7–9). Durch die Verbindung der Effektorzelle mit der Tumorzelle kommt es zu einer Aktivierung der T-Zelle mit anschliessender Tumorzelllyse. Die in diesem Artikel hauptsächlich erwähnten bispezifischen Antikörper verwenden bis auf Blinatu-

ABSTRACT**DLBCL – Current status of the use of bispecific antibodies**

The treatment of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) has changed fundamentally in recent years due to the integration of new substances, particularly CAR-T therapy. Patients who suffer a recurrence after first- and second-line treatments generally have a very poor prognosis and only few treatment options. In this situation, bispecific antibodies, so-called T-cell engagers, are a new, promising therapeutic alternative. This review focusses on the clinical development of bispecific antibodies and their role in the contemporary landscape of the treatment of DLBCL.

Keywords: DLBCL, bispecific antibodies, CD3xCD20, T-cell engagers, CRS, ICANS

Tabelle:

Bispezifische Antikörper beim DLBCL

BispAK	Target	Verabreichung	Population	ORR/CRR	Adverse events Grad ≥ 3	Zulassung (Stand 02/2024)
Glofitamab	CD20xCD3	– i.v. – 21-Tagezyklus (Gabe Z1: d8,15, danach alle 3 Wochen an d1) Z1d1: Obinutuzumab – 12 Zyklen	– mAlter: 66y (21–90) – r/r aBCL (DLBCL, PMBCL, HGBCL, tFL) – ≥ 2 Therapielinien (median: 3) – CAR-T: 33% – HSCT: 18%	52%/39%	Insgesamt: 56% CRS: 4% ICANS: 3% Neutropenie: 27% Anämie: 6% Thrombopenie: 8%	FDA/EMA/Swissmedic*: r/r DLBCL (mind. 2 Therapielinien) *CH: oblig. Anti-CD20-AK und Anthrazykline, sowie CAR-T bzw. nicht CAR-T geeignet)
Odronextamab	CD20xCD3	– i.v. – 21-Tagezyklus – wöchentliche Gabe bis Z4, danach q2w – bis Progress oder naT	– mAlter: 66y (24–88) – r/r aBCL (DLBCL, HGBCL, tFL, RT) – ≥2 Therapielinien (median: 2)	52%/31% (ELM-2)	ELM-2: Infektionen: 37% CRS (G1–5): 55% ICANS: 0 ELM-1: CRS: 57 (≥ 3: 7%) Pyrexie: 73%	FDA: priority review EMA: Marketing Authorisation Application (MAA)
Epcoritamab	CD20xCD3	– s.c. – 28-Tagezyklus – Verabreichung wöchentlich (Z1–3), zweiwöchentlich (Z4–9), vierwöchentlich ab Z10 – bis Progress oder naT	– mAlter: 64y (20–83) – r/r aBCL (DLBCL, PMBCL, FL G3b, HGBCL) – ≥ 2 Therapielinien (median: 3) – CAR-T: 39% – HSCT: 20%	63%/39%	Insgesamt: 61% CRS: 2,5% Neutropenie: 15% ICANS: 0,6%	FDA: r/r DLBCL (inkl. HBCL) (mind. 2 Therapielinien)
Mosunetuzumab	CD20xCD3	– i.v. – 21-Tagezyklus – Gabe Zyklus 1: wöchentlich, ab Z2: je an Tag 1 – bis 17 Zyklen (8 Zyklen falls CR)	– mAlter: 67y (24–96) – r/r DBCL/tFL – ≥ 2 Therapielinien (median: 3) – CAR-T: 30% – HSCT: 17%	42%/24%	Neutropenie: 22% Hypophosphatämie: 11% Fieber in Neutropenie: 6% CRS: 2,3% ICANS: 0%	FDA/EMA/Swissmedic: r/r FL (mind. 2 Therapielinien) Keine Zulassung beim DLBCL

BispAK: Bispezifische Antikörper; mAlter: medianes Alter, aBCL: aggressives B-Zell-Lymphom, DLBCL: diffus grosszelliges B-Zell-Lymphom, PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom, HGBCL: high grade B-Zell-Lymphom, tFL: transformiertes B-Zell-Lymphom, RT: Richter Transformation, naT: nicht akzeptable Toxizität

momab CD3 und CD20 als Zielantigene (CD3xCD20), unterscheiden sich jedoch in ihrer Struktur. Aufgrund ihrer Wirkungsweise werden sie häufig, so auch in diesem Artikel, als bispecific T-Cell engager (BiTE) bezeichnet.

Die im Rahmen der T-Zellaktivierung ausgelösten Immunaktivierungen sind klinisch bedeutsam und sollten Behandlern und Patienten vertraut sein. Die reaktive Zytokinfreisetzung (cytokine release syndrome, CRS) als mögliche Nebenwirkung, sowie das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) sind von grossem Interesse, da diese potenziell letal verlaufen können. Diese Art von Nebenwirkung wurde bereits zu Beginn der Anwendung der bispAK beobachtet (10).

Substanzen im Überblick

Die beim DLBCL bisher getesteten (und teilweise auch zugelassenen) bispAK werden im Folgenden besprochen und sind in der *Tabelle* zusammengefasst.

Blinatumomab

Blinatumomab, ein CD3xCD19 bispezifischer Antikörper, wurde als erster in einer Phase-II-Studie für

das r/r DLBCL getestet. Seine Zulassung in der Anwendung der rezidivierten oder refraktären B-Linien akuten lymphatischen Leukämie (ALL) erfolgte bereits 2014 durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA) (11).

In der erwähnten Phase-II-Studie mit kleiner Patientenzahl (n = 25) konnte in einem stark vorthera-pierten Kollektiv (median 3 Therapielinien, 28% mit HSCT) mit r/r DLBCL eine Ansprechrate von 43% (inkl. 19% komplette Remissionen [CR]) erzielt werden (12). Allerdings zeigte sich eine hohe Rate an neurologischen Nebenwirkungen (22% Grad ≥ 3). Im klinischen Alltag erwies sich Blinatumomab als etwas «unpraktisch» in der Anwendung, da die Applikation aufgrund der geringen Halbwertszeit über eine mehrwöchige Dauerinfusion erfolgen muss (13). Entsprechend wurde die weitere klinische Entwicklung dieses bispAK beim DLBCL wohl nicht weiterverfolgt.

Glofitamab

Glofitamab ist ein IgG1-basierter CD3xCD20 BiTE und besteht aus zwei CD20 fragment antigen binding (fab)-Bindungsdomänen bei einer CD3-Bindungsdomäne. Er besitzt im Vergleich zu Blinatumo-

mab eine deutlich längere Halbwertszeit von 6 bis 11 Tagen (14).

In der Anwendung beim DLBCL wurde das Medikament bisher in einer Phase-I/II-Studie mit 154 Patienten getestet. In der Studie waren auch Patienten mit folliculären Lymphomen (tFL), high grade B-Zelllymphomen und primär mediastinalen B-Zelllymphomen (PMBCL) eingeschlossen; bei 71% der Patienten lag jedoch ein primäres DLBCL vor. Die Patienten, im Median 66 Jahre alt, waren bereits deutlich vorbehandelt (median 3 Therapielinien). Für den Einschluss in die Studie mussten sie mindestens 2 Therapielinien erhalten haben, und bei 33% der Patienten wurde bereits eine CAR-T-Therapie und bei 18% eine HSCT verabreicht (15).

Die Verabreichung des Medikaments erfolgt an Tag 8 und 15 des 1. Zyklus (an Tag 1 des 1. Zyklus wurde Obinutuzumab zur Minimierung des Risikos für ein CRS verabreicht), danach jeweils an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus. Geplant waren maximal 12 Zyklen.

Die Ergebnisse zeigten in der Gesamtpopulation eine objektive Ansprechrate (ORR) von 52% sowie eine CR-Rate von 39%. Die mediane Dauer des Ansprechens (DoR) lag bei 18,4 Monaten (95%-Konfidenzintervall [KI]: 13,7 – nicht erreicht [NR]). Die mediane Dauer der CR konnte nicht erreicht werden (95%-KI: 16,8 – NR).

Hinsichtlich Nebenwirkungen (AE) ist insbesondere das CRS bei 63% aller Patienten zu erwähnen (wobei nur bei 4% Grad ≥ 3); ICANS wurden bei 8% beobachtet. Weitere relevante Nebenwirkungen waren Neutropenie (38%) sowie Anämie (31%) und Thrombopenie (25%).

Aufgrund der Ergebnisse folgte die Zulassung von Glofitamab durch die FDA und die European Medicines Agency (EMA) bei r/r DLBCL Patienten ab dem zweiten Rezidiv. Seit November 2023 ist Glofitamab (Columvi®) auch in der Schweiz zugelassen, jedoch noch nicht in der Spezialitätenliste aufgeführt. Die SKYGLO-Studie untersucht derzeit die Wertigkeit von Glofitamab in Kombination mit dem Pola-R-CHP Schema (NCT06047080).

Odronextamab

Odronextamab ist ein IgG4-basierter CD20xCD3 bispAK, die Verabreichung erfolgt intravenös. In der Phase-I-Studie ELM-1 wurden 145 Patienten mit rezidiviertem oder therapierefraktärem B-Zelllymphom (darunter 85 bzw. 59% mit DLBCL) eingeschlossen, Vorbedingung war mindestens eine Therapielinie mit einem CD20-Antikörper (16).

Im Median lag das Alter der Patienten bei 67 Jahren und es wurden im Mittel 3 Vortherapien verabreicht (29% mit vorgängiger CAR-T-Therapie). Die Verabreichung erfolgt im ersten Zyklus initial an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16, in Zyklus 2 bis 4 wöchentlich, ab Zyklus 4 erfolgt die Gabe in zweiwöchentlichen Abständen.

Von 142 untersuchten Patienten zeigten 51% eine OR und 37% eine CR. Bei den DLBCL-Patienten ohne vorgängige CAR-T-Therapie (und einer Dosis ≥ 80 mg) wurde eine ORR von 53% (ausschliesslich CR) beobachtet. Ab der gleichen Dosierung zeigte sich hingegen bei Patienten, welche mittels CAR-T-Therapie vorbehandelt wurden, eine ORR von 33% (CRR 27%).

Wie zu erwarten, wurde auch hier häufig ein CRS (54%; Grad ≥ 3 : 7%) beobachtet, ausserdem kam es bei 73% aller Patienten zu Fieber (nicht in Zusammenhang mit einem CRS) sowie zu erwartbaren Zytopenien (Neutropenie: 25%, Anämie: 38%, Thrombopenie: 28%).

Weitere Studien sind noch zu erwarten, die bisher noch nicht voll publizierte Studie ELM-2 (Phase II) scheint jedoch die Ergebnisse der Studie ELM-1 bei Patienten mit r/r DLBCL zu bestätigen; die finalen Daten wurden an der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) im Dezember 2023 präsentiert: Hier führte die Behandlung mit Odronextamab zu einer ORR von 52% (bei einer CRR von 31%) sowie einer DoR von 10,2 Monaten (17). Bisher besteht noch keine Zulassung durch die FDA oder die EMA.

Epcoritamab

Epcoritamab ist ein IgG1-basierter CD20xCD3 bispAK, der im Unterschied zu den zuvor genannten BiTE subkutan und bis zum Progress oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität verabreicht wird. Die Gabe erfolgt initial wöchentlich und im weiteren Verlauf dann zweiwöchentlich bzw. zuletzt vierwöchentlich. Die Dosierung wird initial tief gewählt und im Verlauf deutlich gesteigert (initial 0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8 und ab Tag 15 die volle Dosierung mit 48 mg).

Epcoritamab wurde bei 157 Patienten mit rezidiviertem oder therapierefraktärem grosszelligen B-Zelllymphom (davon 139 DLBCL) geprüft, welche im Median 3 Therapielinien erhalten haben (davon 20% HSCT und 39% CAR-T-Therapie) (18). Insgesamt zeigte sich eine ORR von 63% sowie eine CRR von 39%. Das mediane OS wurde nicht erreicht, das mediane PFS lag bei 4,4 Monaten, die mediane DoR bei 12 Monaten.

Hinsichtlich Toxizität wurde die meisten AE in den ersten 12 Wochen der Verabreichung beobachtet, insbesondere kam es bei 50% aller Patienten zu einem CRS, bei 22% zu einer Neutropenie (Grad ≥ 3 : 15%) und bei 6% zu einem ICANS (eines davon tödlich verlaufend).

Die Zulassung durch die FDA erfolgte im Mai 2023 ab der dritten Linie beim r/r DLBCL (19). Die Zulassung in der gleichen Indikation folgte im September 2023 durch die EMA, im Februar 2024 folgte auch die Zulassung durch Swissmedic (Tepkinly®).

Mosunetuzumab

Mosunetuzumab, ebenfalls ein IgG1 basierter CD20xCD3 bispAK, ist bisher beim Follikulären Lymphom (FL) zugelassen basierend auf einer im Mai 2022 publizierten Phase-II-Studie. In dieser konnte bei 60% der 90 Patienten mit FL (Grad 1–3a) eine CR werden. Hier mussten mindestens 2 Vorlinien verabreicht worden sein (20).

In einer Phase-I-Studie zeigte sich bei der Patientengruppe mit aggressivem B-Zelllymphom (n = 129) «nur» eine ORR von 35% und eine CRR von 19%, im Vergleich zu einer ORR bzw. CRR von 66% bzw. 49% bei den untersuchten Patienten mit indolentem B-Zelllymphom (21).

Auf der Basis dieser Phase-I-Studie wurde Mosunetuzumab bei 88 Patienten mit r/r DLBCL mit mindestens 2 Vortherapien geprüft. Es zeigte sich bei den mit im Median 3 Vorlinien (30% CAR-T-Zelltherapie, 17% HSCT) behandelten Patienten eine ORR von 42% und eine CRR von 24%. Bei den 26 Patienten mit vorgängiger CAR-T-Therapie lag die CRR bei 12% (22).

Die Verabreichung des Medikamentes erfolgte in den erwähnten Studien intravenös in einem 21-Tagezyklus, initial an Tag 1, 8 und 15, danach alle 3 Wochen für maximal 17 Zyklen (8 Zyklen, sollte in diesem Zeitraum eine CR erreicht werden).

In der obengenannten Phase-II-Studie wurden am ehesten CRS (44%, Grad ≥ 3 : 2%), Müdigkeit (37%) und Kopfschmerzen (31%) beobachtet, die häufigsten Grad ≥ 3 AE waren insbesondere Neutropenie (27%), Hypophosphatämie (17%) sowie Anämie und Hyperglykämie (je 7%).

Neurologische AE, welche als ICANS gewertet wurden, zeigten sich nur bei wenigen Patienten (5) und nur geringgradig (maximal Grad 2). Erste Ergebnisse hinsichtlich einer subkutanen Gabe wurden berichtet, sind allerdings noch nicht vollpubliziert und bleiben abzuwarten (23).

FDA, EMA und Swissmedic haben Mosunetuzumab (Lunsumio[®]) zugelassen; aufgrund der beschriebenen Ergebnisse beschränkt sich die Indikation auf das FL und ist für DLBCL nicht vorgesehen.

Diskussion und Ausblick

Aktuell finden sich klinische Einsatzmöglichkeiten für bispezifische Antikörper in der Indikation des DLBCL in den späteren Therapielinien, verwendet als Monotherapie. Gegenwärtig wird die CAR-T-Therapie, die wie beschrieben im Frührezidiv bereits in die zweite Linie vorgerückt ist, klar den bispAK vorgezogen. Die bispAK zeigen jedoch in Anbetracht der vielfach vortherapierten Patienten mit r/rDLBCL sehr gute Ergebnisse mit Responderaten um die 50 bis 60%, sowie Komplettremissionsraten um die 30 bis 40%. Wenn man bedenkt, dass es sich um Monotherapien handelt, ist das ein beachtlicher Erfolg.

Da die Follow-up-Zeiten der besprochenen Studien noch kurz sind (10–17 Monate), haben wir noch keine bzw. nicht repräsentative Langzeitdaten hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Das mediane OS wurde bisher in keiner vollpublizierten Studie erreicht, war jedoch in den Phase-I- und Phase-II-Studien auch nicht als primärer Endpunkt vorgesehen. Insbesondere im Vergleich mit den bisher publizierten Studien zur CAR-T-Therapie beim r/rDLBCL sind die Daten daher noch nicht reif genug, um einen repräsentativen Vergleich der beiden Therapiemodalitäten hinsichtlich Langzeitergebnissen und möglicher Kuration (in Falle der bispAK) zu ziehen.

Ein Vorteil der bispezifischen Antikörper im Vergleich zur CAR-T-Therapie ist jedoch die raschere Verfügbarkeit. Damit wären die bispAK einerseits als Bridging Therapie bis zur CAR-T-Therapie möglich; zudem stehen sie als Therapiealternative zur Verfügung, falls eine CAR-T-Therapie nicht möglich ist und/oder eine HCT/ASCT schon erfolgt oder nicht möglich ist. Die Kosten für die bispezifischen Antikörper sollten allerdings auch nicht unterschätzt werden. Ein Vergleich von Glofitumab versus Epcoritamab zeigte Medikamentenkosten im ersten Jahr von 160000 \$ vs. 237000 \$ (Kosten in den USA für bispAK, die bis zum Progress verabreicht werden) (24).

Interessanterweise würden die bispAK Glofitumab und Epcoritamab aufgrund ihrer nicht vollständig überlappenden Epitope mit Rituximab einer kombinierten oder sequenziellen Anti-CD20-gerichteten Therapie (insbesondere Rituximab) nicht im Wege stehen (25, 26).

Entsprechend laufen zusätzlich zu den Untersuchungen als Monotherapie aktuell viele Studien, welche den Einsatz der bispAK in Kombination mit einerseits den etablierten Chemoimmuntherapieprotokollen inklusive ADC prüfen. Dies dann auch in früheren Therapielinien: Epcoritamab wurde in der Phase-I/II-Studie EPCORE-NHL-2 bei DLBCL Patienten mit einem IPI ≥ 3 in Kombination mit 6 Zyklen R-CHOP als Erstlinientherapie getestet (Epcoritamab für insgesamt 1 Jahr). Die ersten Ergebnissen diese Studie zeigten eine ORR von 96%; bei Patienten, die 6 Zyklen bereits abgeschlossen hatten, wurde eine ORR von 100% bei einer Rate an metabolischen Komplettremissionen (CMR) von 90% erreicht (27). In einem Update der Studienergebnisse lag die CMR bei 76%, und die Ansprechraten zeigten sich auch in der Hochrisikogruppen der double und triple hit DLBCL-Patienten konsistent (ORR 100%, CMR 82%) (28). Mit der aktuell laufenden EPCORE-2 Studie wird nun in einer Phase-III-Studie das Standardregime R-CHOP mit R-CHOP + Epcoritamab bei DLBCL Patienten verglichen (wobei Epcoritamab nur für 8 Gaben vorgesehen ist) (29). Auch für spätere Linien, z. B. beim r/rDLBCL in Kombination mit Chemotherapie gibt es bereits erste

Berichte (Epcoritamab + GemOx / Epcoritamab + R-DHAOX/DHAC) (30, 31).

Auch erste Interimsergebnisse einer Phase-I/II-Studie mit Glofitimab in Kombination mit R-CHOP oder Pola-R-CHP bei Patienten mit DLBCL und Hochrisikosituation (gemäss IPI, NCCN-IPI oder double/triple-hit-Status) zeigen ebenfalls gute Ansprechraten (76% CRR bei den Patienten, welche die Chemotherapiephase abgeschlossen haben). Das PFS lag nach 6 Monaten bei 91% (32). Hinsichtlich Nebenwirkungen kam es nur zu einem Fall von CRS Grad 2 bzw. bei 10 Patienten zu einem CRS Grad 1, höhergradige CRS-Episoden oder ICANS wurden in den bisher publizierten Daten nicht beobachtet. Auch mit Glofitimab sind einige Studien in verschiedenen Therapiekombinationen und -settings geplant oder laufen bereits. Erwähnenswert ist insbesondere die seit September 2023 laufende SKYGLO-Studie, welche als Phase-III-Studie Glofitimab in Kombination mit Pola-R-CHP mit dem Standardregime Pola-R-CHP bei DLBCL Patienten in der Erstlinie vergleicht. Weiterhin wurde R-GemOx mit Glofitimab-GemOx bei Patienten mit r/rDLBCL, die mindestens 1 Therapielinie erhalten hatten und nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kamen, in einer Phase-III-Studie (STARGLO) verglichen. Die Studie hat gemäss einer Pressemitteilung ihren primären Endpunkt eines verbesserten Gesamtüberlebens (improved overall survival; OS) erreicht und dürfte in diesem Setting ein neuer Standard werden (33).

Erwartungsgemäss wird auch Mosunetuzumab in mehreren Kombinationen und Situationen geprüft, kürzlich publizierte Ergebnisse einer Phase-Ib/II-Studie zeigten in Kombination mit Polatumab vedotin unter anderem bei Patienten mit einem r/r LBCL ein ordentliches Sicherheitsprofil (ORR bzw. CRR von 60% und 46% bei einem PFS von 11,4 Monaten, mOS 23,3 Monate); die Erstlinienkombination mit M-CHOP zeigt in den bisher publizierten Ergebnissen bei Patienten mit einem DLBCL Ansprechraten von 96% bzw. eine CRR von 85% (34, 35).

Zusammenfassend liefern die bispezifischen Antikörper in Anbetracht ihrer bisherigen Anwendung als Monotherapie beeindruckende und vielversprechende Ergebnisse. Dies gilt vor allem für Patienten mit einem r/rDLBCL, die meist keine valablen Therapieoptionen mehr haben, und bei denen die bispAK berechtigterweise schon einen Platz in der Therapiestruktur erhalten haben. Ob und wie die Anwendung in früheren Therapielinien, insbesondere bei Hochrisikopatienten, einen Platz finden wird, bleibt abzuwarten, die ersten Ergebnisse scheinen jedoch vielversprechend. ■

Dr. med. Dimitri Hasler
Spezialassistent
Klinik für Onkologie, Universitätsspital Basel
E-Mail: Dimitri.Hasler@usb.ch

Prof. Dr. med. Frank Stenner
Stv. Chefarzt
Klinik für Onkologie, Universitätsspital Basel
E-Mail: frank.stenner@usb.ch

Interessenlage: DH: keine Interessenkonflikte.

FS hat eine PI Rolle bei Roche Glofitimab (Skyglo Studie) und bei Regeneron Odronextamab (Olympia-6 study). Weiterhin hat FS Reisekostenunterstützung durch Roche erhalten und Advisory board-Tätigkeiten für Roche, BMS, Novartis, Abbvie, Astellas, Takeda, Seagen und Regeneron als potenzielle Interessenkonflikte angegeben.

Referenzen:

1. Pfreundschuh M et al.: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):379-391.
2. Coiffier B et al.: Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116(12):2040-2045.
3. Pfreundschuh M et al.: Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008;9(2):105-116.
4. Tilly H et al.: Polatumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(4):351-363.
5. Kamdar M et al.: Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;399(10343):2294-2308.
6. Westin JR et al.: Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2023;389(2):148-157.
7. Staerz UD et al.: Hybrid hybridoma producing a bispecific monoclonal antibody that can focus effector T-cell activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(5):1453-1457.
8. Nisonoff A et al.: Properties of the major component of a peptic digest of rabbit antibody. *Science.* 1960;132(3441):1770-1771.
9. Perez P et al.: Specific targeting of cytotoxic T cells by anti-T3 linked to anti-target cell antibody. *Nature.* 1985;316(6026):354-356.
10. Teachey DT et al.: Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy. *Blood.* 2013;121(26):5154-5157.
11. Przepiora D et al.: FDA Approval: Blinatumomab. *Clin Cancer Res.* 2015;21(18):4035-4039.
12. Viardot A et al.: Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2016;127(11):1410-1416.
13. Mocquot P et al.: The pharmacology of blinatumomab: state of the art on pharmacodynamics, pharmacokinetics, adverse drug reactions and evaluation in clinical trials. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(9):1337-1351.
14. Minson A et al.: Glofitimab CD20-TCB bispecific antibody. *Leuk Lymphoma.* 2021;62(13):3098-3108.
15. Dickinson MJ et al.: Glofitimab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2220-2231.
16. Bannerji R et al.: Odronextamab, a human CD20×CD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(5):e327-e339.
17. Ayyappan S.: Final Analysis of the Phase 2 ELM-2 Study: Odronextamab in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). In: 65th ASH Annual Meeting & Exposition. ASH; 2023. Accessed March 1, 2024. <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper179818.html>
18. Thieblemont C et al.: Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3×CD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(12):2238-2247.
19. Center for Drug Evaluation, Research.: FDA grants accelerated approval to epcoritamab-bysp for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and high-grade B-cell lymphoma. U.S. Food and Drug Administration. Published May 19, 2023. Accessed February 29, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-epcoritamab-bysp-relapsed-or-refractory-diffuse-large-b-cell>
20. Budde LE et al.: Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1055-1065.
21. Budde LE et al.: Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(5):481-491.
22. Bartlett NL et al.: Mosunetuzumab monotherapy is active and tolerable in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2023;7(17):4926-4935.

23. Budde EL et al.: Subcutaneous Mosunetuzumab Is Active with a Manageable Safety Profile in Patients (pts) with Relapsed/Refractory (R/R) B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas (B-NHLs): Updated Results from a Phase I/II Study. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):3753-3755.
24. Mahmoudjafari Z et al.: Glofitamab Results in Cost Savings Versus Epcoritamab in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): A Total Cost of Care Analysis. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):3703-3703.
25. Duell J et al.: Functionally Defective T Cells After Chemotherapy of B-Cell Malignancies Can Be Activated by the Tetravalent Bispecific CD19/CD3 Antibody AFM11. *J Immunother*. 2019;42(5):180-188.
26. Falchi L et al.: Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood*. 2023;141(5):467-480.
27. Clausen MR et al.: P1214: Subcutaneous epcoritamab + r-chop for first-line treatment of patients with high-risk diffuse large b-cell lymphoma: phase 1/2 update. *HemaSphere*. 2022;6(Suppl). doi:10.1097/01.HS9.0000847720.26592.b6
28. Clausen MR et al.: P1116: High complete metabolic response rates with epcoritamab + r-chop in previously untreated (11) patients with high-risk diffuse large b-cell lymphoma, including double/triple-hit: epcore nhl-2 update. *HemaSphere*. 2023;7(Suppl). doi:10.1097/01.HS9.0000971360.55140.cd
29. Sehn LH et al.: Phase 3 trial of subcutaneous epcoritamab + R-CHOP versus R-CHOP in patients (pts) with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): EPCORE DLBCL-2. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):TPS7592-TPS7592.
30. Brody J et al.: Epcoritamab (epco) with gemcitabine + oxaliplatin (GemOx) in patients (pts) with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) ineligible for autologous stem cell transplant (ASCT) induces high response rate even in pts failing CAR T therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16_suppl):7527-7527.
31. Abrisqueta P et al.: Subcutaneous Epcoritamab + R-Dhax/C in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Eligible for Autologous Stem Cell Transplant: Updated Phase 1/2 Results. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):1068-1069.
32. Minson A et al.: P1117: Glofitamab plus r-chop or polatuzumab vedotin-r-chp is deliverable and yields high overall response in patients <=65 years of age with high-risk DLBCL or HGBL: interim analysis of the coalition study. *HemaSphere*. 2023;7(S3):e8608732.
33. Roche's Columvi meets primary endpoint of overall survival in people iwth relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in phase III STARGLO study. *News release. Roche*. April 15, 2024. Accessed April 15, 2024. <https://tinyurl.com/3pyt29hm>
34. Budde LE et al.: Promising tolerability and efficacy results from dose-escalation in an ongoing phase Ib/II study of mosunetuzumab (M) with polatuzumab vedotin (Pola) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL). *J Clin Orthod*. 2021;39(15_suppl):7520-7520.
35. Budde LE et al.: Mosunetuzumab with polatuzumab vedotin in relapsed or refractory aggressive large B cell lymphoma: a phase 1b/2 trial. *Nat Med*. 2024;30:229-239. doi:10.1038/s41591-023-02726-5