



65th ASH Meeting 2023
San Diego & virtuell

Lymphom
Kompetenz
KOMPAKT



KML KONGRESSE

Expert:innen berichten zu
Lymphomen & Leukämien



Prof. Dr. med. Gerald Illerhaus
Klinikum Stuttgart

ZNS-Lymphome

Offenlegung potentieller Interessenskonflikte

LymphomKompetenz KOMPAKT – ASH2023 wird in Kooperation mit acht unterstützenden Firmen durchgeführt.
Meine persönlichen Disclosures betreffen:

Anstellungsverhältnis, Führungsposition	
Beratungs-/ Gutachtertätigkeit	Roche
Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds	
Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz	
Honorare	Roche, Gilead, Incyte, Janssen
Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	
Andere finanzielle Beziehungen	
Immaterielle Interessenkonflikte	

Kapitel 1

Sekundäre ZNS-Lymphome

Sekundäre ZNS-Lymphome

71 Identification and Clinical Characterization of CNS Relapse in DLBCL Patients across 19 Prospective Phase 2 and 3 Trials – a GLA / DSHNHL and LYSA Collaboration

Fabian Frontzek, Bettina Altmann, Catherine Thieblemont and Norbert Schmitz

University Hospital Muenster, Muenster, Germany

SCNSL - Real World Data on Outcomes and Treatment

Hintergrund

- ZNS-Rezidiv zeigen verheerenden Prognose
- Der ZNS-IPI definiert verschiedene Risikogruppen mit 2-Jahres-Raten von <1 % (geringes Risiko) und >10 % (hohes Risiko)
- Nur wenige nicht-randomisierte, kleinere Phase-2-Studien

Sekundäre ZNS-Lymphome – GLA/DSHNHL und LYSA Datenbank

Clinical and Epidemiological: Real World Data on Outcomes and Treatment



	Patients included in analysis	Identified patients with CNS event
LNH03-1B	86	0
LNH03-2B	285	2
LNH03-3B	170	2
LNH03-6B	474	22
LNH07-3B	164	5
GAINED	580	12
MinT	331	4
FLYER	403	0
UNFOLDER	557	13
MegaCHOEP Phase-II	62	3
MegaCHOEP Phase-III	189	10
DENSE-R-MegaCHOEP	68	3
RICOVER-60	453	20
RICOVER-noRTh	128	4
PEGFILGRASTIM	45	2
DENSE-R-CHOP-14	97	9
SMARTE-R-CHOP-14	154	6
SEXIE-R-CHOP-14	235	10
PETAL	708	32
	5189	159

Inclusion criteria:

- DLBCL morphology
- Immunochemotherapy
- No CNS involvement at initial diagnosis

Median observation times: 24-123 months

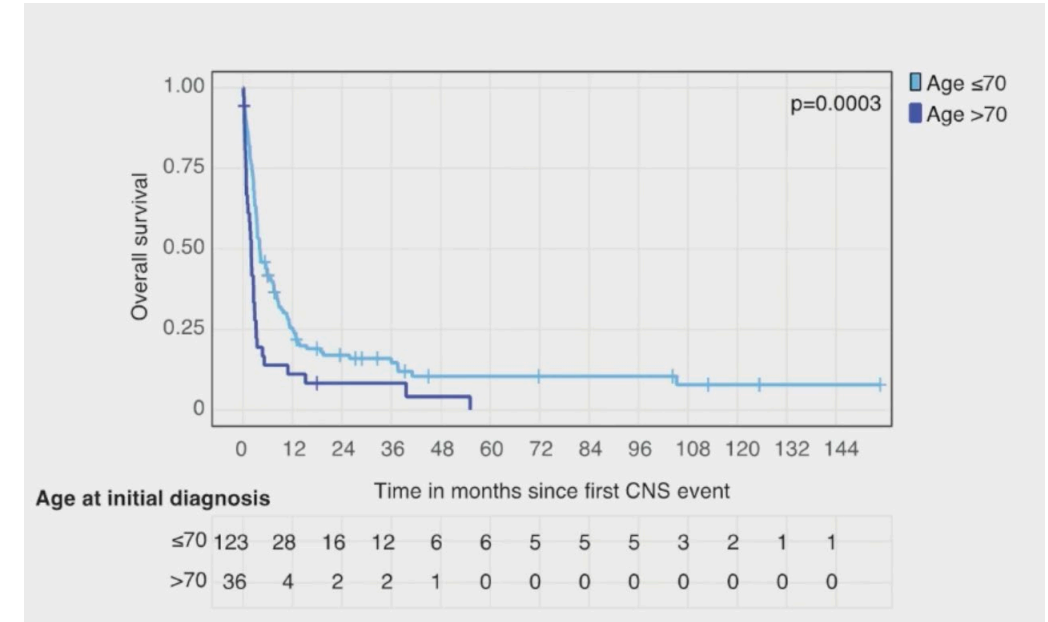
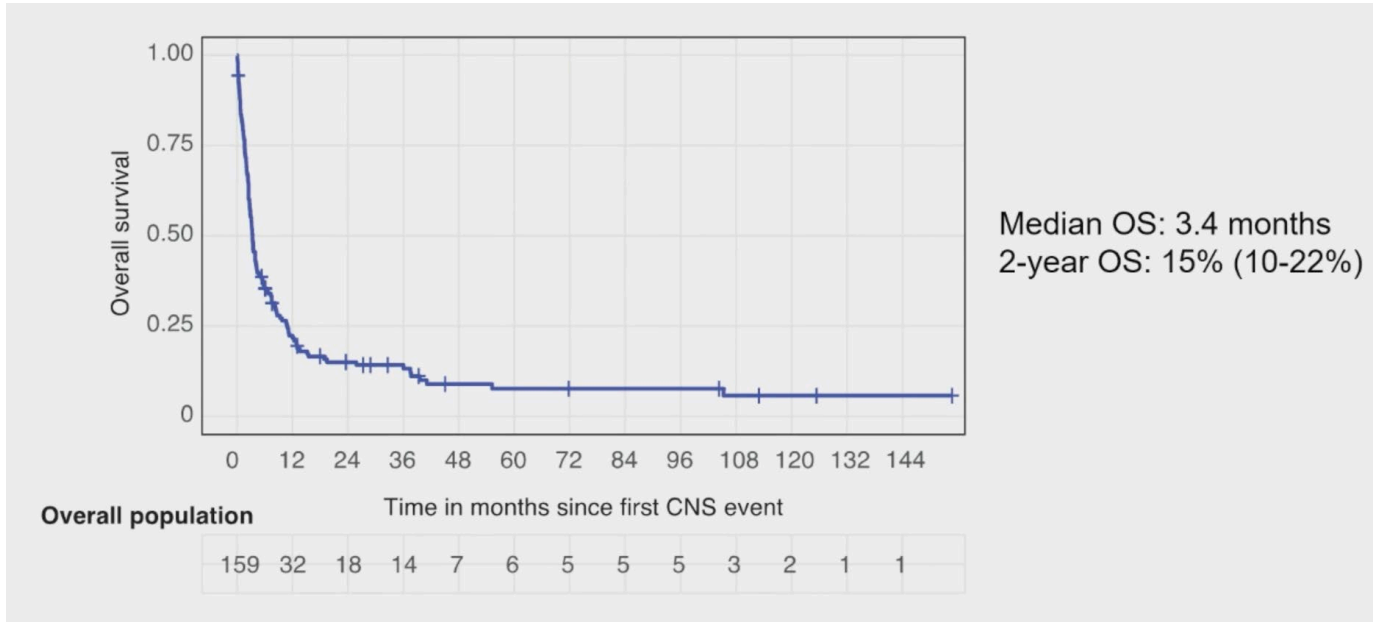
Patients enrolled from 2000 to 2016!

19 Prospective Phase 2 and 3 Trials – a GLA/DSHNHL/ DSHNHL and LYSA Collaboration

Frontzek et al. ASH 2023

Sekundäre ZNS-Lymphome – GLA/DSHNHL und LYSA Datenbank

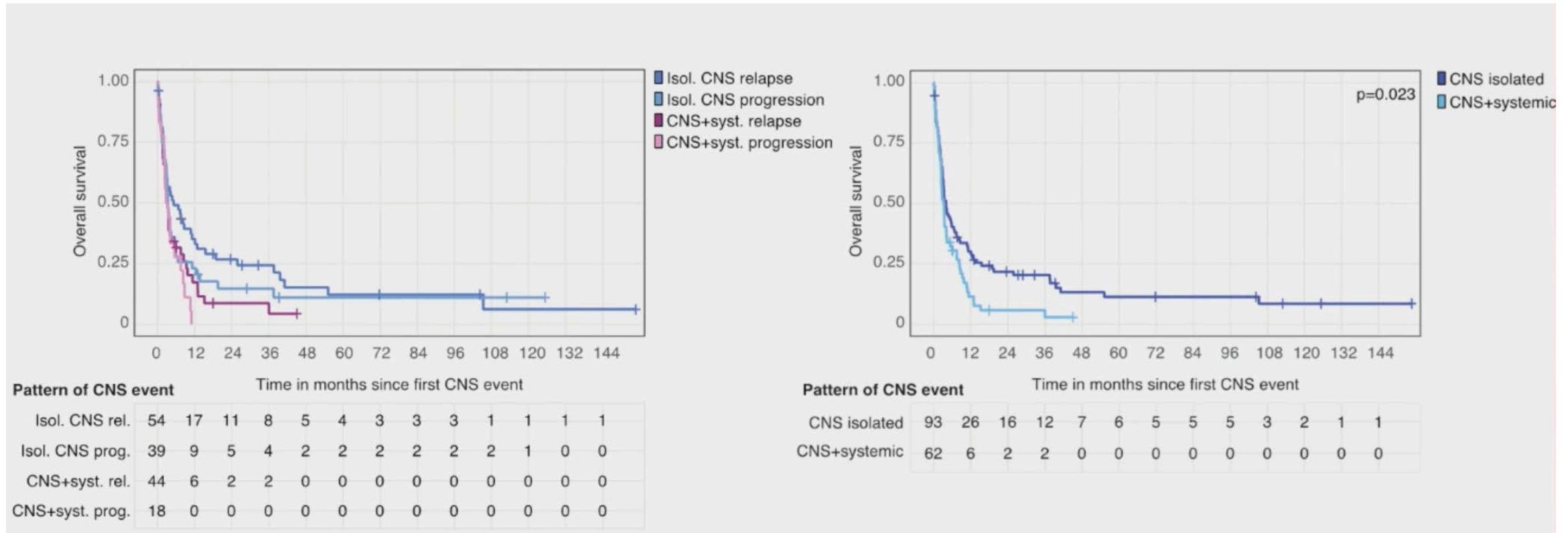
Survival



Frontzek et al. ASH 2023

Sekundäre ZNS-Lymphome – GLA/DSHNHL und LYSA Datenbank

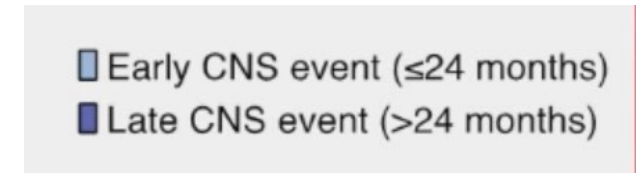
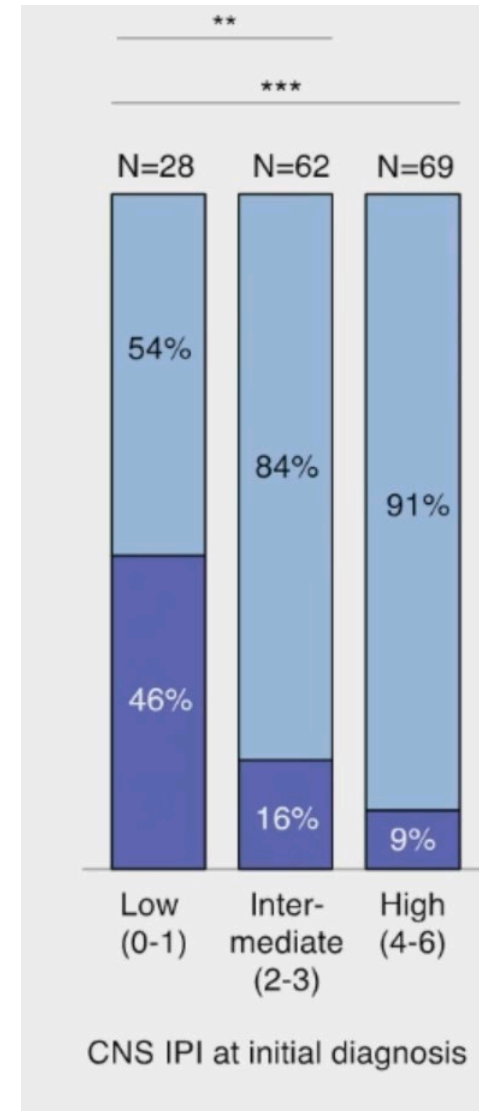
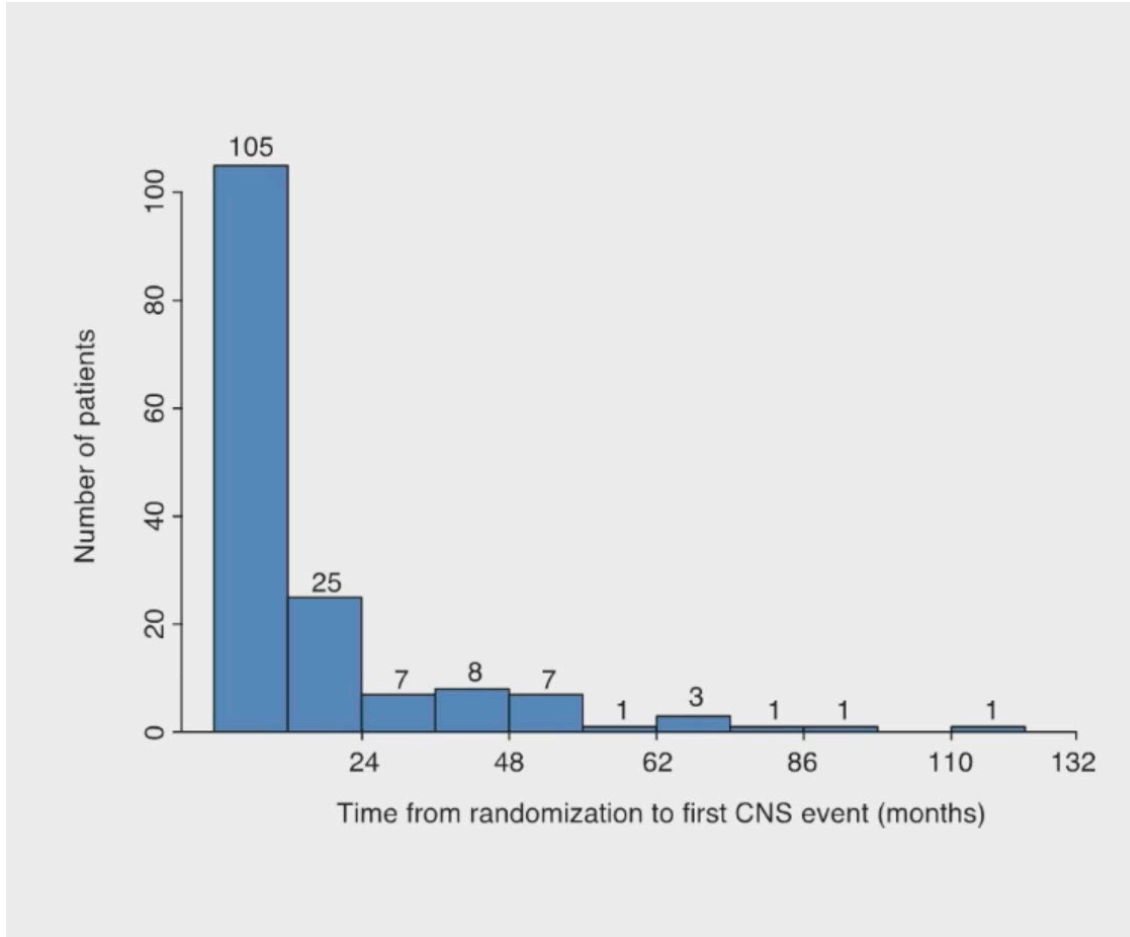
Befallsmuster – Prognose – isoliert ZNS vs. systemisch/ZNS



Frontzek et al. ASH 2023

Sekundäre ZNS-Lymphome – GLA/DSHNHL und LYSA Datenbank

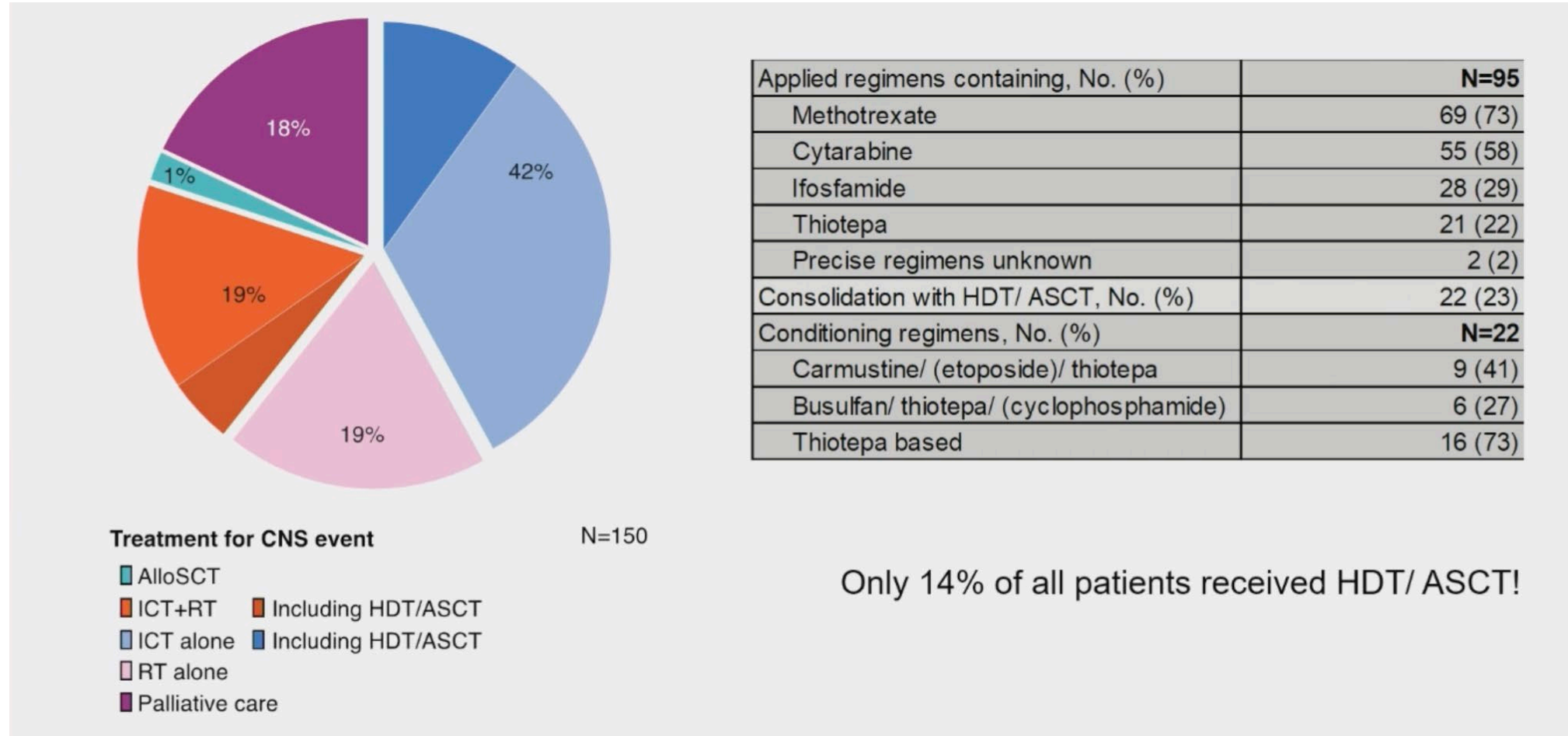
Zeitpunkt des ZNS-Rezidivs



Frontzek et al. ASH 2023

Sekundäre ZNS-Lymphome – GLA/DSHNHL und LYSA Datenbank

Behandlung



Frontzek et al. ASH 2023

Sekundäre ZNS-Lymphome – GLA/DSHNHL und LYSA Datenbank

Fazit

- Deskriptive Analyse von > 5000 Patienten → 159 Patienten mit ZNS-Ereignissen
- Ort und Zeitpunkt des ZNS-Ereignisses hatten keinen Einfluss auf das Überleben.
- Patienten mit isolierten ZNS-Ereignissen wiesen ein signifikant besseres OS auf
- Nur 14% aller Patienten wurden mit HDT/ASCT konsolidiert
- Etwa ein Drittel der Patienten, die sich einer HDT/ASCT unterzogen, zeigten ein langfristiges Überleben
- Neue Behandlungsmodalitäten (CAR-T-Zellen?? / HDT??) sind dringend erforderlich!

Kapitel 2

ZNS-Lymphome / CAR-T Zelltherapie

Sekundäre ZNS-Lymphome / CAR-T Zelltherapie

1031 Efficacy of CD19-Directed CAR T Cell Therapy in Patients with Primary or Secondary CNS Lymphoma – an Analysis of the EBMT Lymphoma WP and the Gocart Coalition

Anna Ossami Saidy, Stephan Fuhrmann, Christophe Peczynski, Ariane Boumendil, Eva Michel, Jacques-Emmanuel Galimard, Hervé Finel, Michael Daskalakis, Urban Novak, David Beauvais, Peter Vandenberghe, Nicolaus Kröger, Ron Ram, Jürgen Finke, Matthias Stelljes, Gerald G. Wulf, Wolfgang Andreas Bethge, Malte von Bonin, Gesine Bug, Andrea Kuhn, Jakob Passweg Sr, Friedrich Stoelzel, Bastian von Tresckow, Anna Maria Sureda Balari, Peter Dreger, Norbert Schmitz and Bertram Glass

Helios Klinikum Berlin Buch, Berlin, Germany

Sekundäre ZNS-Lymphome / CAR-T Zelltherapie

Hintergrund

- Anti-CD19-CART ist eine etablierte Rezidivtherapie bei fortgeschrittenem r/r LBCL ohne ZNS-Beteiligung
- Die Effizienz bei Patienten mit ZNS-Manifestation ist (noch) nicht belegt.
- Patienten mit ZNS-Befall wurden von den meisten klinischen Studien ausgeschlossen
- Wenige veröffentlichte Daten

Sekundäre ZNS-Lymphome / CAR-T Zelltherapie

Design

Primäre Endpunkte: OS, PFS

Sekundäre Endpunkte: Rezidivrate, NRM, Toxizität: CRS und ICANS, Zytopenien

Einschlusskriterien:

- Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter
- Primäres oder sekundäres ZNS-Lymphom
- Erster CART zwischen Januar 2018 und Dezember 2022

Datenquellen: EBMT-Datenbank

Ossami Saidy et al. ASH 2023

Sekundäre ZNS-Lymphome / CAR-T Zelltherapie

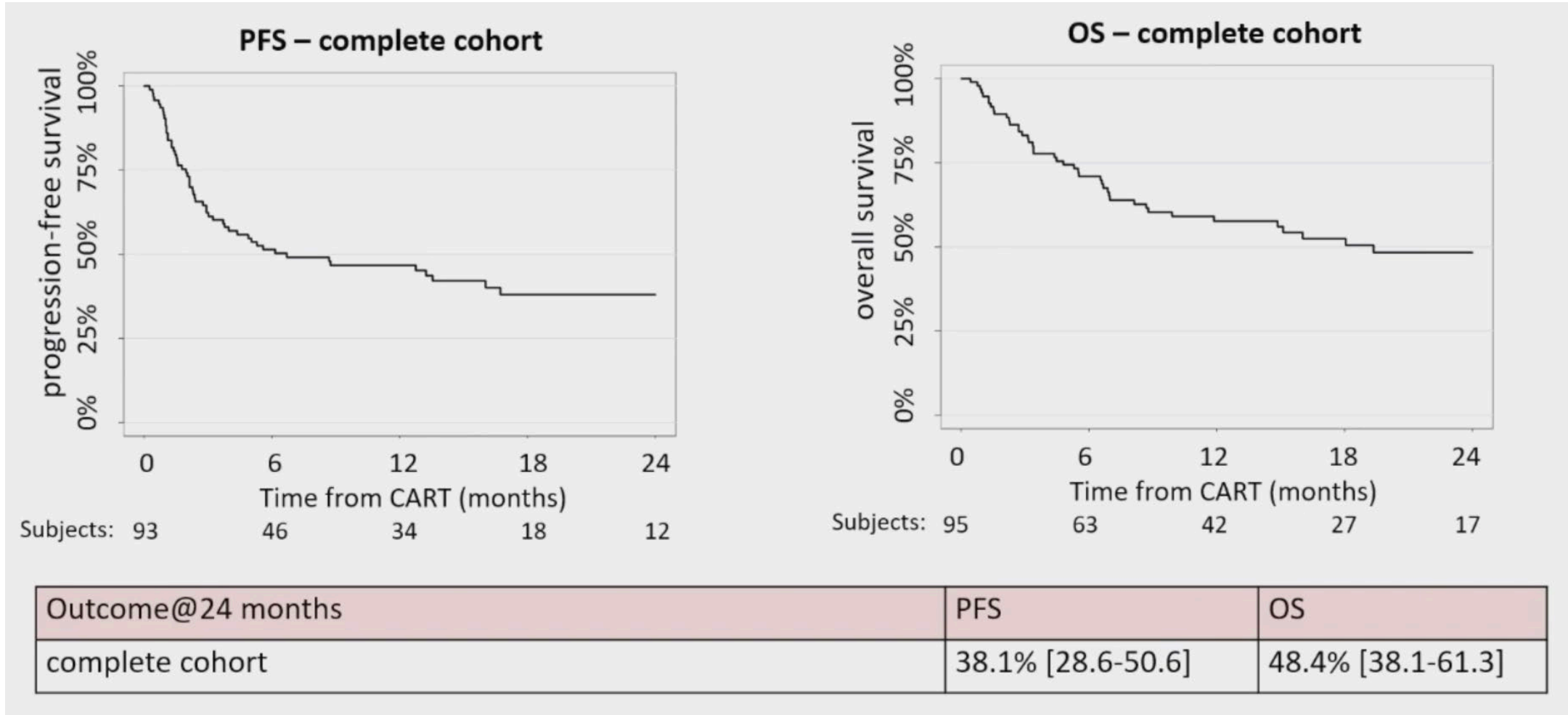
Patientencharakteristika (n=95)

Age	62.6 years (23-80) 25% of pts > 70 years
Gender: male/female	55/40
Type of CNS lymphoma	
Primary CNS lymphoma	10 (10.5%)
Secondary CNS lymphoma	85 (89.5%)
ECOG \geq 2 (n=93)	21 (22.6%)
Number of previous therapy lines (n=69)	
1	4 (5.8%)
2	21 (30.4%)
\geq 3	44 (63.8%)
Previous autologous SCT (n=93)	30 (32.3%)
Remission status at CAR T infusion (n=89)	
Stable disease/progressive disease	60 (67.4%)
Partial remission	22 (24.7%)
Complete remission	7 (7.9%)

Ossami Saidy et al. ASH 2023

Sekundäre ZNS-Lymphome / CAR-T Zelltherapie

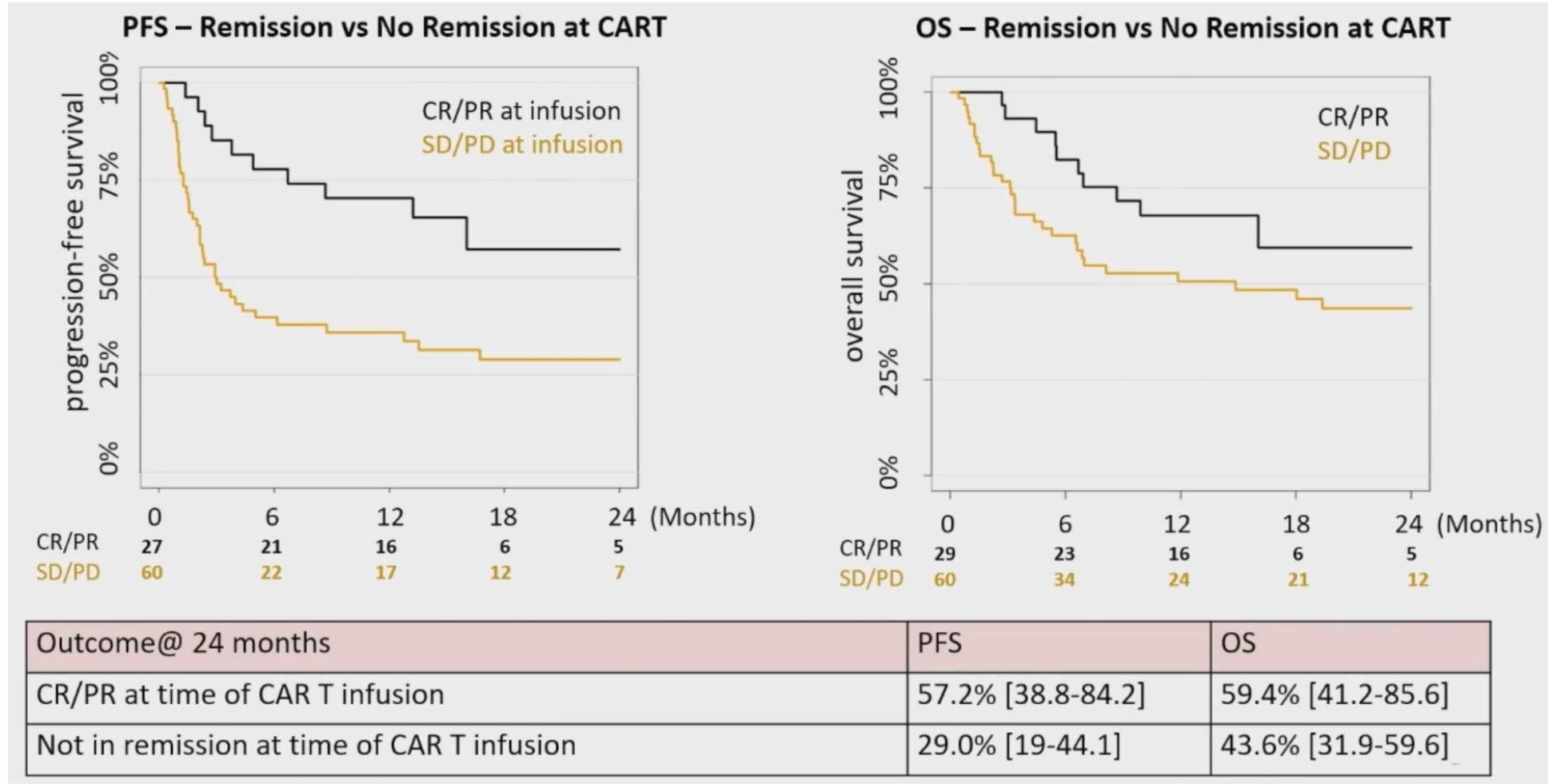
Ergebnisse: Medianes Follow-up: 20.1 Monate



Ossami Saigy et al. ASH 2023

Sekundäre ZNS-Lymphome / CAR-T Zelltherapie

Ergebnisse: Medianes Follow-up: 20.1 Monate



Ossami Saïdy et al. ASH 2023

Sekundäre ZNS-Lymphome / CAR-T Zelltherapie

Fazit

- Ergebnisse sind vergleichbar mit berichteten Daten bei r/r LBCL ohne ZNS-Beteiligung
- Ergebnisse in Bezug auf die OS scheinen besser zu sein als mit konventioneller Behandlung (??)
- Anti-CD19 CART-Therapie als neue Behandlungsoption für Patienten mit r/r LBCL und ZNS-Beteiligung?
- Detaillierte Toxizitätsanalyse und längeres Follow-up läuft.

Kapitel 3

Sekundäre ZNS-Lymphome - Therapie

Sekundäre ZNS-Lymphome

854 Phase 2 Response-Adapted Study of Ibrutinib with Temozolomide, Etoposide, Liposomal Doxorubicin, Dexamethasone, and Rituximab (TEDDI-R) for Secondary CNS Lymphoma

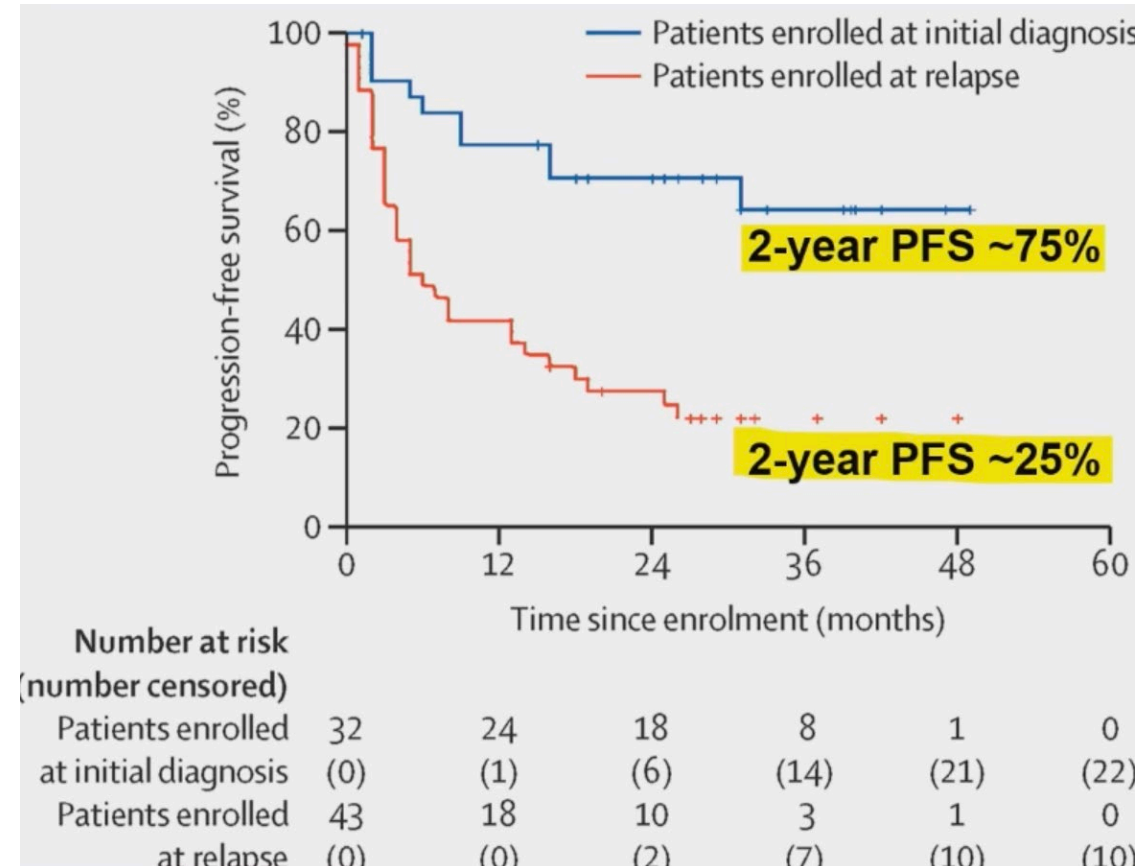
Jillian Simard, James D Phelan, Christopher Melani, Rahul Lakhotia, Stefania Pittaluga, Jagan R. Muppidi, Michail Lionakis, Cody J Peer, Arynah Pradhan, Matthias Holdhoff, Lode J. Swinnen, Kieron Dunleavy, Catherine Lai, Sami Ibrahim, Michael Glantz, John A Butman, Kim Johnson, Seth M. Steinberg, William Figg, Elaine S. Jaffe, Louis M. Staudt, Wyndham H. Wilson, and Mark Roschewski

Lymphoid Malignancies Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda

Sekundäre ZNS-Lymphome

Hintergrund – MARIETTA-Studie – MATRix – R-ICE – ASCT in SCNSL

- 2 Jahres PFS 46%
- Alter \leq 70 Jahre
- Nur DLBCL



Ferreri et al. Lancet Hematology 2021

Sekundäre ZNS-Lymphome – TEDDI-R

TEDDI-R – Protokoll

DRUG	DOSE	SCHEDULE
Temozolomide	90 mg/m ² /day PO or IV	Days 2-5
Etoposide	45 mg/m ² /day IV	Days 2-5
Liposomal doxorubicin	40 mg/m ² IV	Day 2 only
Dexamethasone	10 mg PO BID	Days 1-5
Rituximab	375 mg/m ² IV	Days 1 and 2
Ibrutinib	560 mg PO	Days 1-10
Cytarabine or Methotrexate	70 mg ICV (Ara-C) or 12 mg IT (MTX)	Days 1-5

- Wdh, d 22
- Supportivtherapie: Isavuconazole, PCP und HSV-Prophylaxe, G-CSF

Simard et al. ASH 2023

Sekundäre ZNS-Lymphome – TEDDI-R

Endpunkte

Endpoints

- **Primary endpoint: progression-free survival**
- Safety of TEDDI-R
- Molecular profile of ibrutinib-responsive tumors
- Complete response rate
- Overall survival

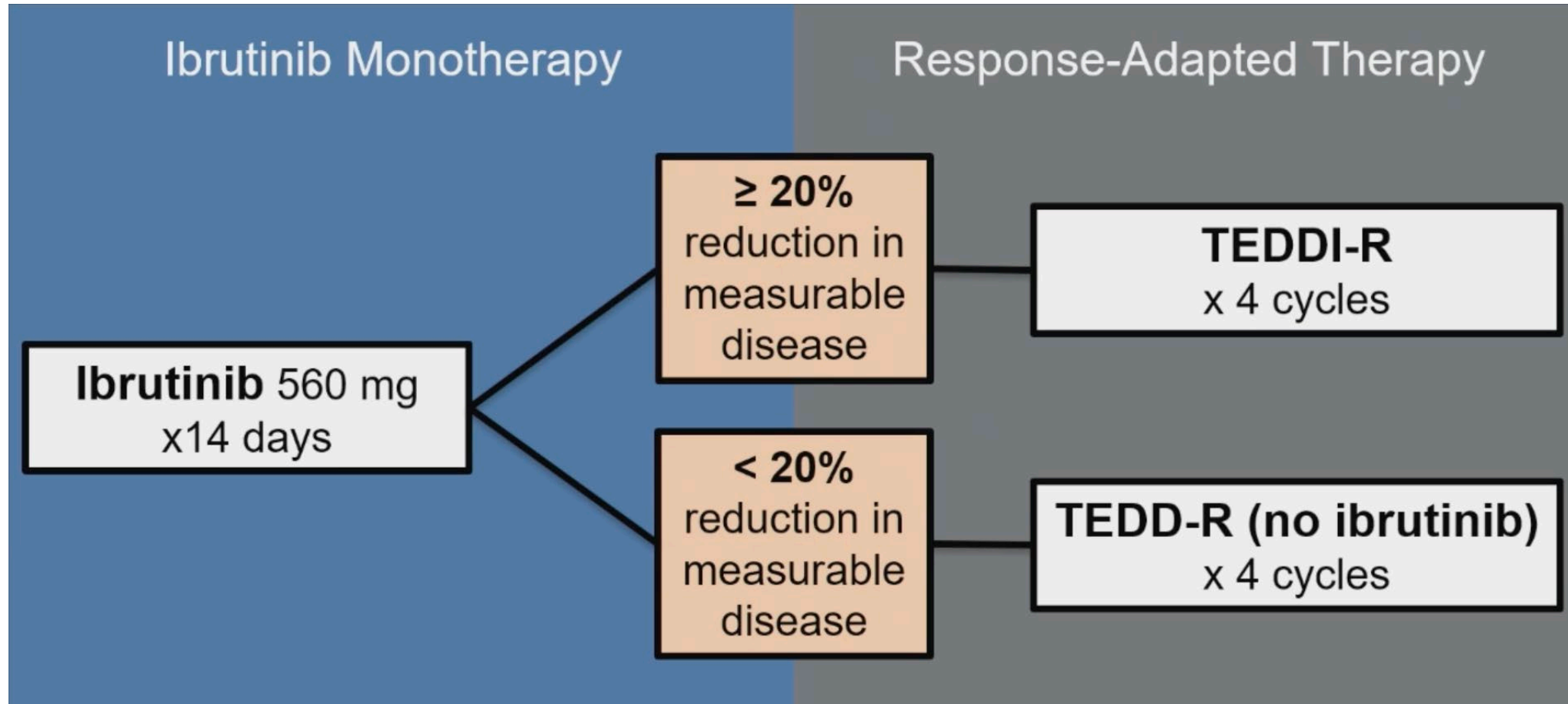
Key Inclusion & Exclusion Criteria

- Aggressive B-cell lymphomas (including transformed)
- Relapsed/refractory or untreated
- Prior BTK allowed
- HIV infection excluded

Simard et al. ASH 2023

Sekundäre ZNS-Lymphome – TEDDI-R

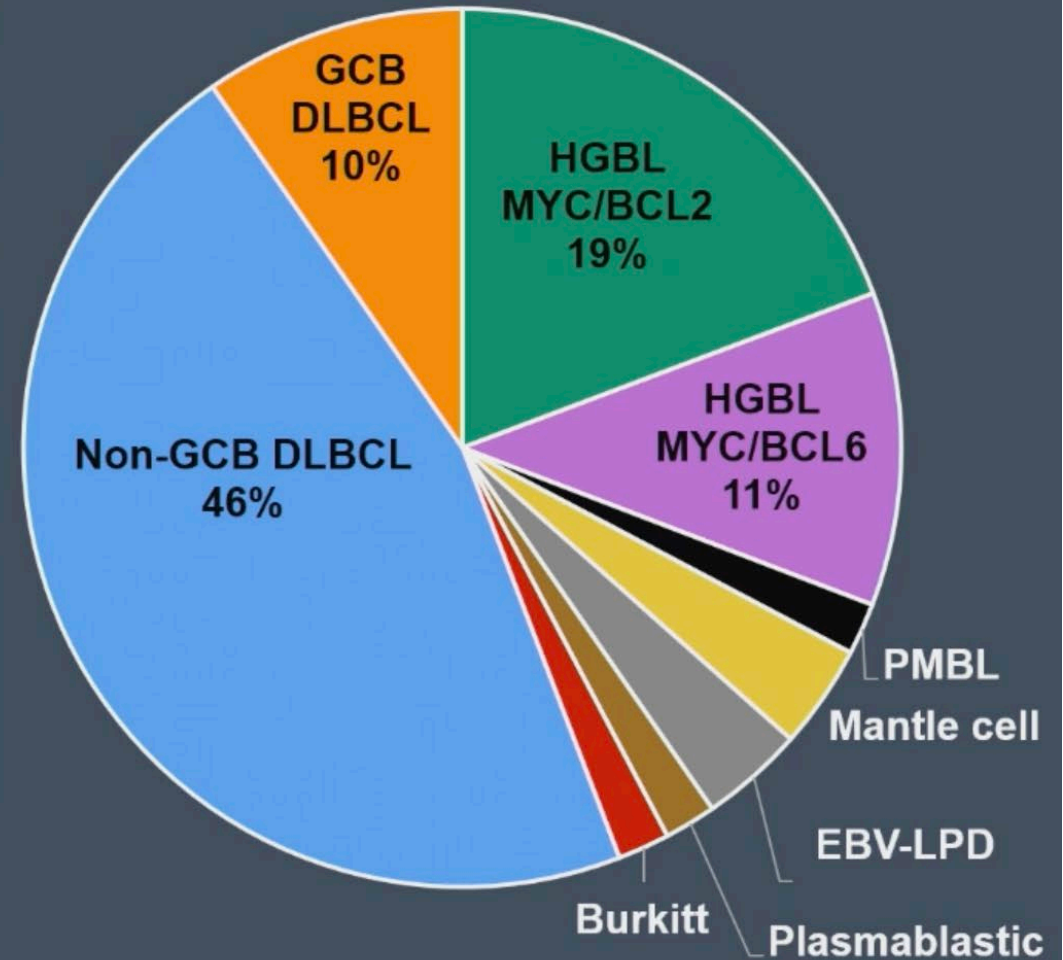
Response – adopted design



Simard et al. ASH 2023

Sekundäre ZNS-Lymphome – TEDDI-R

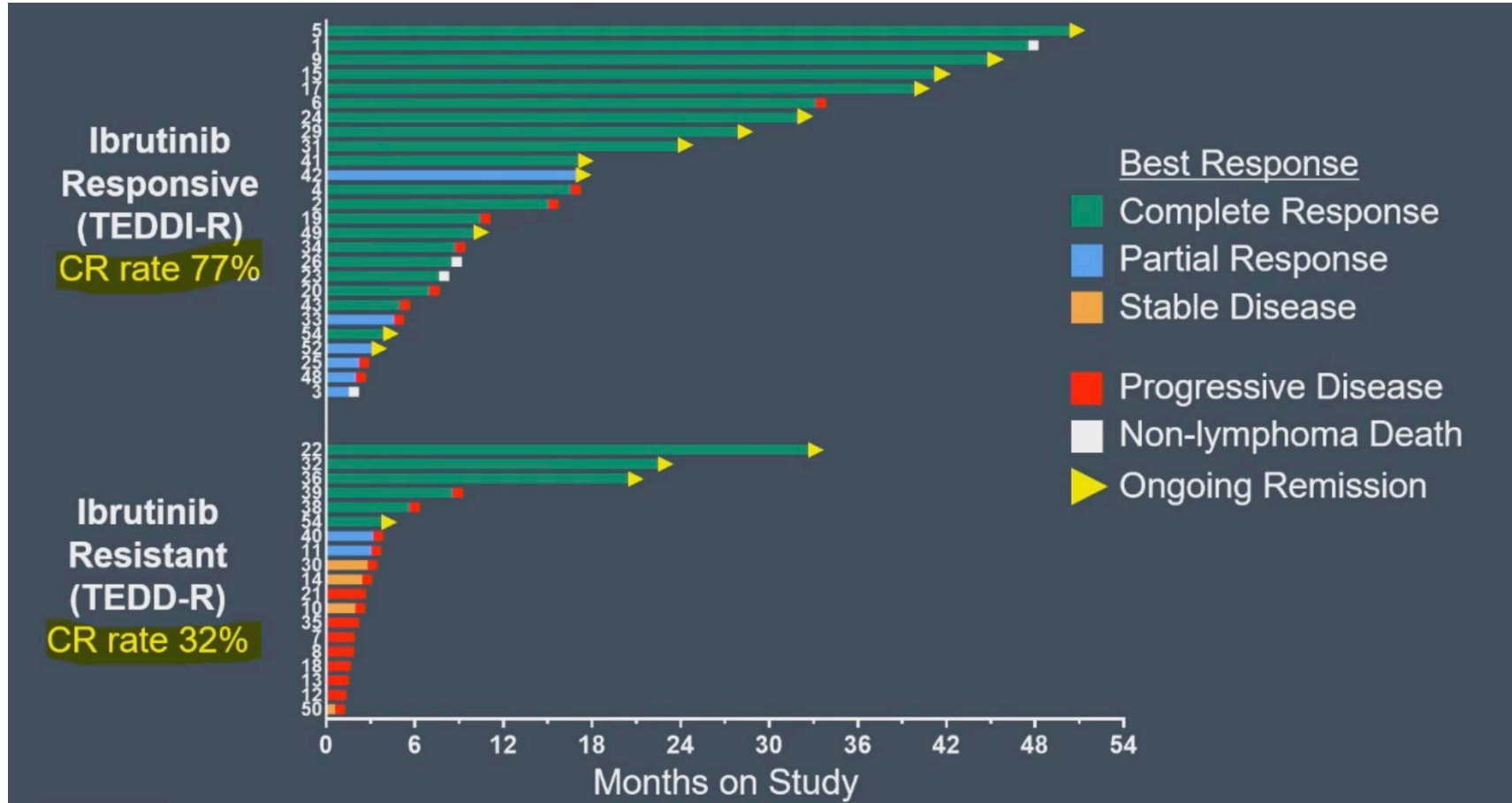
CHARACTERISTIC	N (%)
Patients	52
Age ≥70 years	13 (25%)
Untreated (both CNS and systemic)	6 (12%)
Relapsed/Refractory	46 (88%)
Refractory	20 (44%)
CNS only	26 (57%)
CNS + systemic	20 (43%)
Prior regimens (median, range)	2 (1-4)
Anthracycline	46 (100%)
HD-MTX	30 (65%)
CAR-T	8 (17%)
SCT	3 (7%)
BTKi	3 (7%)



Simard et al. ASH 2023

Sekundäre ZNS-Lymphome – TEDDI-R

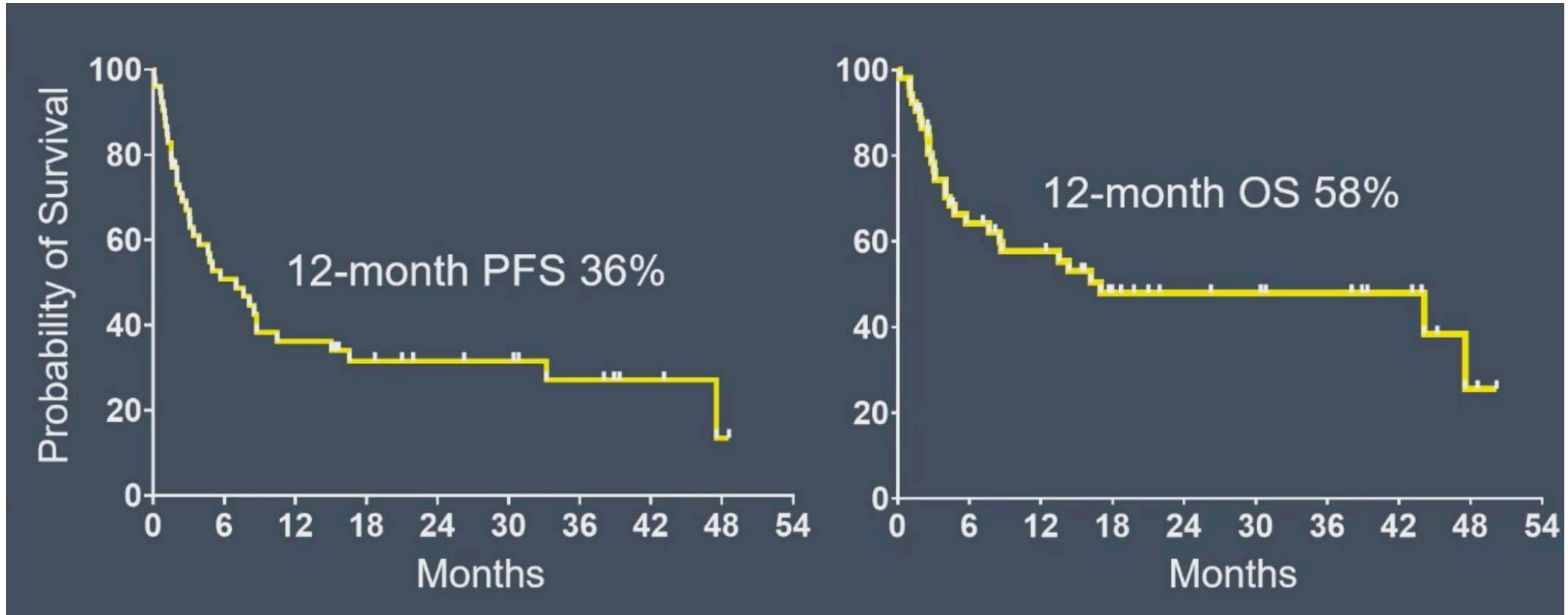
Ansprechdauer auf TEDD-R +/- Ibrutinib



Simard et al. ASH 2023

Sekundäre ZNS-Lymphome – TEDDI-R

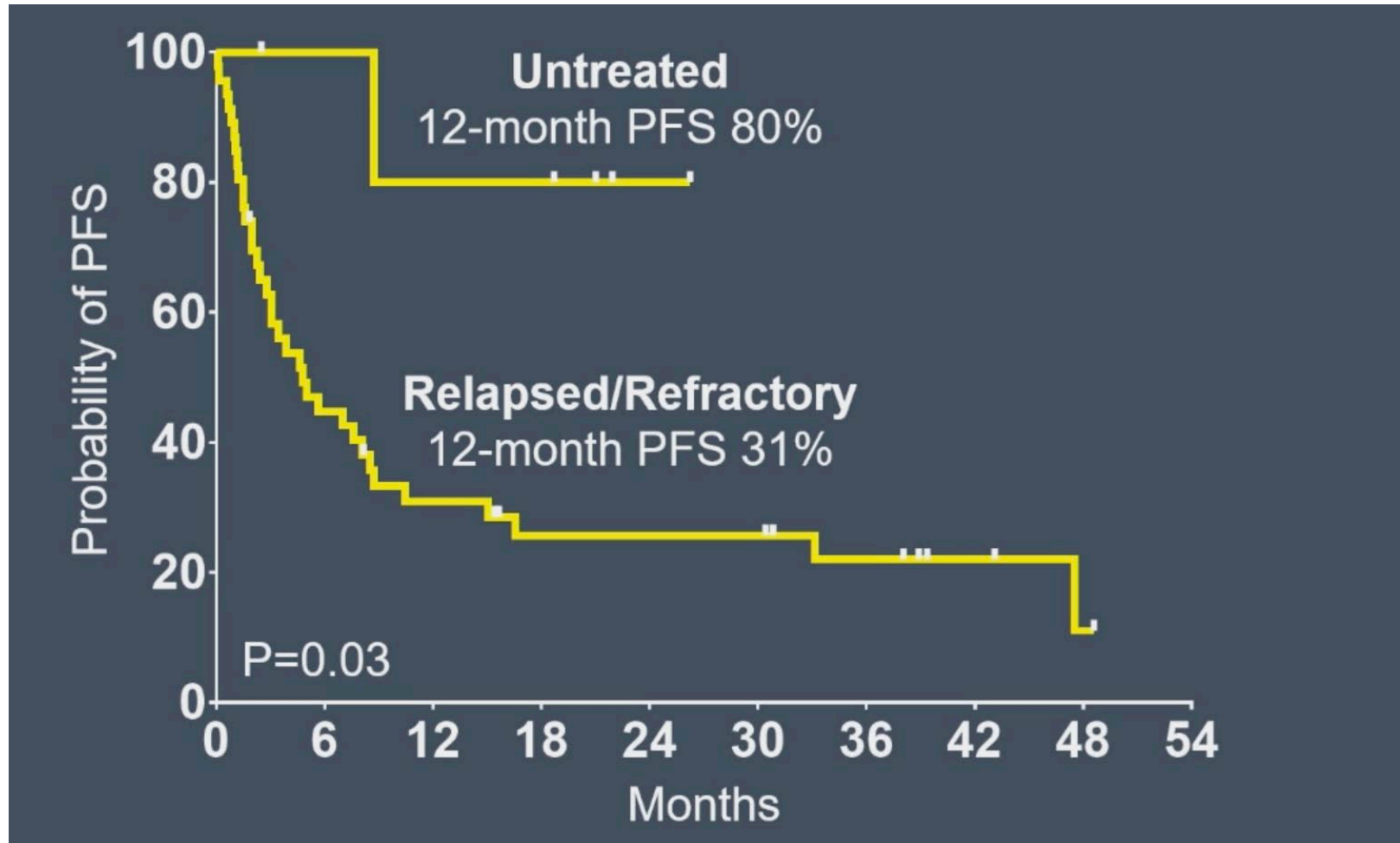
Survival – alle (Medianes Follow up: 30,1 Monate)



Simard et al. ASH 2023

Sekundäre ZNS-Lymphome – TEDDI-R

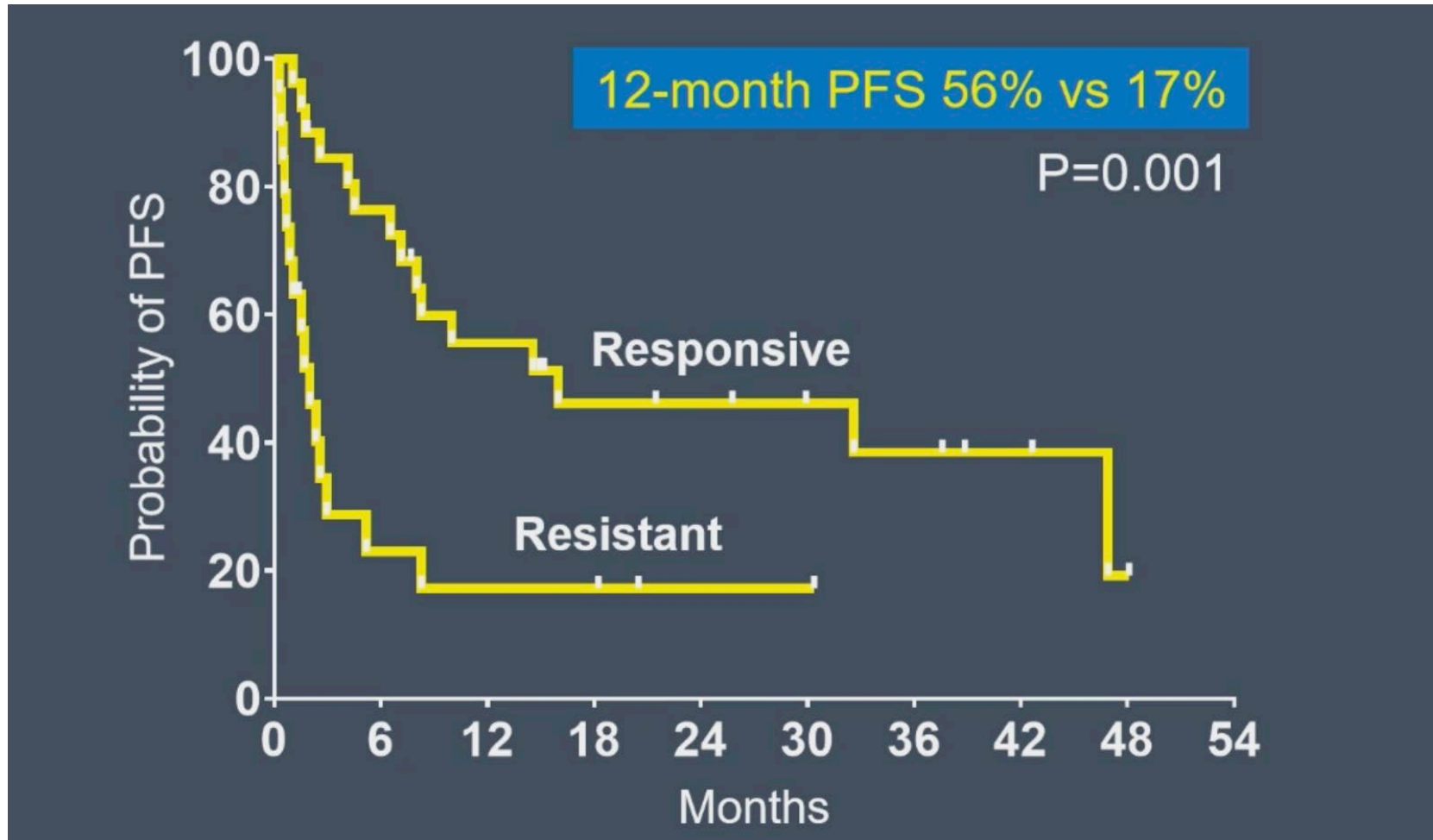
PFS (Unbehandelt vs r/r)



Simard et al. ASH 2023

Sekundäre ZNS-Lymphome – TEDDI-R

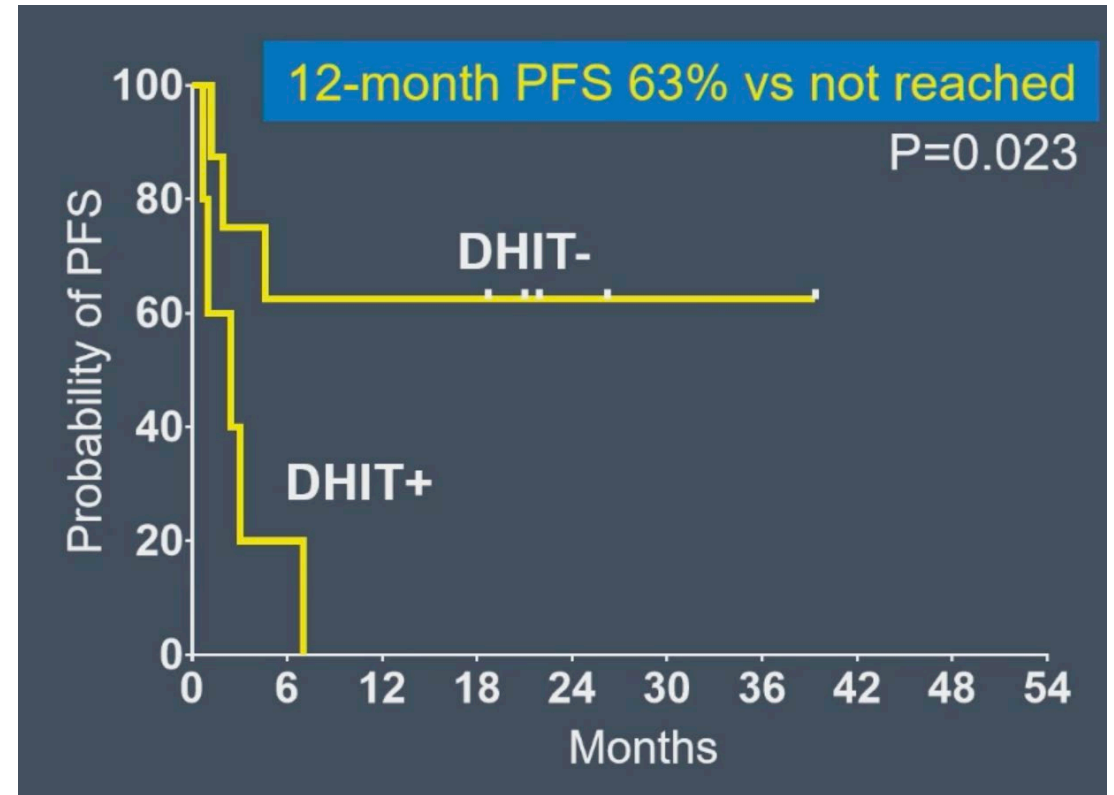
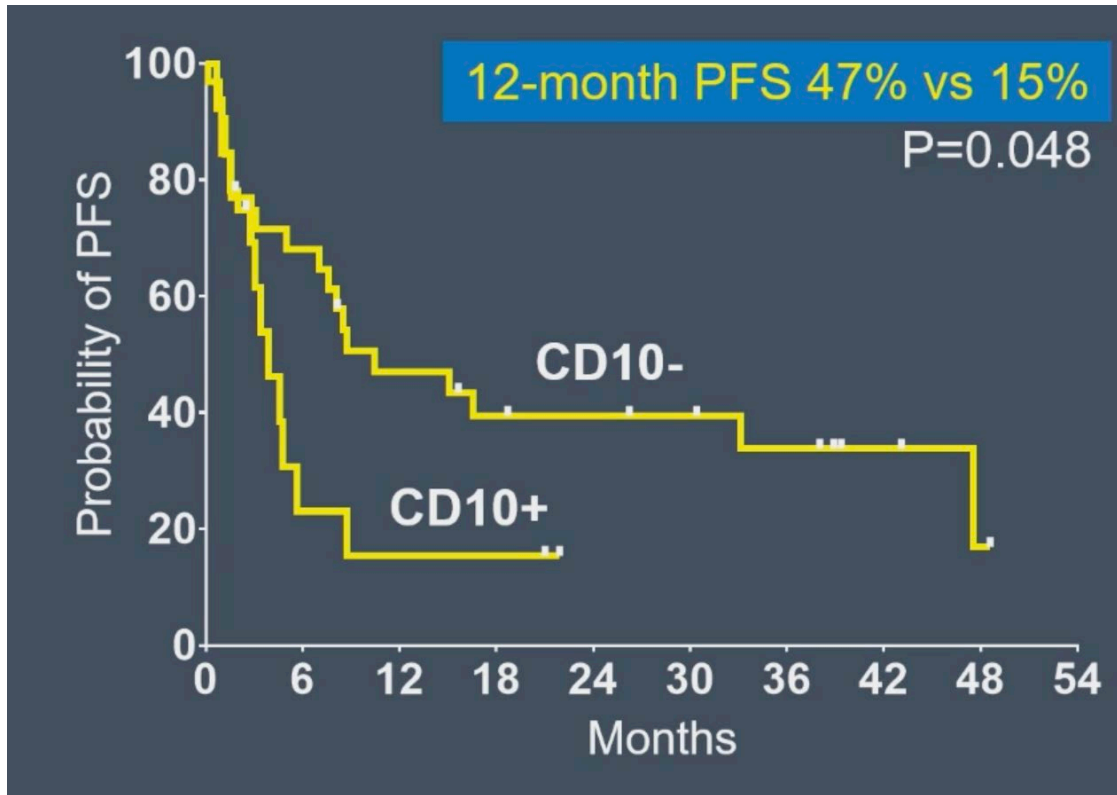
Überleben nach Ansprechen



Simard et al. ASH 2023

Sekundäre ZNS-Lymphome – TEDDI-R

Subgruppen CD 10 und COO



Simard et al. ASH 2023

Sekundäre ZNS-Lymphome / CAR-T Zelltherapie

Fazit

- Auf Ibrutinib ansprechendes SCNSL hat eine hohe – und zT langfristige Ansprechrate auf TEDDI-R
- TEDDI-R kann als ambulante Therapie bei Patienten eingesetzt werden
- Remissionen sind bei CD10-Tumoren wahrscheinlicher
→ möglicher Biomarker für zukünftige Studien

Zusammenfassung | Take-Home-Messages

- Nichts Praxisveränderndes zu primären ZNS-Lymphomen

Zusammenfassung | Take-Home-Messages

- Nichts Praxisveränderndes zu primären ZNS-Lymphomen
- EBMT-Register zeigt Behandlungsrealität in Europa

Zusammenfassung | Take-Home-Messages

- Nichts Praxisveränderndes zu primären ZNS-Lymphomen
- EBMT-Register zeigt Behandlungsrealität in Europa
- CAR-T Zellen sind effektiv bei SCNSL – PCNSL??

Zusammenfassung | Take-Home-Messages

- Nichts Praxisveränderndes zu primären ZNS-Lymphomen
- EBMT-Register zeigt Behandlungsrealität in Europa
- CAR-T Zellen sind effektiv bei SCNSL – PCNSL??
- TEDDI-R zeigt differenzierte Wirkung beim SCNSL

Zusammenfassung | Take-Home-Messages

- Nichts Praxisveränderndes zu primären ZNS-Lymphomen
 - EBMT-Register zeigt Behandlungsrealität in Europa
 - CAR-T Zellen sind effektiv bei SCNSL – PCNSL??
 - TEDDI-R zeigt differenzierte Wirkung beim SCNSL
- in Deutschland „SOC“ MATRix / DeVIC oder R-ICE → HDT ggf. CAR's

Zusammenfassung | Take-Home-Messages

- Nichts Praxisveränderndes zu primären ZNS-Lymphomen
- EBMT-Register zeigt Behandlungsrealität in Europa
- CAR-T Zellen sind effektiv bei SCNSL – PCNSL??
- TEDDI-R zeigt differenzierte Wirkung beim SCNSL
 - in Deutschland „SOC“ MATRix / DeVIC oder R-ICE → HDT, ggf. CAR's
 - TEDDI-R als Bridging bei non-respondern?

Die Kurzpräsentationen sind online unter

www.lymphome.de/ash2023

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. med. Gerald Illerhaus

Klinikum Stuttgart

Das Informationsprojekt wird unterstützt von den Firmen:

abbvie

AMGEN

AstraZeneca

BeiGene

Bristol Myers Squibb™

GSK

HEXAL

A Sandoz Brand

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

Diese hatten keinen Einfluss auf die Inhalte.