



KML-Expert:innen berichten  
**17<sup>th</sup> ICML 2023 LUGANO**

# 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 – ICML2023 wird in Kooperation mit fünf unterstützenden Firmen durchgeführt.

Meine persönlichen Disclosures betreffen:

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

# Kapitel 1

Biomarker bei ZNS-Lymphomen:

Gibt es molekulare Prädiktoren für einen (frühen) Progress bei primären ZNS-Lymphomen?

## Biomarker bei ZNS-Lymphomen

### **014: Identification of Genomic Biomarkers of Disease Progression and Survival in Newly-Diagnosed Primary CNS Lymphoma**

S. Mo, H. Geng, A. Ballapuram, L. Chen, M. Lu, W. P. Devine, K. W. Wen, D. Solomon, J. Rubenstein

San Francisco, CA, US

# Biomarker bei ZNS-Lymphomen

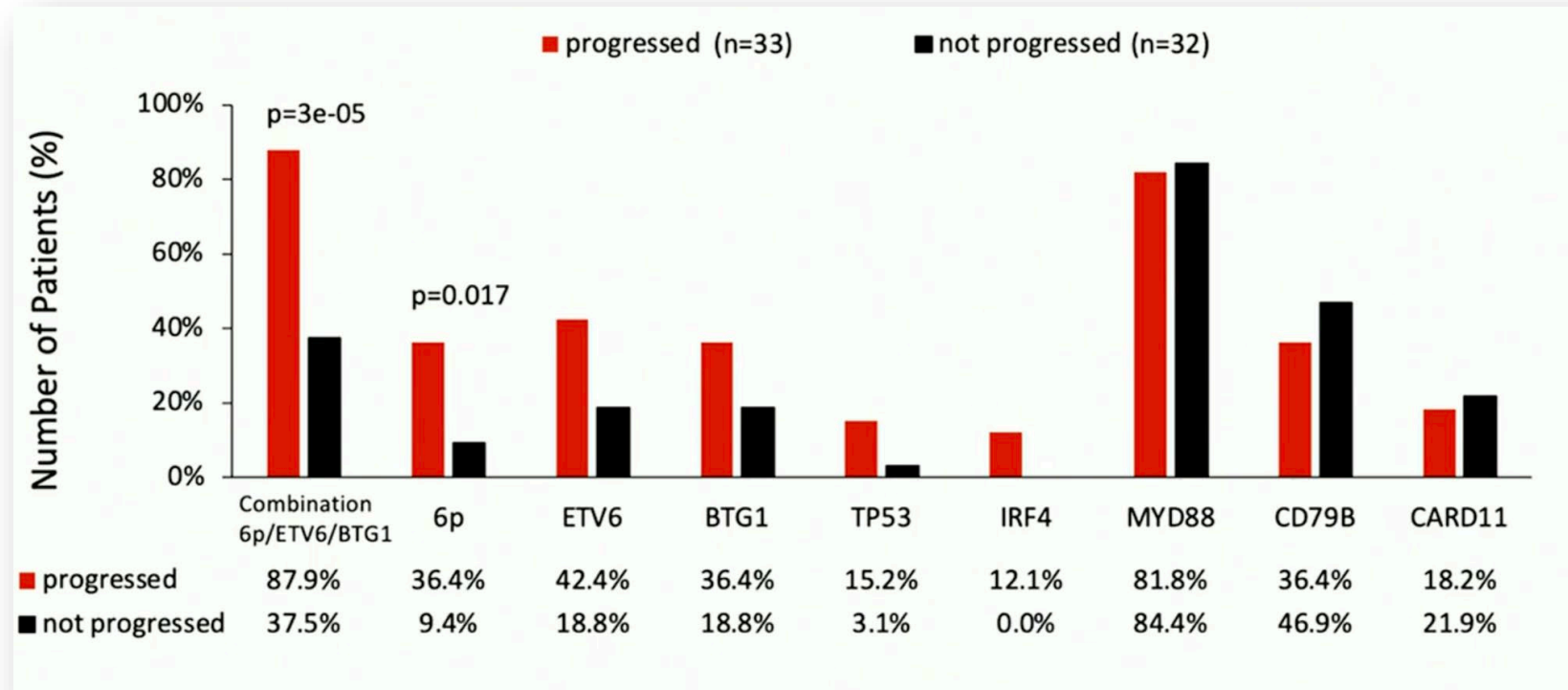
## Methode

- Next-generation Sequenzierung von 529 Genen von Patienten mit neu diagnostiziertem PCNSL (UCSF500 Cancer Panel)
- 65 EBV-negative PCNSL-Patienten
- Induktionstherapie aus HD-MTX, Temozolomid und Rituximab (MTR)



# Biomarker bei ZNS-Lymphomen

## Ergebnisse

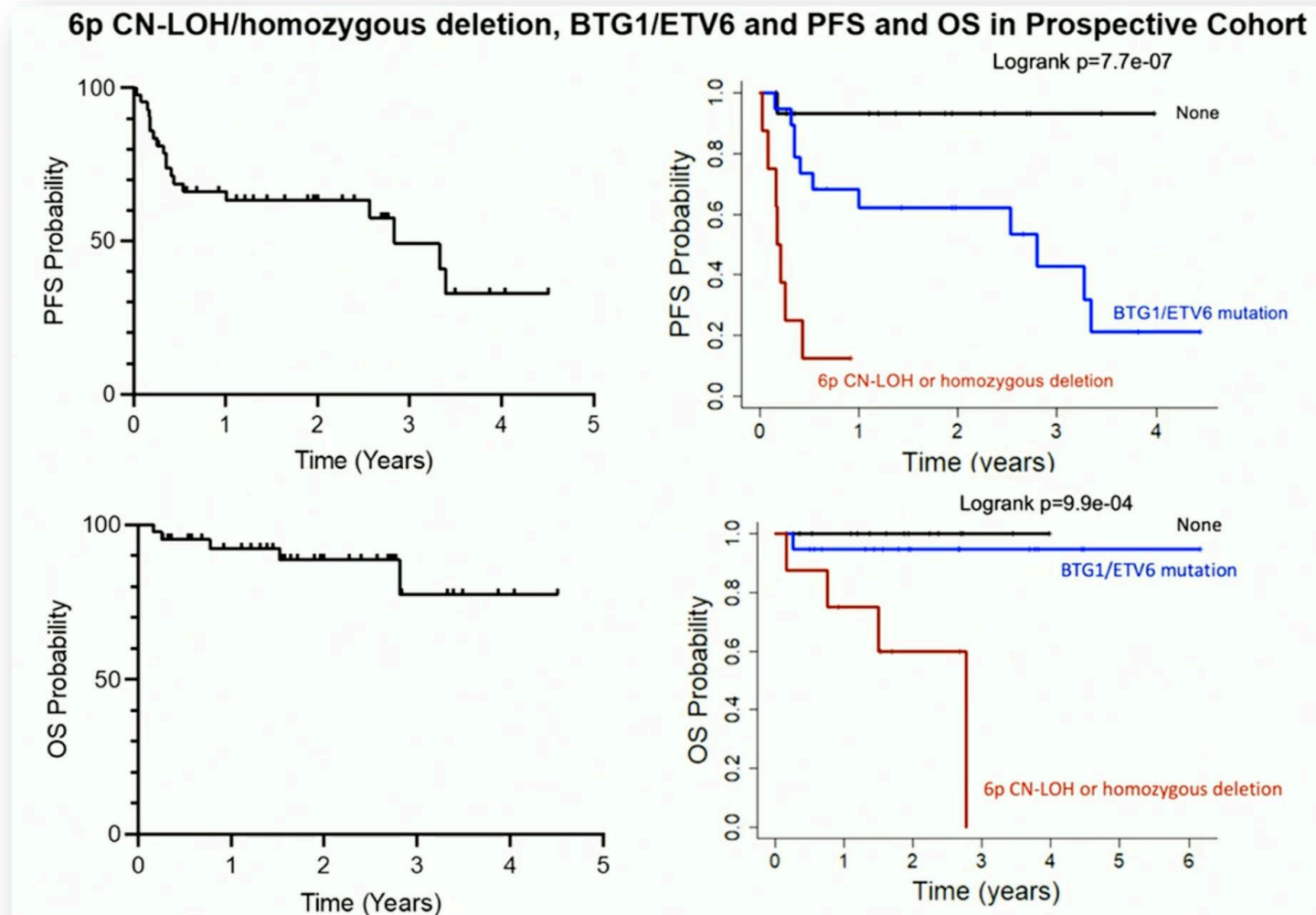


Genomische Veränderungen, die am deutlichsten mit dem frühen Fortschreiten der Krankheit bei PCNSL in Verbindung gebracht werden:

- Alterations at 6p21.3 (copy neutral loss of heterozygosity (CN-LOH) at the HLA Class I (HLA-A, B, C) and Class II loci (HLA-DR, DP, DQ, TAP1) as well as homozygous deletion of HLA Class II
- Mutations of tumor suppressor genes BTG1 and ETV6.

# Biomarker bei ZNS-Lymphomen

## Prädiktoren für einen frühen Progresses bei PCNSL



Mo et al., ICML 2023



## Fazit:

- Aberrationen in der **Region von 6p21** sowie **Mutationen von BTG1 and ETV6** definieren eine Gruppe von PCNSL mit hohem Risiko für eine frühe Progression
- Ggf. Risikostratifizierung bzgl. Therapieintensivierung
- Genauere Analysen müssen noch erfolgen, vor allem im Kontext mit anderen Therapieprotokollen.

# Kapitel 2

## Update MATRix Studie

## Hochdosistherapie

### **015: Consolidative HCT-ASCT is superior to non-myeloablative chemo-immunotherapy in newly-diagnosed PCNSL - Updated results of the randomized phase III MATRix/IELSG43 trial**

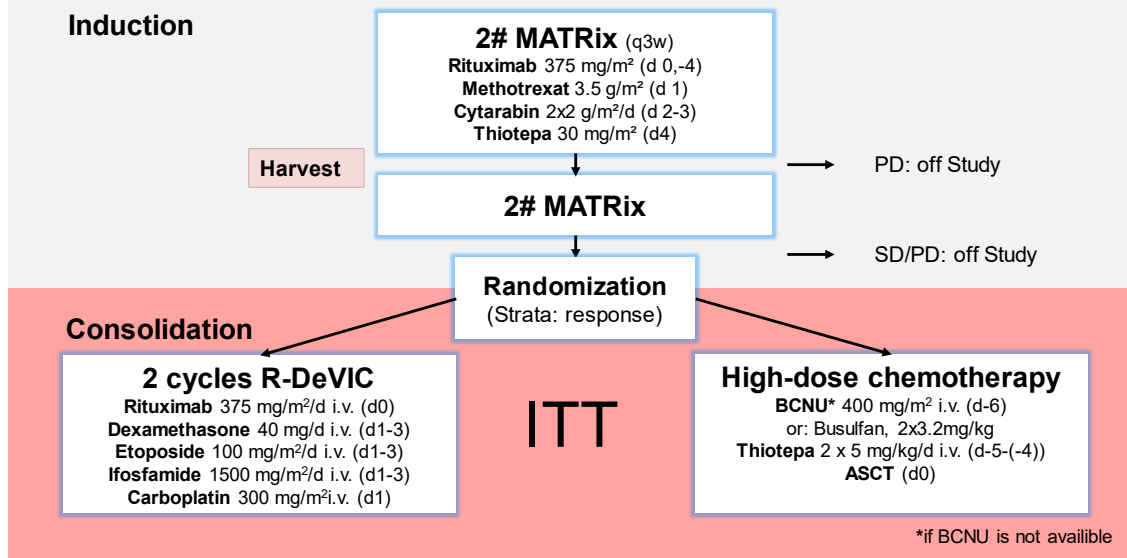
G. Illerhaus, A. Ferreri, M. Binder, P. Borchmann, J. Hasenkamp, S. Stilgenbauer, A. Roeth, T. Weber, G. Egerer, T. Ernst, B. Hertenstein, G. Lenz, G. Kobbe, U. Brunnberg, C. Schmidt, M. Kneba, M. Dreyling, R. Möhle, J. Panse, T. Heinicke, S. Schroll, T. S. Larsen, H. Salwender, R. Naumann, G. Hess, L. Thurner, T. Pukrop, U. Keller, A. K. Blystadt, F. P. Kroschinsky, F. Re, E. Pulczynski, L. Orsucci, L. Pospiech, M. Deckert, M. Ponzoni, J. Wendler, E. Valk, T. Calimeri, B. Kasenda, M. Trepel, H. Fricker, P. von Gottberg, E. Burger, G. Ihorst, O. Grishina, C. Hader, E. Zucca, J. Finke, E. Schorb

# Study Design and Population

## Study Design

- Randomized phase III
- 79 centers in 5 European countries (Germany, Italy, Denmark, Norway, Switzerland)
- Primary endpoint: PFS

## Treatment algorithm



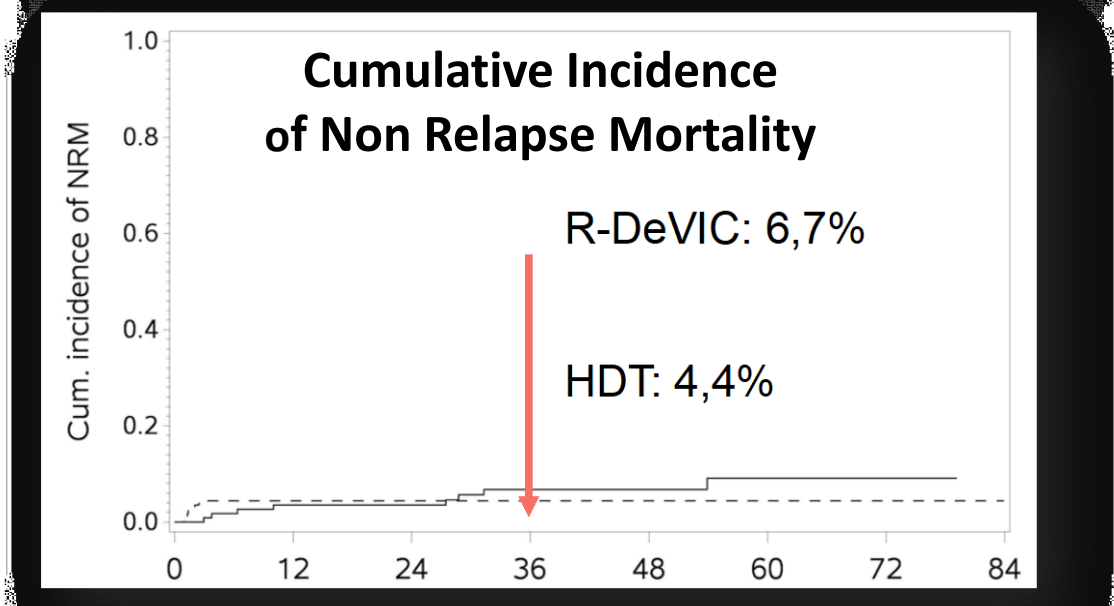
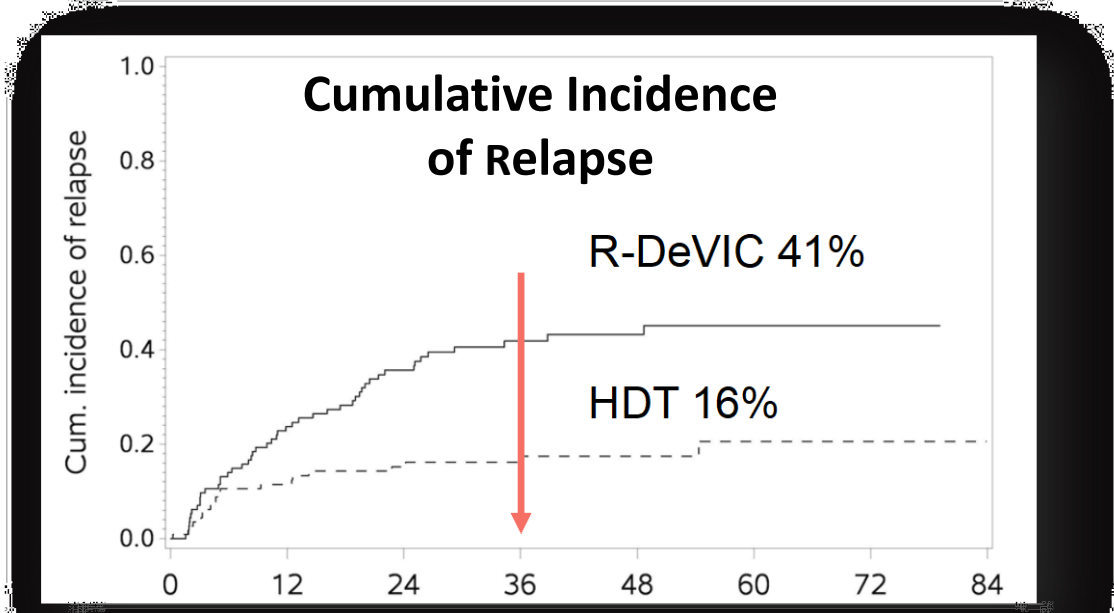
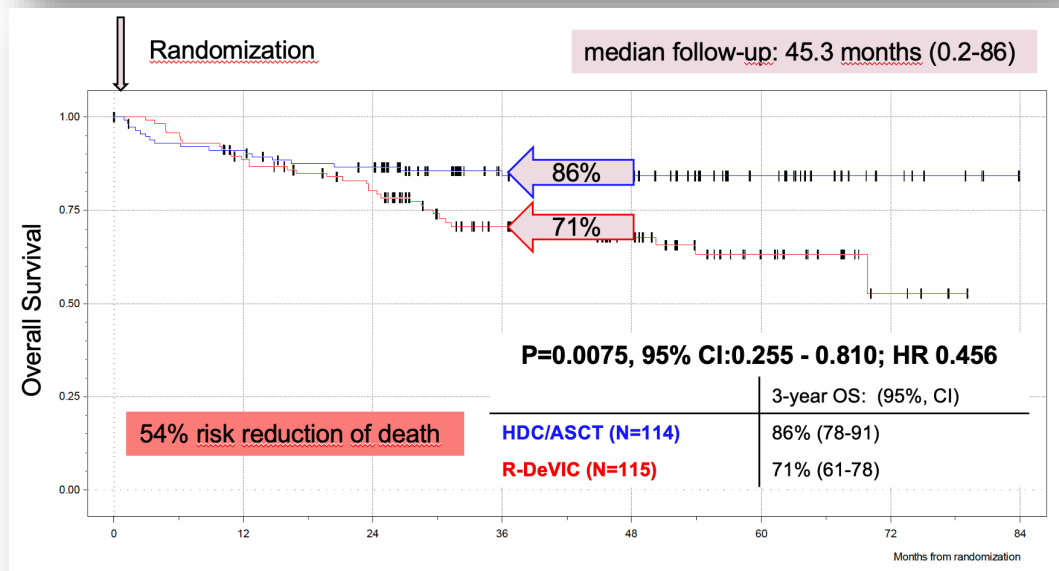
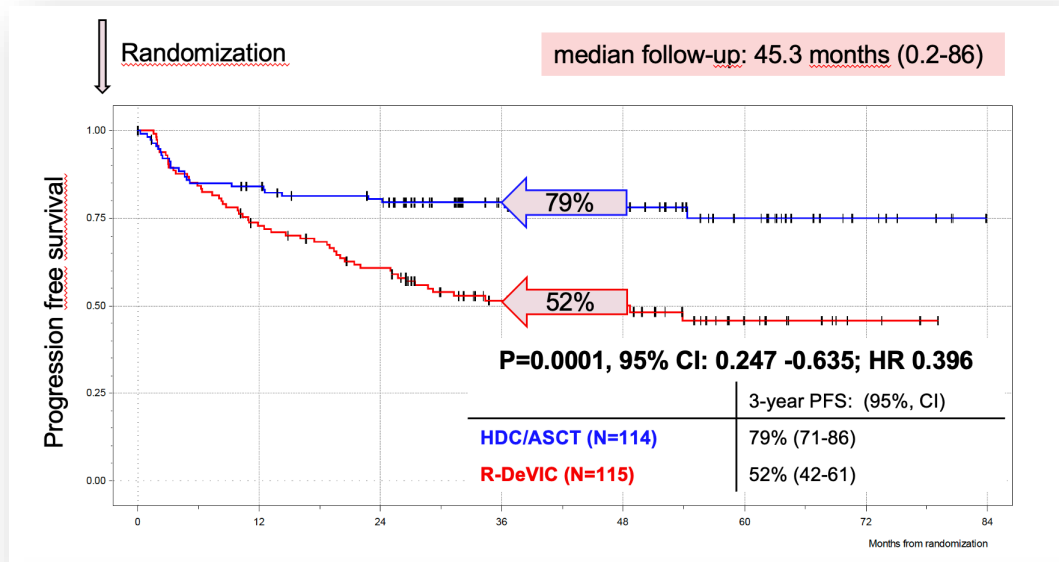
## Main eligibility criteria

- Immunocompetent patients with newly-diagnosed PCNSL
- Age 18-65 years irrespective of ECOG or 66-70 years (with ECOG PS ≤2)
- At least one radiologically measurable lesion
- Adequate organ function (i.e. creatinine clearance > 60ml/min)

## Baseline Characteristics

	Arm A (R-DeVIC, n= 115)	Arm B (HDT-ASCT, n= 114)
Median age (range)	59.9 (21-70)	58.5 (24-69)
Age ≥ 65	28 (24.3%)	23 (20.2%)
Histology: DLBCL	111 (98.2%)	111 (97.4%)
Females	53 (46.1%)	49 (43.0%)
ECOG PS >1	26 (22.7%)	32 (28.4%)
Increased LDH	43 (37.4%)	35 (30.7%)
Increased CSF protein	41 (40.6%)	44 (41.1%)
Meningeal involvement (MRI) <sup>†</sup>	5 (4.4%)	5 (4.4%)
Multiple lesions (MRI)	72 (63.7%)	65 (57.0%)

Illerhaus et al., ICML 2023



Benefit gleich für alle Altersgruppen (+/- 60 und +/-65 J)

Illerhaus et al., ICML 2023

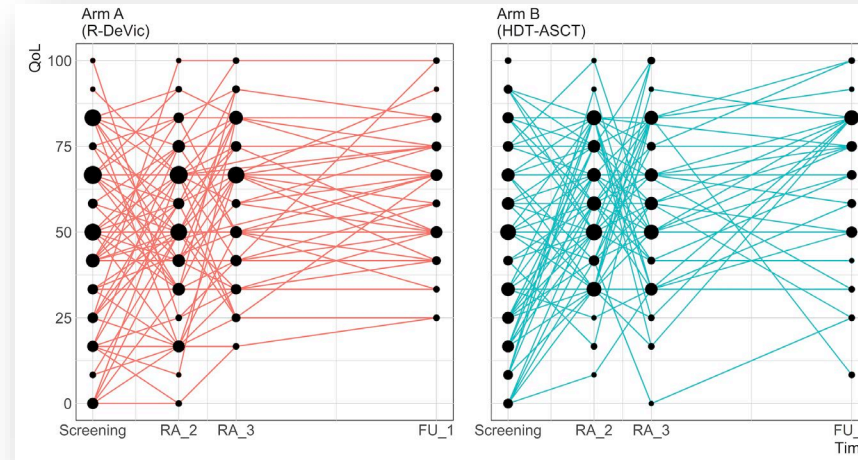
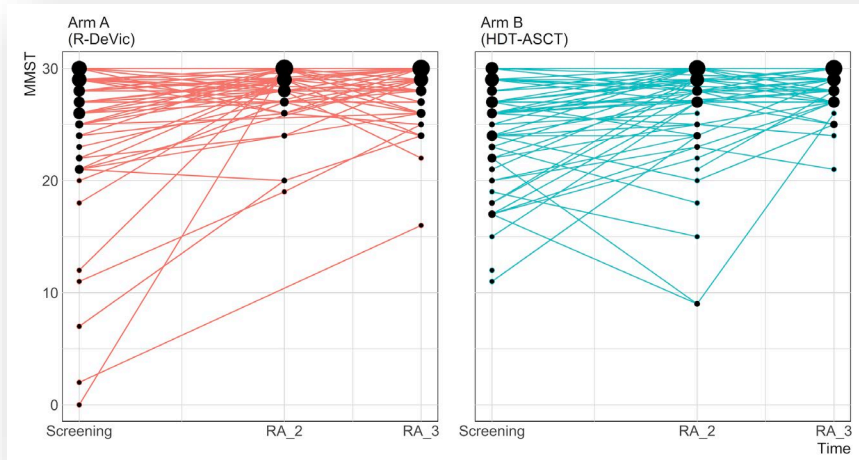


# Update MATRix-Studie - Neurocognitive outcome

## MMST

## QoL

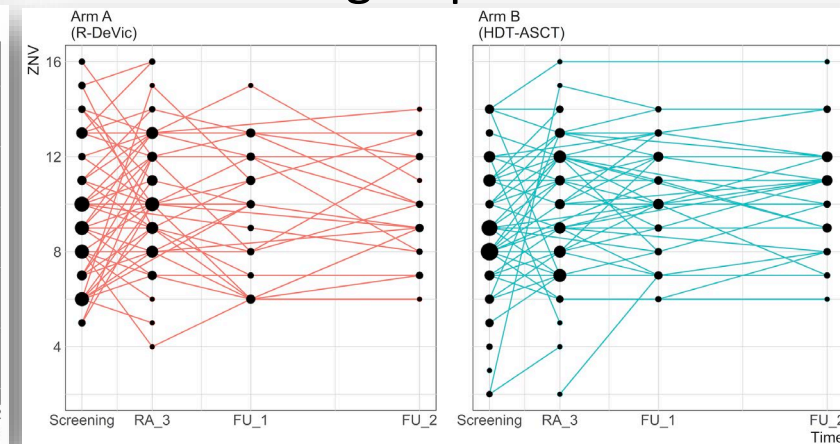
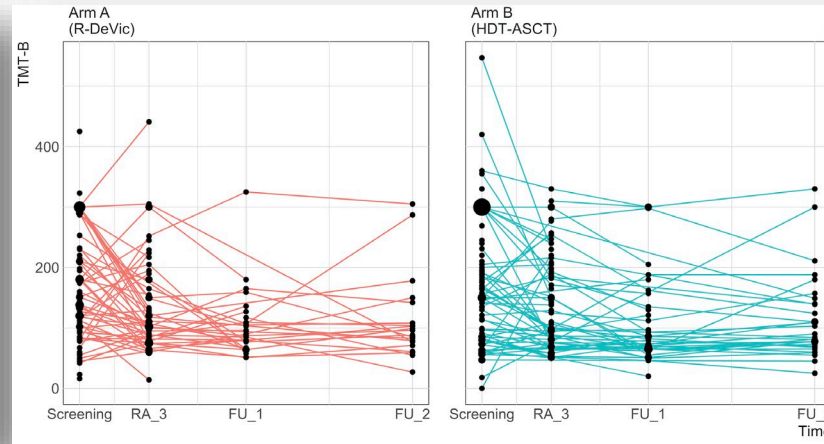
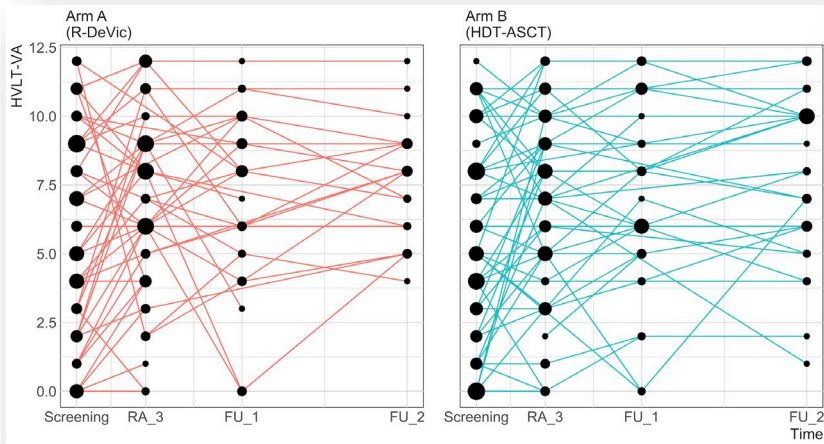
R-DeVIC  
HDT



## HVLT-VA

## TMT

## Digit-Span



(Long-term) memory

Information-processing

Short-term memory and attention

# Update MATRix-Studie

## Fazit:

- PFS und OS sind nach HCT/ASCT signifikant höher - trotz ähnlicher Remissionsraten nach Konsolidierung!
- Neurokognitive Verbesserungen werden ohne Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt

# Kapitel 3

## CAR-T Zellen bei ZNS-Lymphomen

## CAR's bei ZNS-Lymphomen

### **016: CAR-T cells radically modify the management of relapsed/refractory primary cerebral lymphomas. Real life results of the French LOC network**

S. Choquet, C. Soussain, A. Waultier-Rascalou, K. Hoang Xuan, B. Guffroy, G. Ahle, M. Barrie, L. Galicier, R. Diblasi, R. Ursu, R. Houot, M. Alcantara, C. Salanouba, L. Willems, N. Gauthier, S. Nguyen Quoc, C. Metz, M. Uzunov, V. Morel, D. Roos Weil, L. Souchet, M. Legarff-Tavernier, C. Houillier



# CAR's bei ZNS-Lymphomen

## Methoden

- Retrospektive Studie
- n=25, Alter: 68 (34-76)
- Axi-cel N = 9, Tisa-cel N = 16
- Patienten aus der LOC-Datenbank

## Einschlusskriterien

- Primäre ZNS NHL, Rezidiv ohne systemische Beteiligung
- Behandlung mit CAR-T-Zellen
- Z.n. mindestens 2 Behandlungslinien, einschließlich HD MTX

Choquet et al., ICML 2023



# CAR's bei ZNS-Lymphomen

## Methoden

- Retrospektive Studie
- n=25, Alter: 68 (34-76)
- Axi-cel N = 9, Tisa-cel N = 16
- Patienten aus der LOC-Datenbank

### Kontrollgruppe:

- rPCNSL-Patienten aus der LOC-Datenbank,  $\geq$  3rd line
- nicht für eine ASCT in Frage kommen
- oder Z.n. ASCT

## Einschlusskriterien

- Primäre ZNS NHL, Rezidiv ohne systemische Beteiligung
- Behandlung mit CAR-T-Zellen
- Z.n. mindestens 2 Behandlungslinien, einschließlich HD MTX

Choquet et al., ICML 2023

LOC: French Oculo-Cerebral Lymphoma Network

# CAR's bei ZNS-Lymphomen

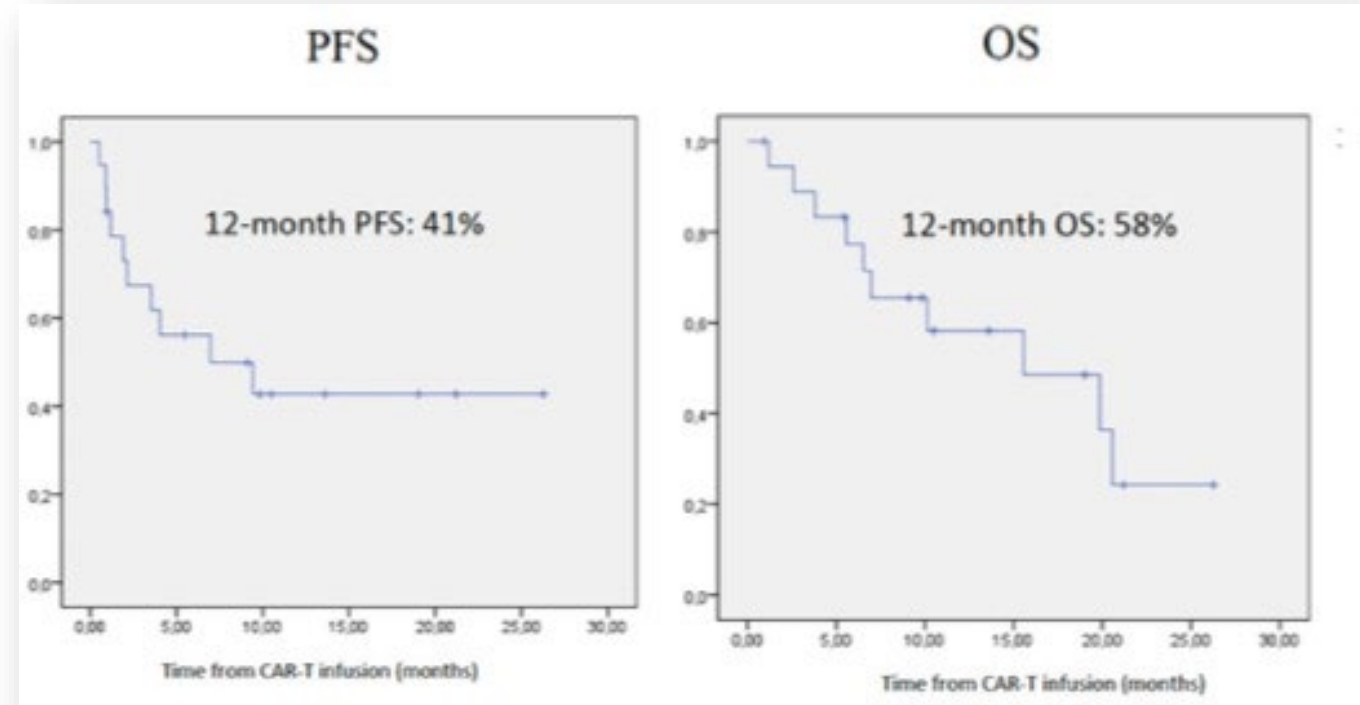
## Ergebnisse

### Ansprechen

<b>Response after 1 month</b>	
CR	8 (32%)
PR	11 (44%)
SD	0 (0%)
PD	6 (24%)
<b>Best response</b>	
CR	15 (60%)
PR	5 (20%)
SD	0 (0%)
PD	5 (20%)

ORR: 80%

### Survival



**Median follow-up: 16 months**

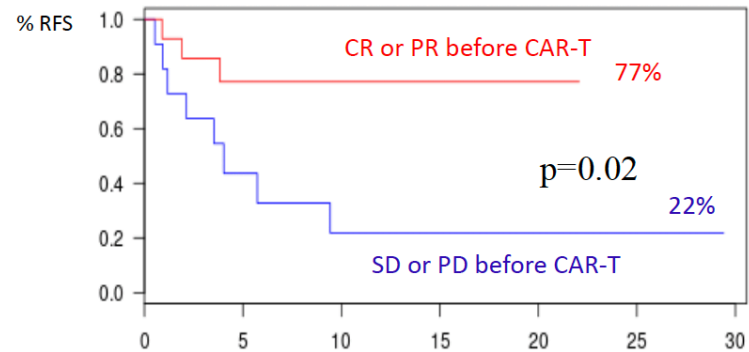
Choquet et al., ICML 2023

# Prognostische Faktoren

(Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Ansprechen vor und nach der CAR-T)

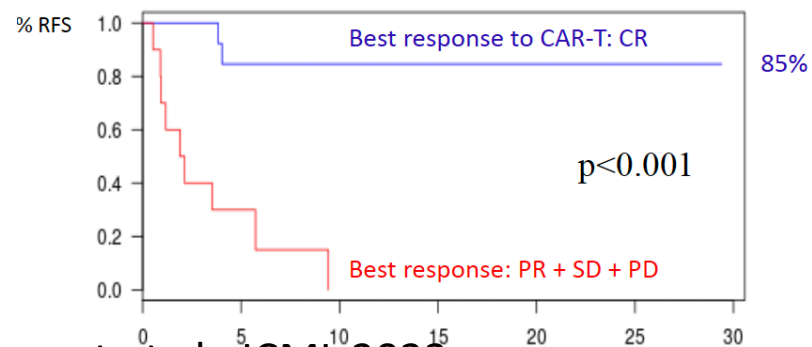
## Relapse-free survival

according to *tumoral status before CAR-T cells*



## Relapse-free survival

according to *best response to CAR-T cells*



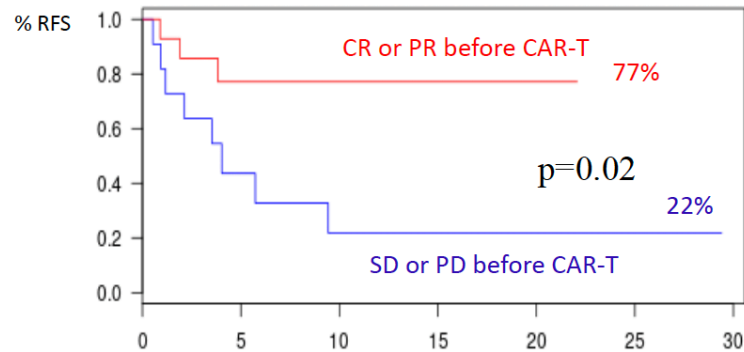
Choquet et al., ICML 2023

## Prognostische Faktoren

(Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Ansprechen vor und nach der CAR-T

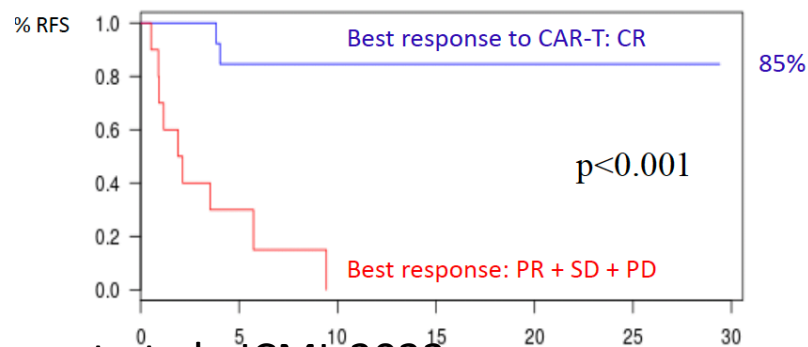
### Relapse-free survival

according to *tumoral status before CAR-T cells*



### Relapse-free survival

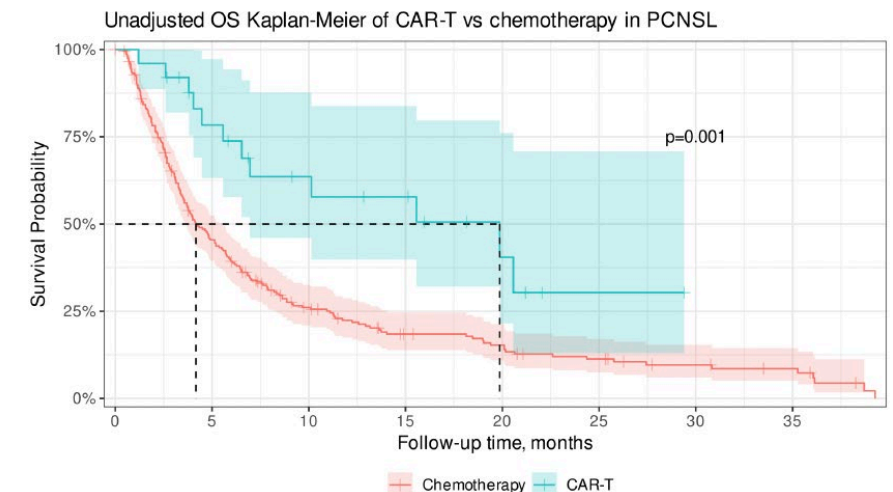
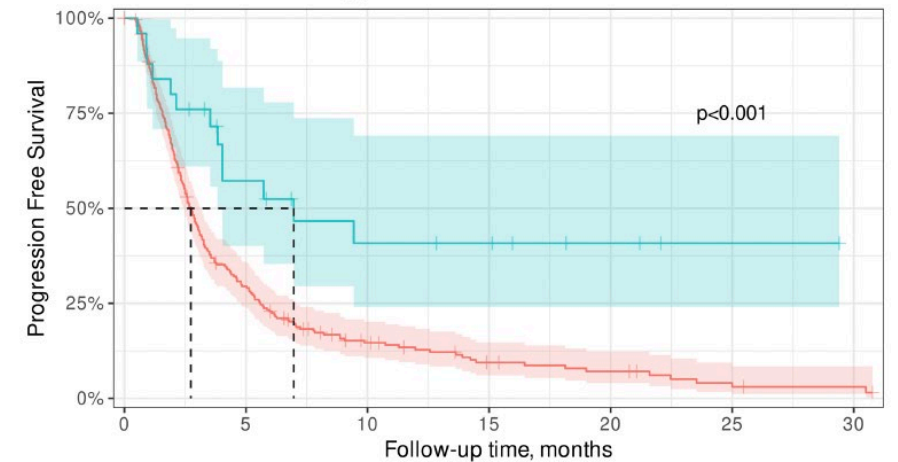
according to *best response to CAR-T cells*



Choquet et al., ICML 2023

## Historischer Vergleich

(LOC-Datenbank – PCNS NHL mindestens in 3rd-Linie ohne CAR-T-Zellen behandelt)



# CAR's bei ZNS-Lymphomen

## Toxizität

CRS	
No	2 (8%)
Grade I-II	21 (84%)
Grade III-IV	2 (8%)
Use of tocilizumab	18 (72%)
Grade 3 cytopenia during $\geq$ 28 days	9 (36%)
Transfer in intensive care unit	9 (36%)

ICANS	
No	8 (32%)
Grade I-II	12 (48%)
Grade III-IV	5 (20%)
Neurological deterioration lasting > 3 months	3 (12%)
Toxic death	1 (4%)
Use of steroids	14 (56%)
Transfer in intensive care unit	9 (36%)

	Axi-cel	Tisa-cel
Grade III-IV ICANS	2 (22%)	3 (19%)

Choquet et al., ICML 2023



# CAR's bei ZNS-Lymphomen

## Fazit

- CAR-T-Zellen sind bei PCNSL hochwirksam (60% CR)
- CAR-T-Zellen erreichen zT anhaltendes Ansprechen
- Möglichst Remission vor CAR zu erreichen (Plateau bei 77 %)
- Akzeptable Toxizität, möglicherweise mehr neurologische Komplikationen

# Kapitel 4

## Sekundäre ZNS-Lymphome

## TEDDi-R in SCNSL

### **Phase 2 study of ibrutinib with temozolomide, etoposide, liposomal doxorubicin, dexamethasone, rituximab (TEDDi-R) for secondary CNS lymphoma**

M. Roschewski, J. Simard, C. Melani, R. Lakhota, J. D. Phelan, S. Pittaluga, J. R. Muppidi, M. S. Lionakis, C. Peer, A. Pradhan, M. Holdhoff, L. J. Swinnen, K. Dunleavy, C. Lai, S. Ibrahim, M. Glantz, J. A. Butman, K. Johnson, S. M. Steinberg, W. D. Figg, E. S. Jaffe, L. M. Staudt, W. H. Wilson

National Cancer Institute, Bethesda









# TEDDi-R bei sekundären ZNS-Lymphomen

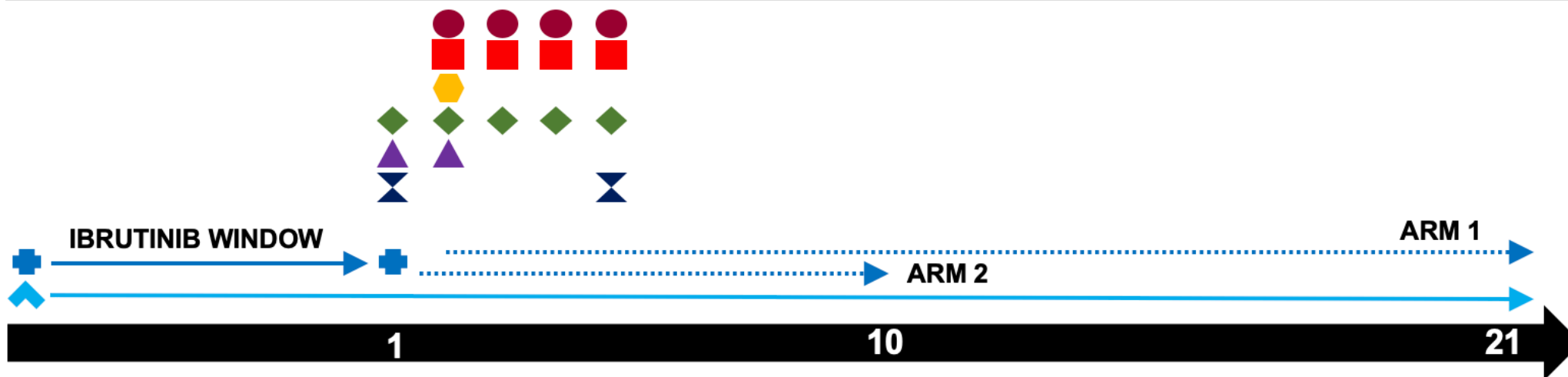
## Patienten

Characteristic	N	%
Number of patients enrolled	50	
Male sex	32	64
Age, median (range) - yr	62 (26-89)	
< 70 years	35	70
≥ 70 years	15	30
Histologic classification		
DLBCL: NOS	28	56
- Non-GCB DLBCL	- 21	- 42
- GCB DLBCL	- 5	- 10
- Primary mediastinal B-cell lymphoma	- 1	- 2
- Unclassifiable	- 1	- 2
High-grade B-cell lymphomas	16	32
- HGBL with MYC and BCL2	- 10	- 20
- HGBL with MYC and BCL6	- 6	- 12
Mantle cell lymphoma	2	4
EBV lymphoproliferative disease	2	2
Plasmablastic lymphoma	1	2
Burkitt lymphoma	1	2
Synchronous periphery and CNS	28	56
- Periphery and brain and CSF	- 11	- 22
- Periphery and brain only	- 9	- 18
- Periphery and CSF only	- 8	- 16
Isolated CNS	22	44
- Brain and CSF	- 14	- 28
- Brain only	- 6	- 12
- CSF only	- 2	- 4
Untreated	5	10
Relapsed/refractory	45	90

M. Roschewski et al.  
ICML 2023

# TEDDI-R regimen (outpatient administration)

DRUGS	DOSE	SCHEDULE
 Ibrutinib	560 mg PO	<b>WINDOW:</b> up to 14 days <b>ARM 1:</b> days 1 thru 21 <b>ARM 2:</b> days 1 thru 10
 Temozolomide	90 mg/m <sup>2</sup> /day PO or IV	Days 2 thru 5
 Etoposide	45 mg/m <sup>2</sup> /day IV	Days 2 thru 5
 Liposomal doxorubicin	40 mg/m <sup>2</sup> IV	Day 2 only
 Dexamethasone	10 mg PO BID	Days 1 thru 5
 Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> IV	Days 1 and 2
 Cytarabine or Methotrexate	70 mg ICV (Ara-C) or 12 mg IT (MTX)	Days 1 and 5
 <u>Isavuconazole</u>	372 mg PO or IV daily	Starts prior to ibrutinib and throughout therapy



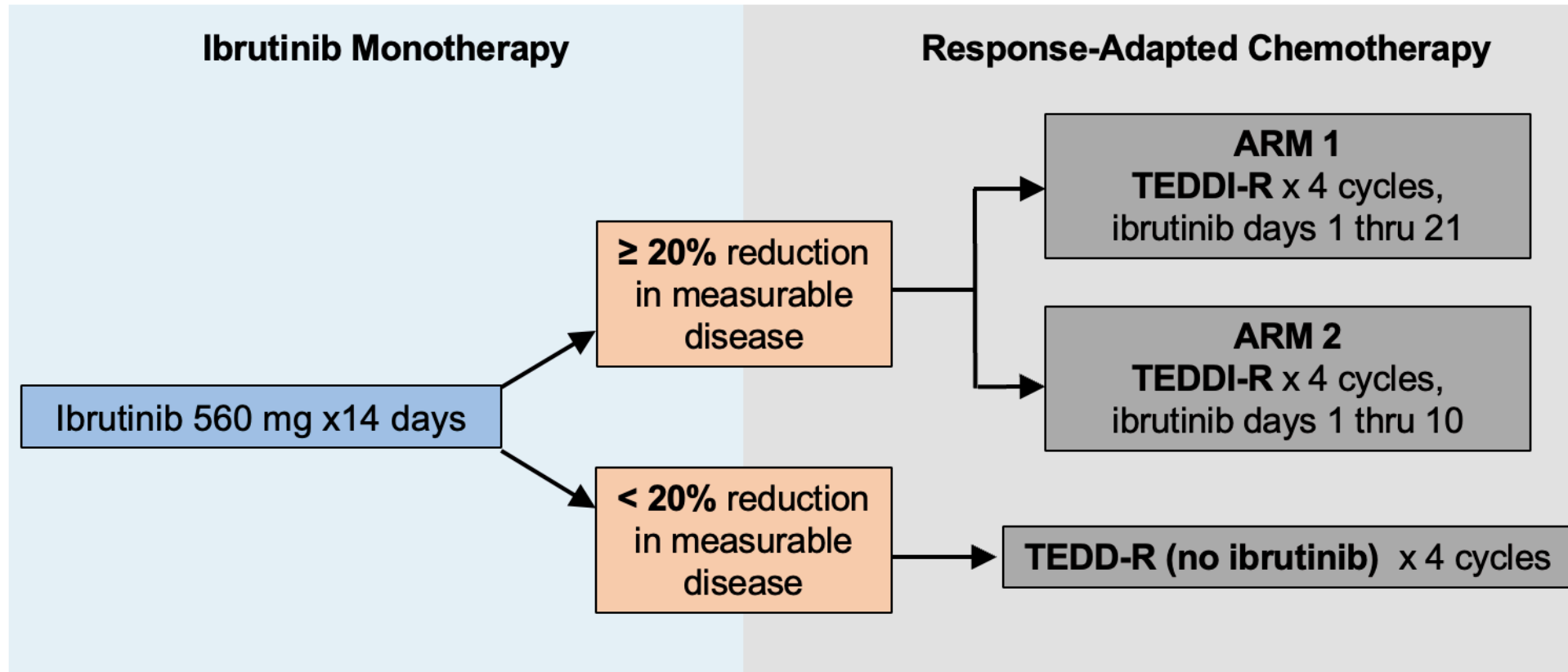
M. Roschewski et al. ICML 2023

All patients receive growth factor support



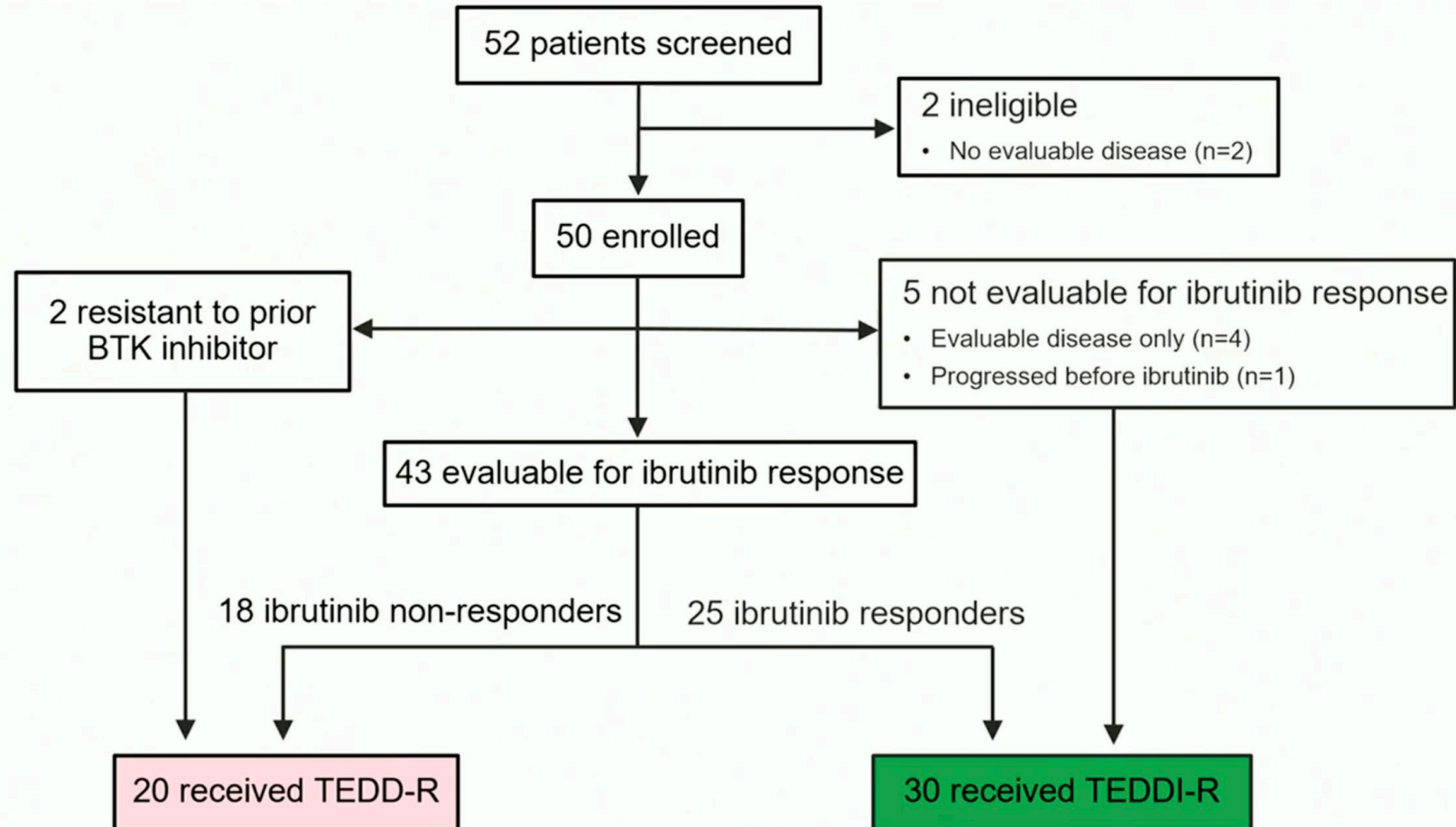
# TEDDi-R bei sekundären ZNS-Lymphomen

## Therapieschema



M. Roschewski et al. ICML 2023

# TEDDi-R bei sekundären ZNS-Lymphomen



M. Roschewski et al. ICML 2023

# TEDDi-R bei sekundären ZNS-Lymphomen

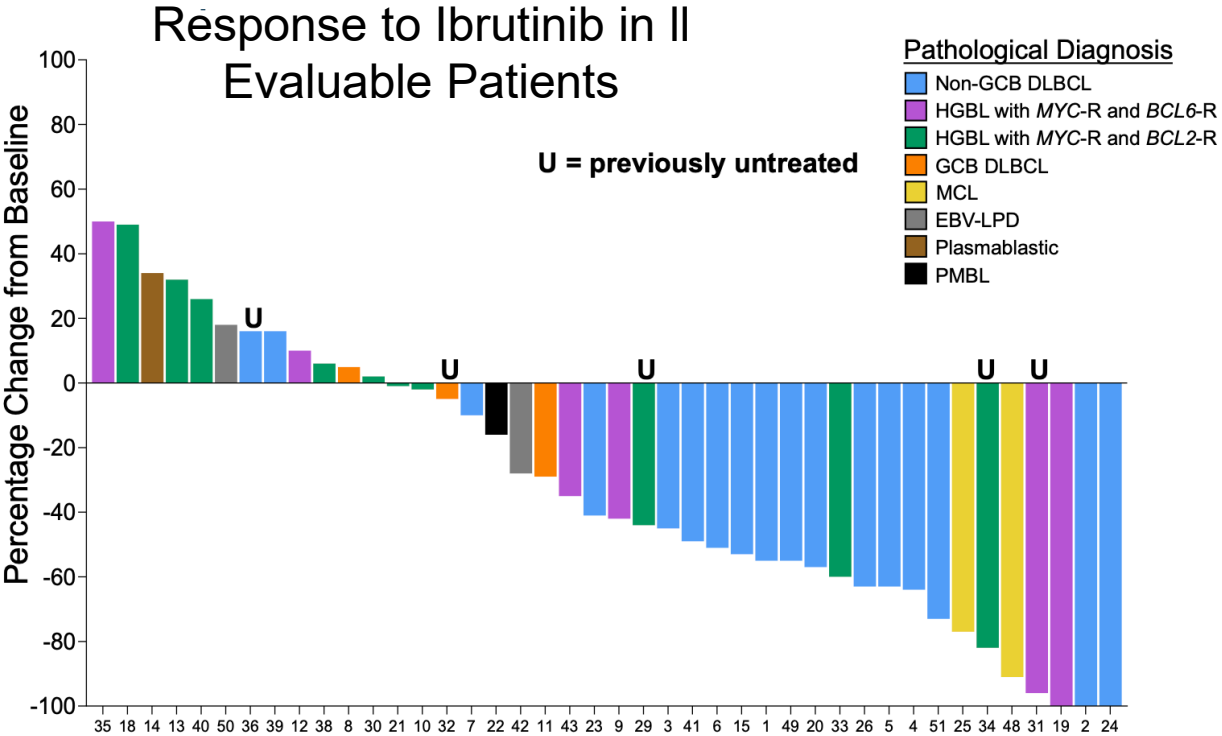
## Toxizität

	<b>Toxicity/Cycle (138 cycles)</b>
<b>Hematologic Toxicity – no. of cycles (%)</b>	
Febrile neutropenia	14 (10%)
<b>Neutropenia</b>	
Nadir <500 cells/mm <sup>3</sup>	40 (29%)
Nadir <100 cells/mm <sup>3</sup>	42 (30%)
<b>Thrombocytopenia</b>	
Nadir <50,000 platelets/mm <sup>3</sup>	42 (30%)
Nadir <25,000 platelets/mm <sup>3</sup>	16 (12%)
<b>Anemia</b>	51 (37%)

M. Roschewski et al. ICML 2023

# TEDDi-R bei sekundären ZNS-Lymphomen

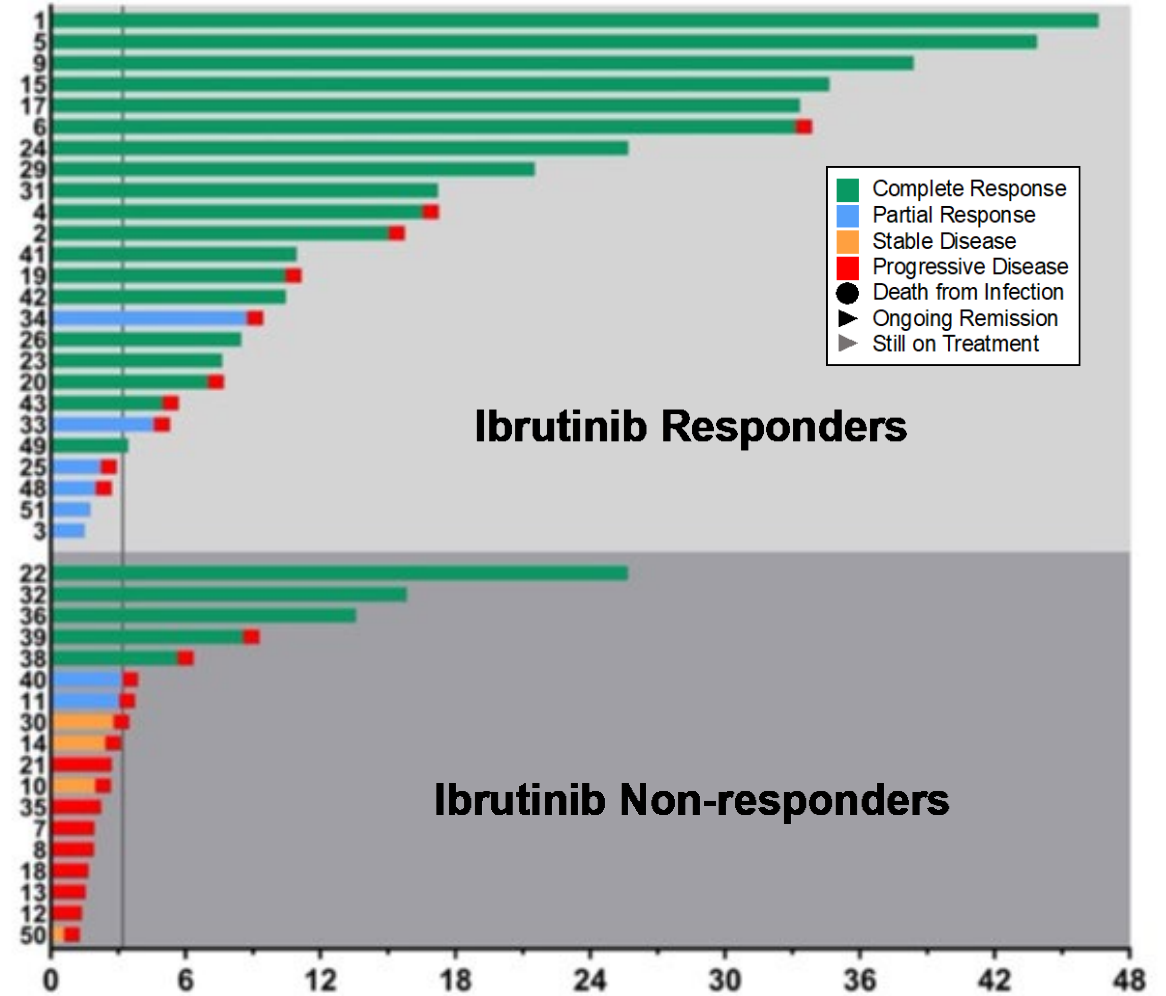
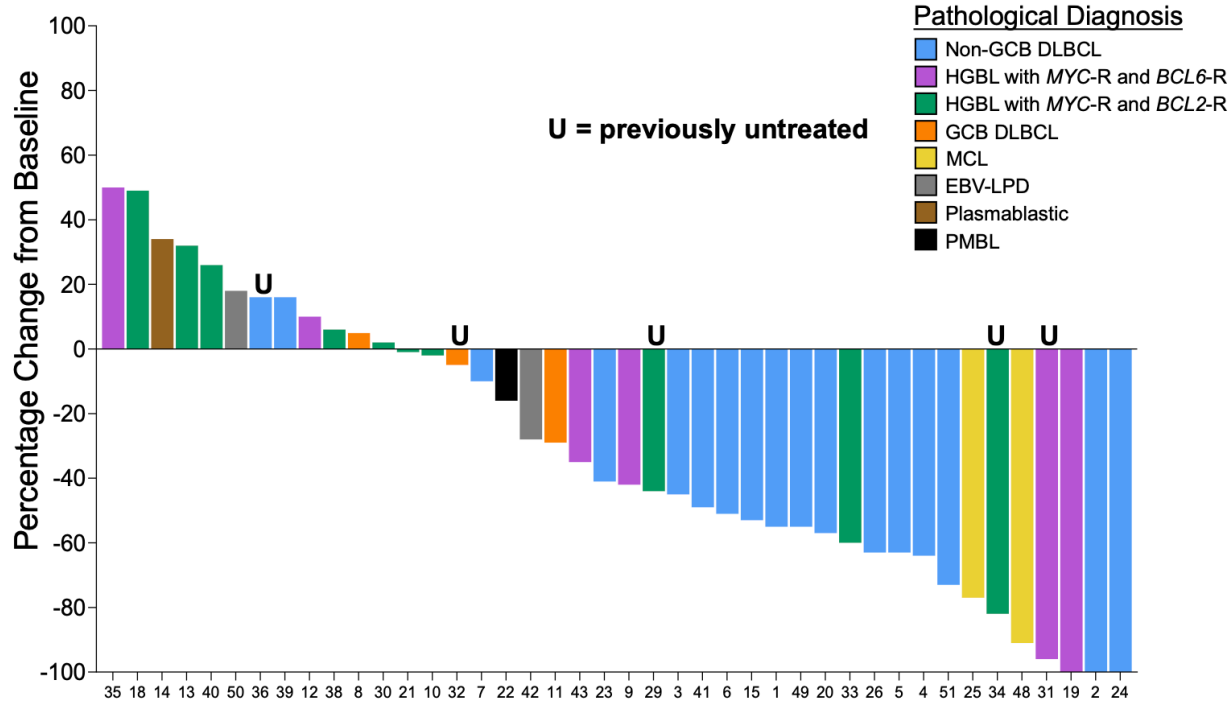
## Ansprechen



M. Roschewski et al. ICML 2023

# TEDDi-R bei sekundären ZNS-Lymphomen

## Ansprechen

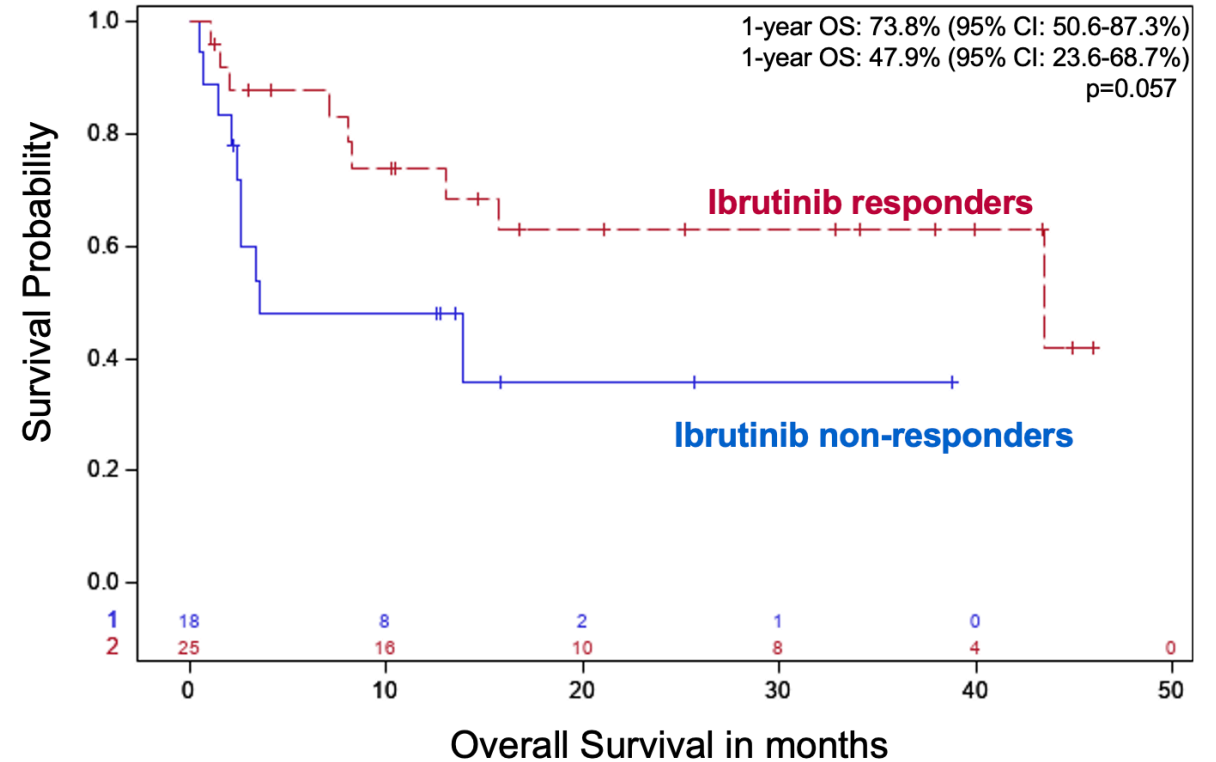
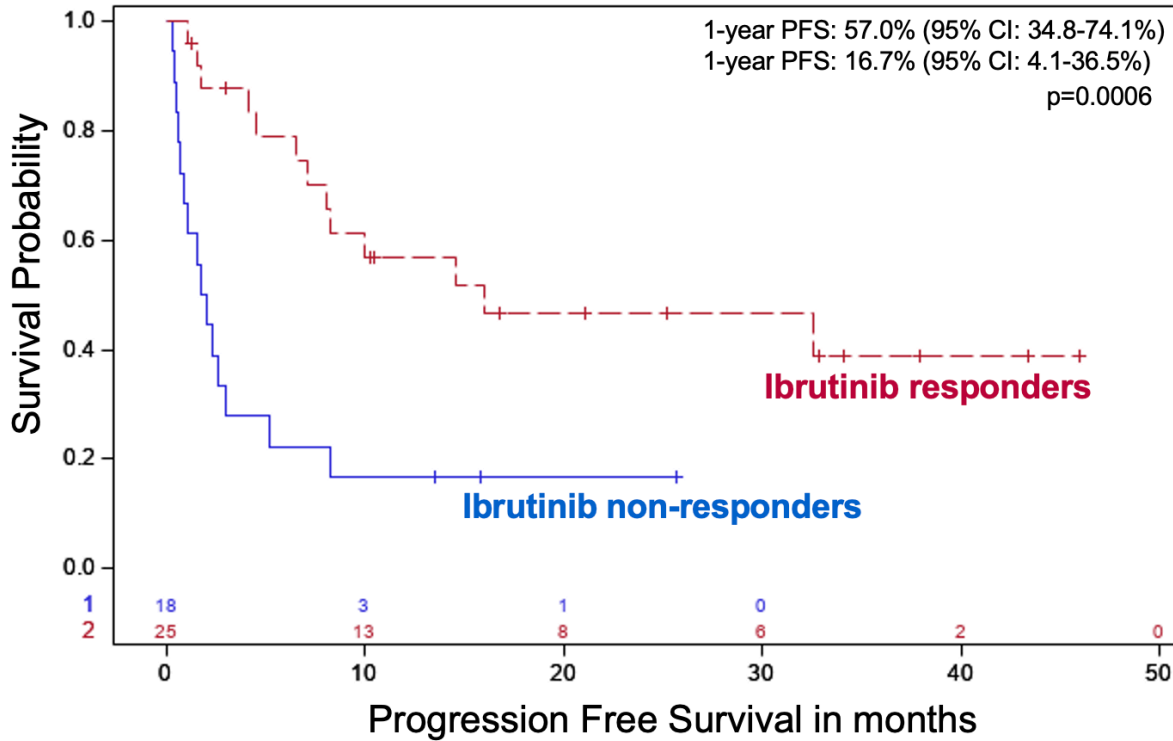


M. Roschewski et al. ICML 2023



# TEDDi-R bei sekundären ZNS-Lymphomen

## Überleben



M. Roschewski et al. ICML 2023

# TEDDi-R bei sekundären ZNS-Lymphomen

## Fazit

- Auf Ibrutinib sensible SCNSL erreichen auf TEDDi-R hohe und zT anhaltende Remissionen
- TEDDI-R kann als ambulante Therapie bei Patienten aller Altersgruppen eingesetzt werden

# TEDDi-R bei sekundären ZNS-Lymphomen

## Fazit

- Auf Ibrutinib sensible SCNSL erreichen auf TEDDi-R hohe und zT anhaltende Remissionen
- TEDDi-R kann als ambulante Therapie bei Patienten aller Altersgruppen eingesetzt werden
- Ob sich diese Therapie in unsere Behandlungslandschaft (kein HD-MTX und HDT) einbetten kann ist unklar.



Die Kurzpräsentationen sind online unter

**[www.lymphome.de/icml2023](http://www.lymphome.de/icml2023)**

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. med. Gerald Illerhaus

Klinikum Stuttgart



Das Informationsprojekt wird unterstützt von den Firmen

abbvie

 BeiGene

 Bristol Myers Squibb™

 MSD

 Roche

Diese hatten keinen Einfluss auf die Inhalte.