



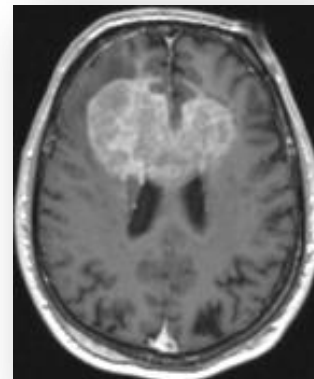
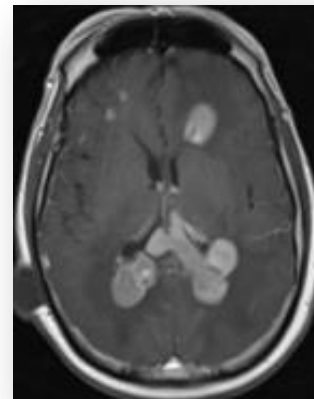
Primäre ZNS-Lymphome

Gerald Illerhaus

Klinikum Stuttgart
Klinik für Hämatologie, Onkologie, Stammzelltransplantation
und Palliativmedizin

25.5.2023

ZNS-Lymphome sind gefährlich!!

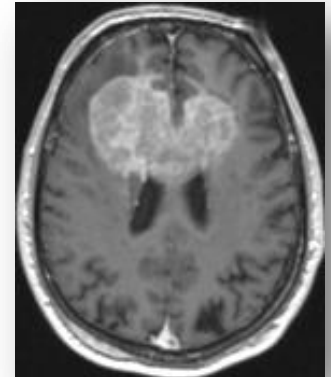
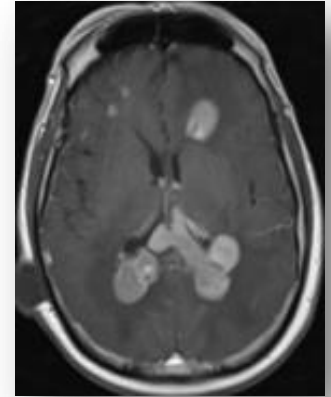


ZNS-Lymphome – Was ist bekannt?

ZNS-Lymphome sind gefährlich!!

Aufgrund...

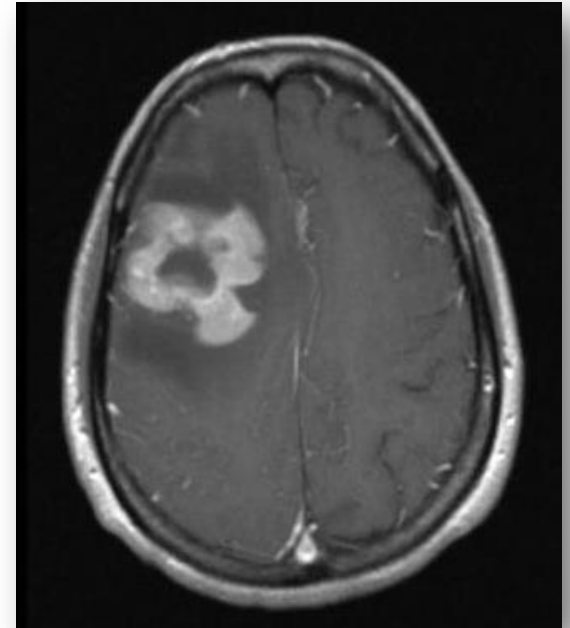
- ... der Aggressivität und schnellem Wachstum
- ... der Lokalisation – Gehirn / Rückenmark
- ... des empfindlichen umgebenden Gewebes
- ... ihrer Erreichbarkeit – Blut-Hirn-Schranke
- ... ihrer Seltenheit (heimtückisch)



ZNS-Lymphome – Was ist bekannt?

Symptome

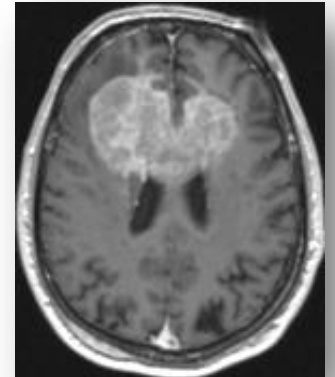
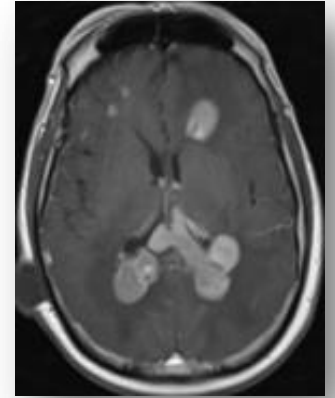
- Rascher Verlauf → 3 - 7 Monate
- Persönlichkeitsveränderungen
- Neurokognitive Verschlechterung
(Demenz, Depression,...)
- Je nach Lokalisation: focal neurologische Defizite, Kopfschmerzen, Hirndruck...



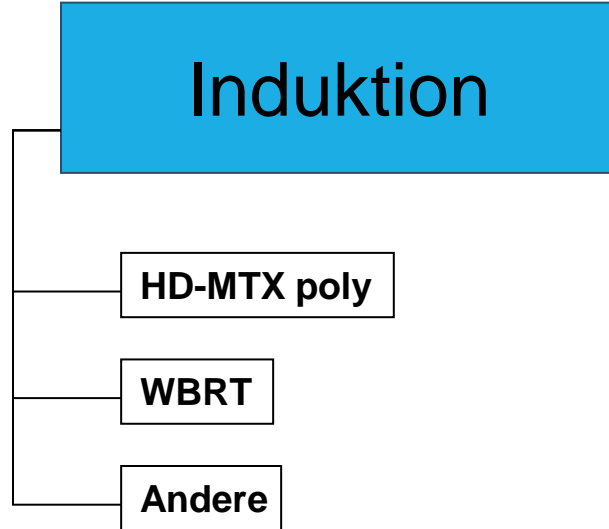
Frage

Wieviele Primäre ZNS-Lymphome haben Sie in Ihrer Laufbahn schon behandelt?

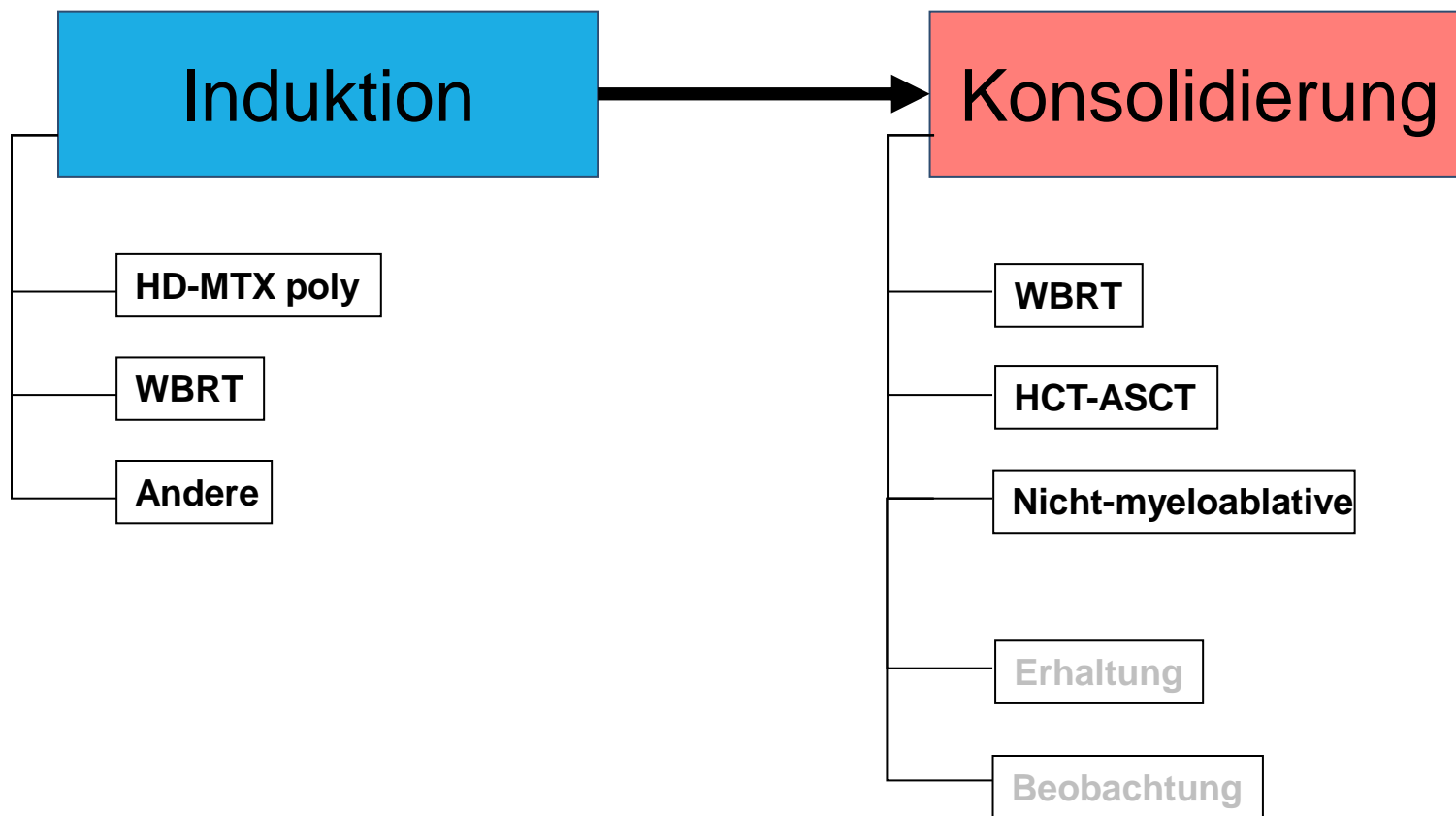
1. 0-5
2. 6-10
3. 11-20
4. >20



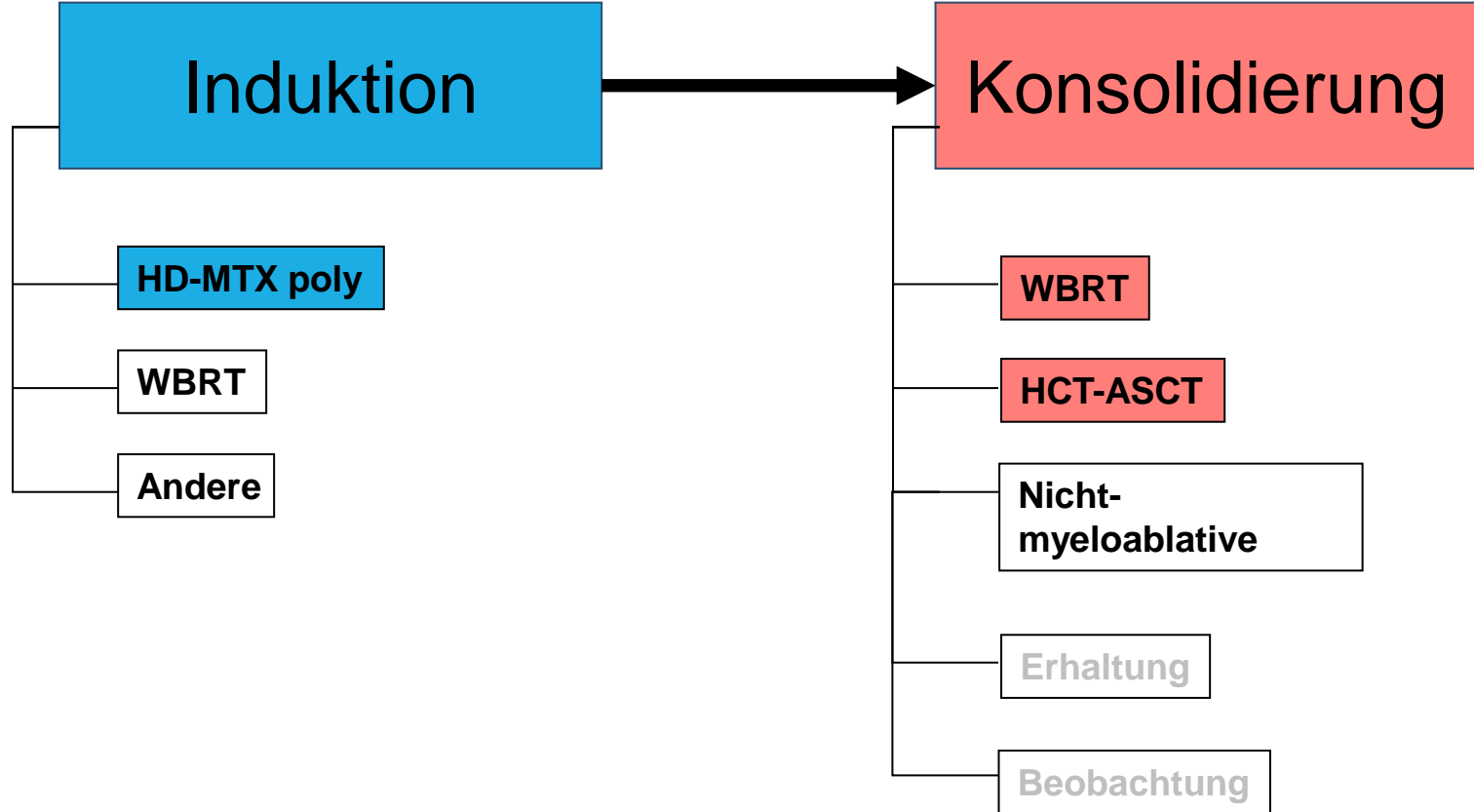
Behandlungsprinzipien



Behandlungsprinzipien



Behandlungsprinzipien



Studien der Kooperativen PCNSL-Studiengruppe

Erstlinie

< 65/70 Jahre

Freiburg I
1998 - 2003
multizentrisch
Phase II
n = 30

Freiburg II
2003 - 2006
unizentrisch
Pilot
n = 13

Freiburg III-ZNS-NHL
2007 - 2011
multizentrisch
Phase II
n = 80

IELSG32
2010 - 2014
international
randomisiert
Phase II
n = 227

MATRIx
2014 - 2019
international
randomisiert
Phase III
n = 342

OptiMATE
ab 2021
international
randomisiert
Phase III
n = 292

> 65/70 Jahre

MPL
1998 - 2003
multizentrisch
Phase II
n = 30

R-MPL
2003 - 2006
unizentrisch
Pilot
n = 30

PRIMAIN
2007 - 2011
multizentrisch
Phase II
n = 112

MARiTA
2015 - 2017
bizenitrisch
Pilot
n = 14

MARTA
2017 - 2020
multizentrisch
Phase II
n = 53

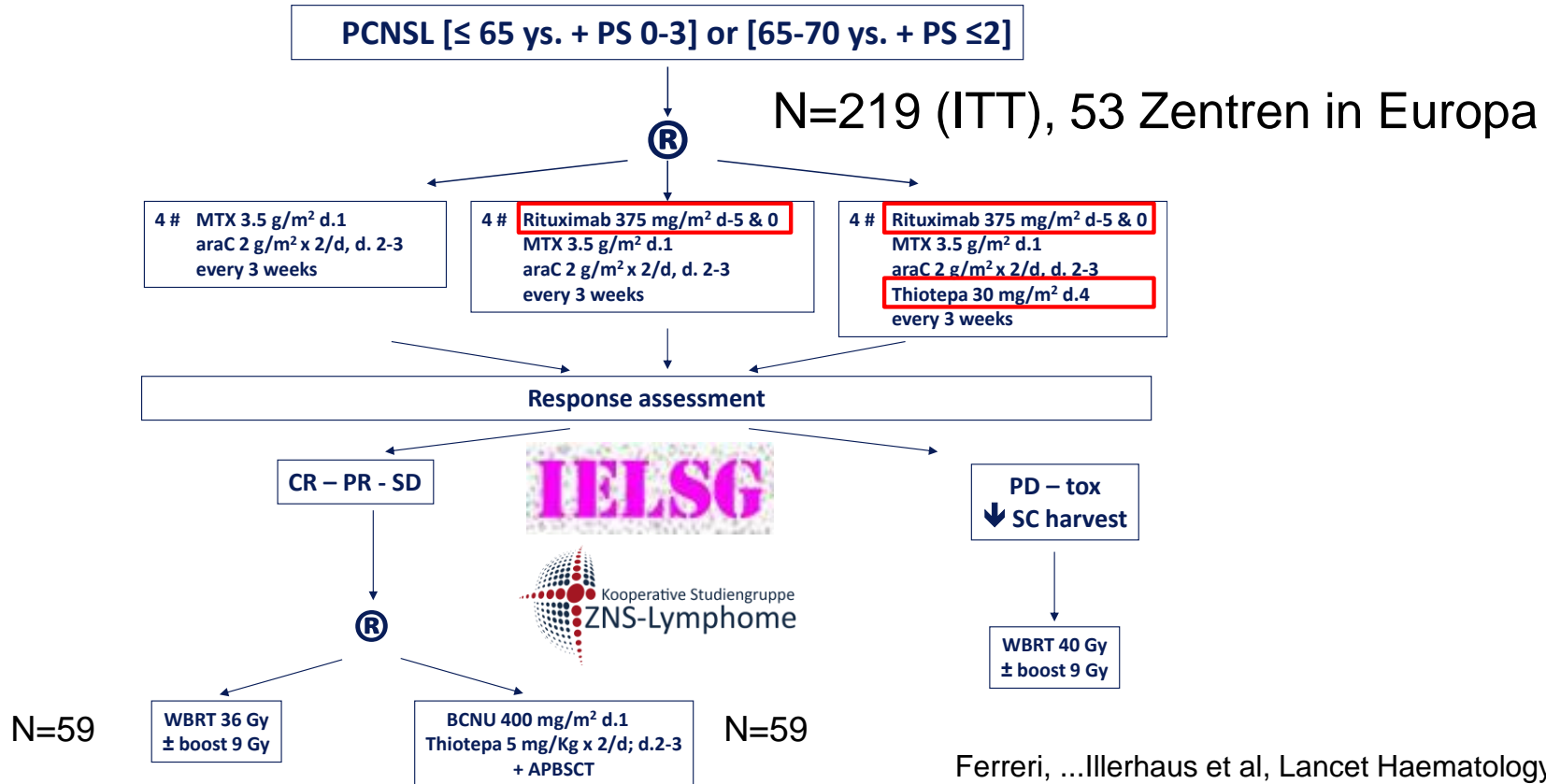
PRIMA-CNS
ab 2022
multizentrisch
randomisiert
Phase III
n = 260

Weitere Therapielinien

Freiburg III-ZNS-NHL
2007 - 2011
multizentrisch
Phase II
n = 39

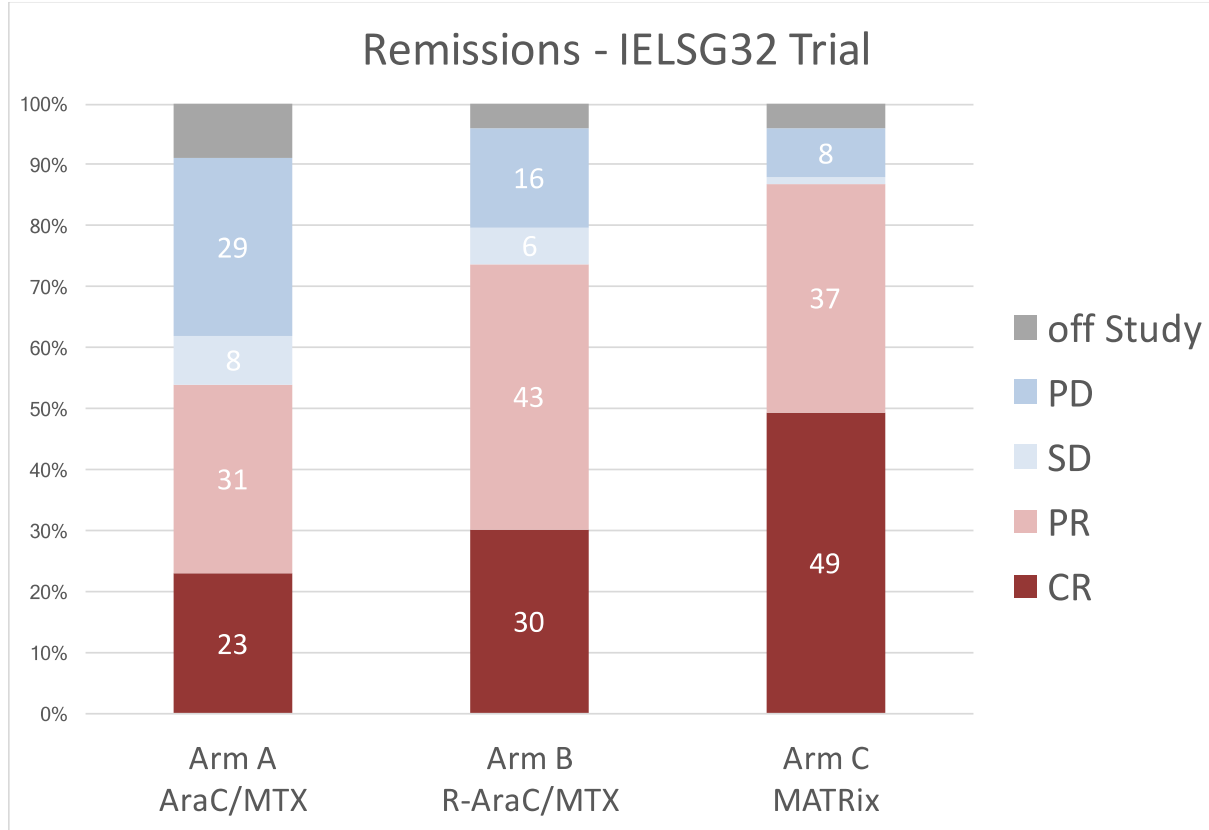
VenObi
seit 2020
"Neuer" CD20-
Antikörper
Bcl-2-Hemmung
n = 15

IELSG32-Studie



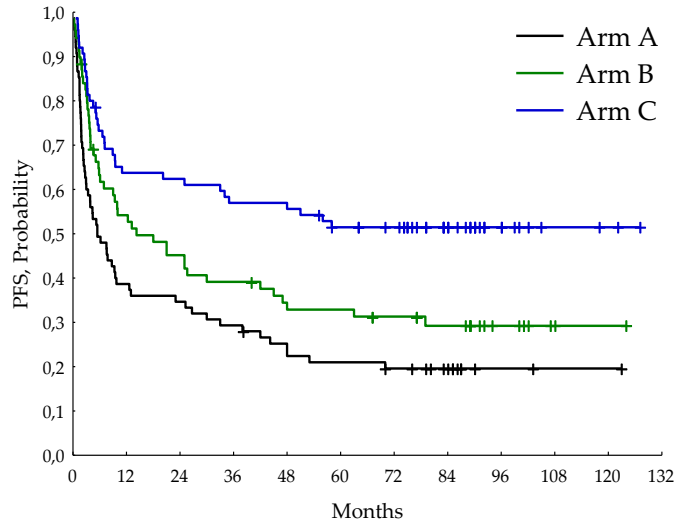
Ferreri, ...Illerhaus et al, Lancet Haematology 2016

IELSG32-Studie

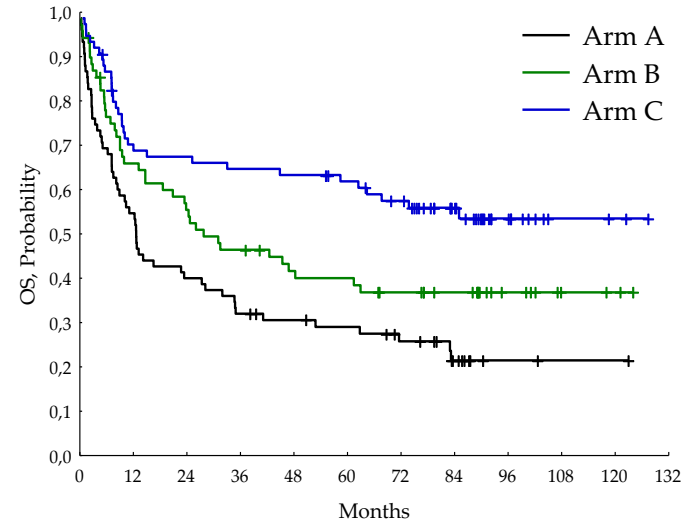


IELSG32 - Update 2022

Ergebnis (unabhängig von der Konsolidierung) med fu: 88 Monate (IQR 77-99)



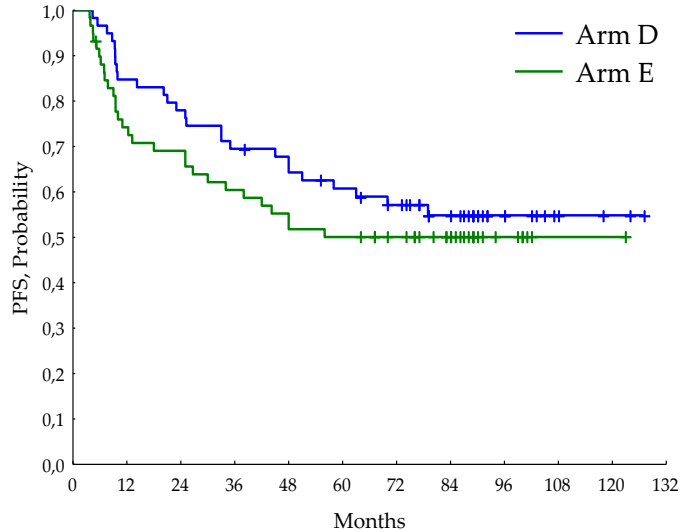
	HR	95%CI	p
A gegen B	0-66	0-43 - 1-02	0-06
A vs. C	0-41	0-21 - 0-61	0-00001
B vs. C	0-63	0-42 - 0-92	0-01



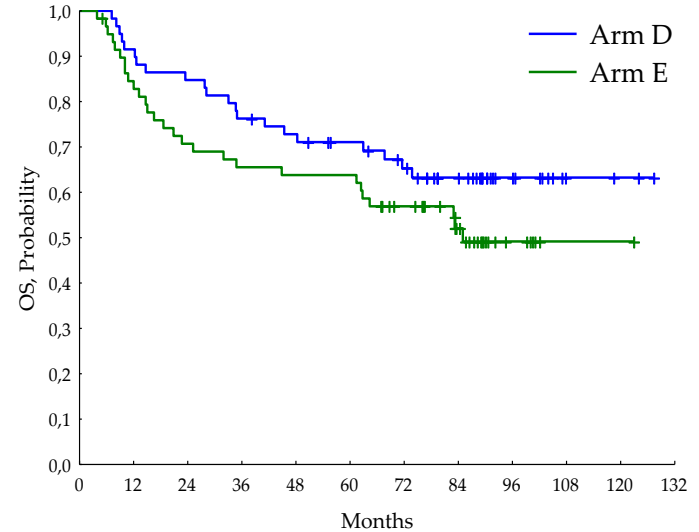
	HR	95%CI	p
A gegen B	0-64	0-41 - 0-99	0-049
A vs. C	0-42	0-24 - 0-64	0-00005
B vs. C	0-66	0-44 - 0-98	0-044

PCNSL - IELSG32- Update 2022

2. Randomisierung - Konsolidierung



	HR	95%CI	p
D vs. E	1-15	0-78 - 1-68	0-46

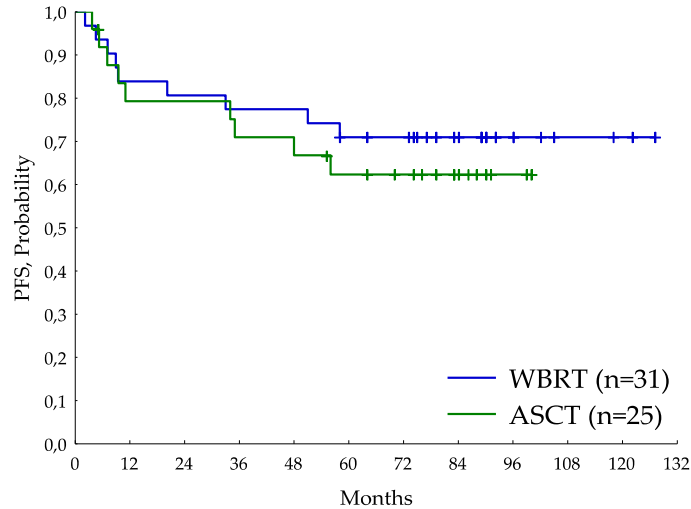


	HR	95%CI	p
D vs. E	1-25	0-84 - 1-88	0-26

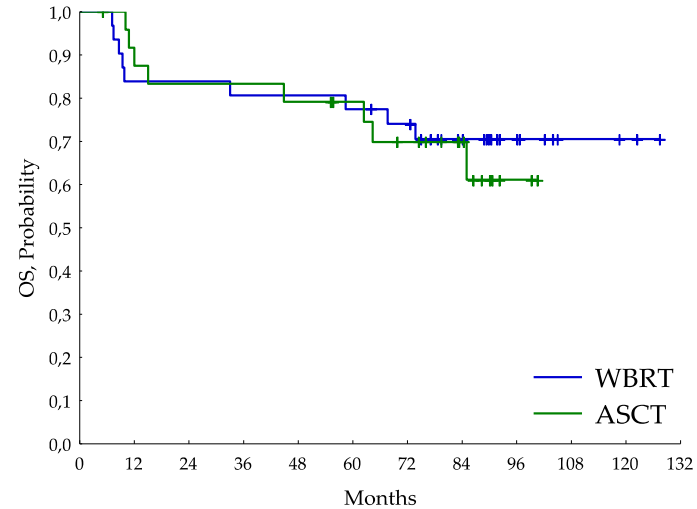
IELSG32 - Update 2022

Ergebnis nach MATRix-Einführung

PFS



OS

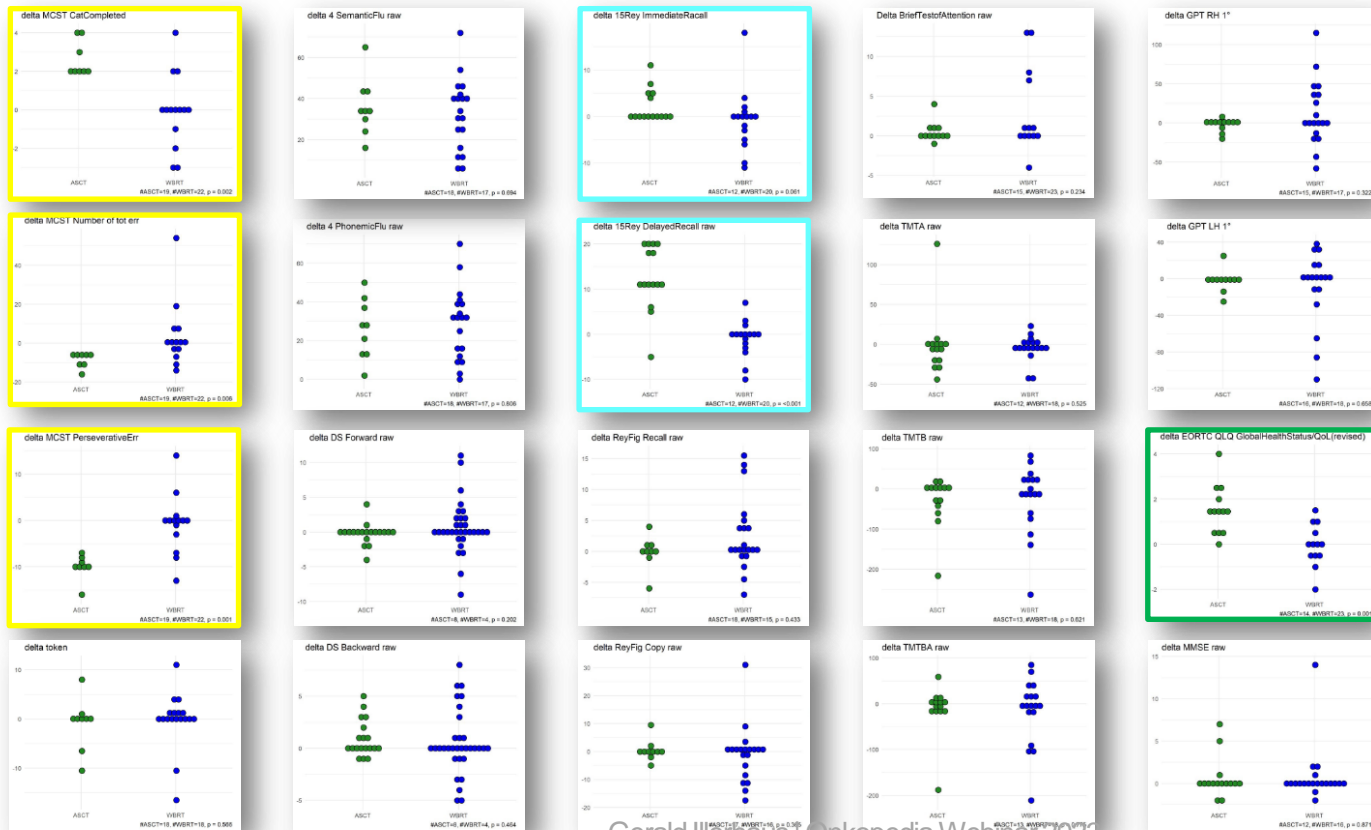


7-Jahres-OS: 70%,

Kein Unterschied zwischen WBRT und HDT!

IELSG32 - Update 2022

Neurokognition



WBRT
ASCT

Attention
executive

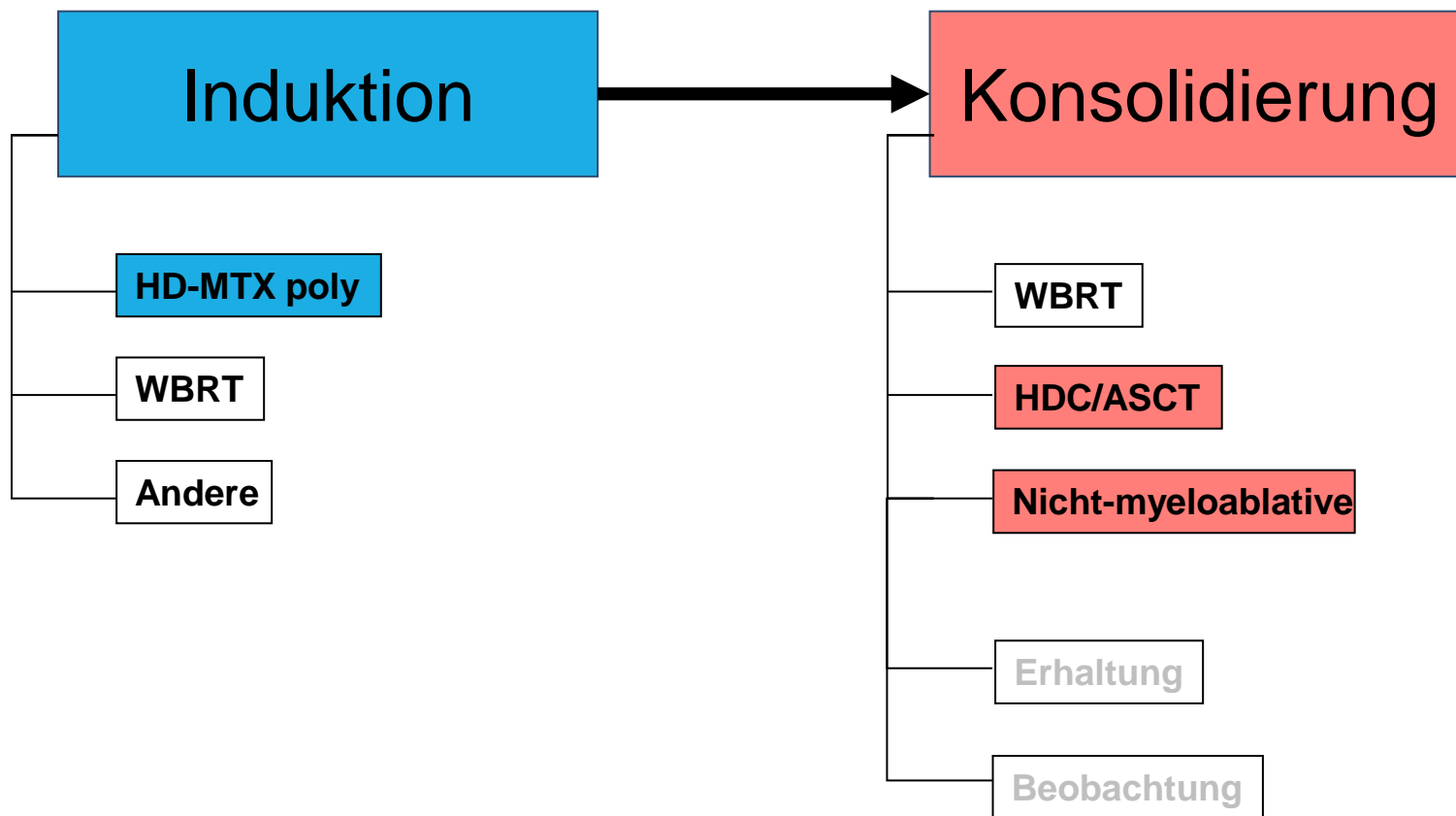
Memory

Quality
of Life

Take Home Messages

- Die Induktion mit MATRix zeigte das beste Ansprechen und Langzeitüberleben bei PCNSL-Patienten ≤ 70 Jahre.
- WBRT und ASCT zeigen ähnliche Wirksamkeit (OR und OS)
- MATRix, gefolgt von ASCT, ist nicht mit einer höheren NRM und Inzidenz von Sekundärtumoren verbunden.
- Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen nach WBRT bestätigt während fu.

Behandlungsgrundsätze



HDT vs. nicht-myeloablative Behandlung

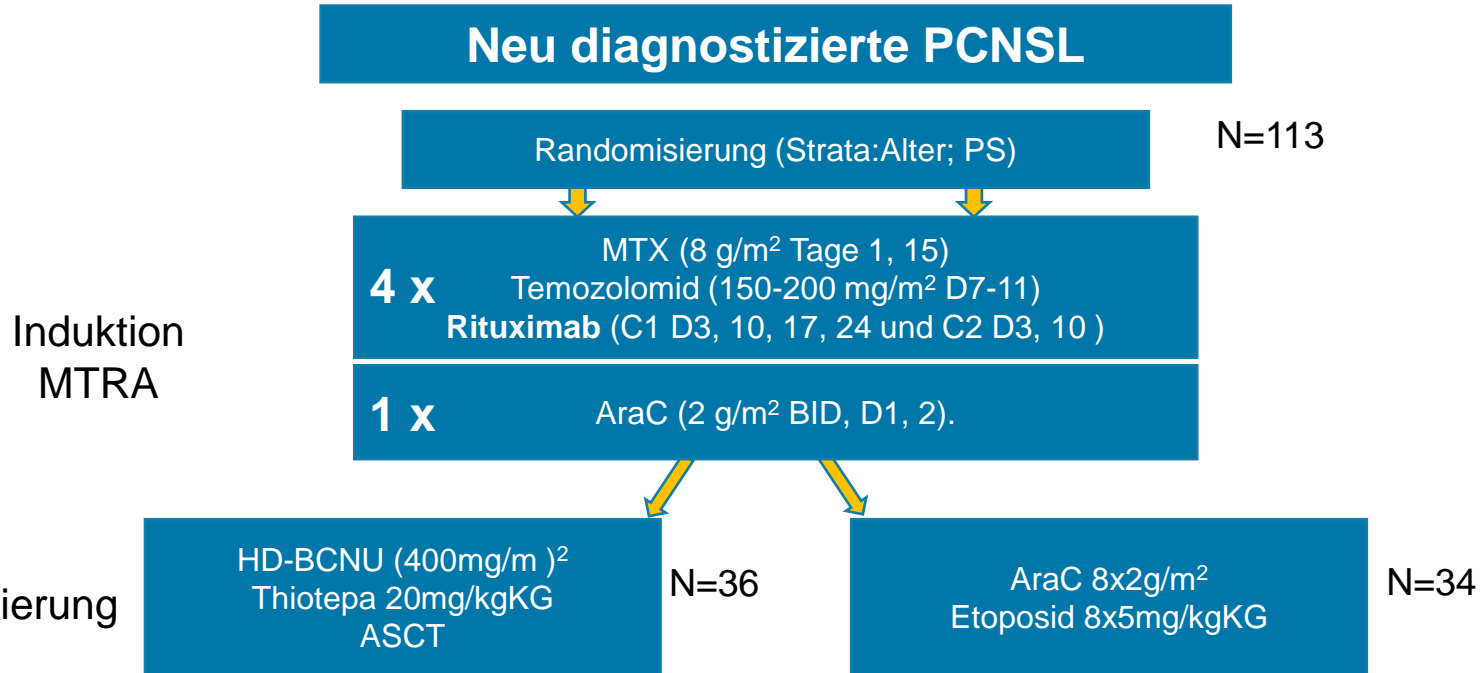
2021 ASCO[®]
ANNUAL MEETING

**#7506: MYELOABLATIVE VERSUS NON-
MYELOABLATIVE CONSOLIDATION
FOR PRIMARY CNS LYMPHOMA
CALGB 51101 – ALLIANCE RANDOMIZED
PHASE 2 STUDY**

Tracy T. Batchelor, Sharmila Giri, Amy S. Ruppert,
Nancy L. Bartlett, Eric D. Hsi, Bruce D. Cheson, Lakshmi Nayak
John P. Leonard, James L. Rubenstein



ALLIANCE-Studie



- Phase II randomisiert
- Alter 18-75 Jahre
- Karnofsky Performance Status ≥ 30 (≥ 50 im Alter von 60-75 Jahren)

Ergebnisse

End of Induction

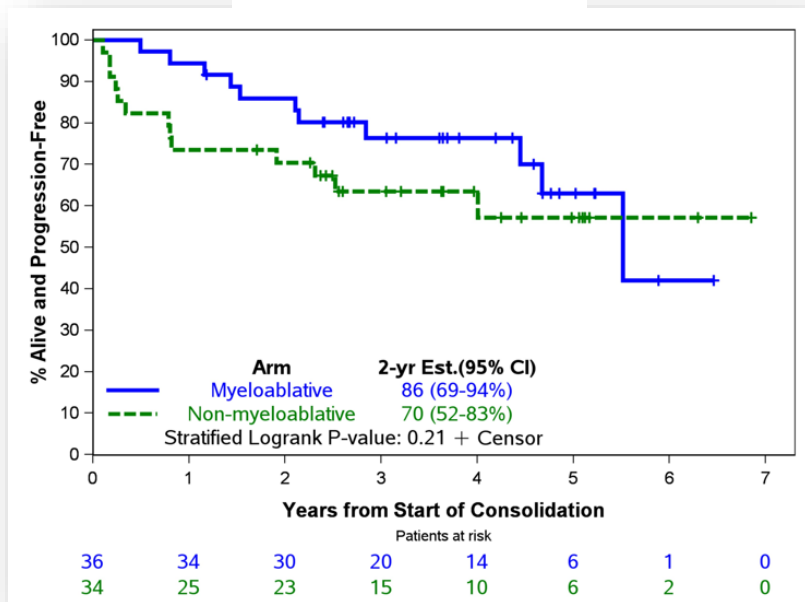
Group	N	CR/CRu, %	95% CI
All Subjects	108	50	40 - 60
Myeloablative	54	56	41 - 69
Non-Myeloablative	54	44	31 - 59

End of Consolidation

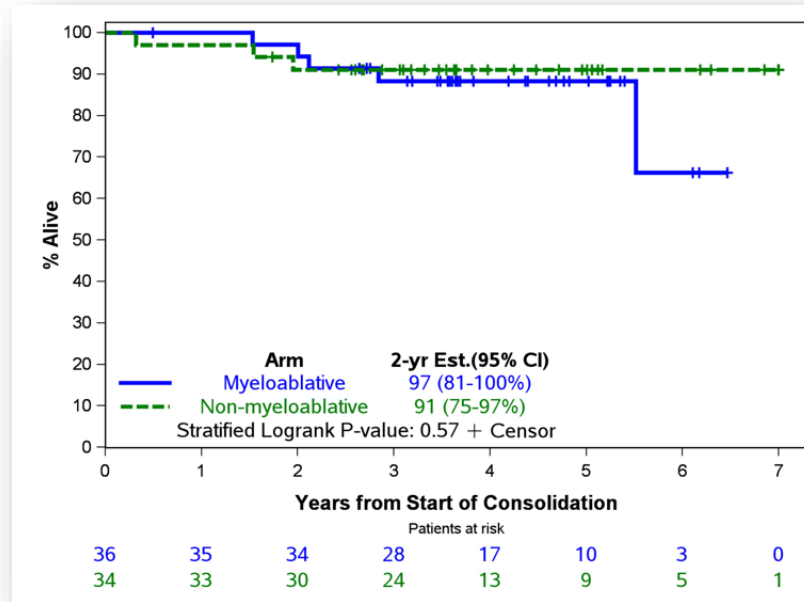
Group	N	CR/CRu, %	95% CI
All Subjects	108	60	50 - 69
Myeloablative	54	70	56 - 82
Non-Myeloablative	54	50	36 - 64

Überleben ab Beginn der Konsolidierung (n=70)

PFS

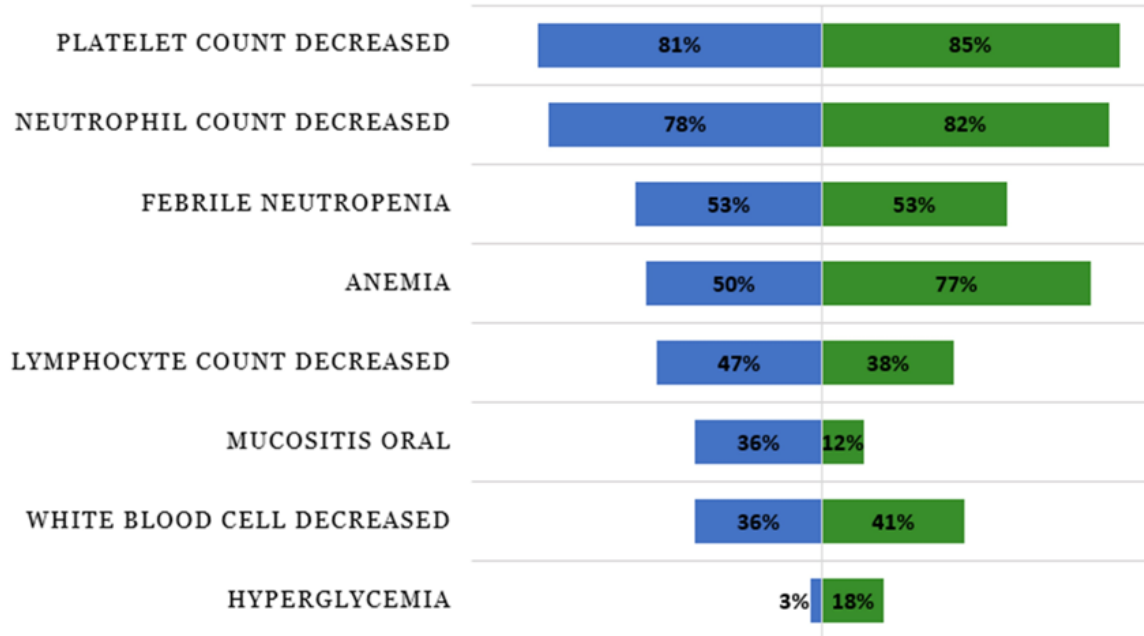


OS



Toxizität

■ Myeloablative ■ Non-Myeloablative



- There were **no treatment-related deaths** during consolidation in either arm
- 2 grade 4 sepsis events occurred with myeloablative consolidation

Studien der Kooperativen PCNSL-Studiengruppe

Erstlinie

< 65/70 Jahre

Freiburg I
1998 - 2003
multizentrisch
Phase II
n = 30

Freiburg II
2003 - 2006
unizentrisch
Pilot
n = 13

Freiburg III-ZNS-NHL
2007 - 2011
multizentrisch
Phase II
n = 80

IELSG32
2010 - 2014
international
randomisiert
Phase II
n = 227

MATRix
2014 - 2019
international
randomisiert
Phase III
n = 342

OptiMATE
ab 2021
international
randomisiert
Phase III
n = 292

> 65/70 Jahre

MPL
1998 - 2003
multizentrisch
Phase II
n = 30

R-MPL
2003 - 2006
unizentrisch
Pilot
n = 30

PRIMAIN
2007 - 2011
multizentrisch
Phase II
n = 112

MARiTA
2015 - 2017
bizenrisch
Pilot
n = 14

MARTA
2017 - 2020
multizentrisch
Phase II
n = 53

PRIMA-CNS
ab 2022
multizentrisch
randomisiert
Phase III
n = 260

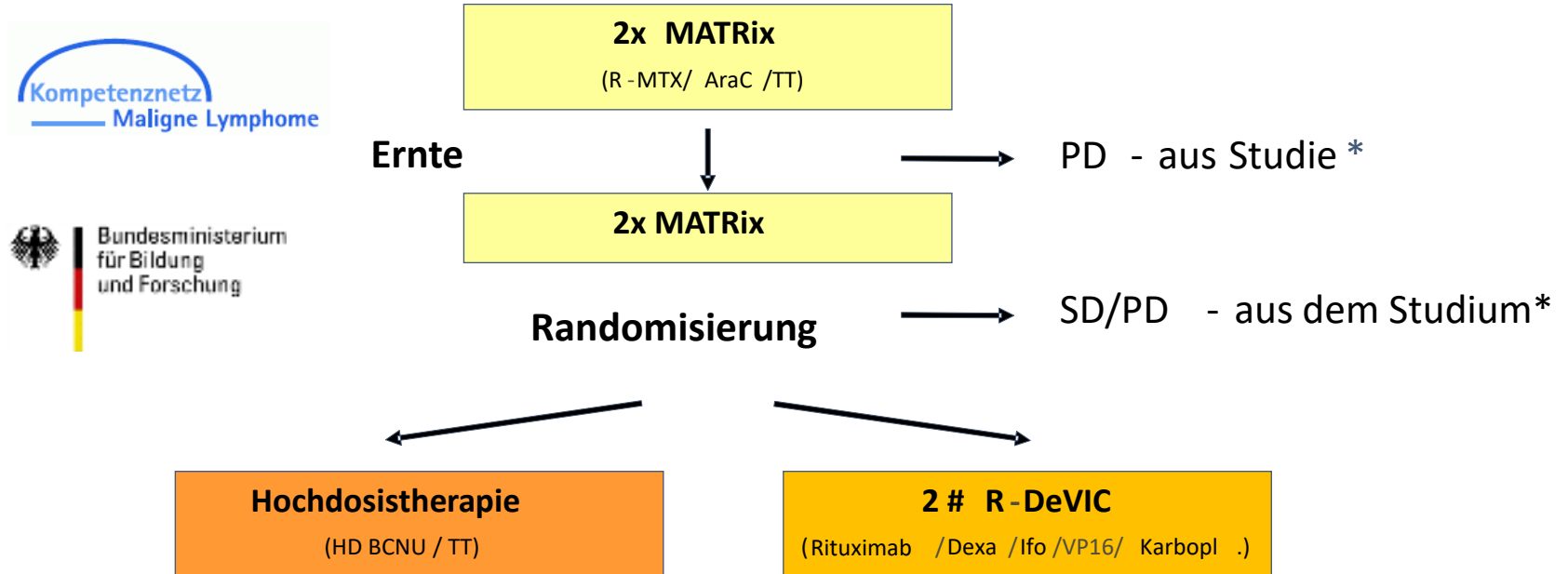
Weitere Therapielinien

Freiburg III-ZNS-NHL
2007 - 2011
multizentrisch
Phase II
n = 39

VenObi
seit 2020
"Neuer" CD20-
Antikörper
Bcl-2-Hemmung
n = 15

MATRix / IELSG43-Studie

Konsolidierungstherapie mit HDT-ASCT vs. "konventioneller Ansatz"



Wichtigste Einschlusskriterien

- **Immunkompetente Patienten** mit neu diagnostizierter PCNSL
- **Alter 18-65 Jahre, unabhängig vom ECOG oder 66-70 Jahre** (mit ECOG PS ≤ 2)
- **Histologisch oder zytologisch bestätigtes B-Zell-Lymphom**
- Mindestens eine **radiologisch messbare** Läsion
- Adäquate Organfunktion (d. h. Kreatinin-Clearance >60 ml/min)

Treatment algorithm

Induction

2# MATRix (q3w)
Rituximab 375 mg/m² (d 0,-4)
Methotrexat 3.5 g/m² (d 1)
Cytarabin 2x2 g/m²/d (d 2-3)
Thiotepa 30 mg/m² (d4)

Harvest

2# MATRix

→ PD: off Study

→ SD/PD: off Study

Randomization
(Strata: response)

Consolidation

2 cycles R-DeVIC
Rituximab 375 mg/m²/d i.v. (d0)
Dexamethasone 40 mg/d i.v. (d1-3)
Etoposide 100 mg/m²/d i.v. (d1-3)
Ifosfamide 1500 mg/m²/d i.v. (d1-3)
Carboplatin 300 mg/m²i.v. (d1)

ITT

High-dose chemotherapy
BCNU* 400 mg/m² i.v. (d-6)
or: Busulfan, 2x3.2mg/kg
Thiotepa 2 x 5 mg/kg/d i.v. (d-5-(-4))
ASCT (d0)

Treatment algorithm

Induction

2# MATRix (q3w)
Rituximab 375 mg/m² (d 0,-4)
Methotrexat 3.5 g/m² (d 1)

The recruitment was successfully completed between 2014 and 2019

Harve

PD: off Study

2# MATRix

SD/PD: off Study

Randomization
(Strata: response)

Consolidation

2 cycles R-DeVIC

Rituximab 375 mg/m²/d i.v. (d0)
Dexamethasone 40 mg/d i.v. (d1-3)
Etoposide 100 mg/m²/d i.v. (d1-3)
Ifosfamide 1500 mg/m²/d i.v. (d1-3)
Carboplatin 300 mg/m²i.v. (d1)

ITT

High-dose chemotherapy

BCNU* 400 mg/m² i.v. (d-8)
or: Busulfan, 2x3.2mg/kg
Thiotepa 2 x 5 mg/kg/d i.v. (d-5(-4))
ASCT (d0)

Treatment algorithm

Induction

Assessed for eligibility (n=368)

Excluded (n=22)

Induction treatment startet (n=346)

Premature end of treatment (n=116)

Randomized patients (n=230)
ITT-Population

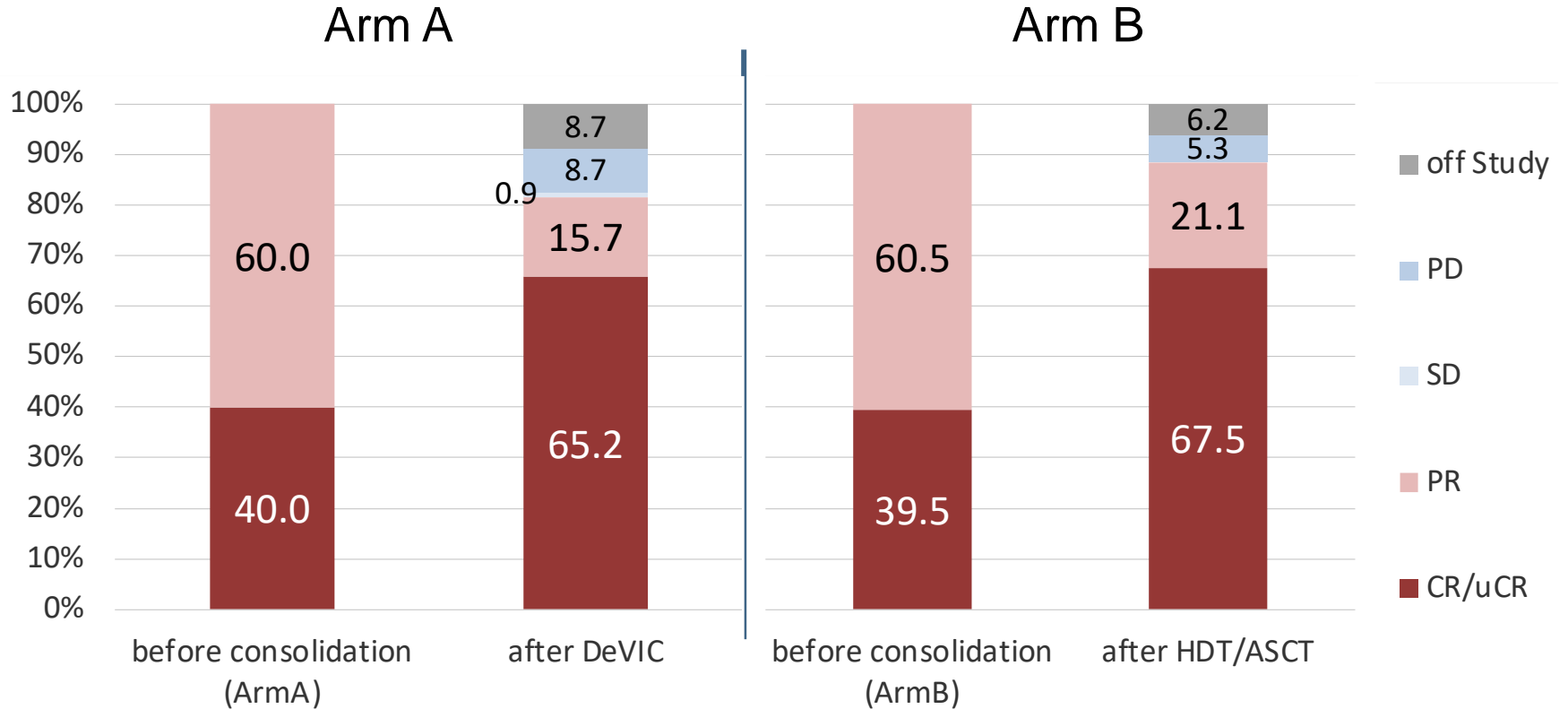
Consolidation

Excluded (n=1)

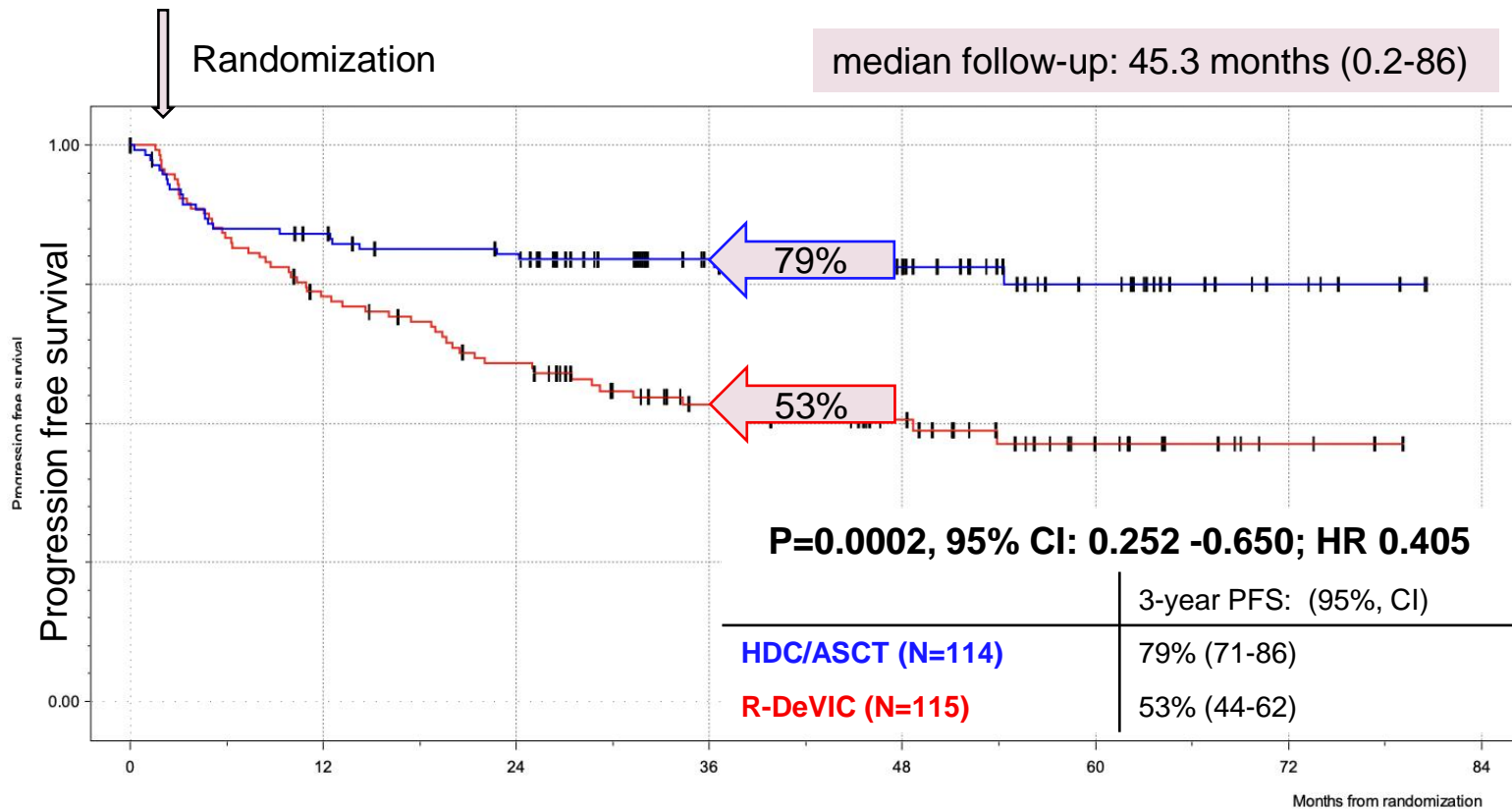
Arm A (n=115)
R-DeVIC

Arm B (n=114)
High-dose chemotherapy

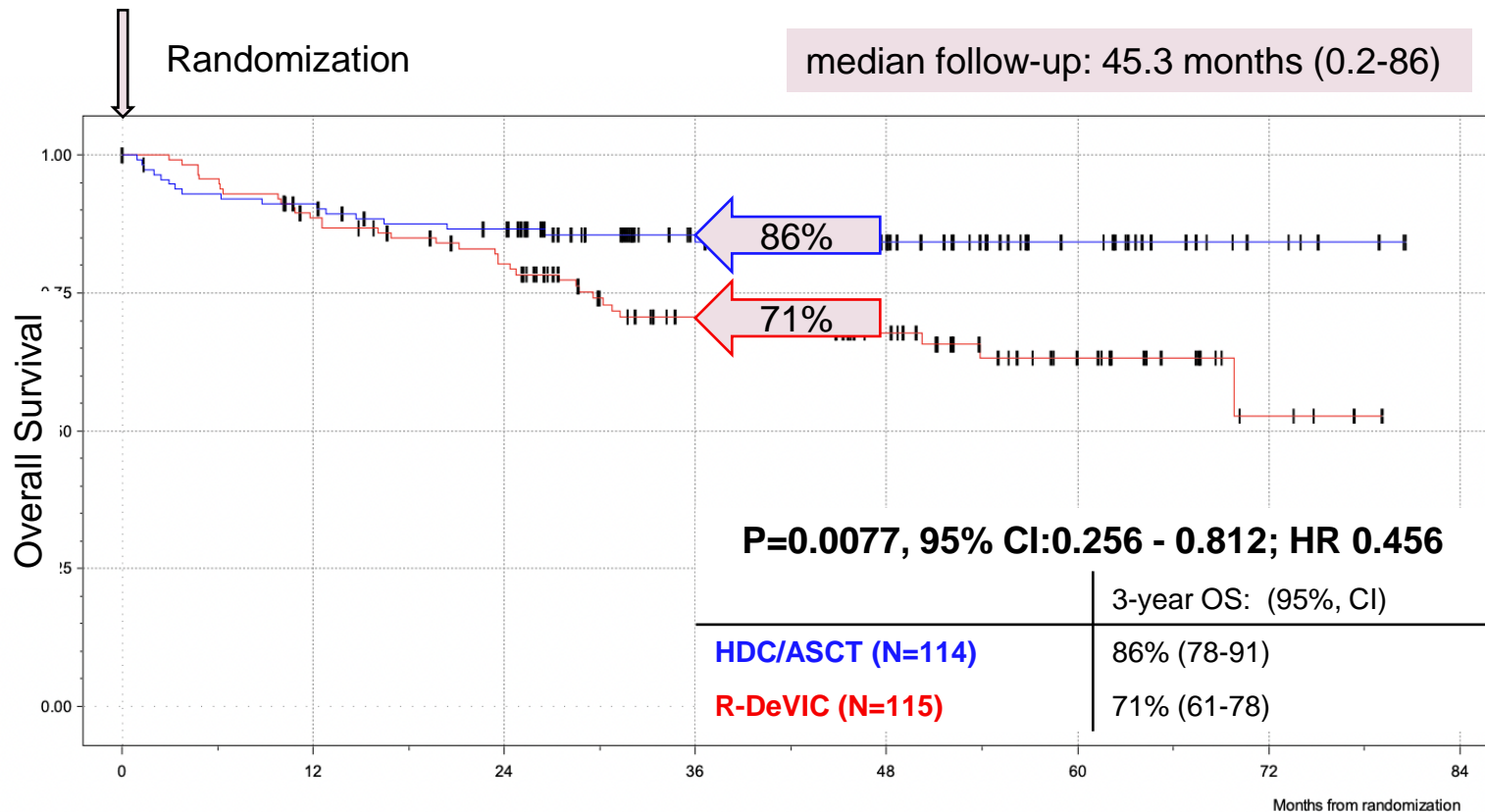
Response (randomized patients)



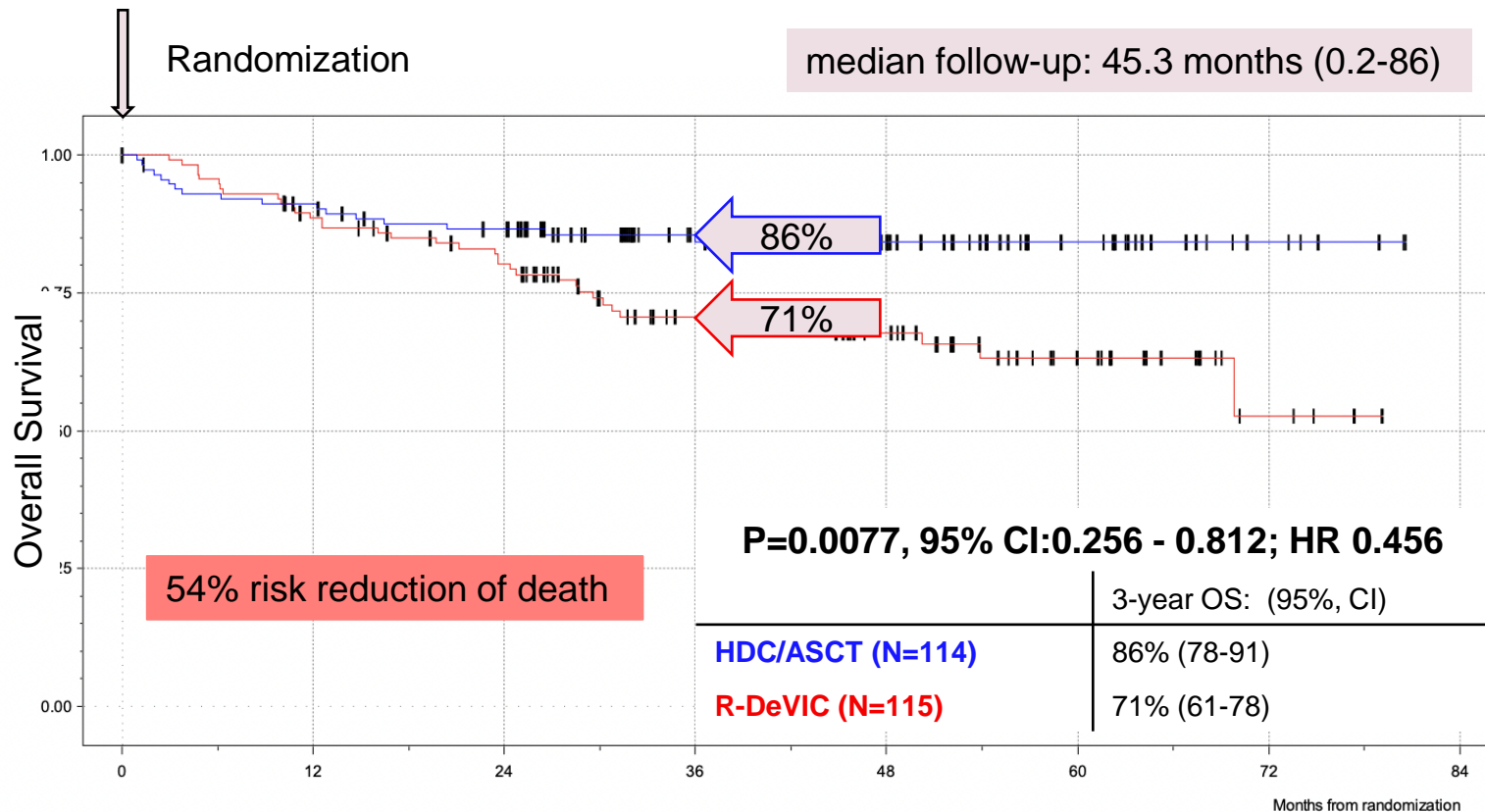
MATRix/IELSG43 Trial – PFS (ITT)



MATRix/IELSG43 Trial – OS (ITT)



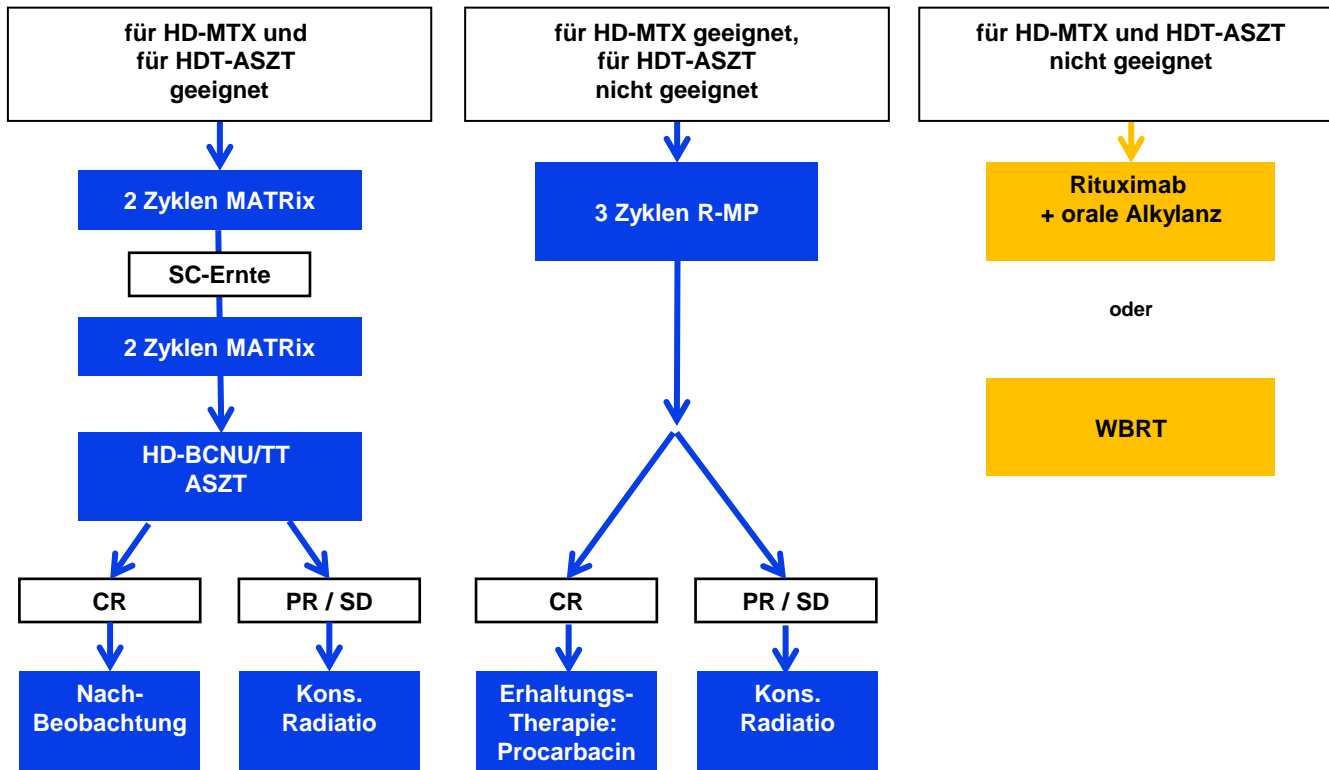
MATRix/IELSG43 Trial – OS (ITT)



Primäres ZNS Lymphom - Erstlinie

< 70 Jahre

66-70Jahre: ECOG 0-2



Studien der Kooperativen PCNSL-Studiengruppe

Erstlinie

< 65/70 Jahre

Freiburg I
1998 - 2003
multizentrisch
Phase II
n = 30

Freiburg II
2003 - 2006
unizentrisch
Pilot
n = 13

Freiburg III-ZNS-NHL
2007 - 2011
multizentrisch
Phase II
n = 80

IELSG32
2010 - 2014
international
randomisiert
Phase II
n = 227

MATRix
2014 - 2019
international
randomisiert
Phase III
n = 342

OptiMATE
ab 2021
international
randomisiert
Phase III
n = 292

> 65/70 Jahre

MPL
1998 - 2003
multizentrisch
Phase II
n = 30

R-MPL
2003 - 2006
unizentrisch
Pilot
n = 30

PRIMAIN
2007 - 2011
multizentrisch
Phase II
n = 112

MARiTA
2015 - 2017
bizenitrisch
Pilot
n = 14

MARTA
2017 - 2020
multizentrisch
Phase II
n = 53

PRIMA-CNS
ab 2022
multizentrisch
randomisiert
Phase III
n = 260

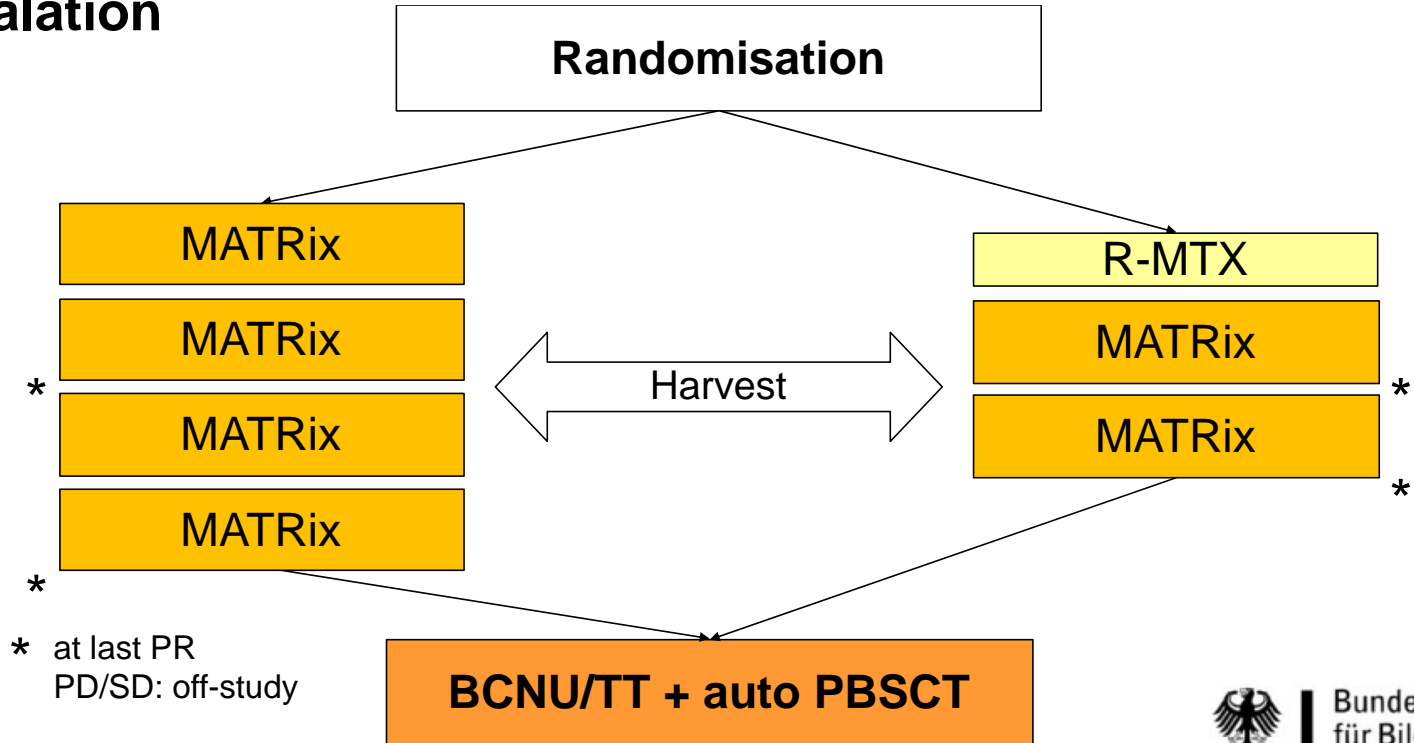
Weitere Therapielinien

Freiburg III-ZNS-NHL
2007 - 2011
multizentrisch
Phase II
n = 39

VenObi
seit 2020
"Neuer" CD20-
Antikörper
Bcl-2-Hemmung
n = 15

OptiMATE-Studie

De-Escalation



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Ältere Patienten - Behandlung

- Altersgerechte hochdosierte Methotrexat-Dosis
- Kombination mit lipophilen Alkylanzien
 - Procarbazin und Lomustin
- Verringerung der Neurotoxizität
 - Keine Ganzhirnbestrahlung
 - Keine intrathekale Chemotherapie

Studien der Kooperativen PCNSL-Studiengruppe

Erstlinie

< 65/70 Jahre

Freiburg I
1998 - 2003
multizentrisch
Phase II
n = 30

Freiburg II
2003 - 2006
unizentrisch
Pilot
n = 13

Freiburg III-ZNS-NHL
2007 - 2011
multizentrisch
Phase II
n = 80

IELSG32
2010 - 2014
international
randomisiert
Phase II
n = 227

MATRix
2014 - 2019
international
randomisiert
Phase III
n = 342

OptiMATE
ab 2021
international
randomisiert
Phase III
n = 292

> 65/70 Jahre

MPL
1998 - 2003
multizentrisch
Phase II
n = 30

R-MPL
2003 - 2006
unizentrisch
Pilot
n = 30

PRIMAIN
2007 - 2011
multizentrisch
Phase II
n = 112

MARiTA
2015 - 2017
bizenitrisch
Pilot
n = 14

MARTA
2017 - 2020
multizentrisch
Phase II
n = 53

PRIMA-CNS
ab 2022
multizentrisch
randomisiert
Phase III
n = 260

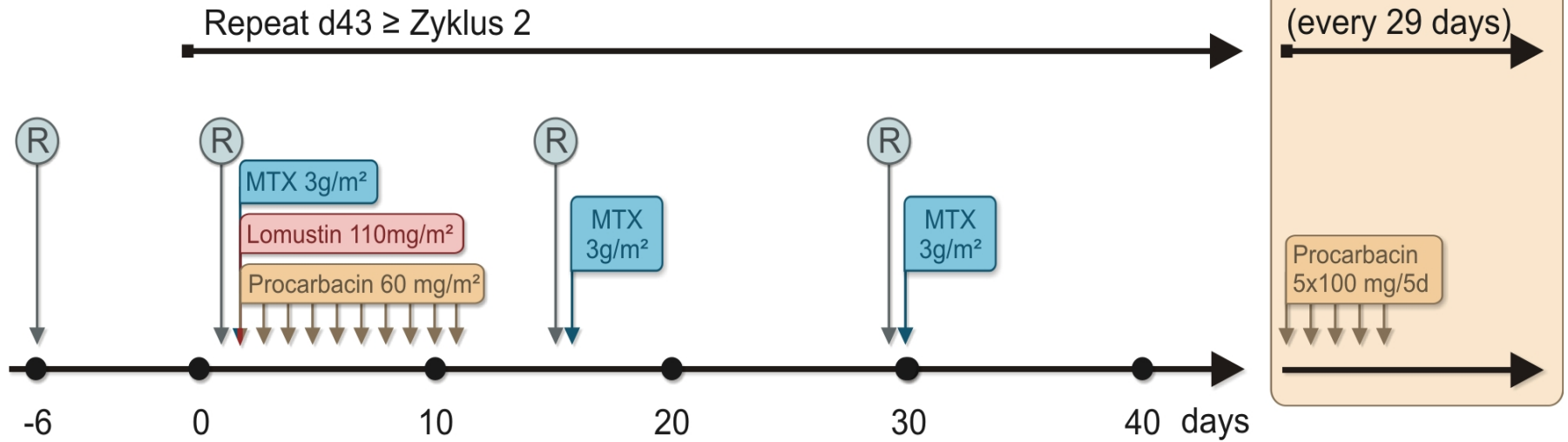
Weitere Therapielinien

Freiburg III-ZNS-NHL
2007 - 2011
multizentrisch
Phase II
n = 39

VenObi
seit 2020
"Neuer" CD20-
Antikörper
Bcl-2-Hemmung
n = 15

PRIMAIN-Studie

(R): Rituximab 375mg/m²

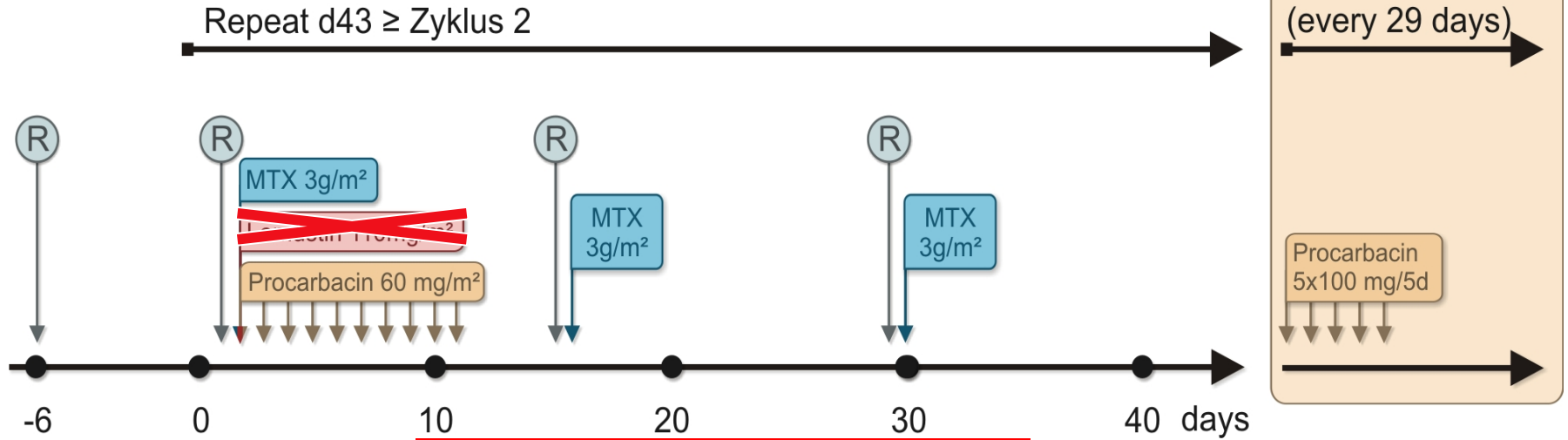


Multizentrische Phase-II-Studie

Fritsch et al, Leukemia 2017

PRIMAIN-Studie

(R): Rituximab 375mg/m²

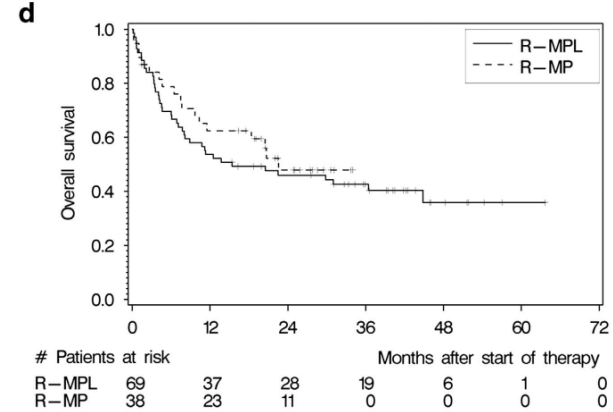
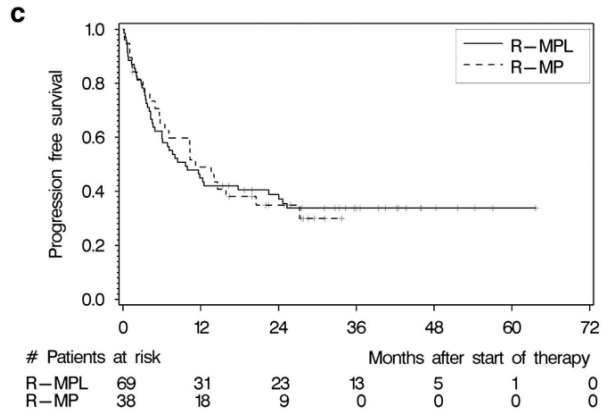
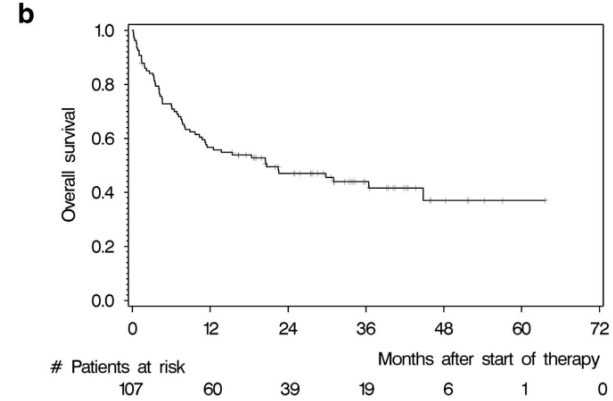
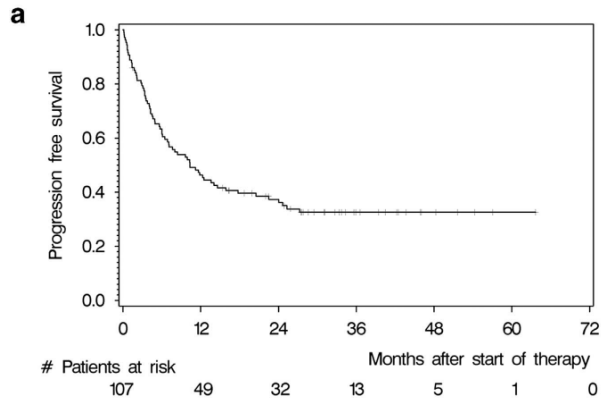


Änderung des Protokolls
ohne Lomustin aufgrund hoher
hämatologischer Toxizitäten

Multizentrische Phase III

Fritsch et al, Leukemia 2017

PRIMAIN-Studie



Bis zu welchem Alter bieten Sie Ihren Patienten die Hochdosistherapie uns STX als Konsolidierung an?

1. 65 Jahre
2. 70 Jahre
3. 75 Jahre
4. 80 Jahre
5. 100 Jahre

Studien der Kooperativen PCNSL-Studiengruppe

Erstlinie

< 65/70 Jahre

Freiburg I
1998 - 2003
multizentrisch
Phase II
n = 30

Freiburg II
2003 - 2006
unizentrisch
Pilot
n = 13

Freiburg III-ZNS-NHL
2007 - 2011
multizentrisch
Phase II
n = 80

IELSG32
2010 - 2014
international
randomisiert
Phase II
n = 227

MATRix
2014 - 2019
international
randomisiert
Phase III
n = 342

OptiMATE
ab 2021
international
randomisiert
Phase III
n = 292

> 65/70 Jahre

MPL
1998 - 2003
multizentrisch
Phase II
n = 30

R-MPL
2003 - 2006
unizentrisch
Pilot
n = 30

PRIMAIN
2007 - 2011
multizentrisch
Phase II
n = 112

MARiTA
2015 - 2017
bizenitrisch
Pilot
n = 14

MARTA
2017 - 2020
multizentrisch
Phase II
n = 53

PRIMA-CNS
ab 2022
multizentrisch
randomisiert
Phase III
n = 260

Weitere Therapielinien

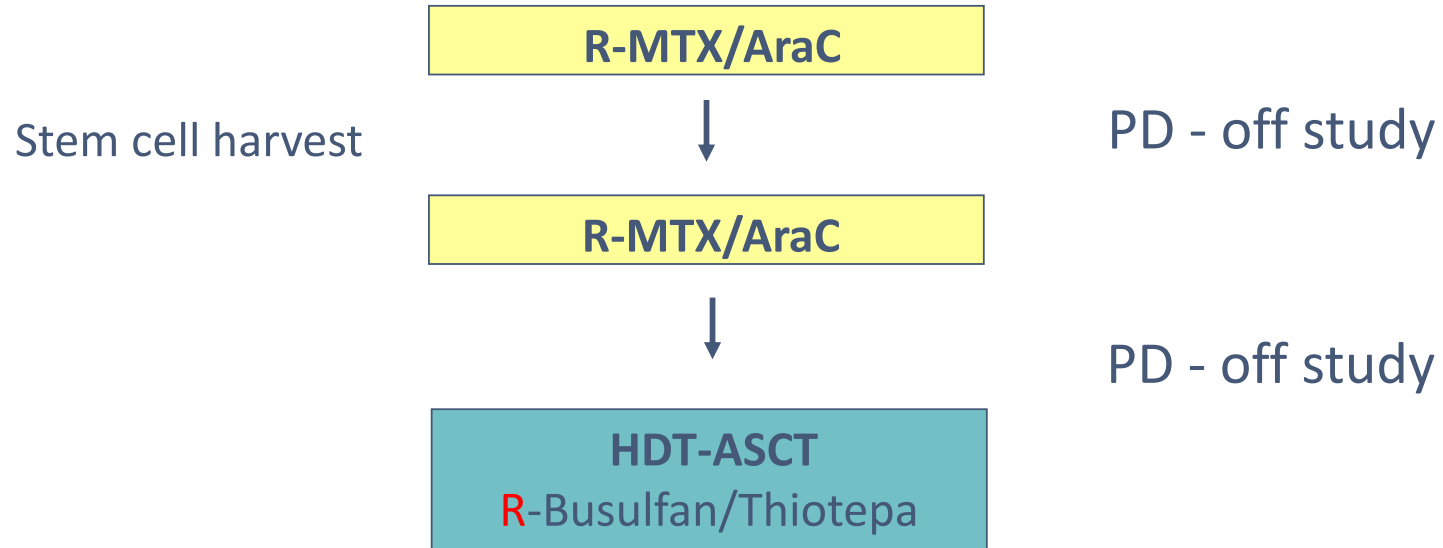
Freiburg III-ZNS-NHL
2007 - 2011
multizentrisch
Phase II
n = 39

VenObi
seit 2020
"Neuer" CD20-
Antikörper
Bcl-2-Hemmung
n = 15

MARTA-Studie

ELSE KRÖNER-FRESENIUS-STIFTUNG

Forschung fördern. Menschen helfen.



MARTA Study - Methods

Treatment Algorithm

Induction

Rituximab 375 mg/m² (d 0, 4)
Methotrexat 3.5 g/m² (d 1)
Cytarabin 2x2 g/m²/d (d 2-3) (q3w)

SC harvest

Rituximab 375 mg/m² (d 0, 4)
Methotrexat 3.5 g/m² (d 1)
Cytarabin 2x2 g/m²/d (d 2-3)

Response Assessment (MRI)

PD: off study ←

Consolidation

Rituximab 375 mg/m² (d -8)
Busulfan 3.2 mg/kg/d (d -7-(-6))
Thiotepa 5 mg/kg/d (d -5-(-4))
ASCT (d 0)

Total duration of treatment: ~ 10 weeks



MARTA Study - Results

Study Population

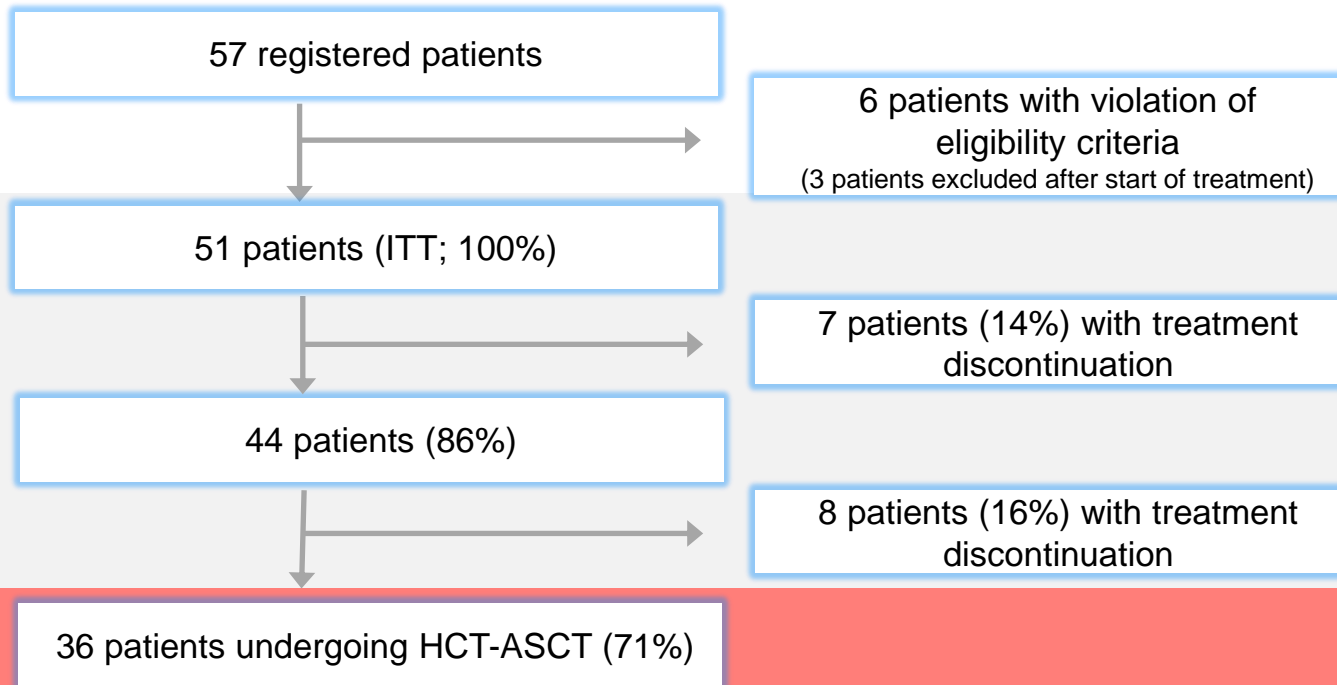
Patient characteristics	number (n=51)
Age (median; range)	72 (65-80) 66-69: 15 (30%) 70-74: 18 (35%) 75-80: 18 (35%)
Female (%)	27/51 (53%)
ECOG PS \geq 2 (%)	27/51 (53%)
Multiple lesions (%)	33/51 (65%)
Elevated serum LDH level (%)	22/51 (43%)
CSF involvement (%)	9/46 (19.5%)
Intraocular involvement (%)	4/45 (9%)
Histotype (diffuse large B-cell lymphoma)	51 (100%)
Charlson Comorbidity Index \geq 1 (%)	26/51 (51%)

MARTA Study - Results

Feasibility

Induction

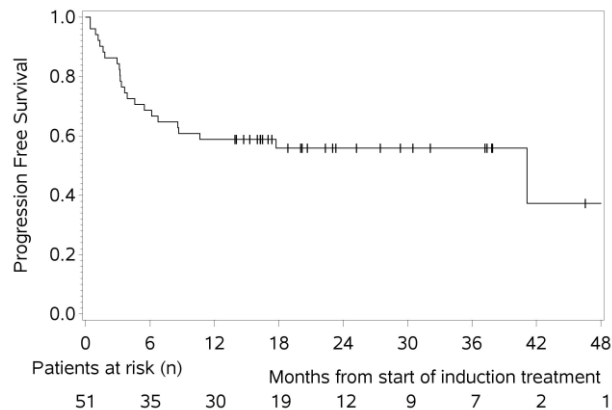
Consolidation



MARTA Study - Results

Survival (Intention-to-Treat)

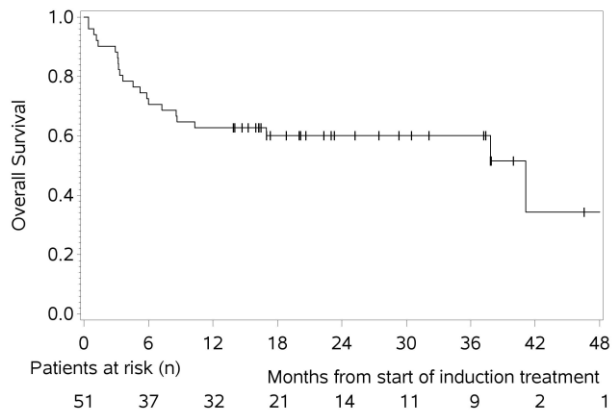
Progression-free Survival



1-year PFS: 58.8% (95% CI 44.1%-70.9%)
Median PFS: 41 months

median FU: 23 months

Overall Survival

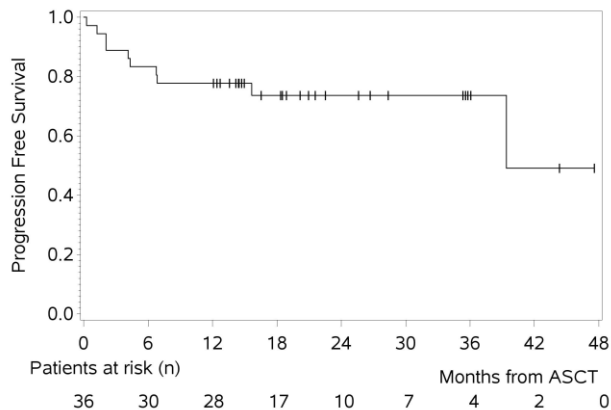


1-year OS: 62.7% (95% CI 48.0%-74.4%)
Median OS: 41 months

MARTA Study - Results

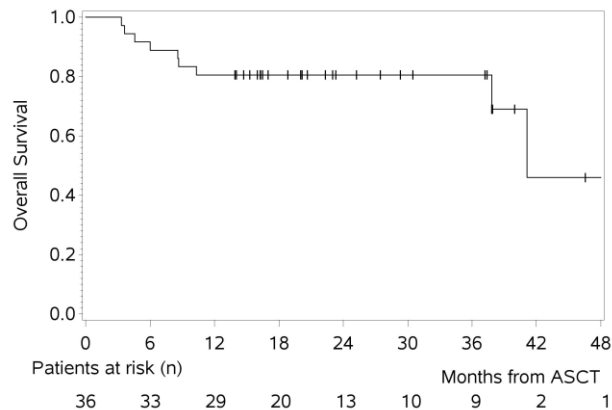
Survival (Per Protocol)

Progression-free Survival



1-year PFS: 77.8% (95% CI 60.4%-88.2%)
Median PFS: 39.4 months

Overall Survival



1-year OS: 80.6% (95% CI 63.5%-90.2%)
Median OS: 39.4 months

Schlussfolgerungen und Ausblick

- Erste prospektive Multizenterstudie zur Untersuchung von HCT-ASCT bei älteren Menschen
- Eine altersangepasste, kurze Induktionstherapie mit 2 Zyklen R-MTX/AraC, gefolgt von einer Thiotepa-basierten HCT-ASCT ist durchführbar und hochwirksam
- Die Ergebnisse von Patienten, die eine HCT-ASCT erhalten, sind ähnlich wie bei jüngeren Patienten
- Standardisierte Bewertung der Eignung für HCT-ASCT bleibt eine Herausforderung



Studien der Kooperativen PCNSL-Studiengruppe

Erstlinie

< 65/70 Jahre

Freiburg I
1998 - 2003
multizentrisch
Phase II
n = 30

Freiburg II
2003 - 2006
unizentrisch
Pilot
n = 13

Freiburg III-ZNS-NHL
2007 - 2011
multizentrisch
Phase II
n = 80

IELSG32
2010 - 2014
international
randomisiert
Phase II
n = 227

MATRix
2014 - 2019
international
randomisiert
Phase III
n = 342

OptiMATE
ab 2021
international
randomisiert
Phase III
n = 292

> 65/70 Jahre

MPL
1998 - 2003
multizentrisch
Phase II
n = 30

R-MPL
2003 - 2006
unizentrisch
Pilot
n = 30

PRIMAIN
2007 - 2011
multizentrisch
Phase II
n = 112

MARiTA
2015 - 2017
bizenrisch
Pilot
n = 14

MARTA
2017 - 2020
multizentrisch
Phase II
n = 53

PRIMA-CNS
ab 2022
multizentrisch
randomisiert
Phase III
n = 260

Weitere Therapielinien

Freiburg III-ZNS-NHL
2007 - 2011
multizentrisch
Phase II
n = 39

VenObi
seit 2020
"Neuer" CD20-
Antikörper
Bcl-2-Hemmung
n = 15



EINE INITIATIVE VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Praxisverändernde Studien für eine bessere Patientenversorgung

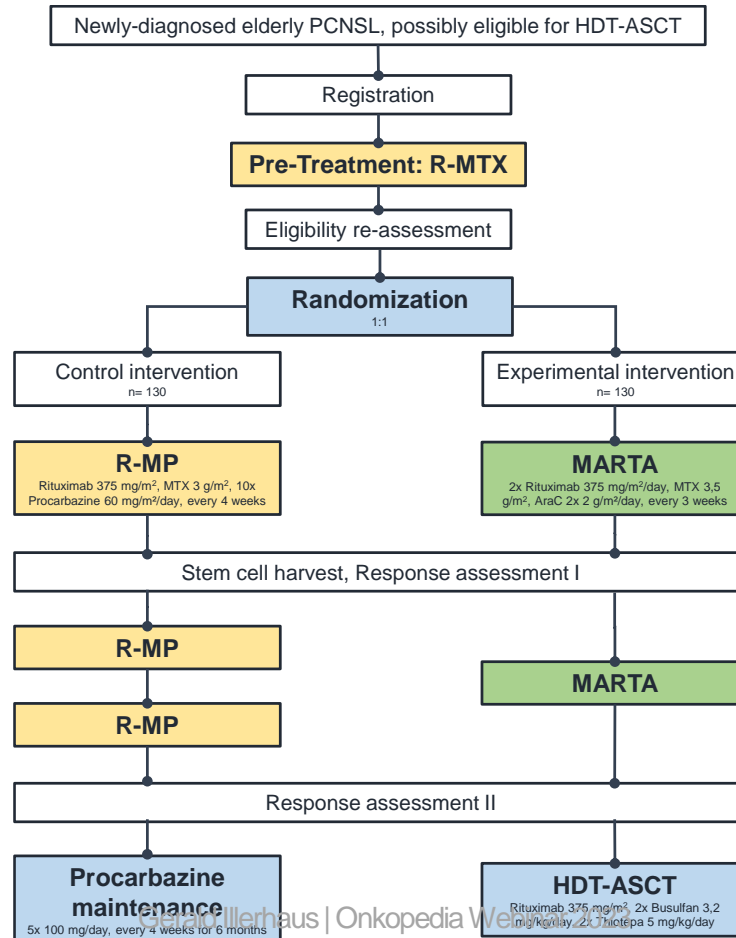
Im Rahmen der Dekade gegen Krebs fördert das BMBF praxisverändernde Studien zur Prävention, Diagnose und Therapie von Krebs mit bis zu 62 Millionen Euro. Unter Einbezug von Patientenvertretern starten nun 13 ausgewählte Projekte in die Planungsphase.

PRIMACNS – Age-adjusted high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation or conventional chemotherapy with R-MP as first-line treatment in elderly CNS lymphoma patients – a randomized phase III trial

Die Studie richtet sich an Patientinnen und Patienten, die älter sind als 65 Jahre und einen aggressiven Hirntumor aufweisen (primäres ZNS-Lymphom). Sie vergleicht eine alternative Behandlung (intensivierte Chemotherapie gefolgt von Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation) mit einer Standardbehandlung (konventionelle Chemotherapie gefolgt von Erhaltungstherapie).

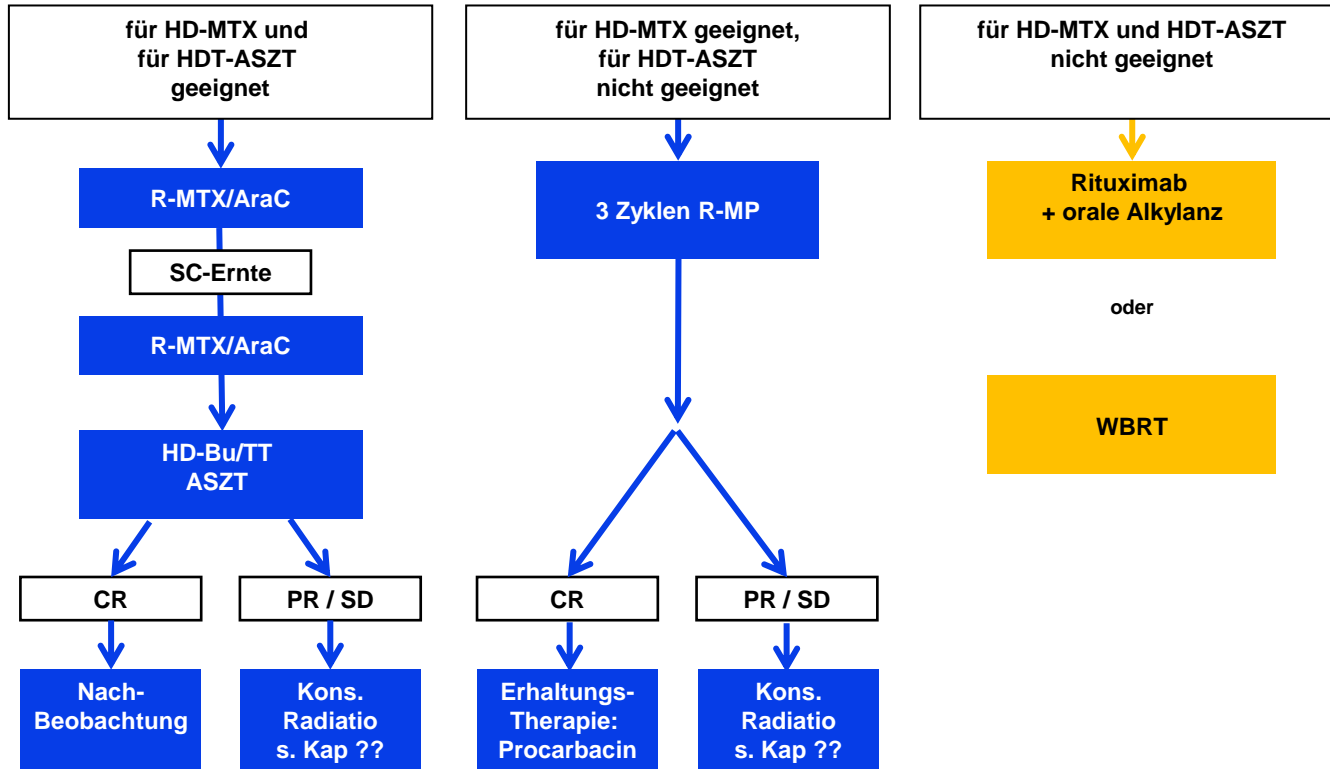
Projektleiterin: Dr. Elisabeth Schorb, Universitätsklinikum Freiburg

PRIMA-CNS-Studie



Primäres ZNS Lymphom - Erstlinie

≥70 Jahre



Ältere Patienten - Schlussfolgerungen

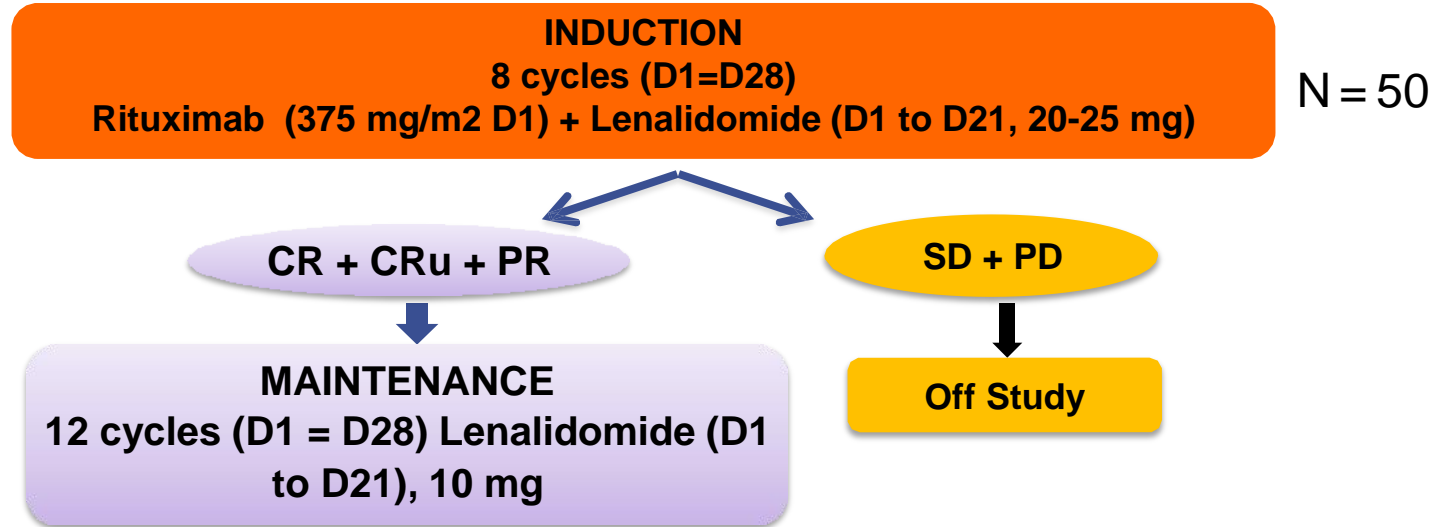
- Ältere Patienten mit PCNSL können in kurativer Absicht behandelt werden.
- WBRT sollte nach Möglichkeit unterlassen werden
- R-MP (Rituximab, MTX, Procarbacin) ist (unser) derzeitiger Behandlungsstandard
- Die Durchführbarkeit der HDT-ASCT wurde bei älteren Menschen, die für eine Transplantation in Frage kommen, nachgewiesen
- Randomisierte Phase-III-Studie geplant

Neue Substanzen: Internationale Studien: Lenalidomid

Ref	Study	Disease	Drug	N	Results
<i>Rubenstein et al Blood Adv 2018</i>	Phase I	PCNSL R/R	Lena 10, 15, 20 mg) +/- Ritux	14	ORR = 71 % (3 CR) Detectable CSF level of lenalidomide Expression of Cereblon in PCNSL
<i>Ghesquières et al. Ann of Oncol 2019</i>	Phase II	PCNSL R/R (39 Brain +)	Lena 25 mg + Ritux	50	Best ORR = 67 % (18 CR: 40%) ORR end of induction = 36 %

Neue Substanzen: Internationale Studien: Lenalidomid

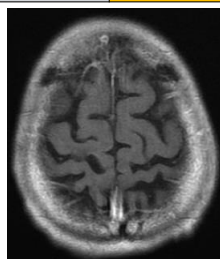
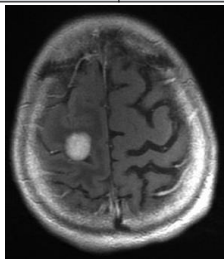
**REVRI
study**



Neue Substanzen: Internationale Studien: Lenalidomid

Ref	Study	Disease	Drug	N	Results
Rubenstein et al Blood Adv 2018	Phase I	PCNSL R/R	Lena 10, 15, 20 mg) +/- Ritux	14	ORR = 71 % (3 CR) Detectable CSF level of lenalidomide Expression of Cereblon in PCNSL
Ghesquières et al. Ann of Oncol 2019	Phase II	PCNSL R/R (39 Brain +)	Lena 25 mg + Ritux	50	Best ORR = 67 % (18 CR: 40%) ORR end of induction = 36 %

Response	Patients n	CR+uCR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	NE n (%)
After C1#	45	9 (20)	19 (42)	2 (5)	10 (22)	5 (11)†
After C4	28	16 (36)	5 (11)	3 (7)	3 (7)	1 (2)
After C8	23	13 (29)	3 (7)	1 (2)	6 (13)	-



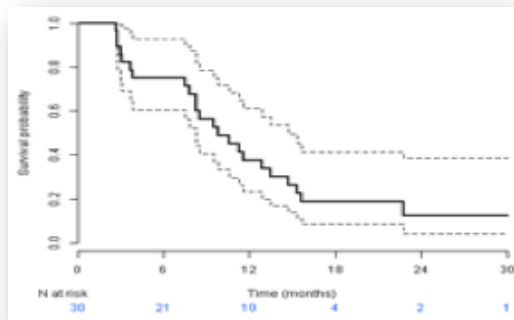
Responses in the brain, the eyes and the CSF

Neue Substanzen: Internationale Studien: Lenalidomid

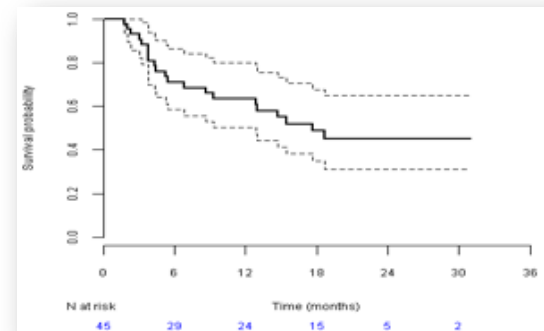
Ref	Study	Disease	Drug	N	Results
<i>Rubenstein et al Blood Adv 2018</i>	Phase I	PCNSL R/R	Lena 10, 15, 20 mg) +/- Ritux	14	ORR = 71 % (3 CR) Detectable CSF level of lenalidomide Expression of Cereblon in PCNSL
<i>Ghesquières et al. Ann of Oncol 2019</i>	Phase II	PCNSL R/R (39 Brain +)	Lena 25 mg + Ritux	50	Best ORR = 67 % (18 CR: 40%) ORR end of induction = 36 %

Median FU = 19.2 months [1.5 ; 30]

Median PFS = 9.2 months



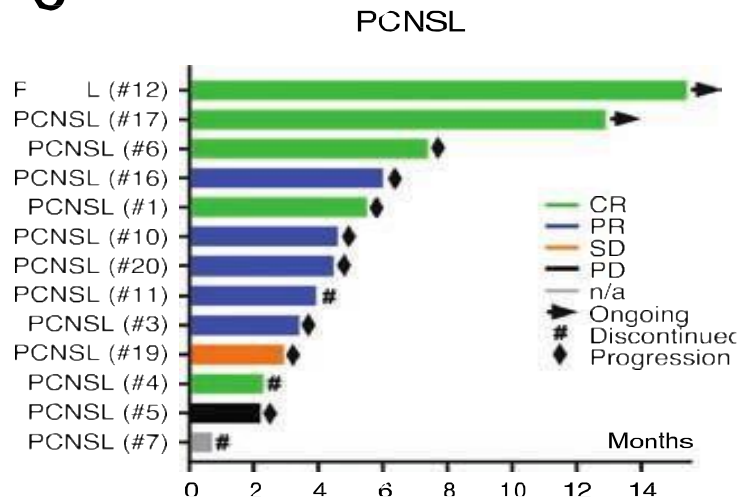
Median OS = 17.7 months



Neue Substanzen: Internationale Studien: Ibrutinib

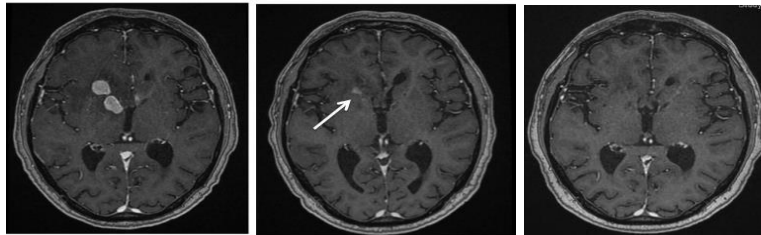
Ref	Study	Disease	Drug	N	Results
<i>Grommes et al, Cancer Discovery 2017</i>	Phase I	PCNSL R/R sCNSL	560 mg 840 mg	20 (17 brain)	PCNSL (n = 13) ORR = 77 % (5 CR) Median PFS = 4.6 months Detectable CSF level

C



Neue Substanzen: Internationale Studien: Ibrutinib

Ref	Study	Disease	Drug	N	Results
<i>Grommes et al, Cancer Discovery 2017</i>	Phase I	PCNSL R/R sCNSL	560 mg 840 mg	20 (17 brain)	PCNSL (n = 13) ORR = 77 % (5 CR) Median PFS = 4.6 months Detectable CSF level
<i>Soussain et al, Lugano 2017</i>	Phase II	PCNSL and PVRL R/R	560 mg	52 (38 brain)	Median PFS = 4.8 months Detectable CSF level



Before

@ 2 mo

@ 18 mo

- ✓ Responses in the brain, the eyes and the CSF
- ✓ Response >12 months in 15 patients, (including 6 brain+)

Neue Substanzen: CAR-T Zellen

Axicabtagene Ciloleucel (axi-cel) for the Treatment of Relapsed/Refractory Primary and Secondary Central Nervous System

C. A. Jacobson et al. ASH 2022

Studien Design

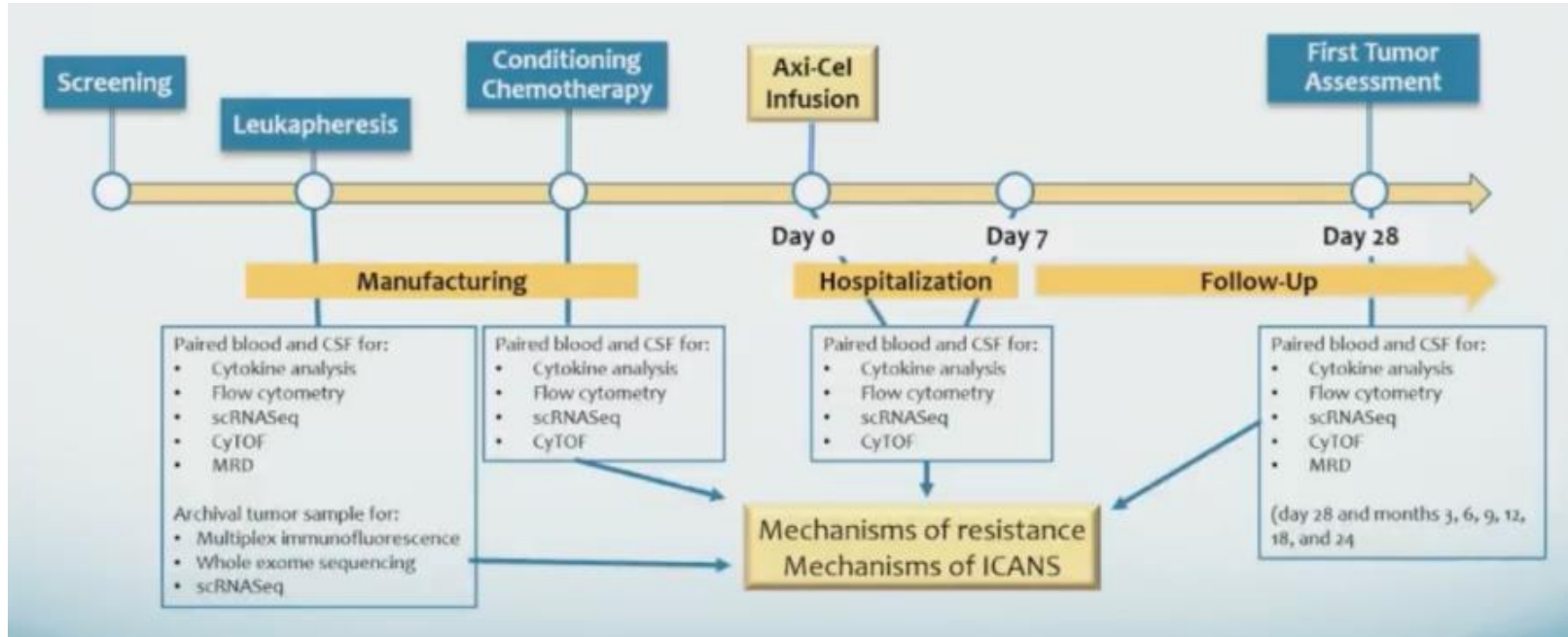
- Phase I Studie, 3+3 Design
- 2 Kohorten: - isolierter ZNS Befall; - ZNS und systemischer Befall
- Primärer Endipunkt: Sicherheit (Rate von TLTs and Grad ≥ 3 AEs)
- Sekundärer Endipunkt: Wirksamkeit (ORR, CR, DOR, PFS, OS)

Wichtigste Einschlusskriterien

- Erwachsene Patienten mit primärer oder sekundärer CNSL
- Refraktär oder rezidivierend nach vorheriger ZNS-gerichteter Therapie
- Keine Überbrückungstherapie außer einer stabilen Steroiddosis

CAR-T Zellen bei PCNSL

Behandlung



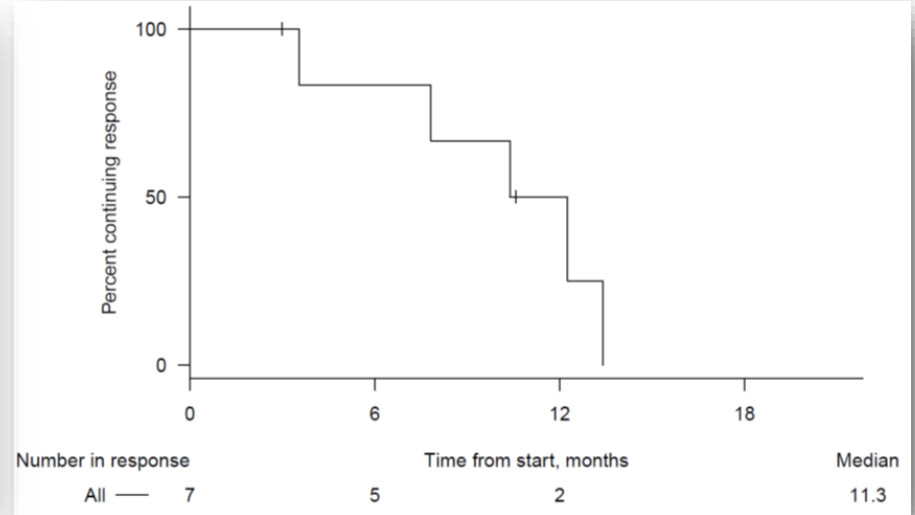
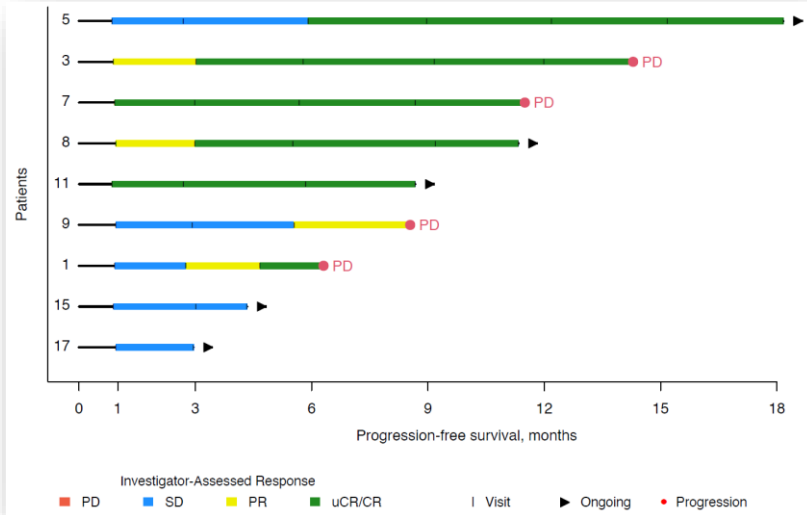
Lymphodepletion with fludarabine and cyclophosphamide followed by axi-cel infusion at a dose of 2×10^6 cells/kg

CAR-T Zellen bei PCNSL

Characteristic		N=9 (%)
Gender	Male	4 (44)
	Female	5 (56)
Age (years)	Median (range)	60 (33-74)
PCNSL v SCNSL	PCNSL	6 (67)
	SCNSL	3 (33)
Cell of Origin (Hans)	GCB	1 (11)
	Non-GCB	5 (56)
	Unknown	3 (33)
DHL or THL	Yes	0 (0)
	No	6 (67)
	Unknown	3 (33)
Double expressor	Yes	3 (33)
	No	4 (44)
	Unknown	2 (22)
Tumor Location	Parenchymal	9 (100)
	CSF cytology positive	2 (22)
Number of prior systemic tx	Median (range)	2 (1-6)
Disease status to last tx	Relapsed	4 (44)
	Refractory	5 (56)
Time from CNSL diagnosis to enrollment	Days (range)	281 (121-8666)
Time from last systemic tx to enrollment	Days (range)	57 (16-392)

CAR-T Zellen bei PCNSL

Wirksamkeit



5/9 Patienten erhielten unmittelbar vor der Studienteilnahme eine gezielte palliative Bestrahlung

CAR-T Zellen bei PCNSL

Machbarkeit (Primärer Endpunkt)

	CRS	ICANS
Any grade, n (%)	8 (89)	4 (44)
Grade 3+, n (%)	0 (0)	3 (33)
Median time to onset (range)	2 days (1-6)	3.5 days (1-6)
Median duration (range)	4 days (1-8)	5.5 days (4-22)
Toci administered, n (%)	7 (78%)	0 (0)
Median number of doses (range)	1 (1-3)	n/a
Dex administered, n (%)	6 (67%)	3 (33%)
Median number of doses (range)	2 (1-10)	10 (9-26)
	1m	3m
Prolonged grade 3+ cytopenias	3/9 (33%)	0/9 (0%)
Neutropenia	3/9 (33%)	0/9 (0%)
Thrombocytopenia	1/9 (11%)	0/9 (0%)
Anemia	0/0 (0%)	0/9 (0%)

- Keine TLTs
- 1 SAE: Staphylokokken-Meningitis im Zusammenhang mit dem Ommaya-Reservoir
- Keine Patienten erlitten Grad 4 ICANS
- Zwei Todesfälle aufgrund von Progress

TLT: treatment limiting toxicity

Schlussfolgerung

- MATRix ist die wirksamste Induktion (IELSG32 Studie)

Schlussfolgerung

- MATRix ist die wirksamste Induktion (IELSG32 Studie)
- WBRT und ASCT sind gleichermaßen wirksam
Allerdings: Progressive kognitive Beeinträchtigung nach WBRT.

Schlussfolgerung

- MATRix ist die wirksamste Induktion (IELSG32 Studie)
- WBRT und ASCT sind gleichermaßen wirksam
Allerdings: Progressive kognitive Beeinträchtigung nach WBRT.
- Die HDT/ASCT ist gegenüber der konv. Therapie überlegen (MATRix-Studie)

Schlussfolgerung

- MATRix ist die wirksamste Induktion (IELSG32 Studie)
- WBRT und ASCT sind gleichermaßen wirksam
Allerdings: Progressive kognitive Beeinträchtigung nach WBRT.
- Die HDT/ASCT ist gegenüber der konv. Therapie überlegen (MATRix-Studie)
- Die Deeskalation in der Induktion ist der nächste Schritt
→ OptiMATE-Studie

Schlussfolgerung

- MATRix ist die wirksamste Induktion (IELSG32 Studie)
- WBRT und ASCT sind gleichermaßen wirksam
Allerdings: Progressive kognitive Beeinträchtigung nach WBRT.
- Die HDT/ASCT ist gegenüber der konv. Therapie überlegen (MATRix-Studie)
- Die Deeskalation in der Induktion ist der nächste Schritt
→ OptiMATE-Studie
- Ältere Patienten: HDT vs. konv. Therapie (PRIMA-CNS-Studie).
- Ibrutinib und Lenalidomid zeigten Wirksamkeit
- CAR´s als vielversprechende Therapieoption?

Schlussfolgerung

- MATRix ist die wirksamste Induktion (IELSG32 Studie)
- WBRT und ASCT sind gleichermaßen wirksam
Allerdings: Progressive kognitive Beeinträchtigung nach WBRT.
- Die HDT/ASCT ist gegenüber der konv. Therapie überlegen (MATRix-Studie)
- Die Deeskalation in der Induktion ist der nächste Schritt
→ OptiMATE-Studie
- Ältere Patienten: HDT vs. konv. Therapie (PRIMA-CNS-Studie).
- Ibrutinib und Lenalidomid zeigten Wirksamkeit

Schlussfolgerung

- MATRix ist die wirksamste Induktion (IELSG32 Studie)
- WBRT und ASCT sind gleichermaßen wirksam
Allerdings: Progressive kognitive Beeinträchtigung nach WBRT.
- Die HDT/ASCT ist gegenüber der konv. Therapie überlegen (MATRix-Studie)
- Die Deeskalation in der Induktion ist der nächste Schritt
→ OptiMATE-Studie
- Ältere Patienten: HDT vs. konv. Therapie (PRIMA-CNS-Studie).
- Ibrutinib und Lenalidomid zeigten Wirksamkeit
- CAR´s als vielversprechende Therapieoption?

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!