Kompetenznetz Maligne Lymphome

Lymphom Kompetenz KOMPAKT

KML KONGRESSE

Expert:innen berichten zu Lymphomen & Leukämien

Amy Sparwasser, Stock-Fotografie-ID: 1455291856

ASH 2025

ORLANDO | 06.-09. Dezember 2025

Kompetenznetz Maligne Lymphome

Lymphom Kompetenz KOMPAKT

KML KONGRESSE

Expert:innen berichten zu Lymphomen & Leukämien

Prof. Dr. med. Gerald Illerhaus
Klinikum Stuttgart

Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL)

Offenlegung potentieller Interessenskonflikte

LymphomKompetenz KOMPAKT – ASH2025 wird in Kooperation mit acht unterstützenden Firmen durchgeführt.
Meine persönlichen Disclosures betreffen:

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

Ibrutinib vs Lenalidomid in der Erstlinie

Ibrutinib vs Lenalidomid in der Erstlinie

Results of the primary end-point of the LOC-R01: A randomized phase II Study of lenalidomide and ibrutinib in association with rituximab-methotrexate procarbazine vincristin (R-MPV) as a targeted induction treatment for patients aged 18 to 65 with a newly diagnosed primary central nervous system lymphoma (PCNSL)

Carole Soussain, Caroline Houillier, Marion Chevrier, Delphine Leclercq, Joya El Haddad, Anna Schmitt, Lucie Oberic, Cécile Moluçon-Chabrot, Julie Abraham, Fabrice Jardin, Gandhi Damaj, Laurence Schenone, Jérôme Paillassa, Agathe Waultier-Rascalou, Kossi Agbetiafa, Remy Gressin, Choquet Sylvain, Thomas Gastinne, Luc Taillandier, Luc-Matthieu Fornecker, Lise Willems, Adrien Chauchet, Guido Ahle, Gabriel Antherieu, Adrien Gilbert, Khe Hoang-Xuan, Olivier Lantz, Chaimae Saji, Ana Lalanne, Herve Ghesquieres

Ibrutinib vs Lenalidomid in der Erstlinie

Rationale

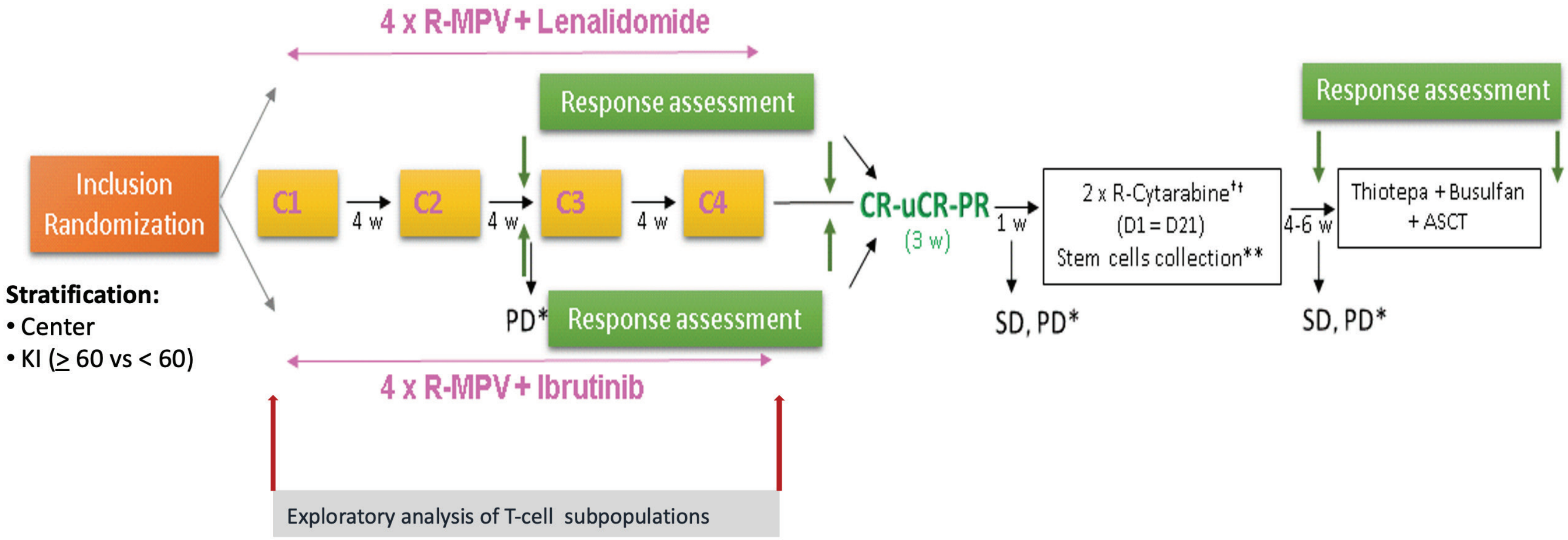
1. Bis zu 40–50 % der Patienten erreichen die ASCT nicht
   → Versagens der Induktion
   → Toxizitäten

2. Konventionelle HD-MTX-basierte Induktions-Polychemotherapien erreichen eine ORR von etwa 65–85 % und eine CR-Rate von 36–49 %.

3. Prospektive Phase-II-Studien bei R/R-PCNSL mit Ibrutinib als Monotherapie (iLOC-Studie) oder Rituximab + Lenalidomid (REVRI-Studie) zeigten Ansprechen im Hirn, im Liquor (CSF) und im intraokulären (IO) Kompartiment.

Ibrutinib vs Lenalidomid in der Erstlinie

Study design: Phase II, non comparative study



Key inclusion criteria:

- Aged ≥ 18 and ≤ 65
- Histological confirmed DLBCL or cytology in the vitreous or the CSF
- No restriction on KPS

Primary objectives

- CR/uCRrate at the end of the induction phase

Carole Soussain et al., ASH 2025

Ibrutinib vs Lenalidomid in der Erstlinie

Study design: Phase II, non comparative study

R-MPV + Lenalidomide or Ibrutinib (28-day cycles)

Drug	Route	Dose
Rituximab	IV	375 mg/m² D1
Methotrexate	IV	3.5 g/m² D1 and D15
Procarbazine	Oral	100 mg/m² D1 to 7
Vincristine	IV	1.4 mg/m² D1 and D15 (max 2 mg)
Prednisone	Oral	60 mg/D D1 to 5
Arm A – Lenalidomide*	Oral	15 mg/D D1 to 21
Arm B – Ibrutinib*	Oral	560 mg/D3 to D14 and D17 to D28

Consolidation

Drug	Route	Dose
Rituximab	IV	375 mg/m² D1
Ara-C	IV	3 g/m² D1 and 2

Drug	Route	Dose
Thiotepa	IV	250 mg/m² D-7,-6, -5
Busulfan	IV	3.2 mg/kg D-4, -3 and 1.6 mg D-2
Stem cells	IV	D0

Carole Soussain et al., ASH 2025

Ibrutinib vs Lenalidomid in der Erstlinie

Patient´s hcracteristics

Inclusion period:

March 2022-August 2024

N = 92 patients from 20 centers

In Lenalidomide (n = 45) arm

In Ibrutinib (n = 47) arm.

Carole Soussain et al., ASH 2025

Ibrutinib vs Lenalidomid in der Erstlinie

Toxicity

Type of toxicity	Lenalidomide n (%) N = 44			Ibrutinib n (%) N = 46		
	Grade 2	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**
Anemia	9 (20%)	2 (4%)	-	6 (13%)	1 (2%)	-
Thrombocytopenia	2 (4%)	1 (2%)	2 (4%)	-	1 (2%)	-
Neutropenia	1 (2%)	**14 (32%)**	**8 (18%)**	3 (6%)	**5 (11%)**	**5 (11%)**
Febrile neutropenia	-	2 (4%)	1 (2%)	-	2 (4%)	-
Gastrointestinal disorders	6 (14%)	2 (4%)	1 (2%)	8 (17%)	4 (9%)	-
Hepatic cytolysis	3 (7%)	**17 (39%)**	3 (7%)	4 (8.7%)	**15 (33%)**	1 (2%)
Infections	**8 (18%)**	**8 (18%)**	**-**	**11 (24%)**	**6 (13%)**	**-**

Carole Soussain et al., ASH 2025

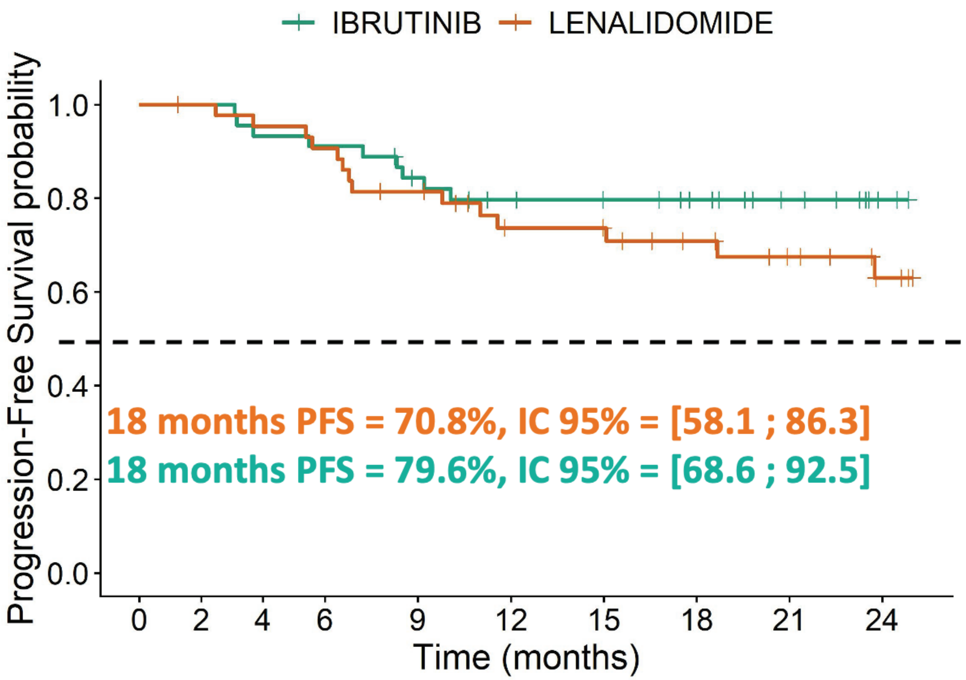
Ibrutinib vs Lenalidomid in der Erstlinie

Primary objective: Response at the end of induction

Responses IPCG criteria	Lenalidomide arm 44 evaluable patients	Ibrutinib arm 45 evaluable patients
CR + uCR	38 (86%)	37 (82%)
PR	2 (4.5%)	5 (11%)
PD	2 (4.5%)	3 (7%)
NE	2 (4.5%)	

Ibrutinib vs Lenalidomid in der Erstlinie

Survival - Median Folow-up: 22.3 months, range (1.2 - 39.9)

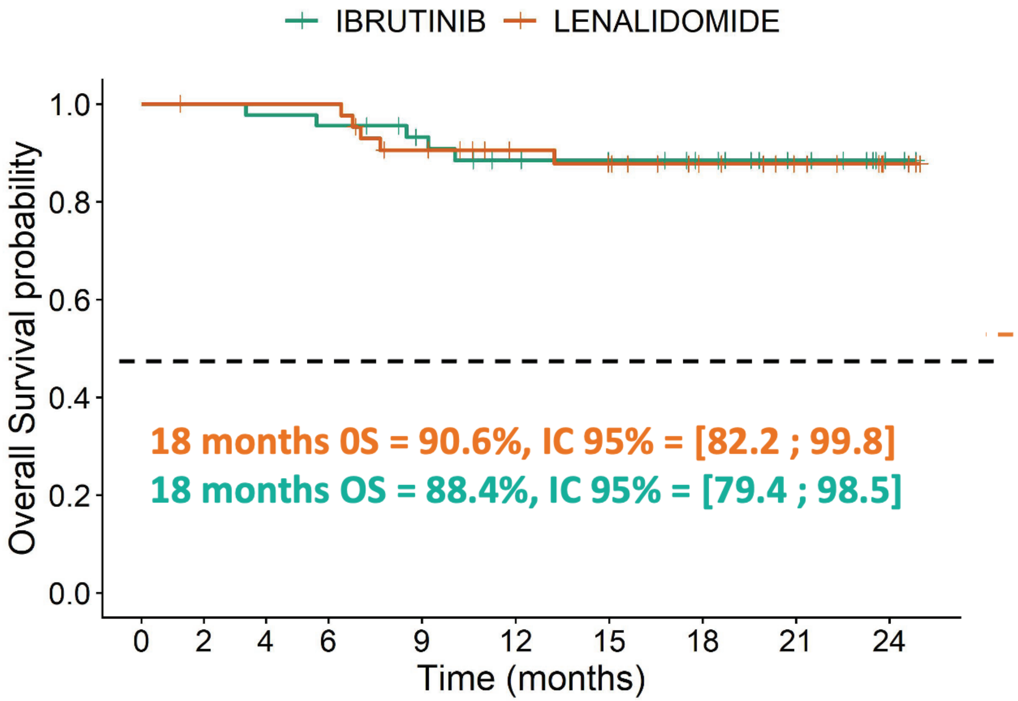


At Risk

	0	2	4	6	9	12	15	18	21	24
Ibrutinib	45	45	42	41	36	32	30	27	22	16
Lenalidomide	44	43	41	39	34	27	26	22	18	13

Events

	0	2	4	6	9	12	15	18	21	24
Ibrutinib	0	0	3	4	7	9	9	9	9	9
Lenalidomide	0	0	2	4	8	11	11	12	13	14



Number at Risk

	0	2	4	6	9	12	15	18	21	24
Ibrutinib	45	45	44	43	39	35	33	30	25	19
Lenalidomide	44	43	43	43	37	32	30	25	21	16

Zanubrutinib, Rituximab und HD-MTX in der Erstlinie

Zanubrutinib, Rituximab und HD-MTX in der Erstlinie

Zanubrutinib, rituximab, and high-dose methotrexate as first-line treatment in newly diagnosed primary central nervous system lymphoma （zana）: A prospective, single-arm study

Zhizhou Xia, Qifan Xu, Shu Cheng, Pengpeng Xu, Wei Li Zhao, Wang Li

Shanghai Ruijin Hospital, Shanghai Institute of Hematology, Shanghai, China

Zhizhou Xia et al., ASH 2025

Zanubrutinib in der Erstlinie

Study design: Phase II, non comparative study

Rituximab
375 mg/m² IV, Day 0

HD-MTX
3.5 g/m² IV, Day 1

- Age 18–80 years
- Histologically confirmed, newly diagnosed PCNSL
- Measurable CNS lesions

Zanubrutinib 160 mg PO BID • Continuous

Planned induction: 6 cycles (28-day)

Responders (PR/CR):
Zanubrutinib maintenance ≥ 1 year

Alternative (MTX-intolerant): Temozolomide 150 mg/m² PO • Days 1–5

Zhizhou Xia et al., ASH 2025

Zanubrutinib in der Erstlinie

Patient´s characteristics (n=29)

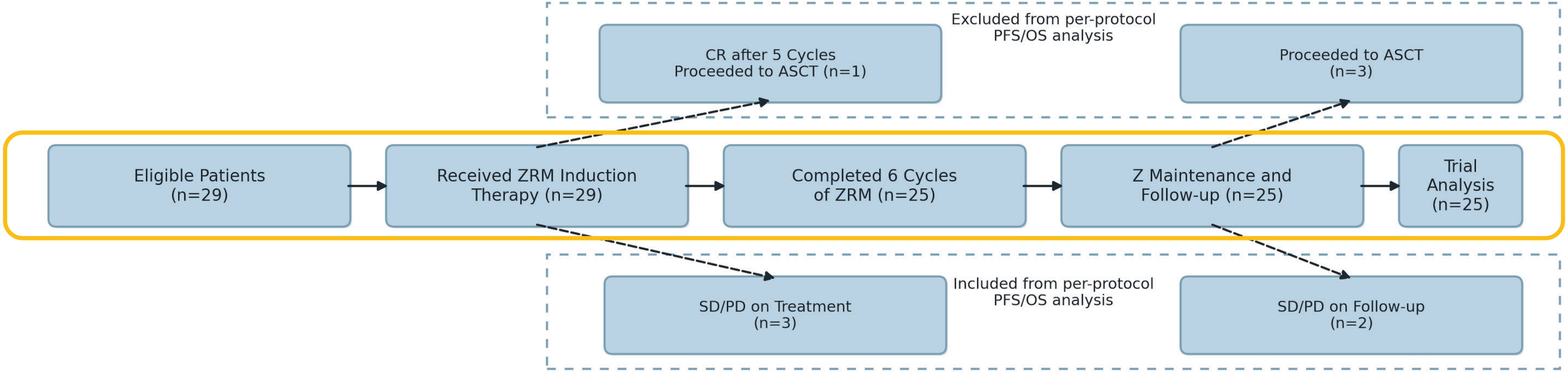
Characteristic	Value
Median age, years (range)	60 (30–75)
ECOG ≥ 2	58.6%
Non-GCB subtype	62.1%
DEL-positive	34.5%
IELSG high risk	24.1%
MSKCC high risk	41.4%
Craniotomy resection	58.6%
Baseline ctDNA profiling	68.0%

- Median age 60
- nearly 60% had ECOG ≥2
- Majority were non-GCB
- One-third were DEL
- 40% met MSKCC high-risk criteria

Zhizhou Xia et al., ASH 2025

Zanubrutinib in der Erstlinie

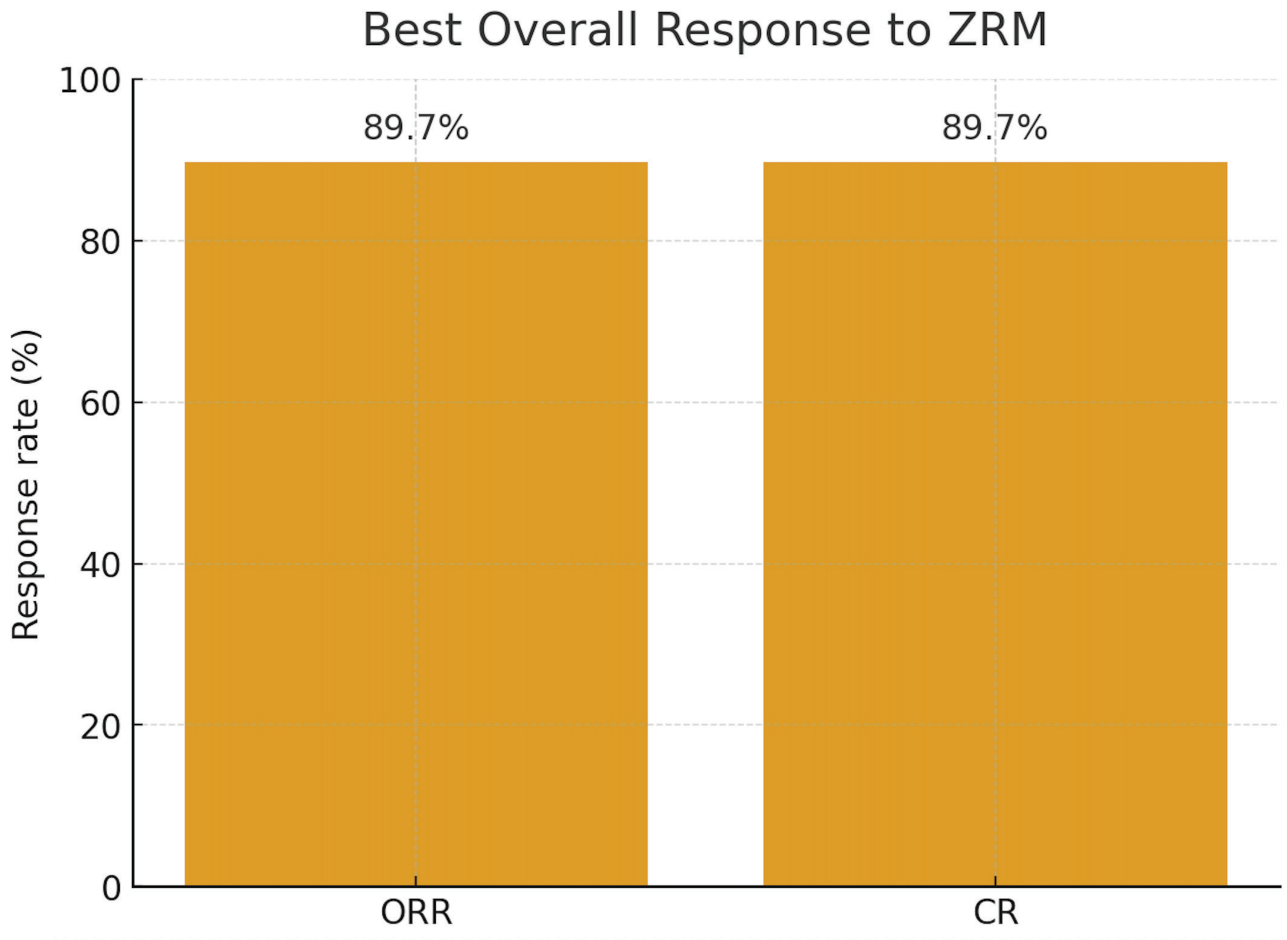
Study design: Phase II, non comparative study



Zhizhou Xia et al., ASH 2025

Zanubrutinib in der Erstlinie

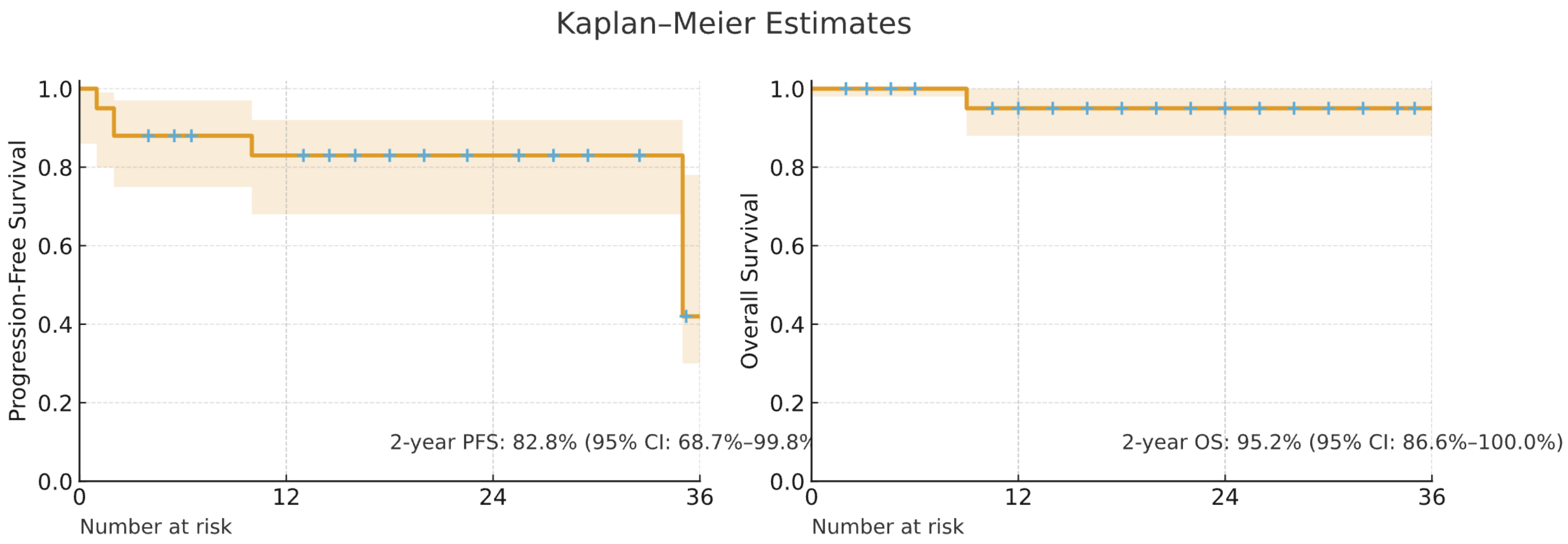
Response



Zhizhou Xia et al., ASH 2025

Zanubrutinib in der Erstlinie

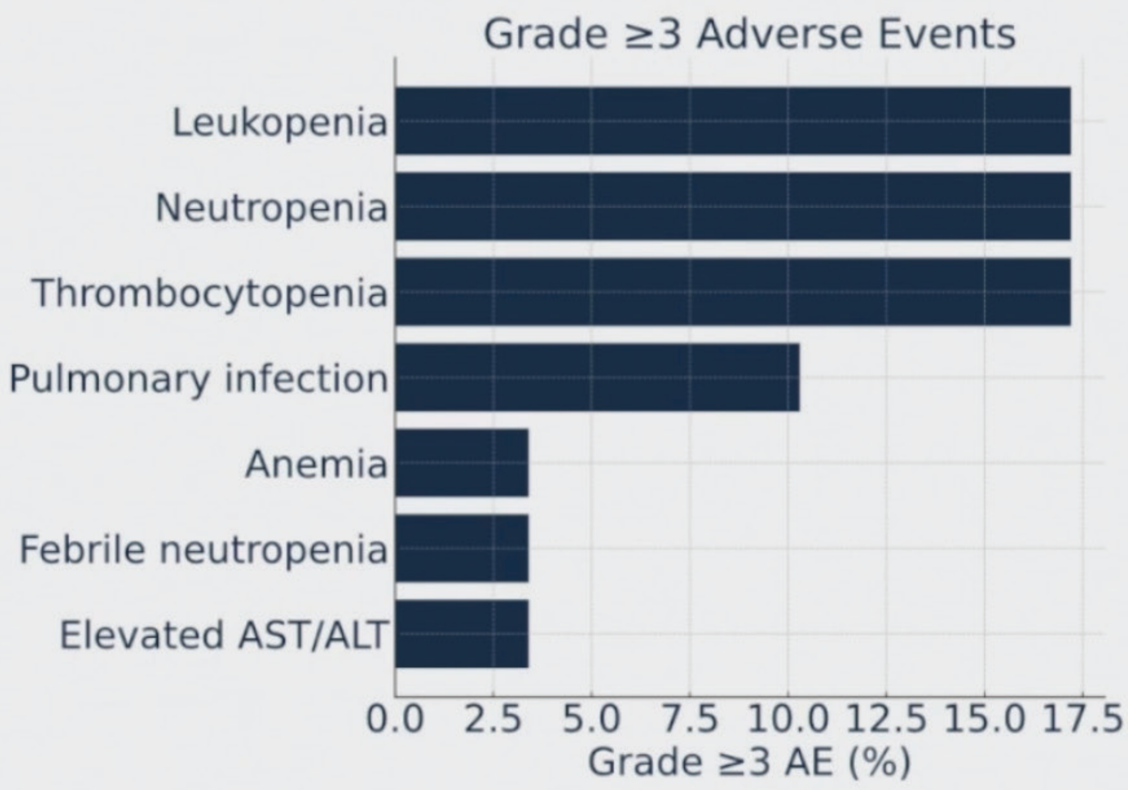
Survival - Median Follow-up: 16,2 months



Zhizhou Xia et al., ASH 2025

Zanubrutinib in der Erstlinie

Safety



- Grade ≥3 AEs mainly reversible cytopenias
- Minimal ≥3 hepatic/renal toxicity
- Only one febrile neutropenia event
- No atrial fibrillation, major bleeding, or invasive fungal infections
- No treatment-related deaths

Zhizhou Xia et al., ASH 2025

CD3×CD20 Bispecific Antibodies in P/SCNSL

CD3×CD20 Bispecific Antibodies in P/SCNSL

Safety and efficacy of CD3xCD20 bispecific antibody for the treatment of primary and secondary central nervous system lymphoma patients: A multicentric retrospective study

Adrien Gilbert, Inès Boussen, Hippolyte Bardet, Sandy Amorim, Florence Lachenal, François Lemonnier, Guillaume Dachy, Sarah Bailly, Marie Blonski, Steeve Chevreux, Adrien Chauchet, Clemence Loiseau, Valerie Vidal, Jean-Baptiste Bossard, Caterina Cristinelli, Driss Chaoui, Julie Abraham, Sophie Bernard, Herve Ghesquieres, Morgane Nudel Ortmans, Lise Willems, Celia Salanoubat, Caroline Houillier, Choquet Sylvain, Baptiste Delapierre, Carole Soussain

CD3×CD20 Bispecific Antibodies in P/SCNSL

Rationale

- CD3×CD20-bispezifische AK verbessern die Ergebnisse bei rezidivierten/refraktären (R/R) aggressiven B-Zell-Lymphomen (in systemischer Erkrankung ORR ca. 50–80 %).
- P/SCNSL-Patient:innen wurden aus BsAb-Studien ausgeschlossen – aufgrund von Bedenken hinsichtlich ZNS-Bioverfügbarkeit und eines erhöhten Risikos neurologischer Toxizitäten (ICANS).
- Ein früherer Bericht zeigte Glofitamab in wirksamer Konzentration im Liquor (CSF) bei 3 SCNSL-Patient:innen.
- Ziel: Bewertung von Sicherheit und klinischer Wirksamkeit von CD3×CD20-BsAbs in der Real-World bei R/R PCNSL und SCNSL mit aktiver ZNS-Erkrankung zu Therapiebeginn.

Adrien Gilbert et al., ASH 2025

CD3×CD20 Bispecific Antibodies in P/SCNSL

Rationale

- CD3×CD20-bispezifische AK verbessern die Ergebnisse bei rezidivierten/refraktären (R/R) aggressiven B-Zell-Lymphomen (in systemischer Erkrankung ORR ca. 50–80 %).
- P/SCNSL-Patient:innen wurden aus BsAb-Studien ausgeschlossen – aufgrund von Bedenken hinsichtlich ZNS-Bioverfügbarkeit und eines erhöhten Risikos neurologischer Toxizitäten (ICANS).
- Ein früherer Bericht zeigte Glofitamab in wirksamer Konzentration im Liquor (CSF) bei 3 SCNSL-Patient:innen.
- Ziel: Bewertung von Sicherheit und klinischer Wirksamkeit von CD3×CD20-BsAbs in der Real-World bei R/R PCNSL und SCNSL mit aktiver ZNS-Erkrankung zu Therapiebeginn.

Methode

- Retrospektive, multizentrische Studie (Frankreich/Belgien).
- Pat. mit R/R PCNSL oder R/R aggressivem B-Zell-SCNSL mit ZNS-Beteiligung bei Start der BsAb-Therapie.
- Begleitende Anti-Lymphom-Therapien waren erlaubt (Kombinationstherapien eingeschlossen).

Adrien Gilbert et al., ASH 2025

CD3×CD20 Bispecific Antibodies in P/SCNSL

Patients characteristics

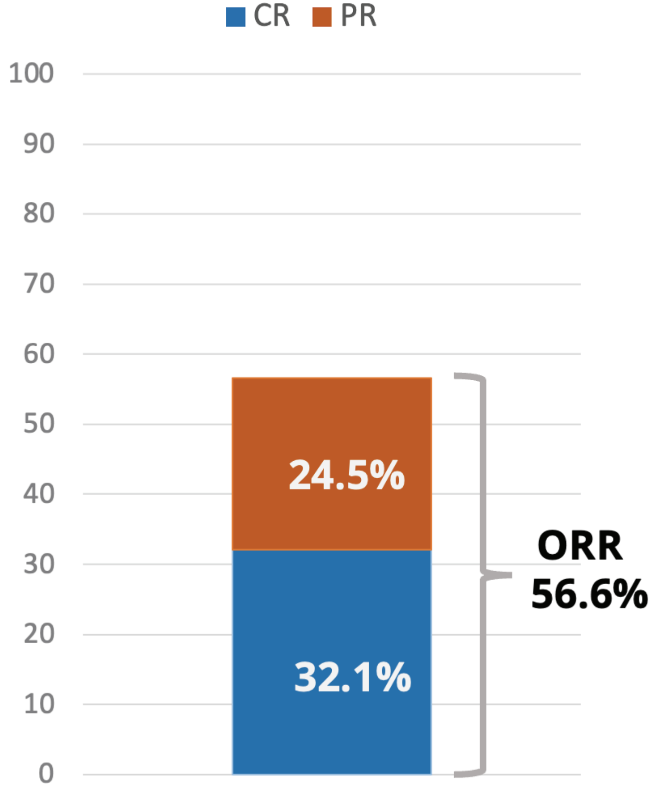
Median Age (range)	**59.5 (35 – 82)**
Sex, Male	**30 (56.6%)**
Pathology	
DLBCL NOS	31 (58.5%)
HGBL DH/TH	7 (13.2%)
Transformed iNHL	6 (11.3%)
PCNSL	4 (7.5%)
Other[a]	5 (9.4%)
Prior lines of therapy (range)	**3 (1-5)**
Prior IC-ACST	**11 (20.8%)**
Prior CAR-T cell therapy	**25 (47.2%)**
CNS Involvement at initial diagnosis	17/53 (32.1%)

At time of start of BsAbs	
Concomitant CNS and systemic relapse	30/52 (57.7%)
Isolated CNS relapse	22/52 (42.3%)
CNS Involvement at start of BsAbs	
Brain Parenchyma isolated	20/53 (37.7%)
Brain Parenchyma + CSF	18/53 (34.0%)
Brain Parenchyma + CSF + ocular	1/53 (1.9%)
CSF isolated	11/53 (20.8%)
Clinical symptoms & uncertain CSF[b]	3/53 (5.7%)

Adrien Gilbert et al., ASH 2025

CD3×CD20 Bispecific Antibodies in P/SCNSL

Best Overall Response Rate



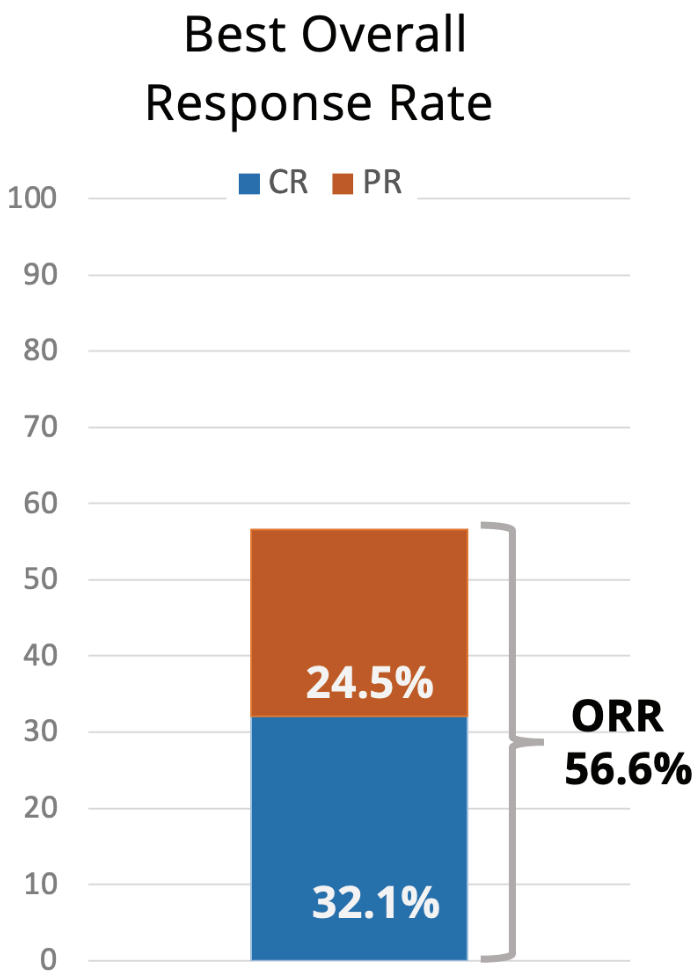
Best Response per Involved Compartment

	Brain	CSF	Eye	Systemic
N° of Involved Pts	**39/50**	**30/44**	**1/25**	**30/52**
Complete Response / Evaluated Pts (%)	12/31 (38.8%)	12/19 (63.1%)	NA	12/27 (44.4%)
CR among involved Pts	**30.7%**	**40.0%**	**NA**	**40.0%**
Partial Response / Evaluated Pts %	11/31 (35.4%)	2/19 (10.5%)	1/1 (100%)	2/27 (7.4%)
PR among Involved Pts	**28.2%**	**6.1%**	**100%**	**6.7%**
Overall Response / Evaluated Pts %	23/31 (74.1%)	14/19 (77.8%)	NA	14/27 (51.9%)
ORR among Involved Pts	**59.0%**	**46.6%**	**100%**	**46.7%**

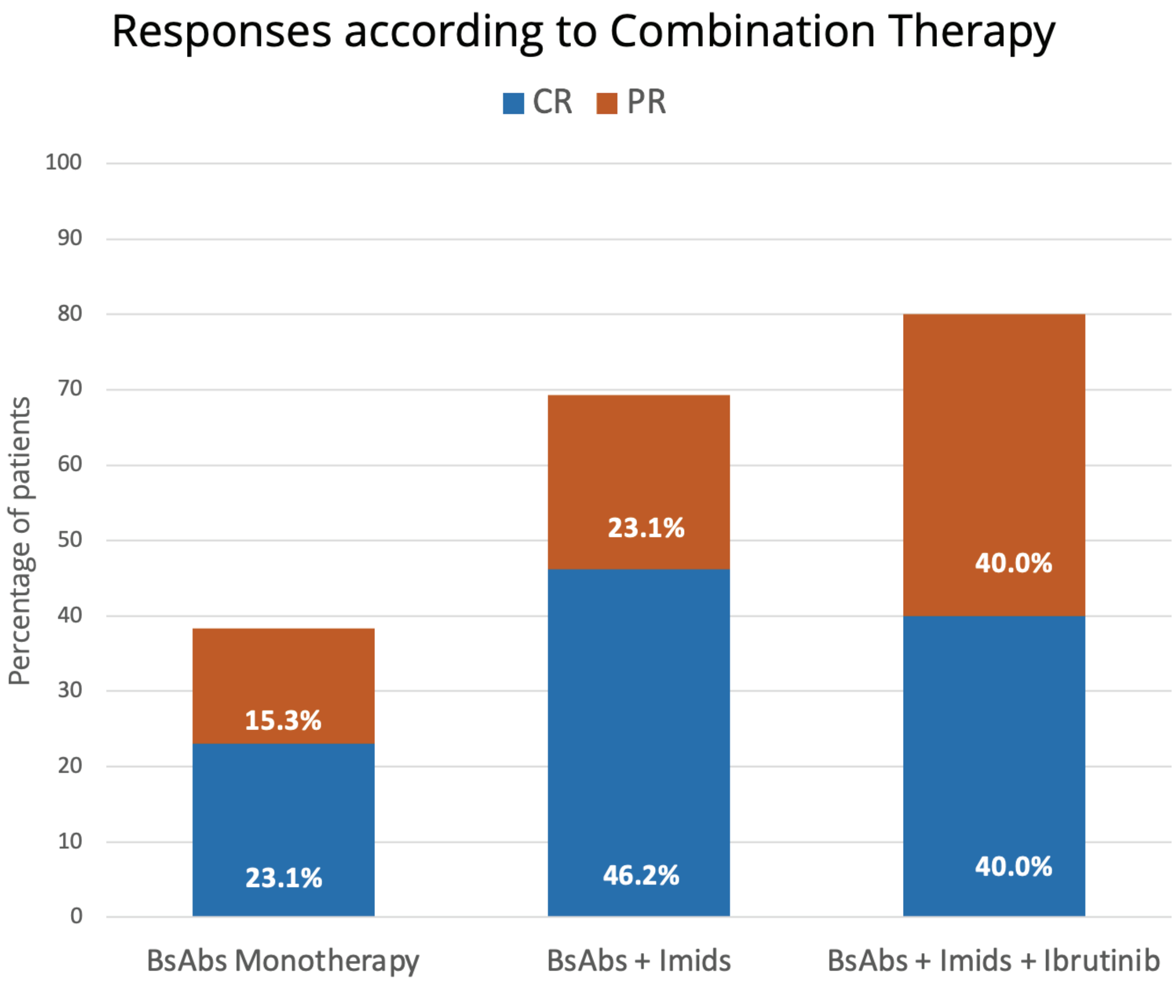
Time to best response (range) = 2 months (1-8)

Adrien Gilbert et al., ASH 2025

CD3×CD20 Bispecific Antibodies in P/SCNSL



N = 53

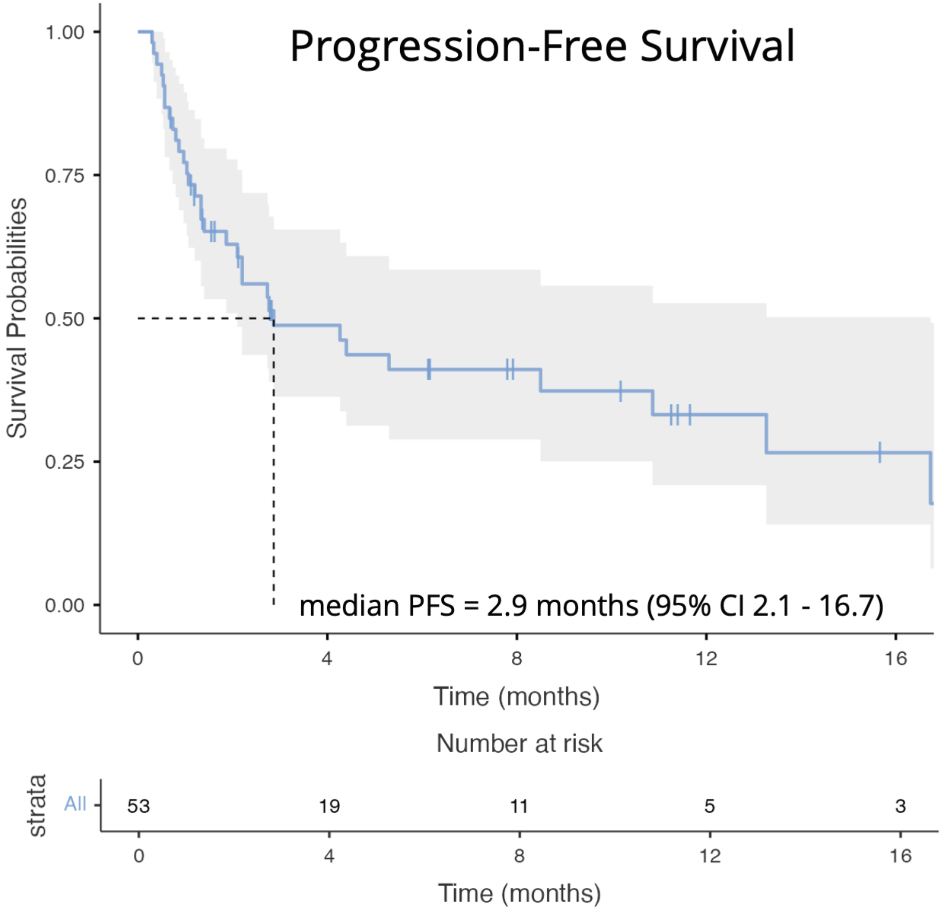


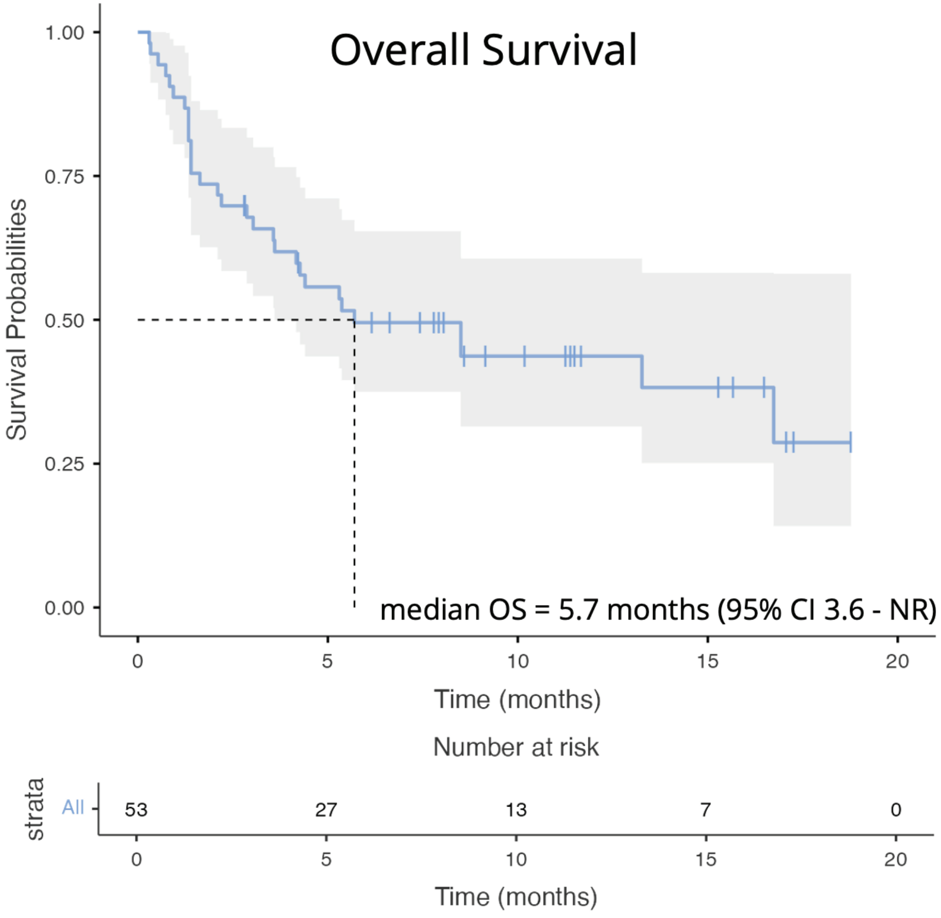
N = 13 N = 23 N = 10

Adrien Gilbert et al., ASH 2025

CD3×CD20 Bispecific Antibodies in P/SCNSL

Median follow-up: 11.3 months

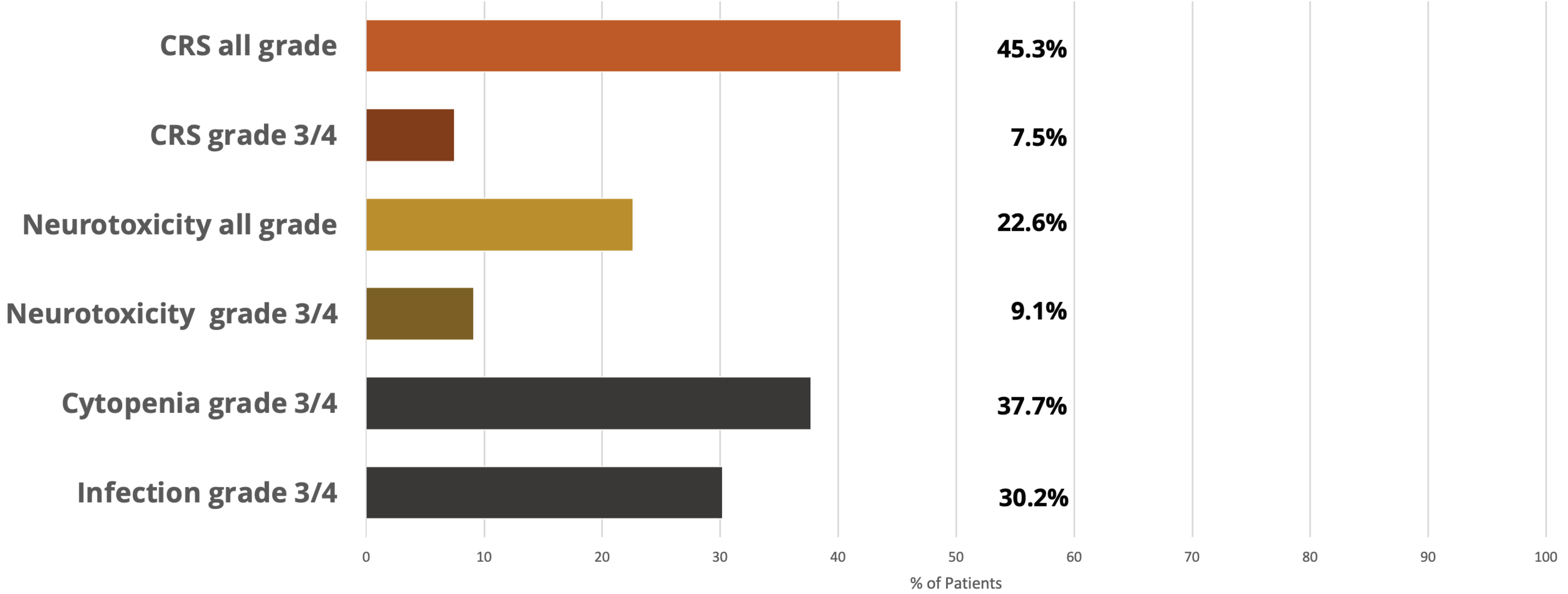




Adrien Gilbert et al., ASH 2025

CD3×CD20 Bispecific Antibodies in P/SCNSL

Toxicity



Treatment was interrupted in 6 patients due to toxicities: 1 for grade 3 CRS; 3 for grade 3/4 Neurotoxicities; 2 for Infection

Adrien Gilbert et al., ASH 2025

Zusammenfassung | Take-Home-Messages

- Verbesserung der MTX-haltigen Induktionstherapie durch Lenalidomid und BTK-Inhibitoren – geringer Vorteil von Ibrutinib?

- Next-Generation BTK´s (Zanubrutinib) in Kombination mit HD-MTX und Rituximab sehr vielversprechend

- In einer retrospektiven Analyse zeigen Bispezifische Antikörper überraschend hohe Ansprechraten.

→die nächsten randomisierten Studien müssen den Stellenwert og klären

Zusammenfassung | Take-Home-Messages

Zusammenfassung | Take-Home-Messages

- Verbesserung der MTX-haltigen Induktionstherapie durch Lenalidomid und BTK-Inhibitoren – geringer Vorteil von Ibrutinib?

- Next-Generation BTK´s (Zanubrutinib) in Kombination mit HD-MTX und Rituximab sehr vielversprechend

- In einer retrospektiven Analyse zeigen Bispezifische Antikörper überraschend hohe Ansprechraten.

→die nächsten randomisierten Studien müssen den Stellenwert og klären

? Grundlage für die Verbesserung der Induktion ?

Die Kurzpräsentationen sind online unter

www.lymphome.de/ash2025

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. med. Gerald Illerhaus

Klinikum Stuttgart

Das Informationsprojekt wird unterstützt von den Firmen:

abbvie

AMGEN

AstraZeneca

Bristol Myers Squibb™

GSK

Incyte

Lilly

Roche

Diese hatten keinen Einfluss auf die Inhalte.