

Lymphom  
Kompetenz  
**KOMPAKT**



**KML-Experten berichten**  
**16<sup>th</sup> ICML 2021 Virtual**



**Prof. Dr. med. Barbara Eichhorst**  
Klinik I für Innere Medizin | Uniklinik Köln

# Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

## Offenlegung potentieller Interessenskonflikte

LymphomKompetenz KOMPAKT – ICML2021 wird in Kooperation mit vier unterstützenden Firmen durchgeführt.

Meine persönlichen Disclosures betreffen:

<b>Anstellungsverhältnis, Führungsposition</b>	-
<b>Beratungs-/ Gutachtertätigkeit</b>	Janssen, Roche, Novartis, AbbVie, Gilead, Celgene, ArQule, AstraZeneca, Oxford Biomedica, MSD
<b>Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds</b>	-
<b>Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz</b>	-
<b>Honorare</b>	Roche, Novartis, Gilead, Janssen, AbbVie, Celgene, Hexal, Adaptive Biotechnologies
<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen</b>	Janssen, Roche, Novartis, AbbVie, Gilead, Celgene, ArQule, AstraZeneca, Oxford Biomedica, MSD
<b>Andere finanzielle Beziehungen</b>	-
<b>Immaterielle Interessenkonflikte</b>	-

# Kapitel 1

Wie ist die Tiefe und der Verlauf des Ansprechens im längeren Follow-up nach Venetoclax + Obinutuzumab Erstlinientherapie und wie ist der Einfluss genetischer Marker ?

# CLL 14-Studie: Venetoclax + Obinutuzumab vs Chlorambucil + Obinutuzumab

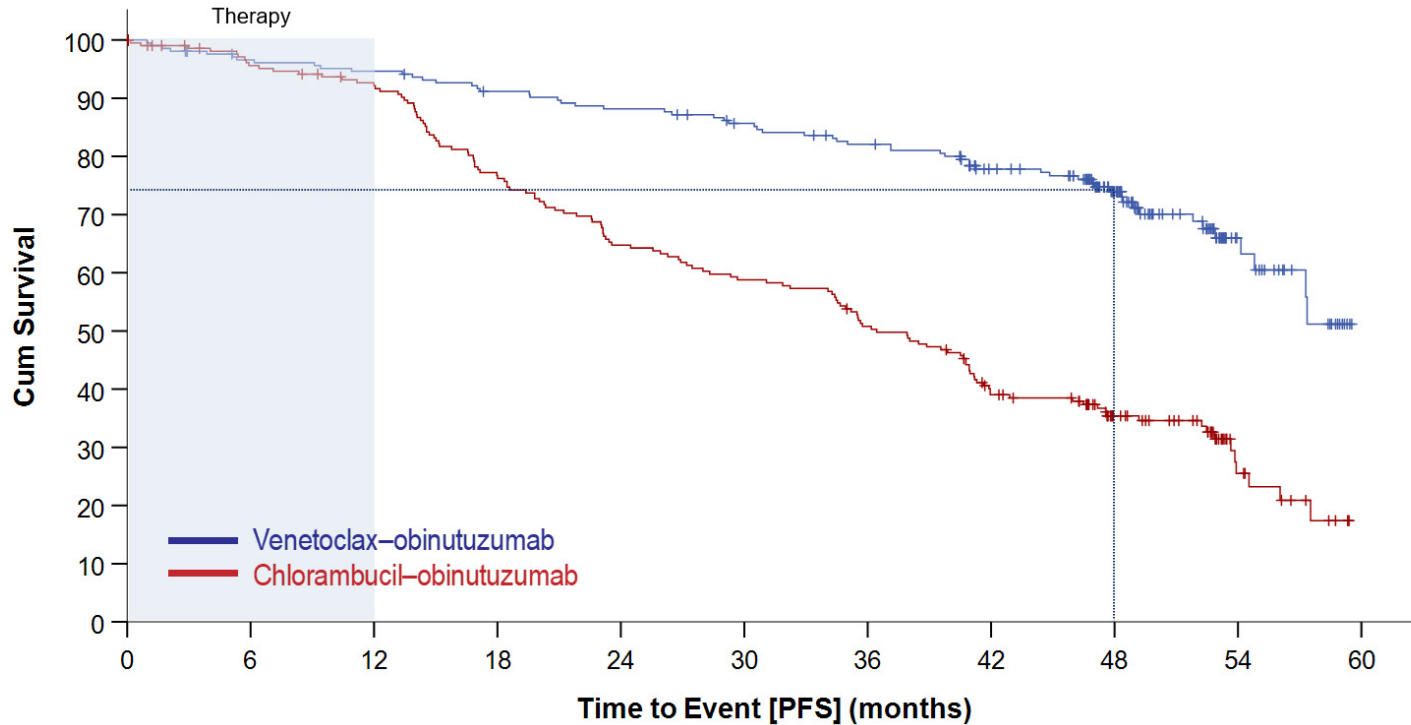
## **Abstract 031: Venetoclax-obinutuzumab modulates clonal growth: Results of a population-based minimal residual disease model from the randomized CLL14 study**

Othman Al-Sawaf, Can Zhang, Tong Lu, Michael Z Liao, Anesh Panchal, Sandra Robrecht, Travers Ching, Maneesh Tandon, Anna Fink, Eugen Tausch, Matthias Ritgen, Sebastian Böttcher, Karl Kreuzer, Su Kim, Dale Miles, Clemens Wendtner, Barbara Eichhorst, Stephan Stilgenbauer, Yanwen Jiang, Michael Hallek and Kirsten Fischer

## **Abstract 030: Genetic markers and outcome with front line obinutuzumab plus either chlorambucil or venetoclax - updated analysis of the CLL14 trial**

Eugen Tausch, C. Schneider , D. Yosifov , S. Robrecht , C. Zhang , O. Al-Sawaf , B. Eichhorst , A.-M. Fink , J. Bloehdorn , K.-A. Kreuzer , M. Tandon , Y. Jiang , S. Y. Kim , M. Porro Lura , H. Döhner , K. Fischer , M. Hallek and Stephan Stilgenbauer

## PFS



### Median PFS

Ven-Obi: not reached

Clb-Obi: 36.4 months

### 4-year PFS rate

Ven-Obi: 74.0%

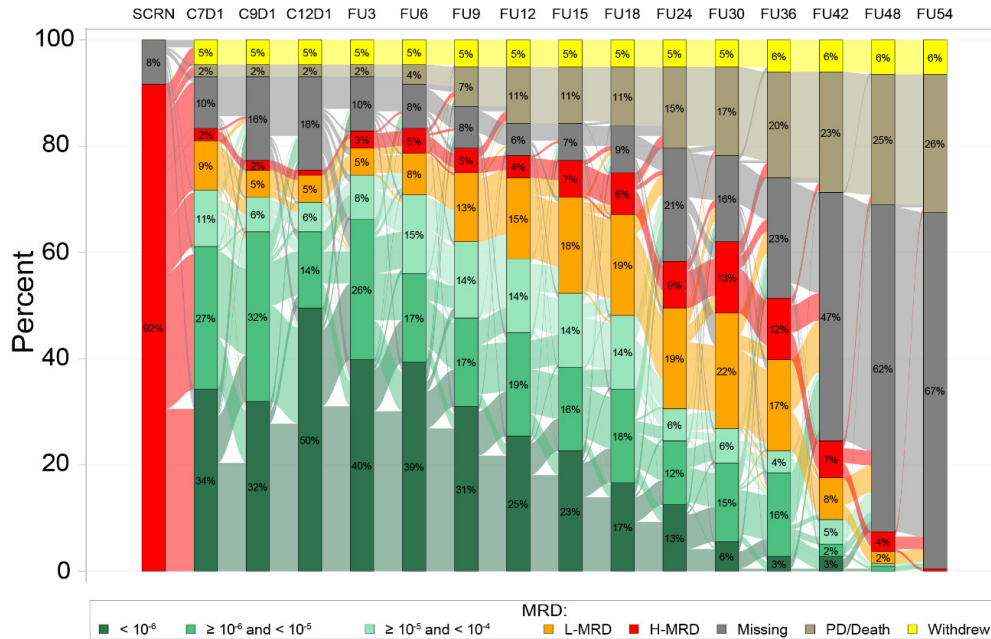
Clb-Obi: 35.4%

HR 0.33, 95% CI [0.25-0.45]

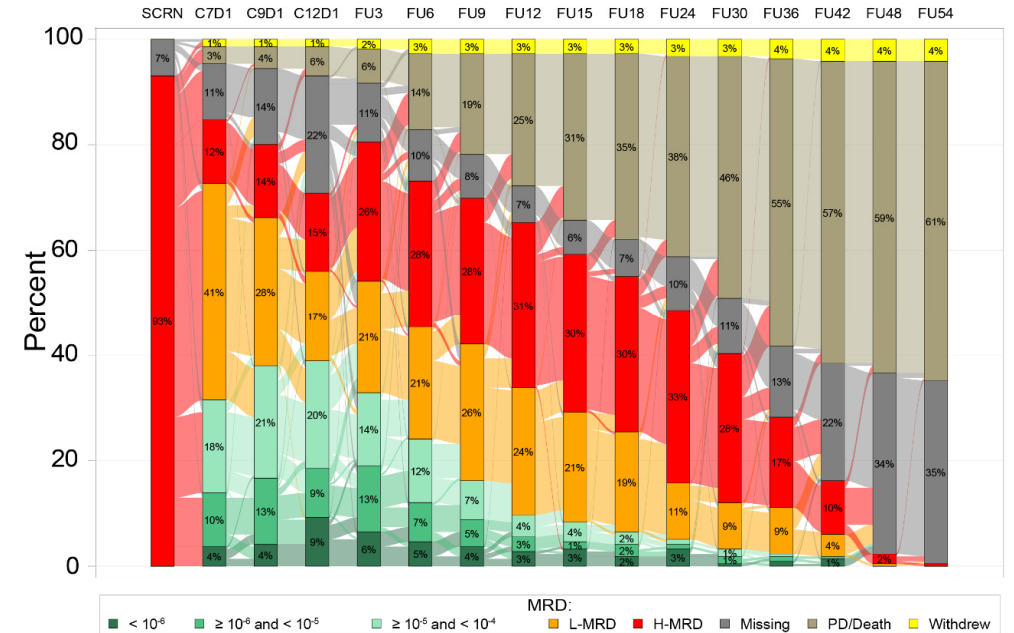
P<0.0001

## MRD im peripheren Blut mit NGS gemessen

### Ven-Obi



### Clb-Obi



## MRD-Verdoppelungszeit und Zeit bis zu MRD-Positivität nach Therapie

### 1. MRD doubling time

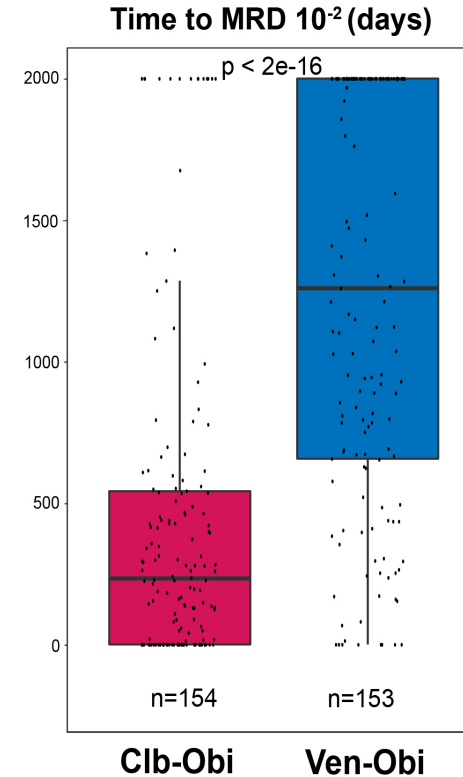
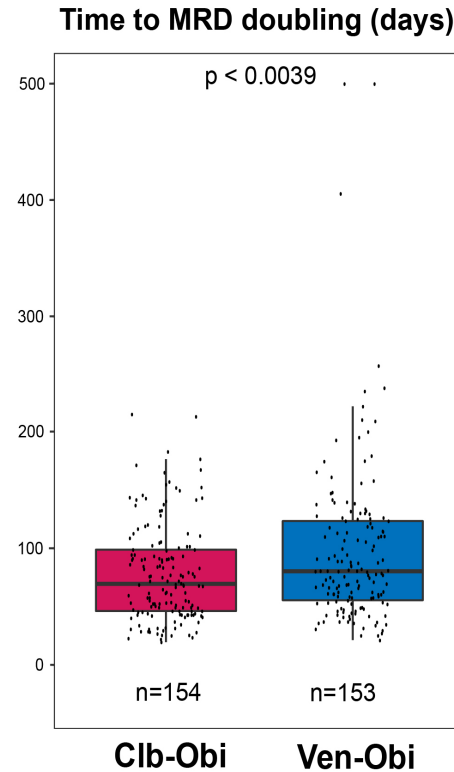
Clb-Obi: 69 days

Ven-Obi: 80 days

### 2. Time to MRD $10^{-2}$

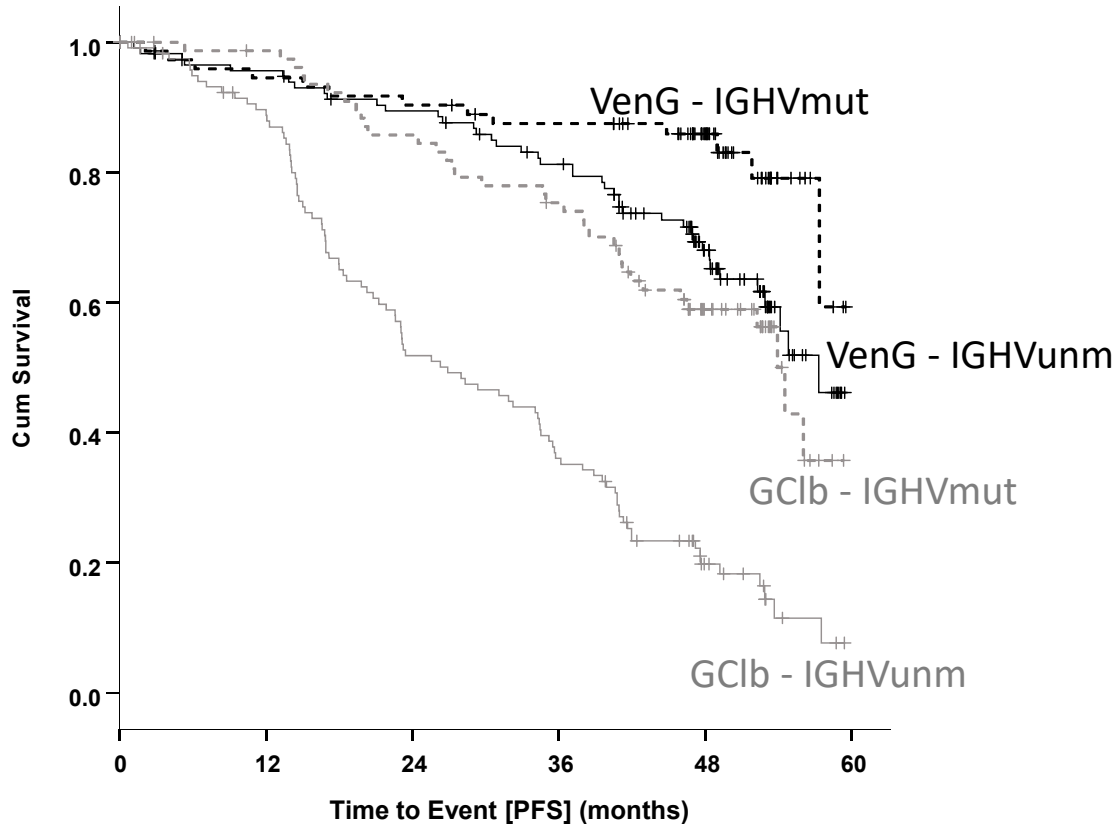
Clb-Obi: 233 days

Ven-Obi: 1259 days





## PFS nach IGHV



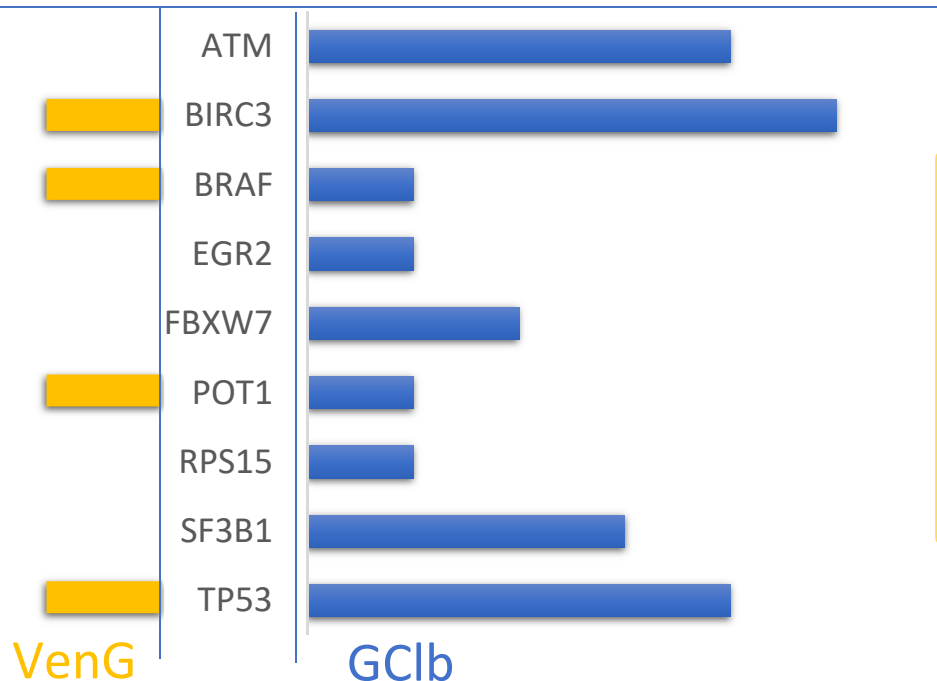
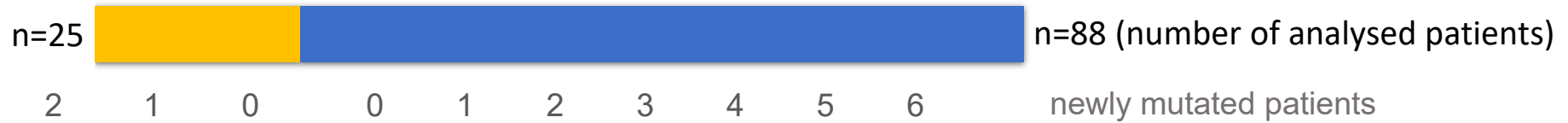
### Prognostic impact of IGHV

VenG- IGHVunm	}	<b>HR 2.14</b> (95%CI 1.15-3.98)
VenG- IGHVmut		
GClb- IGHVunm	}	<b>HR 3.07</b> (95%CI 2.07-4.53)
GClb - IGHVmut		

### VenG vs. GClb in dependence of IGHV status

IGHVunm - VenG	}	<b>HR 0.25</b> (95%CI 0.17-0.37)
IGHVunm - GClb		
IGHVmut - VenG	}	<b>HR 0.36</b> (95%CI 0.19-0.68)
IGHVmut - GClb		

## Neue Mutationen im Rezidiv



**No acquired mutations in  
BCL2, BIM, BAX,  
BCL-XL or MCL1  
detected**

## Kapitel 2

Wie gut ist die Wirksamkeit der Kombination Ibrutinib +  
Ventoclox ?

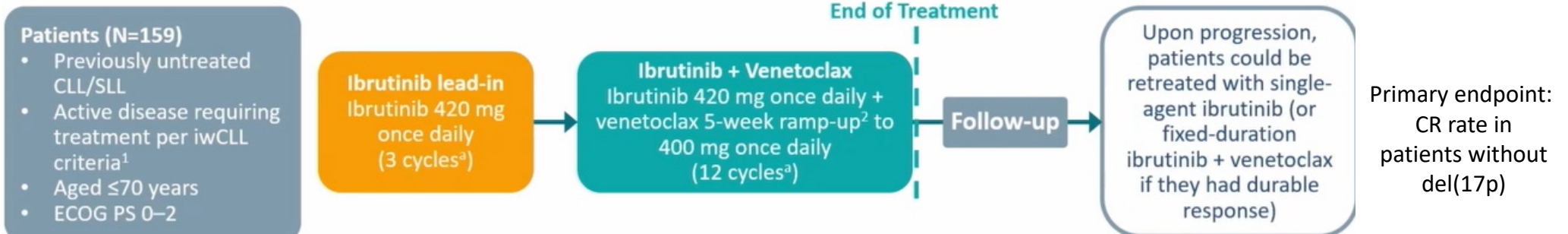
## Ibrutinib + Venetoclax in der Erstlinientherapie

### **032: CAPTIVATE PRIMARY ANALYSIS OF FIRST-LINE TREATMENT WITH FIXED-DURATION IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX FOR CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL)/ SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA (SLL)**

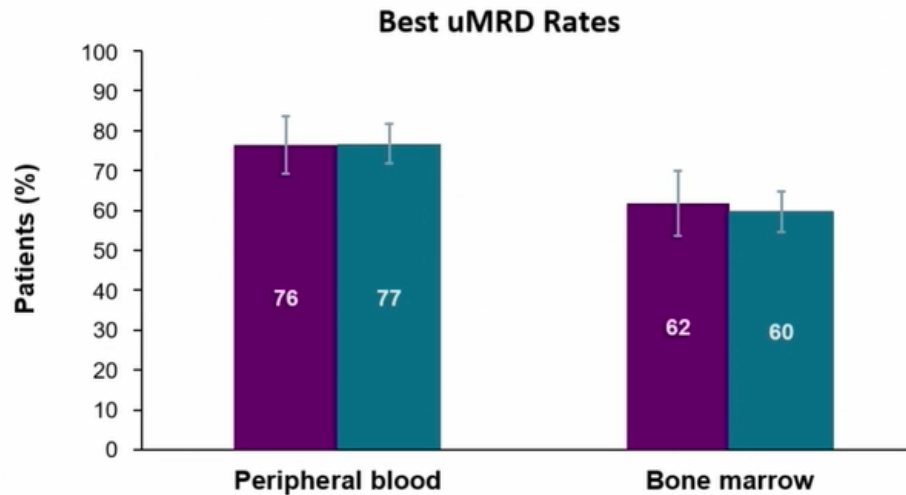
C. S. L. Tam , J. N. Allan , T. Siddiqi , T. J. Kipps , R. Jacobs , S. Opat , P. M. Barr , A. Tedeschi , L. Trentin , R. Bannerji, S. Jackson, B. Kuss, C. Moreno, E. Szafer-Glusman, K. Russell, C. Zhou, J. Ninomoto, J. P. Dean, P. Ghia, W. G. Wierda

# Ibrutinib + Venetoclax in der Erstlinientherapie

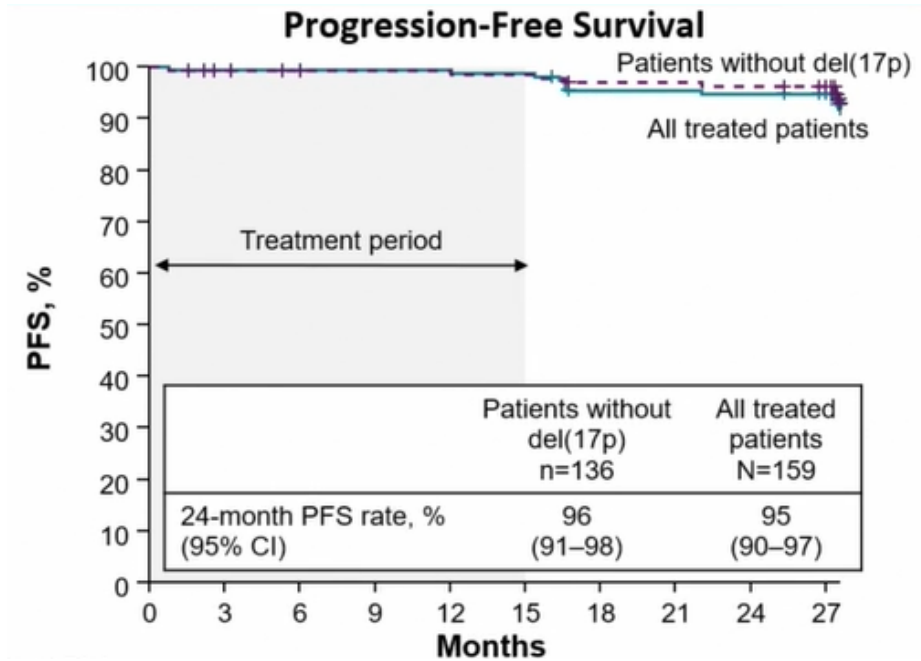
## Phase II CAPTIVATE Studie: Kohorte der Patienten mit fixer Therapiedauer (n=159)



## Phase II CAPTIVATE Studie: Ansprechen und PFS



PB: uMRD with del(17p): 81%  
BM: uMRD with del(17p): 41%



## Phase II CAPTIVATE Studie: Verträglichkeit

AEs, n (%)	All treated patients N=159	
	Grade 1/2	Any grade
<b>Most frequent AEs (≥30%)</b>		
Diarrhea	94 (59)	99 (62)
Nausea	66 (42)	68 (43)
Neutropenia	14 (9)	66 (42)
Arthralgia	51 (32)	53 (33)
<b>Grade 3/4 AEs (≥5%)</b>	98 (62)	
Neutropenia	52 (33)	
Infections <sup>a</sup>	13 (8)	
Hypertension	9 (6)	
Neutrophil count decreased	8 (5)	
<b>AEs of clinical interest (any grade)</b>		
Atrial fibrillation	7 (4)	
Major hemorrhage <sup>a</sup>	3 (2)	
<b>Any serious AE</b>	36 (23)	
<b>Fatal AEs</b>	1 (1) <sup>b</sup>	

## Kapitel 3

Wie effektiv sind Triple-Kombinationen (BTK inhibitor + Venetoclax + CD20-Antikörper) bezüglich der Tiefe des Ansprechens ?



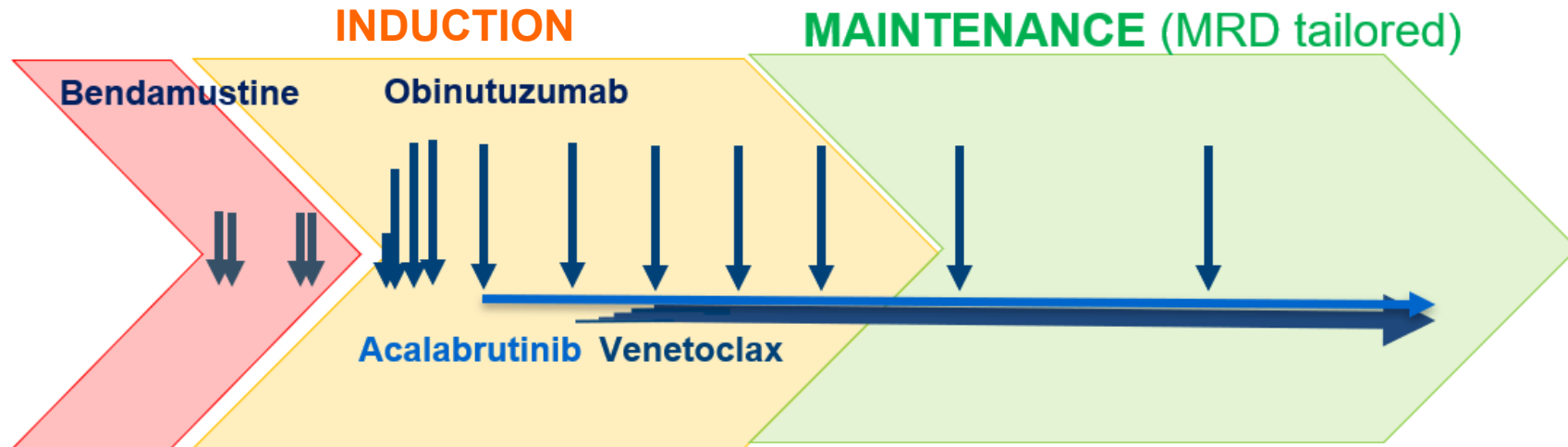
# BAAG-Studie: Triple-Kombination (BTK inhibitor Acalabrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab)

## **034: BENDAMUSTINE, FOLLOWED BY OBINUTUZUMAB, ACALABRUTINIB AND VENETOCLAX IN PATIENTS (PTS) WITH RELAPSED/REFRACTORY CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL): CLL2-BAAG TRIAL OF THE GCLLSG**

P. Cramer , M. Fürstenau , S. Robrecht , A. Giza , A. M. Fink , K. Fischer , P. Langerbeins , O. Al Sawaf , E. Tausch , C. Schneider , J. Schetelig , P. Dreger , S. Böttcher , K. A. Kreuzer , A. Schilhabel , M. Brüggemann , M. Kneba , C. M. Wendtner , S. Stilgenbauer , B. Eichhorst , M. Hallek

# BAAG-Studie: Acalabrutinib + Venetoclax (Abt199) + Obinutuzumab (GA101) nach optionalem Debulking mit Bendamustin

Therapieschema für n= 45 Pat. Mit RR CLL (47% mit targeted agents vorbehandelt)



# BAAG-Studie: Acalabrutinib + Venetoclax (Abt199) + Obinutuzumab (GA101) nach optionalem Debulking mit Bendamustin

## Verträglichkeit (n=45)

<b>Adverse events</b>	<b>CTC°I-V</b>		<b>CTC°III-V</b>	
<b>Any AE</b>	<b>44 pts</b>	<b>98%</b>	<b>22 pts</b>	<b>49%</b>
<b>Most common AEs PT (≥5 pts)</b>				
- Infusion related reaction	22 pts	49%	4 pts	9%
- Thrombocytopenia	17 pts	38%	10 pts	22%
- Diarrhea	16 pts	36%	-	-
- Fatigue	13 pts	29%	-	-
- Headache	11 pts	24%	-	-
- Neutropenia	11 pts	24%	19 pts	20%
- Rash	10 pts	22%	-	-
- Nausea	9 pts	20%	1 pt	2%
- Hypokalemia	5 pts	11%	-	-

# BAAG-Studie: Acalabrutinib + Venetoclax (Abt199) + Obinutuzumab (GA101) nach optionalem Debulking mit Bendamustin

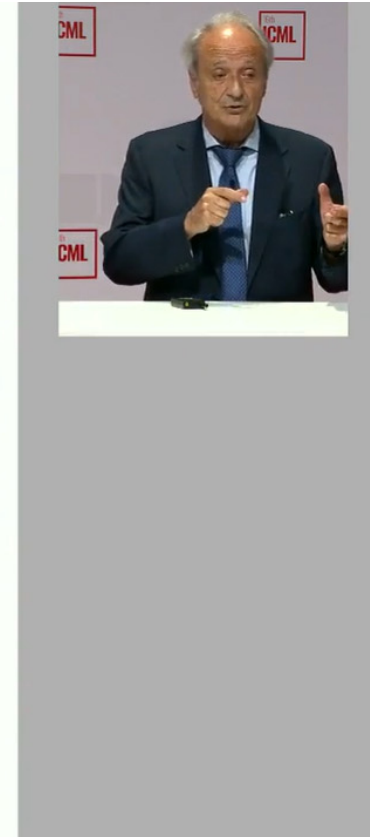
**Ansprechen (n=45) – auch im Vergleich zur BAG-Studie (Venetoclax + Obinutuzumab)**

	all patients (n=45)	CLL2-BAG rel/refr. (n=29)
<b>Responses</b>		
- CR/CRi	8 pts (18%)	2 pts (7%)
- unconfirmed CR/CRi*		6 pts (21%)
- PR	37 pts (82%)	18 pts (62%)
- SD	-	-
- Progression	-	3 pts (10%)
<b>Overall response rate</b>	<b>45 pts (100%)</b>	<b>26 pts (90%)</b>
*) missing CT scan and/or bone marrow biopsy		

<b>MRD in peripheral blood</b>		
- undetectable ( $< 10^{-4}$ )	34 pts (76%)*	24 pts (83%)
- intermediate ( $\geq 10^{-4}$ and $< 10^{-2}$ )	8 pts (18%)	-
- positive ( $\geq 10^{-2}$ )	2 pts (4%)	3 pts (10%)
- missing	1 pt (2%)	2 pts (7%)

Henry Kaplan Memorial  
Lecture and ICML Prize

**Michael Hallek**  
Cologne (Germany)



**Haben Sie Fragen zu diesem Thema?  
Schreiben Sie uns!**

**[icml2021@lymphome.de](mailto:icml2021@lymphome.de)**



Die Kurzpräsentationen sind online unter

**[www.lymphome.de/icml2021](http://www.lymphome.de/icml2021)**

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. med. Barbara Eichhorst

Klinik I für Innere Medizin • Uniklinik Köln



Das Informationsprojekt wird unterstützt von den Firmen



Diese hatten keinen Einfluss auf die Inhalte.