Kompetenznetz Maligne Lymphome

Lymphom Kompetenz KOMPAKT

KML KONGRESSE

Expert:innen berichten zu Lymphomen & Leukämien

Amy Sparwasser, Stock-Fotografie-ID: 1455291856

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

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Offenlegung potentieller Interessenskonflikte

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

Anstellungsverhältnis, Führungsposition	-
Beratungs-/ Gutachtertätigkeit	Janssen, AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, MSD, Lilly, Galapagos
Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds	
Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz	
Honorare	AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, BMS, Lilly, MSD, Roche
Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, Genmab, Janssen, Lilly, Roche
Andere finanzielle Beziehungen	
Immaterielle Interessenkonflikte	

Kapitel 1

Ist die zeitlich begrenzte Kombinationstherapie der Dauertherapie mit BTKi nicht-unterlegen ?

CLL17-Studie

Abstract 01: Fixed-duration versus continuous targeted treatment for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results from the randomized CLL17 trial

Othman Al Sawaf, Köln

CLL17

Studiendesign

Patients with previously untreated CLL

1:1:1 rando
Stratification according to fitness, del17p/*TP53*, IGHV

- **Ibrutinib** d1 420 mg po daily until PD
- **Venetoclax** 400 mg po daily (c1 d22 – c12)
  Obinutuzumab 1000 mg iv (c1 d1(2)/8/15, c 2-6 d1)
- **Venetoclax** 400 mg po daily (c4 d1 – c15)
  Ibrutinib 420 mg po daily (c1 d1 – c15)

**976 patients screened,
in 174 sites,
across 13 countries.**

Median observation time: 34.2 months (IQR 30.3-39.3)

CLL17

Patientencharacteristika

		VO	VI	I
	N	**303**	**305**	**301**
Demographics	Male (%)	216 (71.3)	204 (66.9)	196 (65.1)
	Median age (range)	66 (40-90)	66 (37-83)	65 (34-85)
	Age >65 (%)	155 (51.2)	158 (51.8)	146 (48.5)
	Median CIRS (range)	3 (0-17)	3 (0-18)	3 (1-15)
	GFR <70 (%)	101 (33.6)	109 (35.7)	95 (31.7)
	Unfit* (%)	134 (44.5)	136 (44.6)	130 (43.2)
Risk factors	High TLS risk (by ALC and LN)	76 (25.7)	70 (23.0)	67 (22.6)
	Unmutated IGHV status	171 (56.4)	172 (56.4)	171 (56.8)
	*TP53*mut/del17p	23 (7.6)	25 (8.2)	21 (7.0)
	High/Very High CLL-IPI	160 (58.1)	172 (56.4%)	172 (57.1%)
	Binet B/C	232 (76.6%)	213 (69.8%)	225 (74.8%)
	CKT ≥ 3	42 (15.8)	53 (20.0)	58 (21.9)

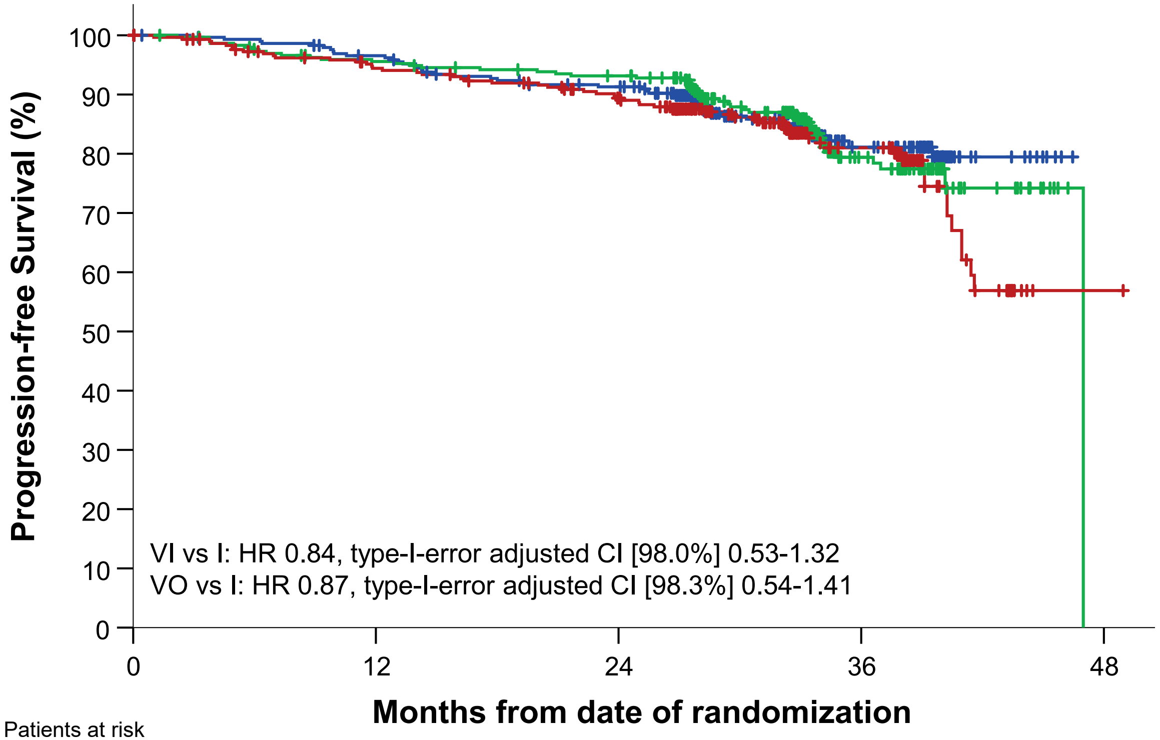
CLL17

Safety

	VO	VI	I
Safety population	**295**	**303**	**298**
Grade 3-5 Infections			
Infections and infestations	103 (34.9)	76 (25.1)	74 (24.8)
COVID-19	$\boxed{47\ (15.9)}$	26 (8.6)	20 (6.7)
Pneumonia	29 (9.8)	22 (7.3)	22 (7.4)
Grade 3-5 Cardiac disorders			
Cardiac disorders	13 (4.4)	22 (7.3)	$\boxed{34\ (11.4)}$
Atrial fibrillation	2 (0.7)	11 (3.6)	12 (4.0)
Grade 3-5 Bleeding			
Bleeding	6 (2.0)	12 (4.0)	12 (4.0)

CLL17

Primärer Endpunkt PFS



Patients at risk

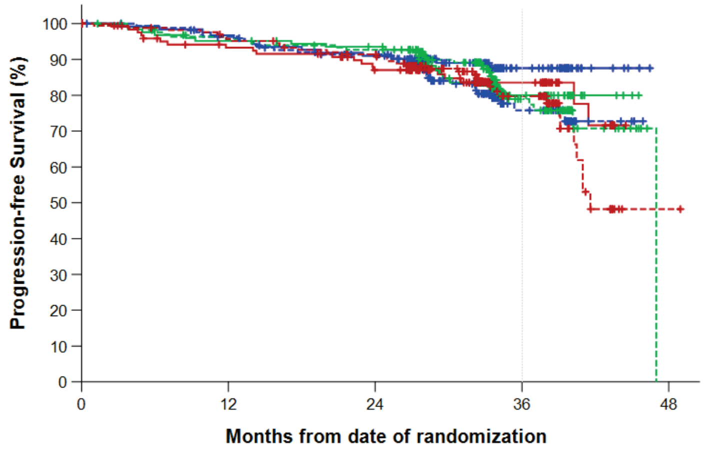
VO	303	278	256	77	0
VI	305	278	267	82	0
I	301	267	243	94	1

3-year-PFS

I	81.0%
VI	79.4 %
VO	81.1%

CLL17

Primärer Endpunkt PFS: Untergruppen

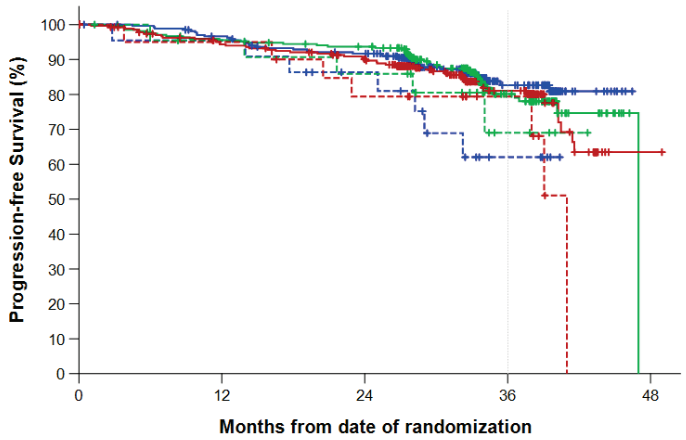


Patients at risk	0	12	24	36	48
VO, unmutated	171	156	142	40	0
VO, mutated	129	119	111	36	0
VI, unmutated	172	157	151	50	0
VI, mutated	129	117	112	32	0
I, unmutated	171	156	145	55	1
I, mutated	126	108	95	37	0

3-year-PFS

---- I, uIGHV	79.7%
— I, mIGHV	83.5%
---- VI, uIGHV	78.9%
— VI, mIGHV	80.0%
---- VO, uIGHV	75.8%
— VO, mIGHV	87.6%

Unmutated IGHV:
VI vs I: HR 0.81, 95% CI 0.49-1.32
VO vs I: HR 0.98, 95% CI 0.61-1.59



Patients at risk	0	12	24	36	48
VO, del/mut	23	21	16	5	0
VO, WT	280	257	240	72	0
VI, del/mut	25	20	18	4	0
VI, WT	279	257	248	78	0
I, del/mut	21	19	15	7	0
I, WT	279	247	227	87	1

3-year-PFS

---- I, *TP53*del/mut	79.4%
— I, *TP53*-WT	81.0%
---- VI, *TP53*del/mut	69.0%
— VI, *TP53*-WT	80.1%
---- VO, *TP53*del/mut	62.0%
— VO, *TP53*-WT	82.7%

***TP53* del/mut:**
VO vs I: HR 1.20, 95% CI 0.40-3.59
VI vs I: HR 0.70, 95% CI 0.22-2.16

Kapitel 2

Nicht-Kovalente BTK Inhibitoren in der Erstlinie

Phase III Pirtobrutinib versus Ibrutinib

683: Pirtobrutinib vs ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory CLL/SLL: Results from the first randomized phase III study comparing a non-covalent and covalent BTK inhibitor

Jennifer Woyach, Ohio, USA

Phase III Pirtobrutinib vs Ibrutinib in Erstlinie und RR

Studiendesign BRUIN CLL-314

- 1:1 Randomisierung zu Pirtobrutinib 200 mg QD (n=331) oder Ibrutinib 420 mg QD (n=331)

Stratifizierung nach del(17p)-Status und Anzahl Vortherapielinien (0 vs. 1 vs. ≥2)

- Primärer Endpunkt: Non-Inferiority der ORR

- Eingeschlossene Patienten: 381 Pirtobrutinib Arm, 381 Ibrutinib Arm

- 225 Therapie-naiv, 437 R/R

Phase III Pirtobrutinib vs Ibrutinib in Erstlinie und RR

Ergebnisse

- Primärer Endpunkt ORR: Pirotbrutinib 87,0% (95% KI 82,9-90,4) vs Ibrutinib 78,6% (95% KI 73,7-82,9)
- PFS nach 18 Monaten: Pirtobrutinib 86,9% (82,4-90,3) vs Ibrutinib 82,3% (77,3-86,3)
- Patienten, die aktuell noch on Behandlung sind: Pirtobrutinib 81,3% vs Ibrutinib 69,5%

Phase III Pirtobrutinib versus BR

LBA-3: Pirtobrutinib vs bendamustine plus rituximab (BR) in patients with CLL/SLL: First results from a randomized phase III study Examining a non-covalent BTK inhibitor in untreated patients

Wojcieck Jurczak, Krakau, Polen

Phase III Pirtobrutinib vs BR in der Erstlinie

Studiendesign BRUIN CLL-313 und primärer Endpunkt

- 282 Patienten: Pirtobrutinib (N=141) vs. BR (N=141)
- Primärer Endpunkt: PFS (IRC-bewertet, stratifizierter Log-rank-Test, 2-seitig α=0.05)

93.4%	**70.7%**
Pirtobrutinib	**BR**
24-Monats-PFS (95% KI 87.6–96.5)	24-Monats-PFS (95% KI 61.5–78.1)

Kapitel 3

Welche neuen Therapieoptionen kommen demnächst ?

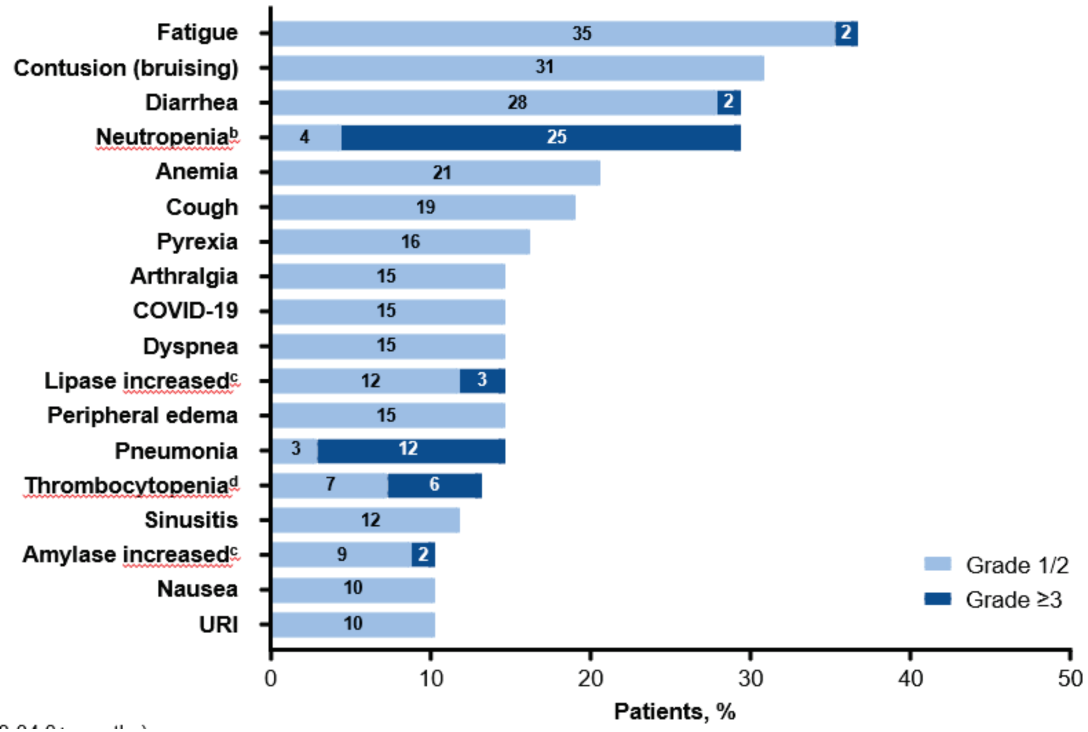
BTK Degrader

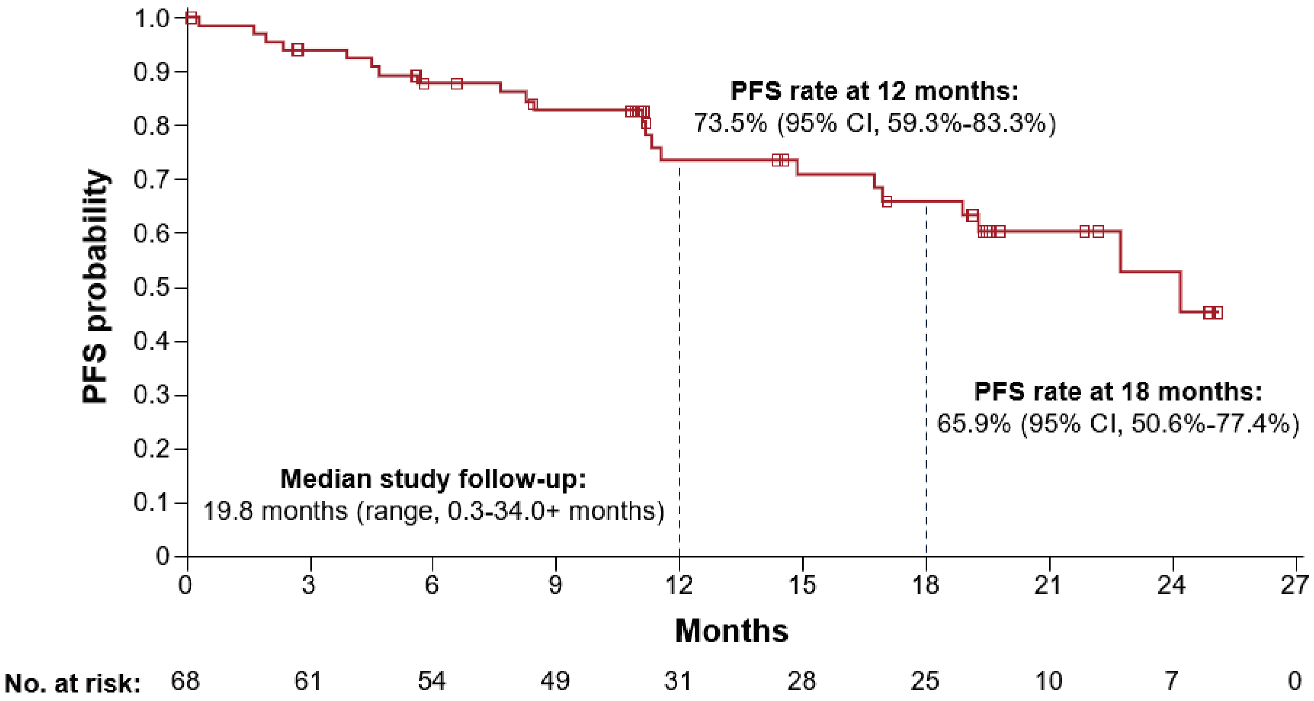
85: Updated efficacy and safety results of the Bruton tyrosine kinase (BTK) degrader BGB16673 in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) from the ongoing phase 1 CaDAnCe-101 study

Inhye Ahn, Boston, USA

BTK Degrader

Phase I/II Studie zu BGB-16673 bei multiple vorbehandelten Patienten (mediane Anzahl Vortherapie = 4)





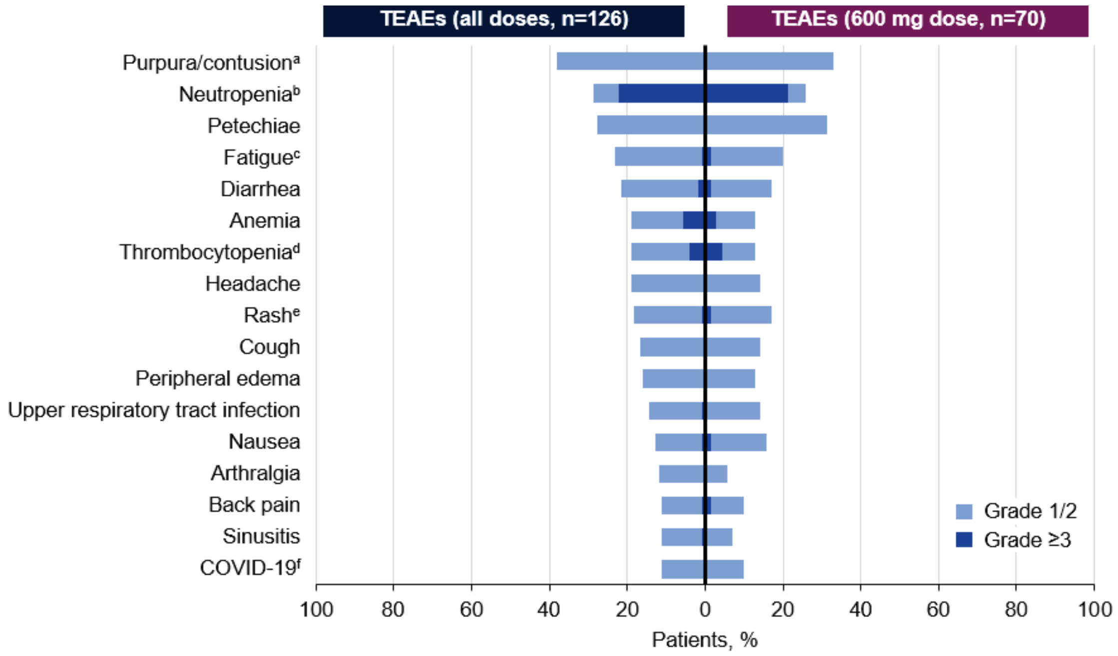
BTK Degrader

86: Bexobrutideg (NX-5948), a novel Bruton's tyrosine kinase (BTK) degrader, demonstrates rapid and durable clinical responses in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL):
New and updated findings from an ongoing Phase 1a/b trial

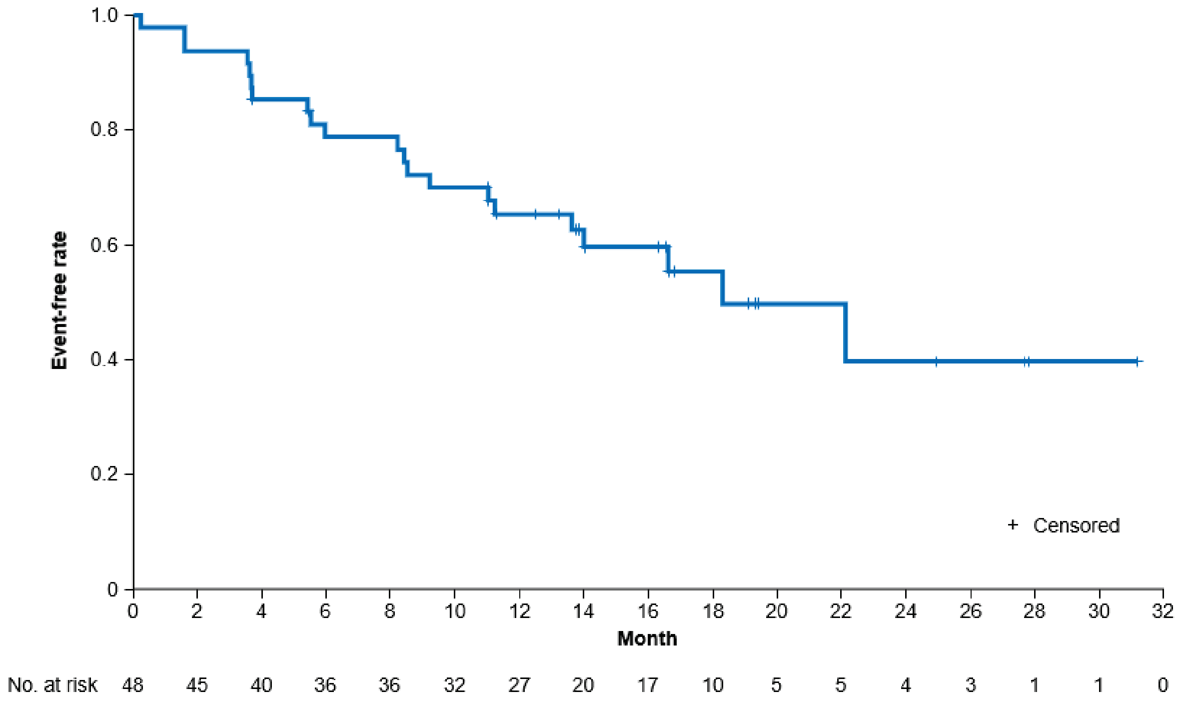
Zulfa Omer, Cincinnati, USA

BTK Degrader

Phase I Studie zu Bexobrutideg bei 126 Patienten mit multiplen Vortherapien (im Median 4)



Median PFS of 22.1 months in study population with longest follow-up



Kapitel 4

Wie können wir die Richter Transformation besser behandeln?

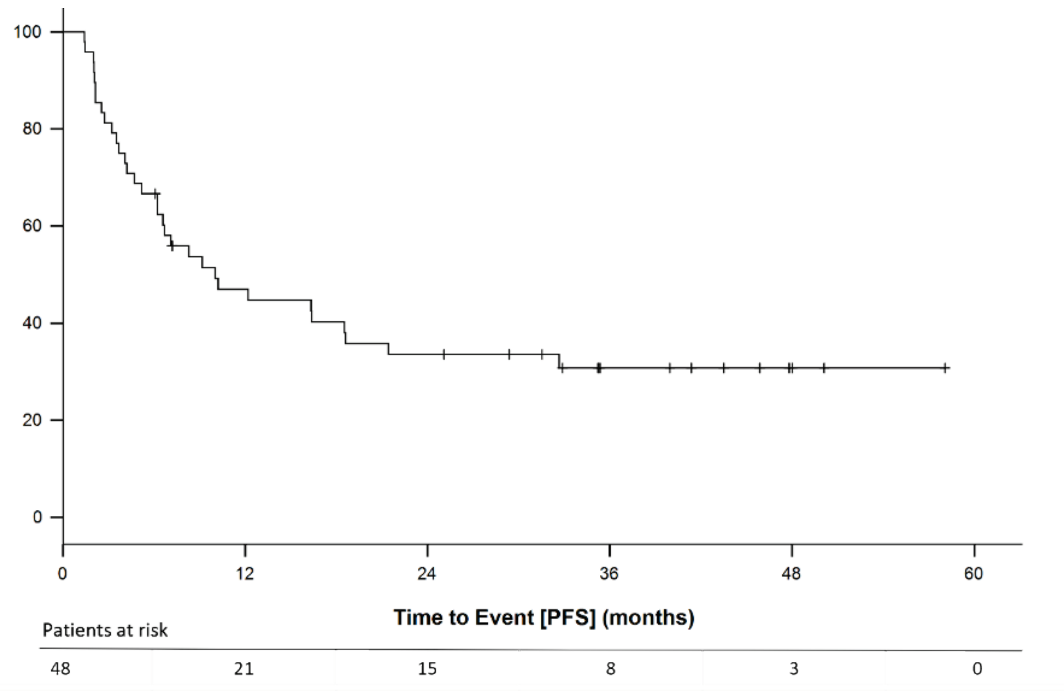
RT1-Studie: Zanubrutinib + Tislelizumab bei Richter Transformation

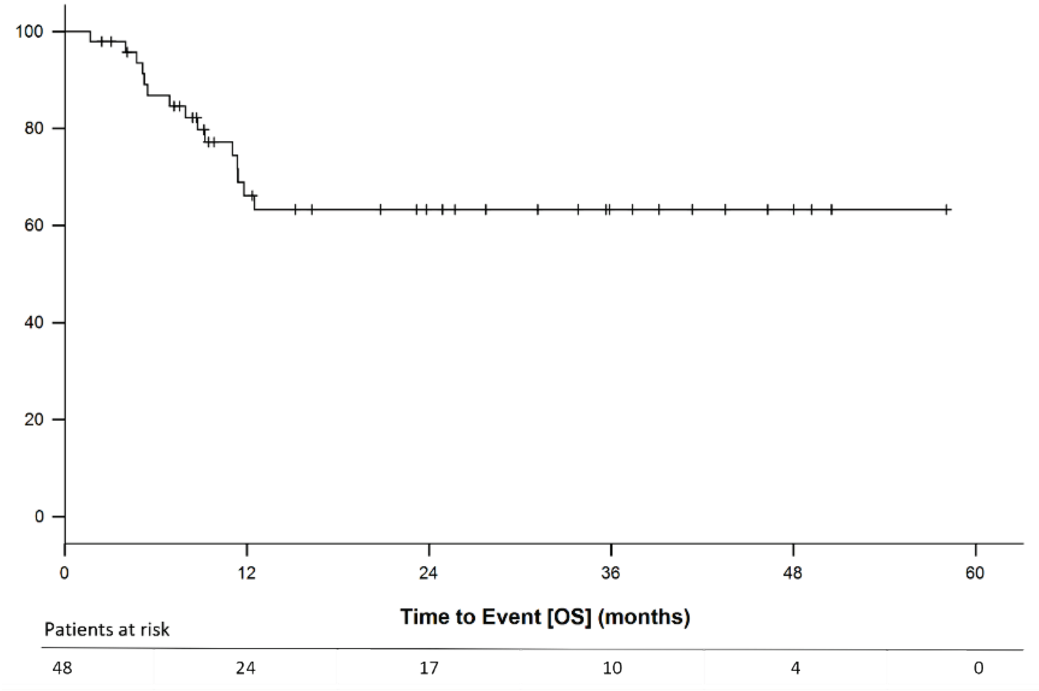
90: Correlates of response to combined checkpoint and BTK inhibition for treatment of richter transformation: Extended follow-up from the prospective RT1 trial

Othman, Al-Sawaf, Köln

RT1-Studie: Zanubrutinib + Tislelizumab bei Richter Transformation

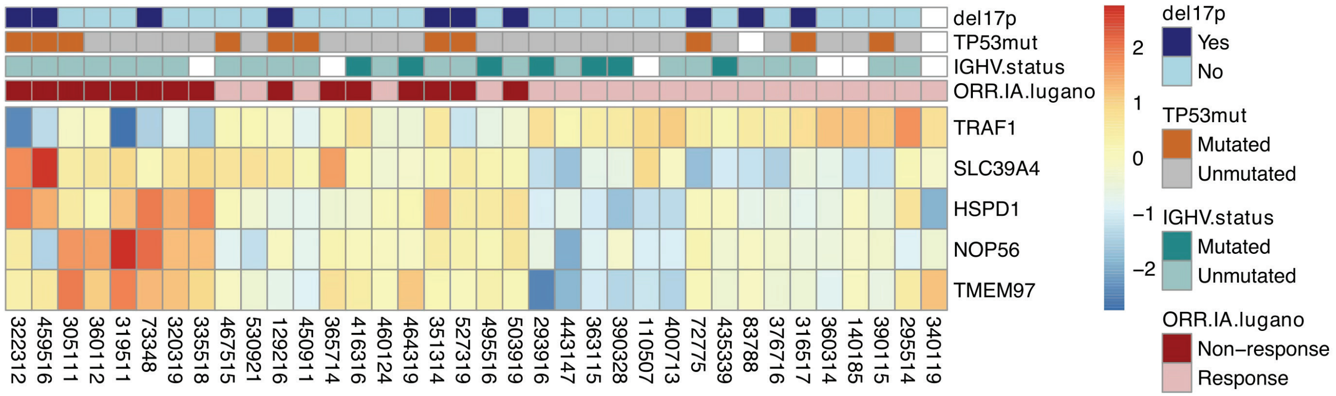
PFS und OS nach Beobachtungszeit von 25.7 Monaten

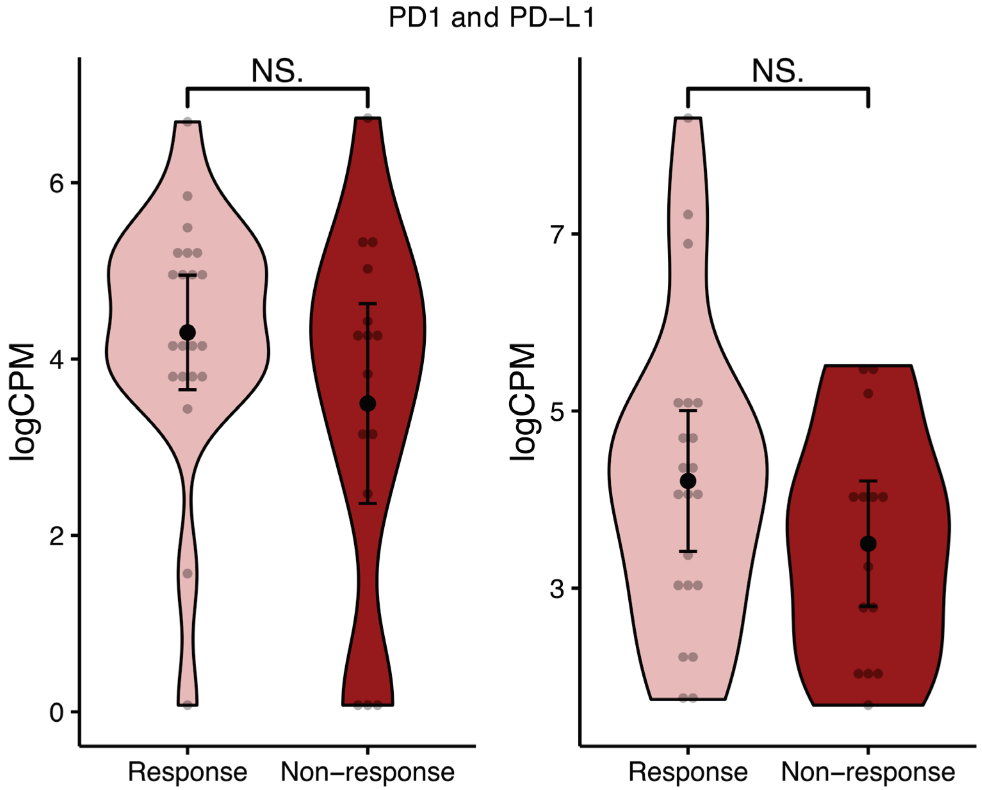




RT1-Studie: Zanubrutinib + Tislelizumab bei Richter Transformation

Genexpressionsprofile bei Respondern versus Non-respondern





Zusammenfassung | Take-Home-Messages

- Die zeitlich begrenzte Therapie ist in der Erstlinie gleichwertig zur Dauertherapie in der CLL17-Studie:
  - Zeitlich limitierte Therapien sind Standard.
  - Subgruppen mit sehr hohem Risiko könnten mit längerem FU evtl doch noch von einer Dauertherapie profitieren.
- Pirtobrutinib zeigt ein gutes Sicherheitsprofil und ist dem Ibrutinib bzgl ORR und der BR Therapie im PFS überlegen.
- BTK Degrader (noch nicht zugelassen) zeigen gutes Sicherheitsprofil und Ansprechen selbst bei triple (cBTKi/ncBTKi/BCL2i) vorbehandelten Patienten.
- Patienten mit RT und einer erhöhten inflammatorischen Genexpression profitieren längerfristig von einer Behandlung mit Checkpointinhibitor und BTK Inhibitor.

Die Kurzpräsentationen sind online unter

www.lymphome.de/ash2025

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. med. Barbara Eichhorst

Uniklinik Köln

Das Informationsprojekt wird unterstützt von den Firmen:

Diese hatten keinen Einfluss auf die Inhalte.