


Kompetenznetz
Maligne Lymphome

Lymphom Kompetenz KOMPAKT



KML KONGRESSE

Expert:innen berichten zu
Lymphomen & Leukämien



EHA2024 HYBRID



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

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Offenlegung potentieller Interessenskonflikte

LymphomKompetenz KOMPAKT – EHA2024 HYBRID wird in Kooperation mit sieben unterstützenden Firmen durchgeführt.
Meine persönlichen Disclosures betreffen:

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

Kapitel 1

Genetischer Prognosefaktor *TP53* Aberration

Die *TP53* Bibel: The landscape of *TP53* mutations and their prognostic impact in chronic lymphocytic leukemia

S101

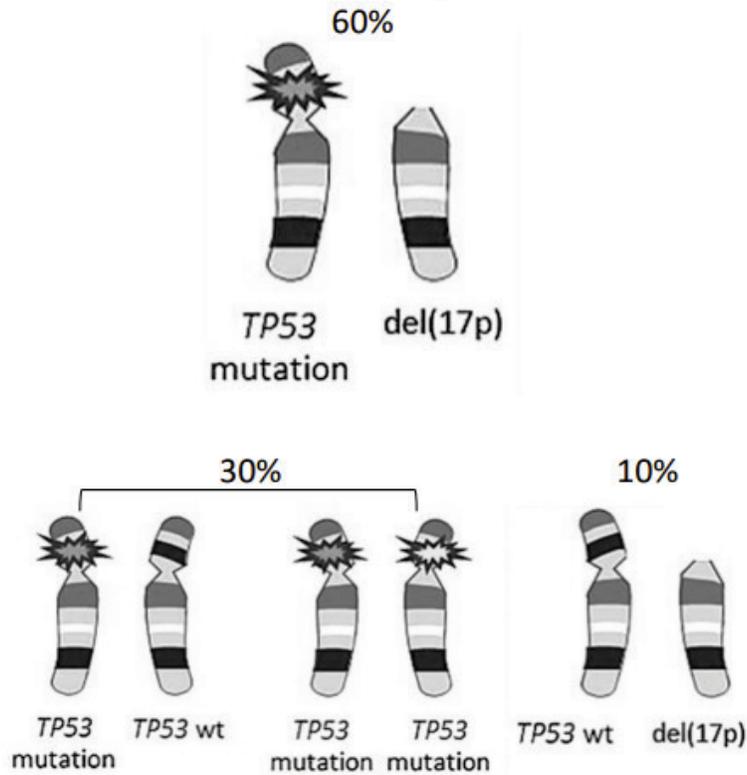
C. Bertossi, Universität Ulm

Die *TP53* Bibel

Insgesamt 10051 Patientenproben wurden analysiert: 3713 Patienten aus 9 klinischen Studien der DCLLSG
 336 mit del(17p) und/oder *TP53* Mutation wurden bezüglich Effektivität untersucht

TP53 aberrations in CLL

Prevalence in *TP53* disrupted cases:



(Adapted from Campo et al., Haematologica 2018)

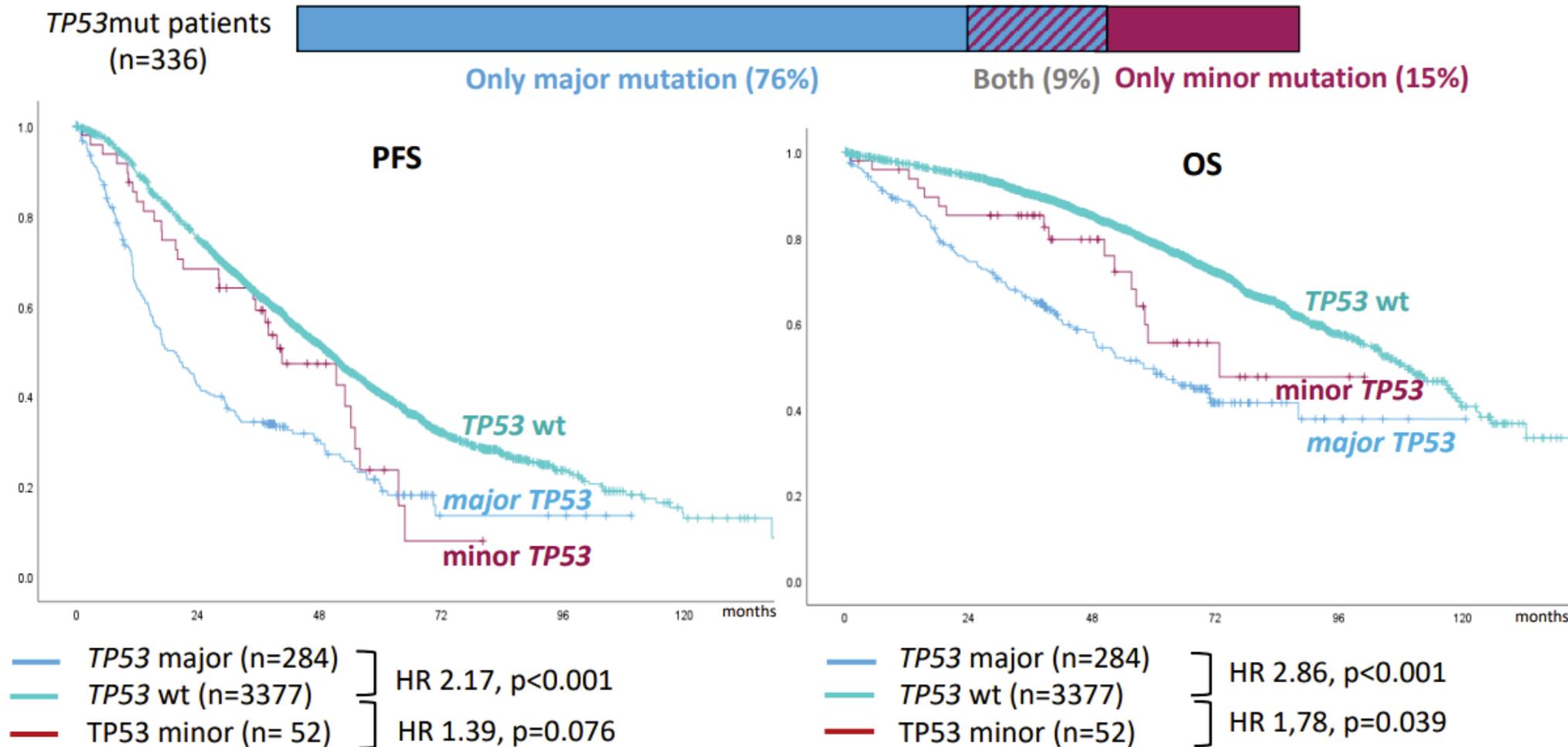


- untreated CLL patients
- 9 GCLLSG trials
- median follow up: 65.7 months

Therapy	n=3,713 (100%)
Chemoimmunotherapy (FC(R), BR, (R)CIB, GCIB)	2,640 (71%)
Venetoclax-based (V+G, V+R)	721 (19%)
Ibrutinib/Idelalisib (GIVe, BIO, BIG, BCG)	361 (10%)

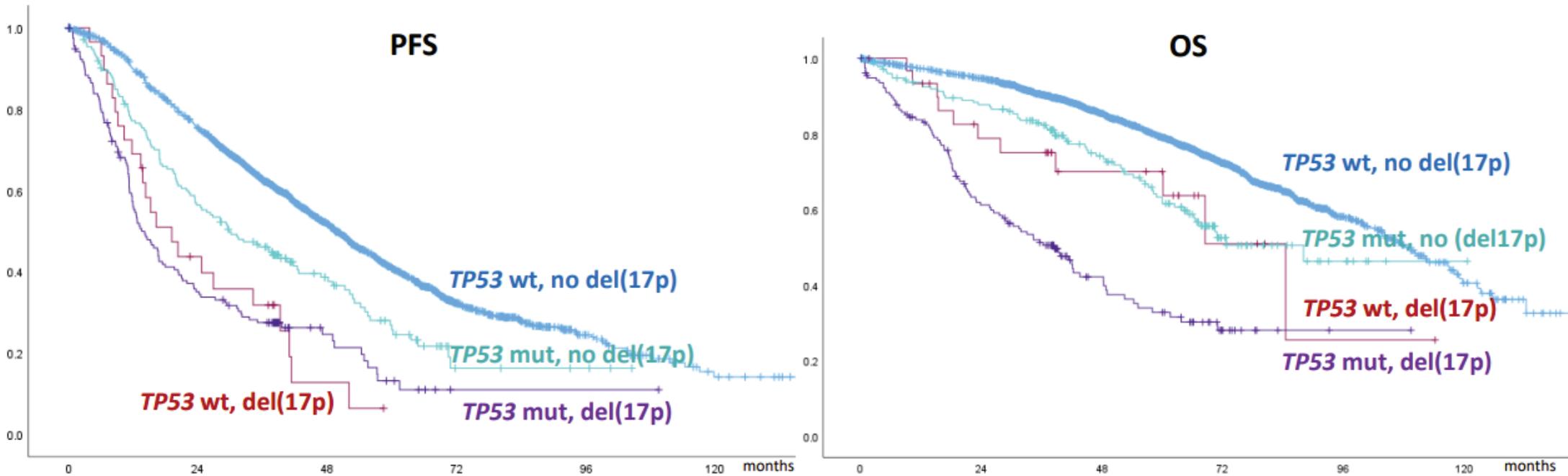
Die *TP53* Bibel

TP53 Mutation in Subclonen (< 10% VAF)



Die TP53 Bibel

Prognostische Bedeutung der del17p +/- TP53 Mutation versus alleinige TP53 Mutation



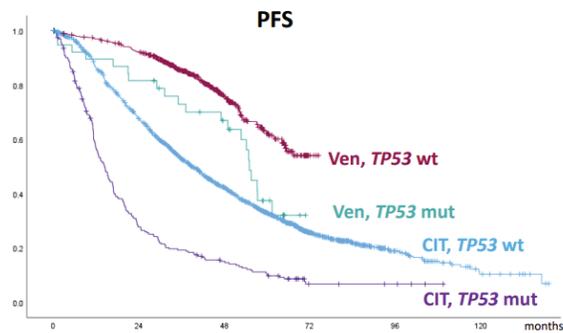
— No del(17p) – TP53 mut (n=177)	} HR 1.609, p<0.001
— No del(17p) – TP53 wt (n=3276)	
— Del(17p) – TP53 mut (n=157)	} HR 1.010, p=0.96
— Del17p – TP53 wt (n=31)	

— No del(17p) – TP53 mut (n=177)	} HR 1.82, p<0.001
— No del(17p) – TP53 wt (n=3276)	
— Del(17p) – TP53 mut (n=157)	} HR 2.51, p=0.004
— Del17p – TP53 wt (n=31)	

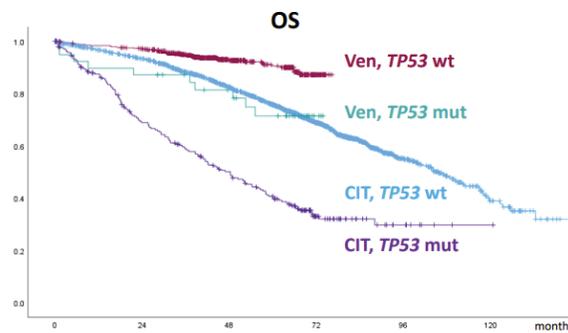
Die *TP53* Bibel

Prognostische Bedeutung der Therapie

Venetoclax-Therapie

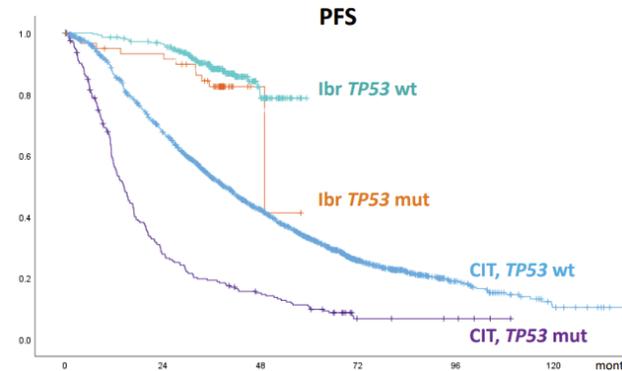


— CIT – *TP53* mut (n=237)
 — CIT – *TP53* wt (n=2403) } HR 2.55, p<0.001
 — Ven – *TP53* mut (n=39) } HR 2.12, p<0.001
 — Ven – *TP53* wt (n=673)

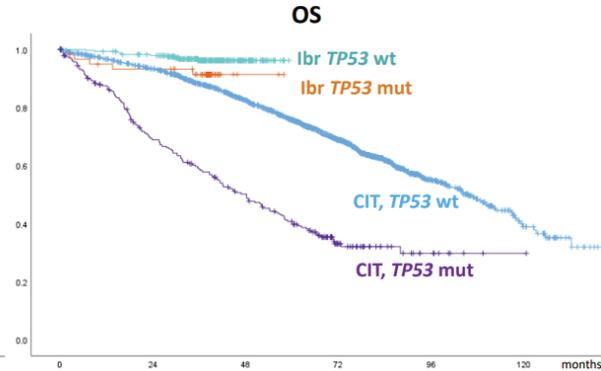


— CIT – *TP53* mut (n=237)
 — CIT – *TP53* wt (n=2403) } HR 3.00, p<0.001
 — Ven – *TP53* mut (n=39) } HR 2.84, p=0.003
 — Ven – *TP53* wt (n=673)

Ibrutinib-Therapie



— CIT – *TP53* mut (n=237)
 — CIT – *TP53* wt (n= 2403) } HR 2.55, p<0.001
 — Ibr – *TP53* mut (n=60) } HR 1.44, p=0.29
 — Ibr – *TP53* wt (n=285)



— CIT – *TP53* mut (n=237)
 — CIT – *TP53* wt (n=2403) } HR 3.00, p<0.001
 — Ibr – *TP53* mut (n=60) } HR 2.46, p=0.095
 — Ibr – *TP53* wt (n=285)

Kapitel 2

Kombinationstherapien: Tripletherapie

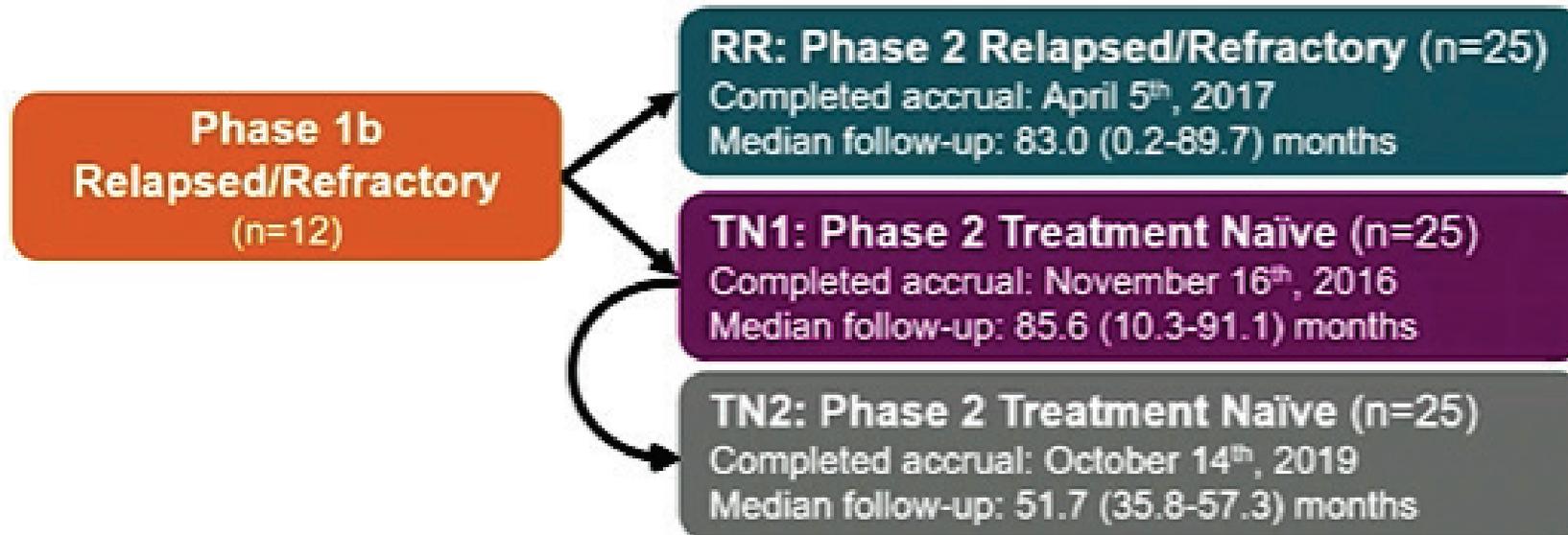
Tripletherapie mit Obinutuzumab, Ibrutinib und Venetoclax im Langzeit-FU in einer Phase II Studie

S160: 7-YEAR UPDATE ON A PHASE 2 TRIAL OF FIXED-DURATION OBINUTUZUMAB, IBRUTINIB, AND VENETOCLAX FOR CLL

K. Rogers, Ohio State University

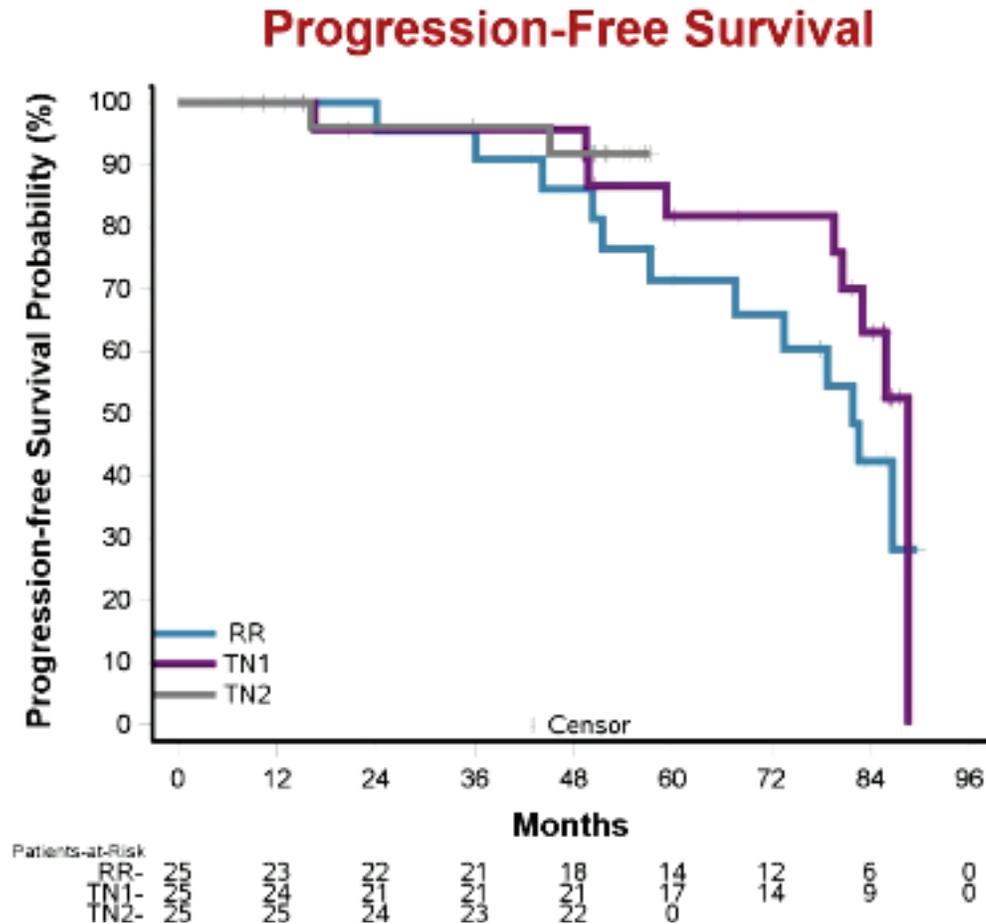
Tripletherapie in der Erstlinie und im Rezidiv

25 Patienten mit RR CLL und 50 Patienten mit TN CLL erhielten 15 Zyklen Therapie mit Obinutuzumab, Ventoclax und Ibrutinib in einer Phase II Studie



Tripletherapie in der Erstlinie und im Rezidiv

PFS

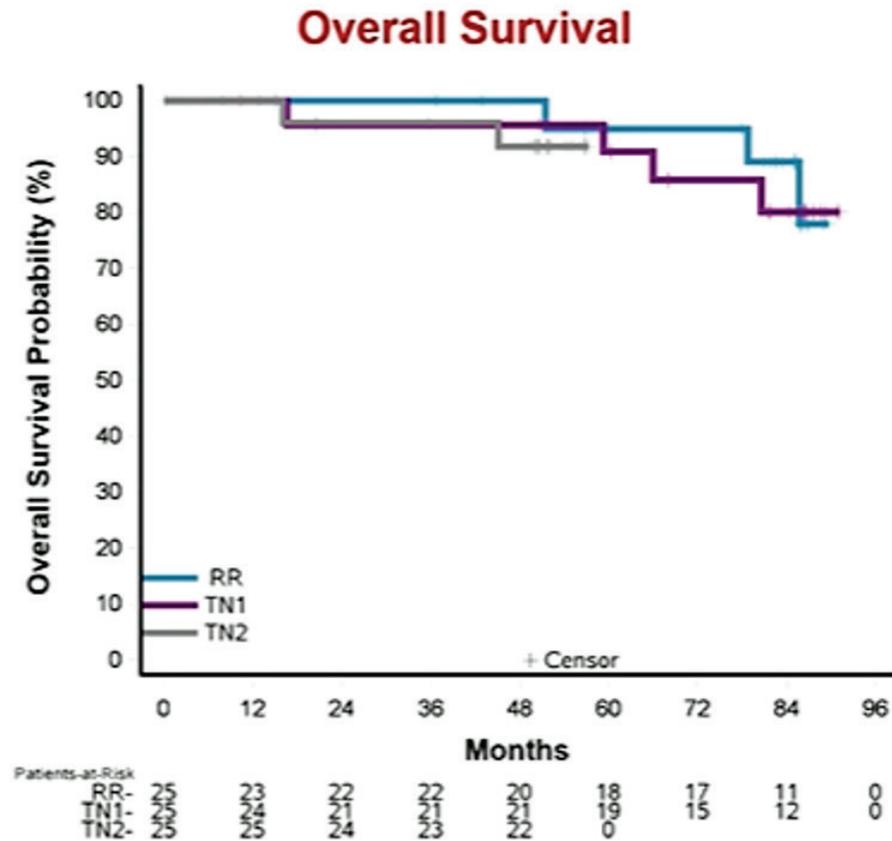


Median PFS for **RR** was **81.8 months** (95% CI 57.3-NR)

Median PFS for **TN1** was **88.5 months** (95% CI 80.6-NR)

Tripletherapie in der Erstlinie und im Rezidiv

OS und Todesursachen



Cause of Death	n
Sepsis	3
Aggressive B-cell Lymphoma (Richter's)	1
Cardiac Arrest	1
Dementia	1
Pneumonia/Cardiac Arrest	1
Ventricular arrhythmia	1
Unknown	1

No deaths occurred during treatment.

Kapitel 3

Therapiesequenz bei der CLL

Therapiesequenz: eine Analyse des Registers der DCLLSG

P 658: TIME TO NEXT TREATMENT AFTER FIRST-LINE TREATMENT WITH TIME-LIMITED TARGETED AGENTS: A POOLED ANALYSIS OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TREATED WITHIN CLINICAL TRIALS OF THE GCLLS

N. Kutsch, Uniklinik Köln

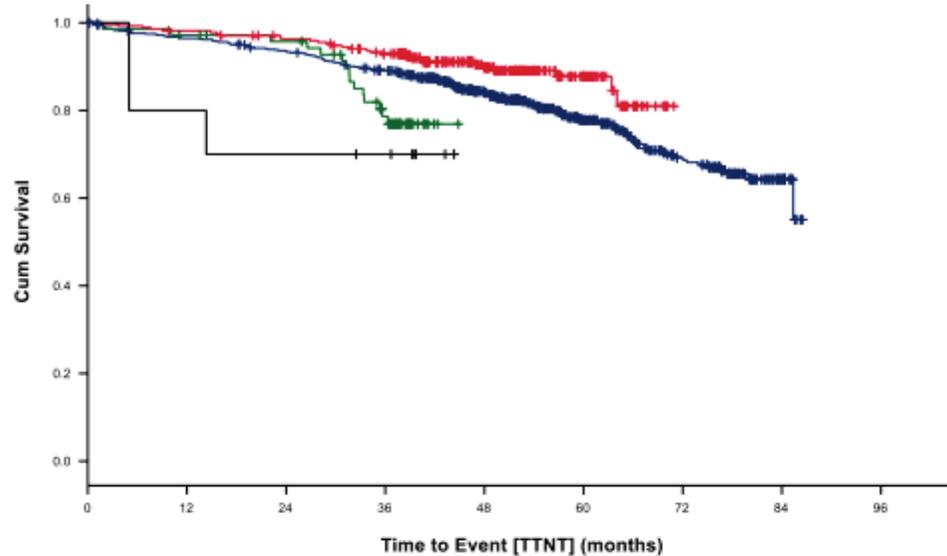
Zeit bis zur nächsten Therapie nach Erstlinie mit Ziel-gerichteter Therapie

Eine Registeranalyse von 1065 Patienten nach Erstlinientherapie im Rahmen einer Studie der DCLLSG

All administered first-line treatments, N (%)	1065
anti-CD20+BCL2i-based	712 (66.9)
anti-CD20+BTKi-based	71 (6.7)
anti-CD20+BTKi+BCL2i-based	272 (25.5)
PI3K-based	10 (0.9)

Zeit bis zur nächsten Therapie nach Erstlinie mit Ziel-gerichteter Therapie

Zeit bis zur nächsten Therapie nach Tripletttherapie ist am längsten



Cox regression TTNT	Univariable comparison	Hazard ratio [HR]	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
Administered treatment				
anti-CD20+BCL2i-based	vs. anti-CD20+BTKi+BCL2i-based	1.673	1.121	2.497
anti-CD20+BTKi-based	vs. anti-CD20+BTKi+BCL2i-based	3.154	1.678	5.926
PI3K-based	vs. anti-CD20+BTKi+BCL2i-based	5.058	1.536	16.655

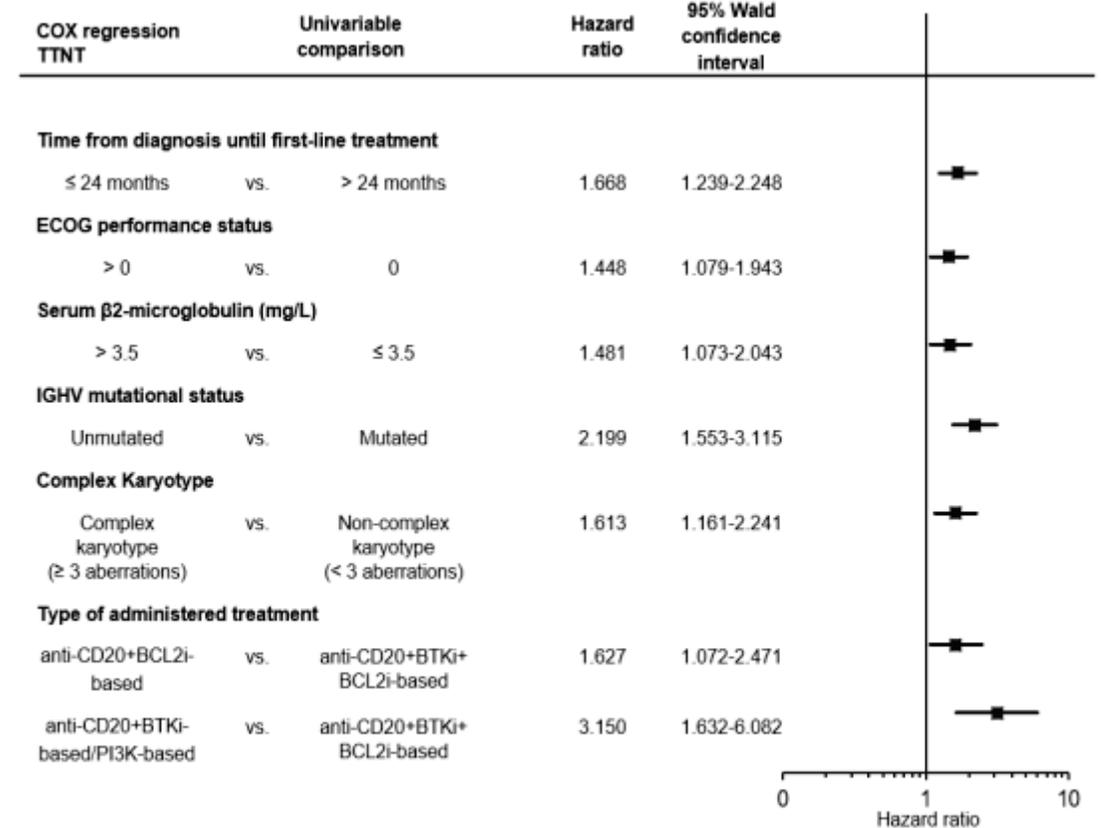


Figure) Forest plot for the multivariable model for TTNT from 1L treatment

Triple-Therapie in klinischen Studien

CLL16

A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED, PHASE 3 TRIAL OF ACALABRUTINIB, OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GAVE) COMPARED TO OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GVE) IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH HIGH RISK (17P-DELETION, TP53-MUTATION OR COMPLEX KARYOTYPE) CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL): THE CLL16-TRIAL OF THE GCLLSG

CLL16: Patients with previously untreated CLL fit and unfit pts only CKT/ del17p/TP53 mut

Stratification according to del17p/TP53 (TP53 mutation and/or 17p deletion, neither TP53 mutation nor 17p deletion) and age (≤ 65 years, > 65 years)



Venetoclax + Obinutuzumab

Acalabrutinib, Obinutuzumab + Venetoclax
Acala maintenance in pts with MRD+

Total 178 pts

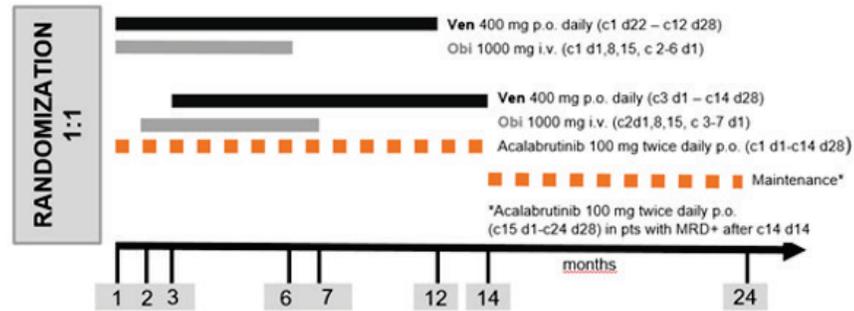
Primary endpoint:

Progression-free survival

Key secondary endpoints:

MRD level in the peripheral blood at staging 5 and 9 in both cohorts, overall survival

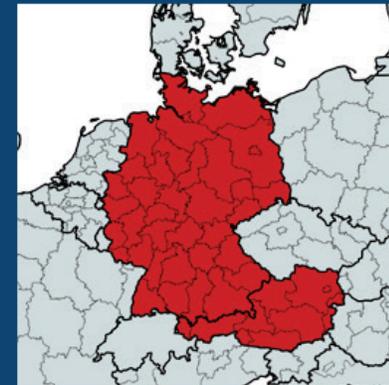
TREATMENT SCHEDULE



TIMELINES

Start of recruitment	Q2/2022
Expected end of recruitment	Q4/2024
End of <u>study</u>	Q1/2027

DEUTSCHE CLL STUDIENGRUPPE  CLL-16@uk-koeln.de



Kapitel 4

Autoimmune Zytopenien (AIHA und AITP)

Entwicklung von Autoimmunen Zytopenien unter Venetoclaxtherapie

P 661 IMPACT OF VENETOCLAX-BASED THERAPIES ON AUTOIMMUNE CYTOPENIAS IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: A MULTICENTER STUDY CONDUCTED BY ERIC, THE EUROPEAN RESEARCH INITIATIVE ON CLL

M. Coscia, Turin

Automminune Zytopenien unter Venetoclax-basierten Therapien

Eine retrospektive Analyse aus dem ERIC Register

Venetoclax-basiertes Behandlungsregime der eingeschlossenen Patienten

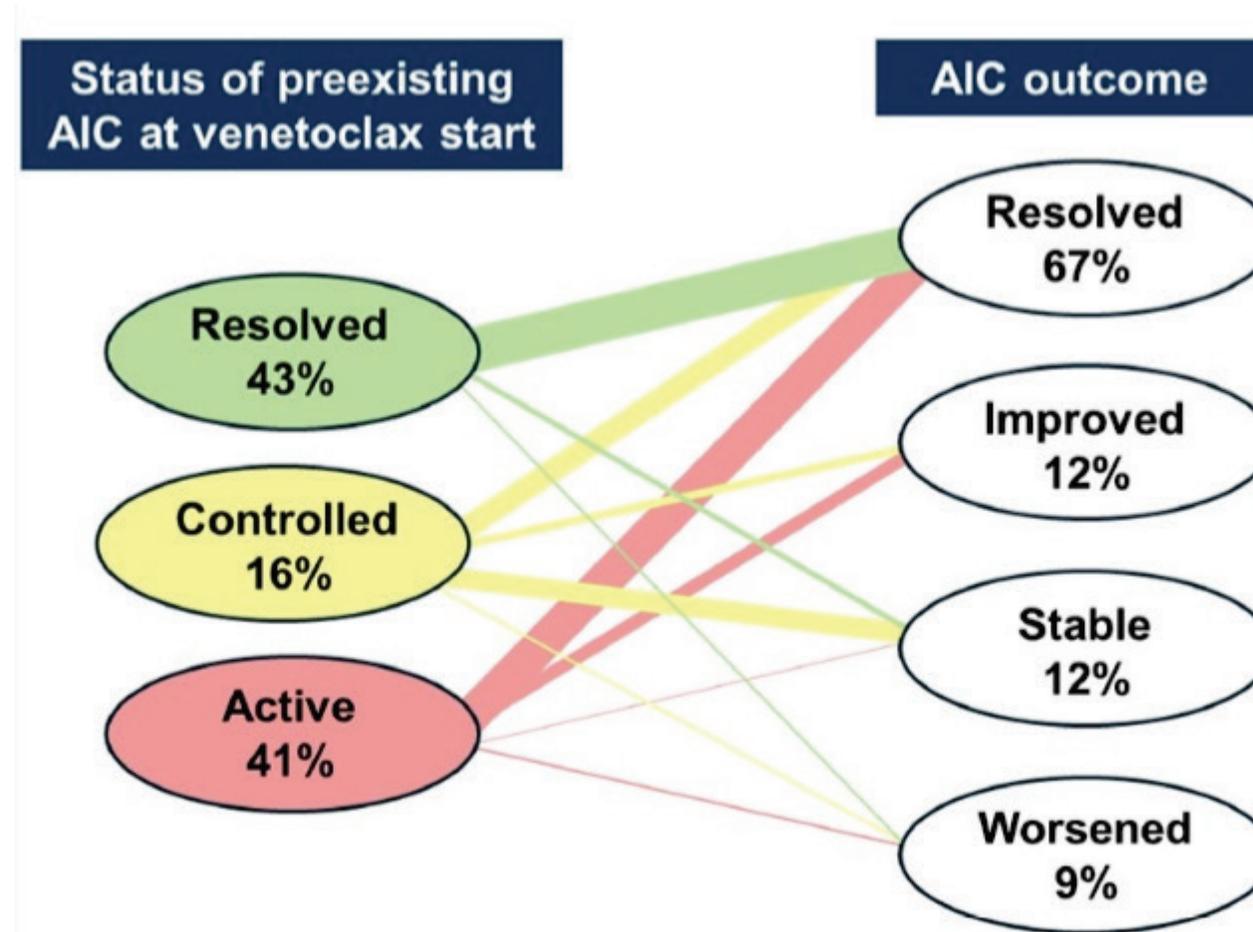
Treatment received, n=878	Venetoclax single agent: 214 (24.3%) Venetoclax combination: 664 (75.8%)
Venetoclax combination in TN patients, n=306	Rituximab: 155(44.1%)
	Obinutuzumab: 134 (43.8%)
	Ibrutinib: 15 (4.9%)
	Ibrutinib and obinutuzumab: 5 (1.6%)
	Acalabrutinib: 3 (1%)
	Acalabrutinib and obinutuzumab: 5 (1.6%)
Venetoclax combination in RR patients, n=357	Other: 9 (2.9%)
	Rituximab: 311 (87.1%)
	Obinutuzumab: 8 (2.2%)
	Ibrutinib: 29 (8.1%)
	Acalabrutinib: 1 (0.3%)
Other: 8 (2.2%)	

Patientencharakteristika der Patienten mit/ohne autoimmune Zytopenien

Variable	Preexisting AIC, n=107 (12.2%)	No preexisting AIC, n=771 (87.8%)
Male gender, number (%)	78 (79%), n=107	484 (63%), n=771
Median age, years (range)	69 (33-86), n=107	67 (35-90), n=768
Binet stage, number (%)	A: 6 (6%) B: 26 (26%) C: 68 (68%) n=100	A: 71 (10.9%) B: 269 (41.4%) C: 309 (47.6%) n=649
Median CIRS score (range)	7 (1-17), n=86	4 (0-18), n=561
Median b2-microglobulin, mg/L (range)	4 (1.1-8.2), n=50	3.9 (1.3-25.8), n=312
Unmutated IGHV status, number (%)	46 (70.8%), n=65	350 (68.6%), n=510
Del(13q), number (%)	45 (60.8%), n=74	252 (48.1%), n=524
Del(11q), number (%)	18 (23.4%), n=77	127 (23.3%), n=544
Tris(12), number (%)	10 (13.9%), n=72	107 (20.7%), n=513
Del(17p), number (%)	18 (21.7%), n=83	114 (20.6%), n=553
Mutated TP53, number (%)	15 (24.2%), n=62	91 (19%), n=478
Hypogammaglobulinemia, number (%)	8 (18.2%), n=44	30 (13.8%), n=218
Number of treatment-naïve patients (%)	28 (26.2%), n=107	290 (37.6%), n=771
Median number of previous therapies (range)	2 (0-9), n=107	1 (0-9), n=769

Autoimmune Zytopenien unter einer Venetoclax-basierten Therapie

Entwicklung der vorbestehenden Autoimmunen Zytopenie unter Venetoclax basierter Therapie



Automminune Zytopenien unter einer Venetoclax-basierten Therapie

Entwicklung von Therapie-assoziierten autoimmunen Zytopenie während Venetoclax basierter Therapie

Treatment-emergent AIC (among patients with no preexisting AIC)	30/771 (3.9%)	AIHA, n=15 (50%) ITP, n=15 (50%)
Median time of treatment-emergent AIC occurrence from treatment start	4.6 months	
Treatment-emergent AIC in patients who received venetoclax single agent	11/183 (6%)	
Treatment-emergent AIC in patients who received venetoclax combination	19/588 (3.2%)	
Patients who received AIC-directed treatment	30/30 (100%)	
Treatment-emergent AIC in TN patients	7/290 (2.4%)	
Treatment-emergent AIC in RR patients	23/481 (4.8%)	
Treatment-emergent AIC outcome	Resolved: 13/30 (43.3%) Controlled: 10/30 (33.3%) Active: 7/30 (23.3%)	
Treatment-emergent AIC outcome in patients who received venetoclax single agent	Resolved: 3/11 (27.3%) Controlled: 4/11 (36.4%) Active: 4/11 (36.4%)	
Treatment-emergent AIC outcome in patients who received venetoclax combination	Resolved: 10/19 (52.6%) Controlled: 6/19 (31.6%) Active: 3/19 (15.8%)	

Zusammenfassung CLL

- Die Definition der Hochrisiko-CLL muss neu überdacht werden:
Differenzierung zwischen alleiniger TP53 Mutation im Vergleich zu del(17p) und TP53 Mutation oder alleiniger del(17p)
- Triple-Therapien erscheinen eine bessere Effektivität als Doublets zu haben:
Bestätigung durch randomisierte Studien steht noch aus (CLL13 FU; CLL16); Toxizität?
- Autoimmune Zytopenien lassen sich (neben BTK-Inhibitoren) gut mit Venetoclax-basierten Therapien behandeln:
Kombination Venetoclax + CD20-Antikörper bevorzugt ?

Die Kurzpräsentationen sind online unter

www.lymphome.de/eha2024

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. med. Barbara Eichhorst

Uniklinik Köln

Das Informationsprojekt wird unterstützt von den Firmen:

abbvie

AMGEN

AstraZeneca

Bristol Myers Squibb™



A Sandoz Brand



Diese hatten keinen Einfluss auf die Inhalte.