



64th ASH Meeting 2022
New Orleans & virtuell

Lymphom Kompetenz KOMPAKT



KML KONGRESSE

Expert:innen berichten zu
Lymphomen & Leukämien



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

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Offenlegung potentieller Interessenskonflikte

LymphomKompetenz KOMPAKT – ASH2021 wird in Kooperation mit sechs unterstützenden Firmen durchgeführt.

Meine persönlichen Disclosures betreffen:

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

Erstlinientherapie-Optionen bei der CLL

Dauertherapie



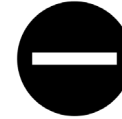
BTKi

- Ibrutinib +/- R or O
- Acalabrutinib +/- O
- Zanubrutinib

BCL2i

- Venetoclax
only in pts with *TP53* aberration*

Zeitlich limitierte Therapie



BCL2i + Anti-CD20

- Venetoclax + O
12 cycles

BTKi + BCL2i

- Ibrutinib + Venetoclax
15 cycles, approved 08/22

CIT nur bei mut.IGHV / keine TP53 Aberration

- FCR/BR/C1b+O

R = Rituximab; O = Obinutuzumab; *and not eligible/failed BTKi or in pts w/o TP53 aberration who failed CIT and BCRi

Kapitel 1

Vergleiche im Nebenwirkungs- und Wirkungsprofil
verschiedener BTK inhibatoren

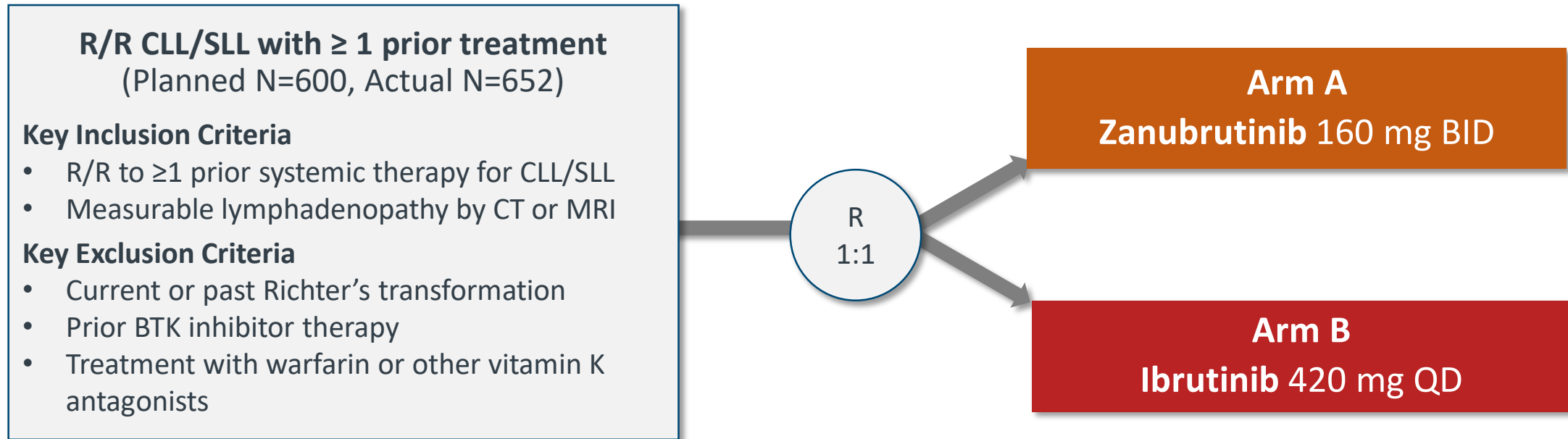
ALPINE-Studie: Zanubrutinib versus Ibrutinib bei der rezidierten CLL

Abstract LBA 06:

Zanubrutinib Demonstrates Superior Progression-Free Survival (PFS) Compared With Ibrutinib for Treatment of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma (R/R CLL/SLL): Results From Final Analysis of ALPINE Randomized Phase 3 Study

Jennifer Brown, Dana Faber , Boston

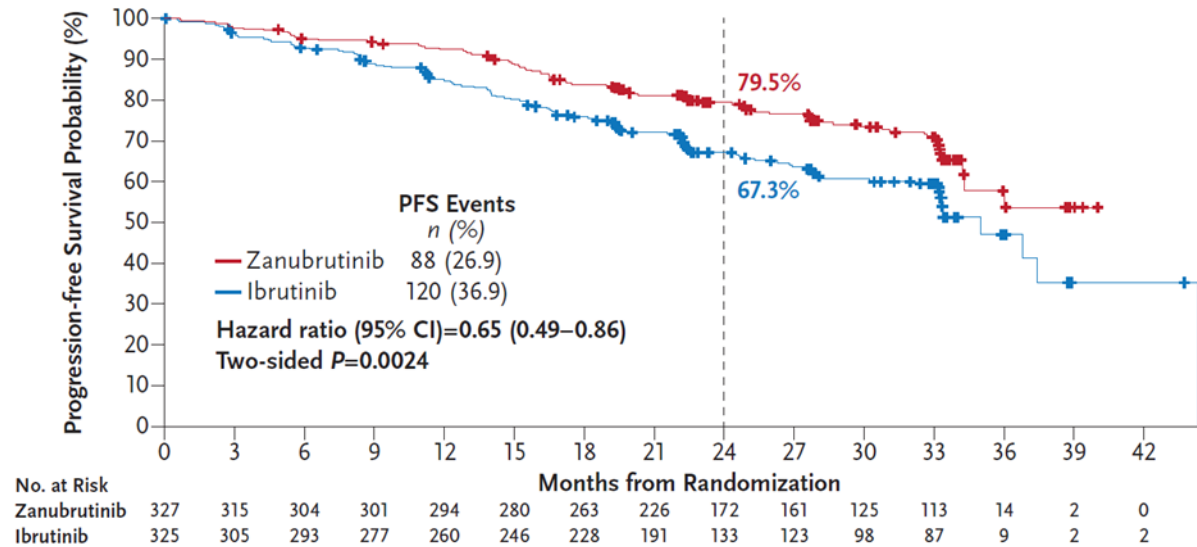
ALPINE: Studiendesign



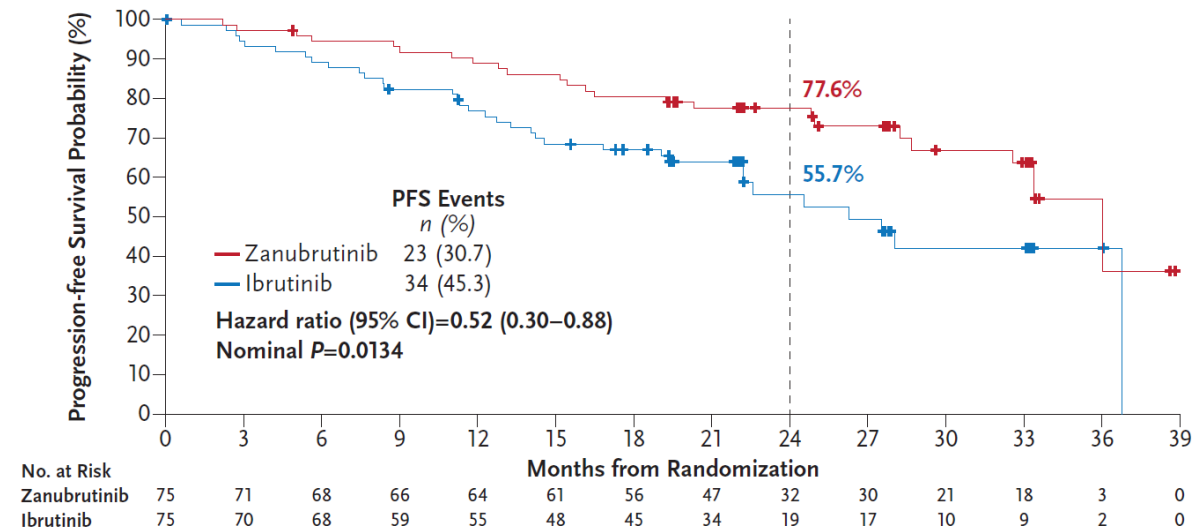
ALPINE: Progressions-freies Überleben

PFS für alle Patienten und für Patienten mit *TP53* Veränderungen

Alle



CLL mit *TP53* Veränderung



Kapitel 2

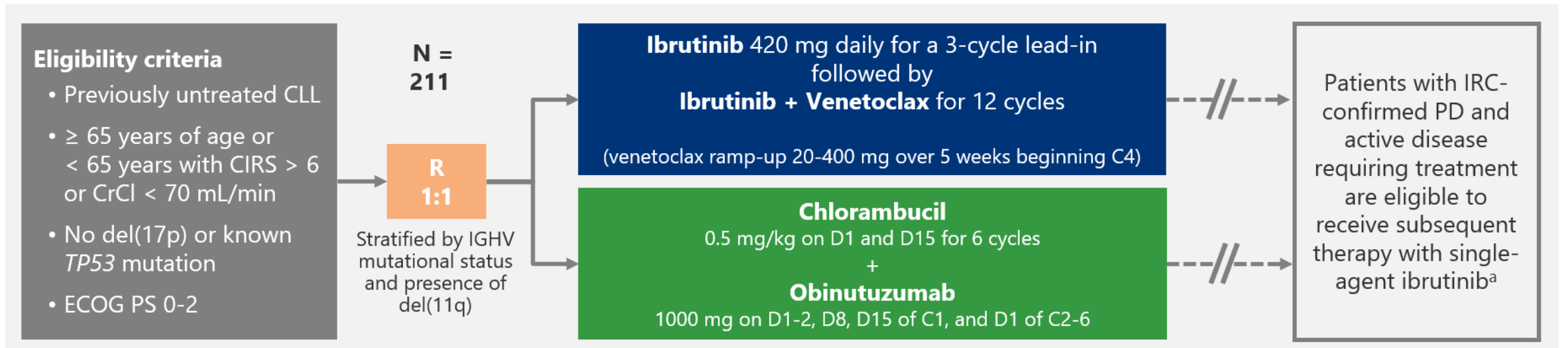
Zeitlich begrenzte Therapie mit Venetoclax + Ibrutinib

GLOW-Studie: Ibrutinib + Venetoclax vs. CLB+Obinutuzunab

93: Residual Disease Kinetics Among Patients with High-Risk Factors Treated with First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O): The Glow Study

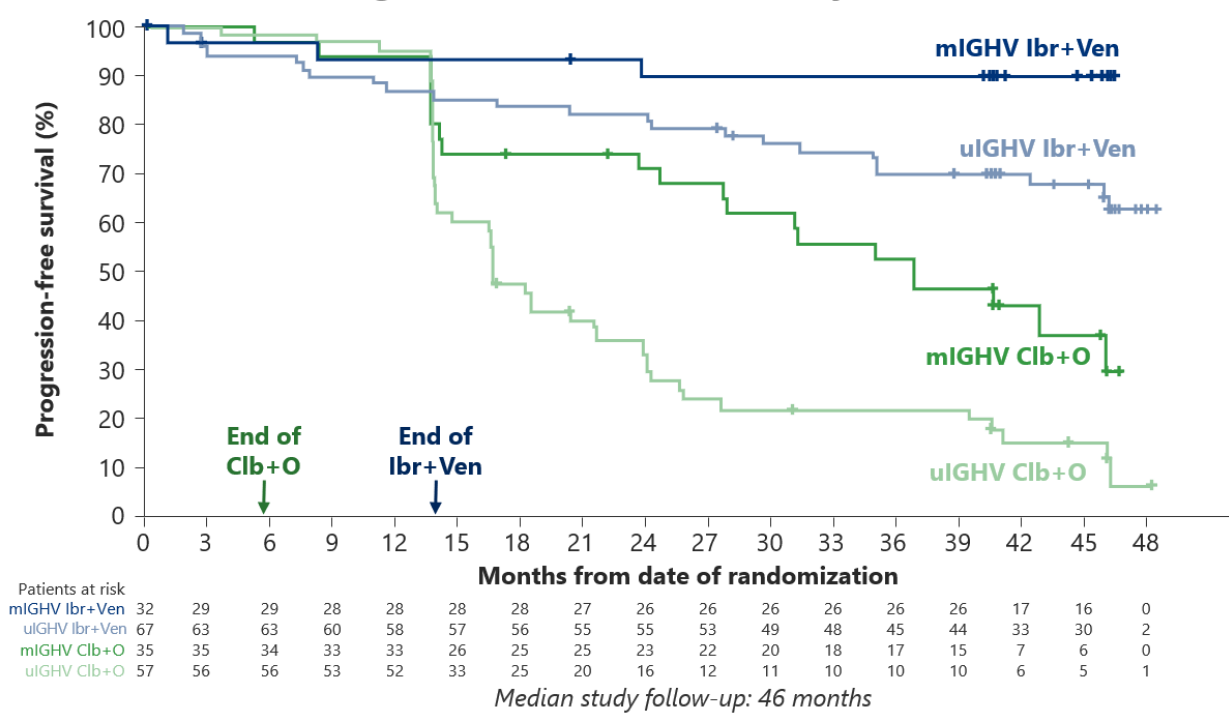
Carsten Niemann *et al.*, Kopenhagen, Dänemark

Studiendesign

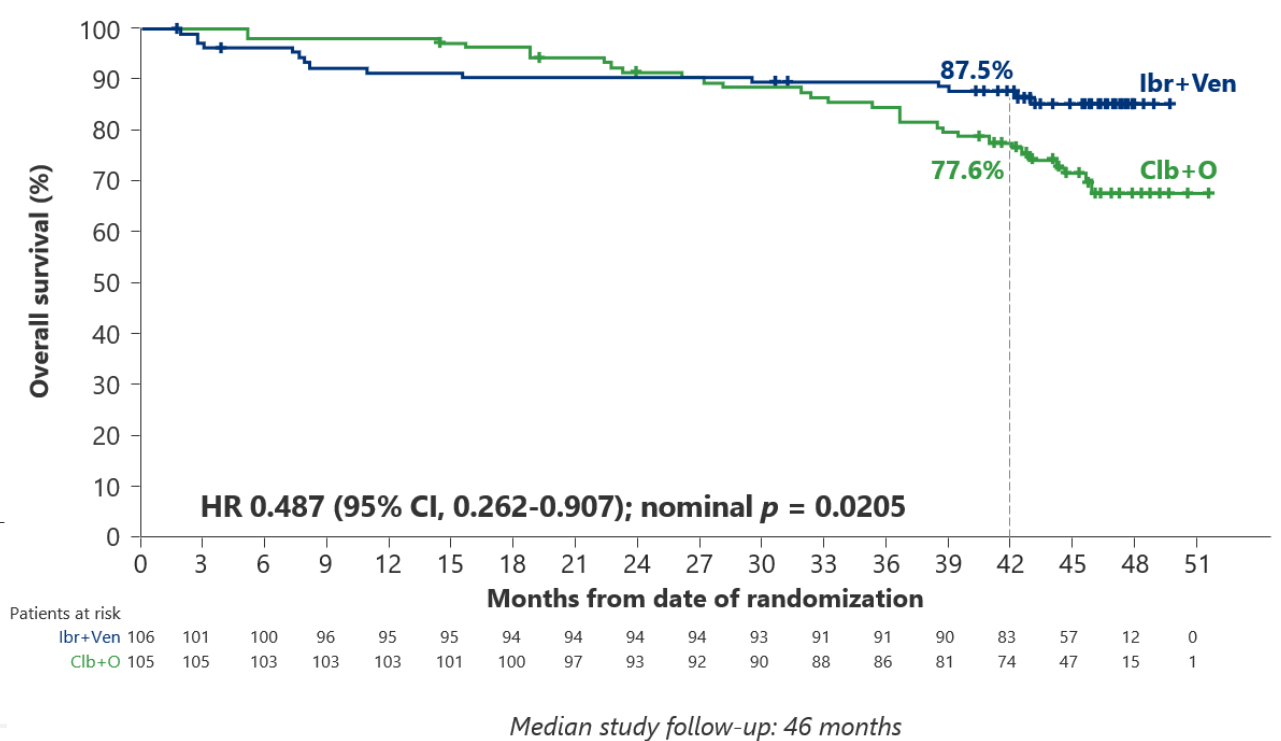


Ergebnisse

Progression-Free Survival (IRC) by IGHV Status



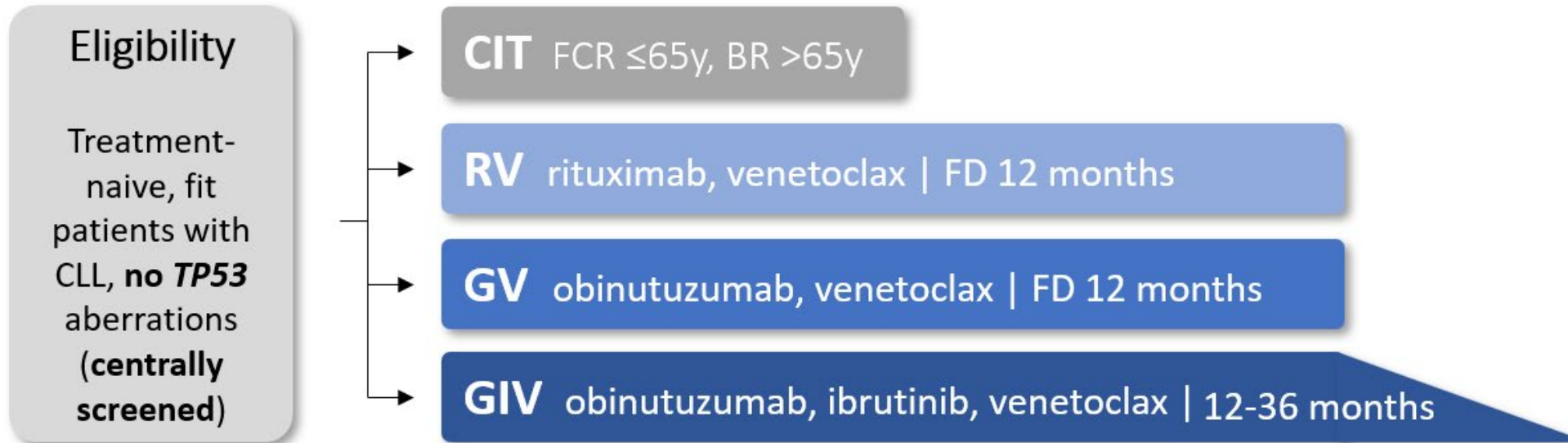
Overall Survival (ITT)



Kapitel 3

Zeitlich begrenzte Therapie mit Venetoclax + CD20-Antikörper:
Outcome genetischer Subgruppen

CLL13-Studie der DCLLSG



CLL13-Studie: Molekulargenetische Subgruppen

Abstract 345:

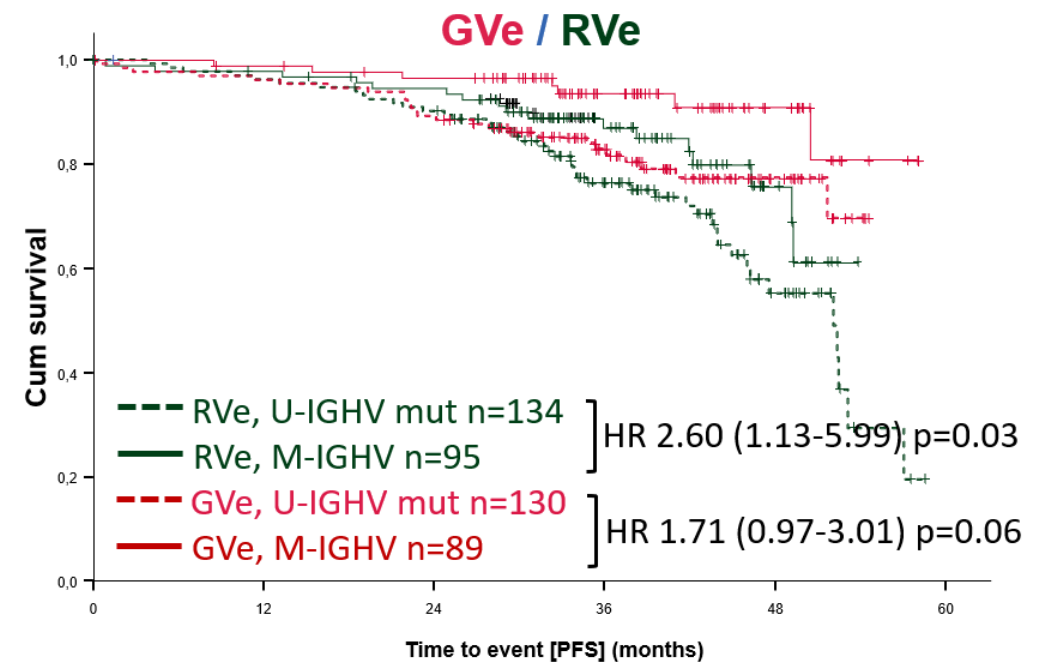
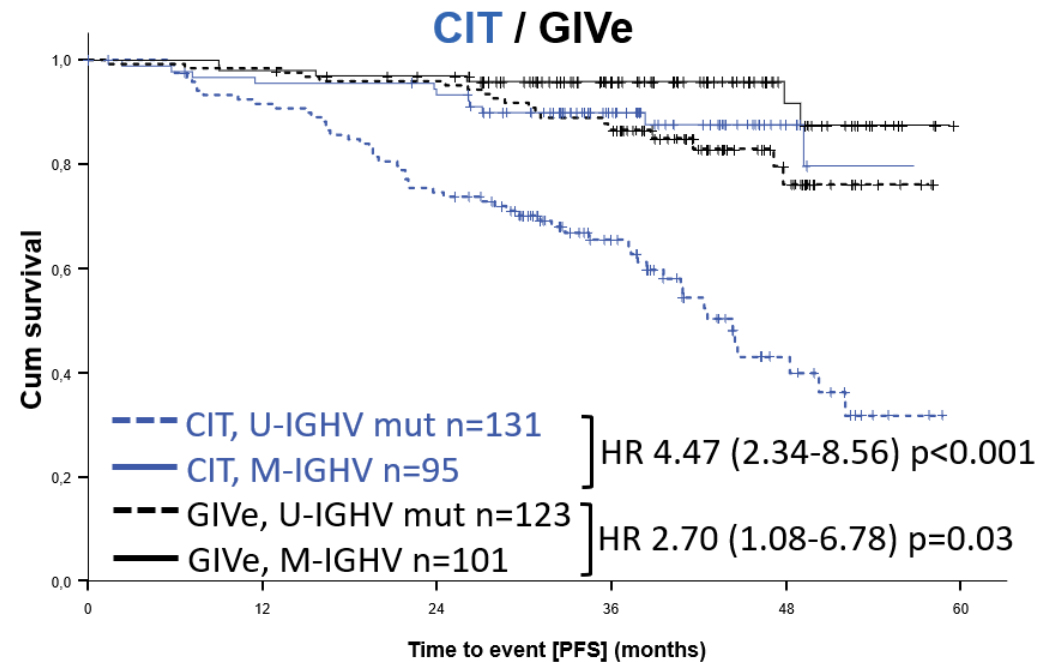
Genetic markers and front line FCR/BR vs. RVe, GVe and GIVe treatment – outcome results from the CLL13/GAIA trial.

Eugen Tausch, Uniklinik Ulm

CLL13: molekulargenetische Subgruppen

Progressions-freies Überleben nach IGHV-Status und Arm

IGHV associated with shorter PFS for all treatment arms with highest difference between U-IGHV and M-IGHV with CIT.

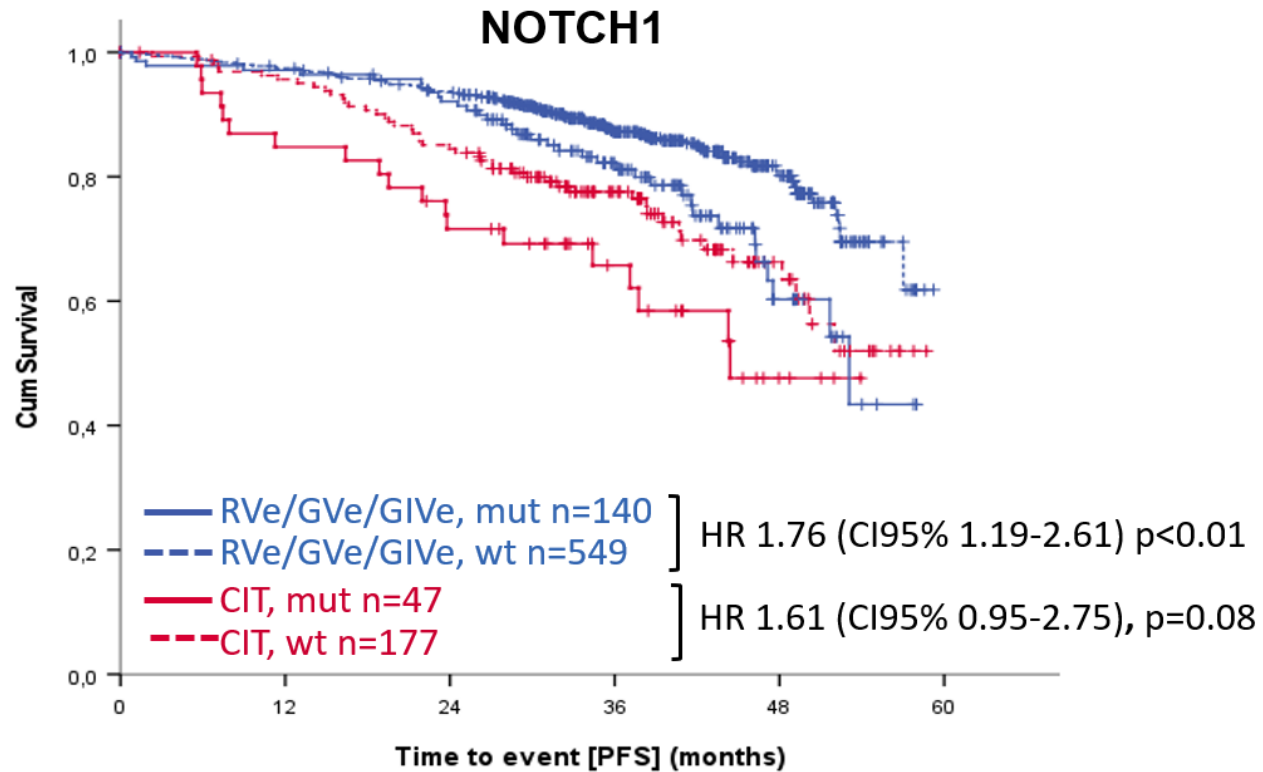


	0	12	24	36	48	60
CIT,U-IGHV	131	108	88	48	14	
CIT,M-IGHV	95	86	83	50	14	
GIVe,U-IGHV	123	121	117	70	22	
GIVe,M-IGHV	101	99	94	59	22	

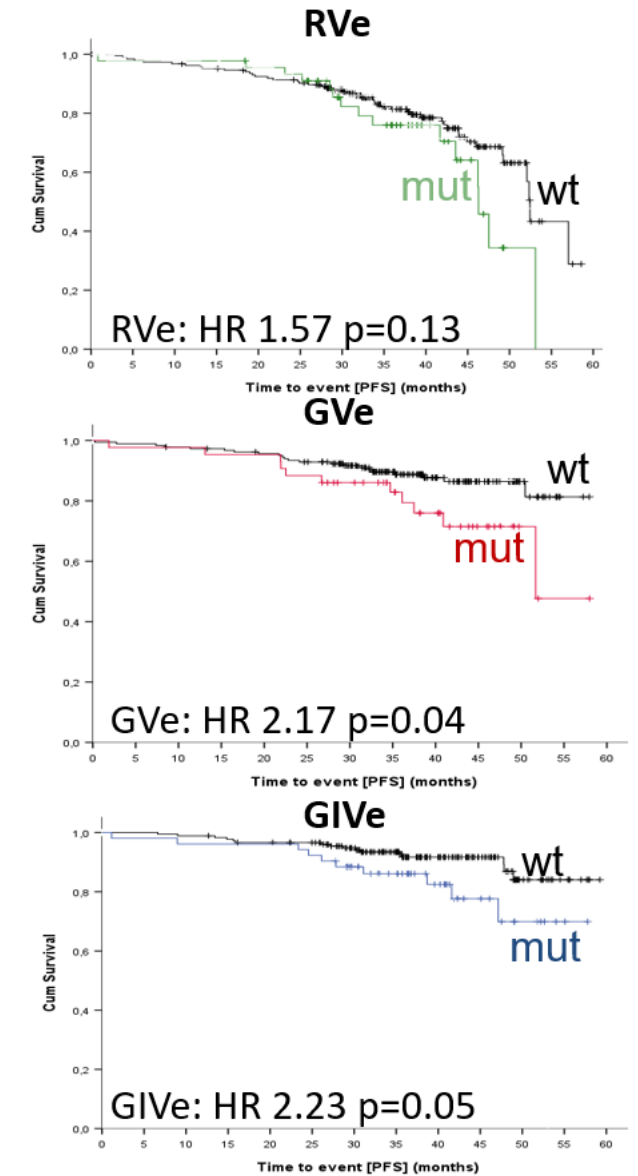
	0	12	24	36	48	60
RVe,U-IGHV	134	128	119	67	20	
RVe,M-IGHV	95	91	86	49	12	
GVe,U-IGHV	130	125	116	71	21	
GVe,M-IGHV	89	86	82	48	17	

CLL13: molekulargenetische Subgruppen

Progressions-freies Überleben nach *NOTCH1* Status



	0	12	24	36	48	60
CIT, wt	177	154	136	77	24	
CIT, mut	47	39	32	18	4	
RVe/GVe/GIVe, wt	549	531	502	296	100	
RVe/GVe/GIVe, mut	140	136	128	75	17	



CLL13: molekulargenetische Subgruppen

Multivariate Analyse zum Progressions-freien Überleben

	HR	95%CI	p
GVe vs. CIT	0.42	0.27-0.65	<0.001
GIVe vs. CIT	0.33	0.21-0.52	<0.001
U-IGHV	2.43	1.70-3.47	<0.001
CKT	1.98	1.42-2.77	<0.001
Binet B/C vs. A	1.55	1.06-2.27	0.03
NOTCH1mut	1.46	1.05-2.05	0.03

All factors, with a significant impact on outcome in univariate analysis were included in the MVA model.

Multivariate analysis of the full trial confirmed a PFS benefit of GVe and GIVe independent of the genetic risk factors.

CLL13-Studie: Bedeutung des komplex aberranten Karyotyps

Abstract 346:

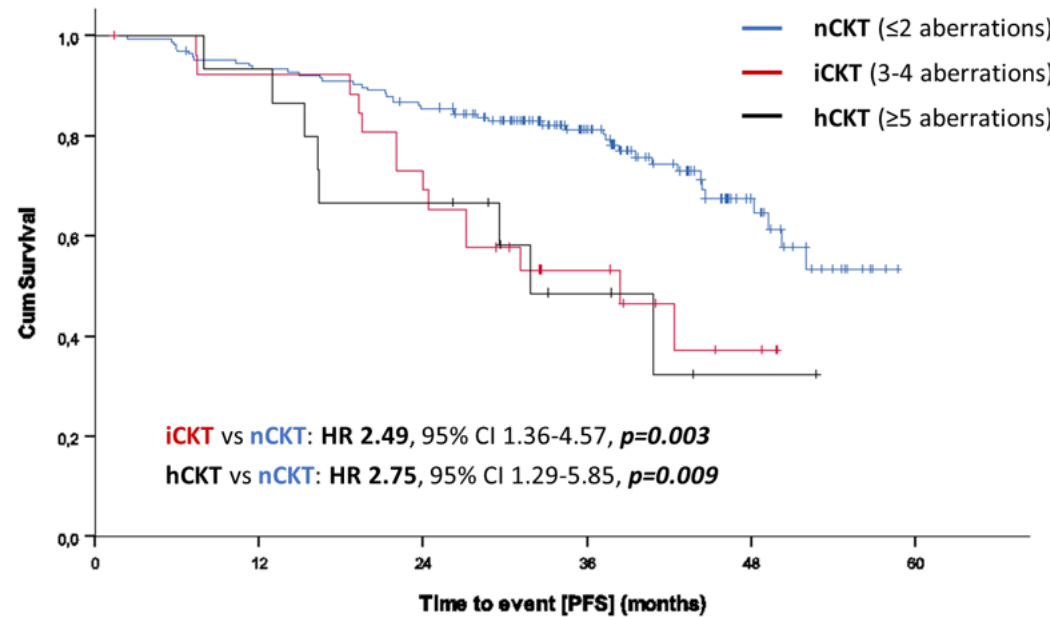
High karyotypic complexity and translocations are adverse prognostic features in patients with chronic lymphocytic leukemia without TP53 aberrations treated with venetoclax-based time-limited combinations

Moritz Fürstenau, Uniklinik Köln

CLL13 Studie: Bedeutung des komplex aberranten Karyotyps für das PFS

Unterscheidung zwischen high Complex Karyoptype (hCKT: ≥ 5 chromosomale Veränderungen) und intermediate Complex Karyoptype (iCKT: 3-4 chromosomale Veränderungen)

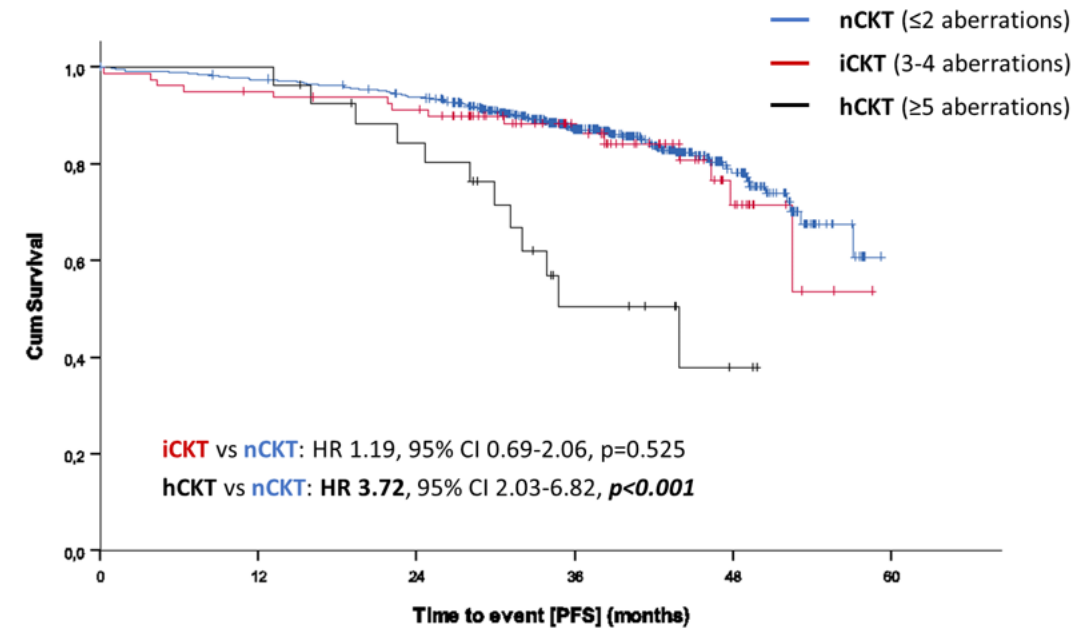
PFS, chemoimmunotherapy arm



Patients at risk

nCKT	177	155	141	84	24
iCKT	30	24	18	9	3
hCKT	16	14	10	4	1

PFS, pooled venetoclax arms



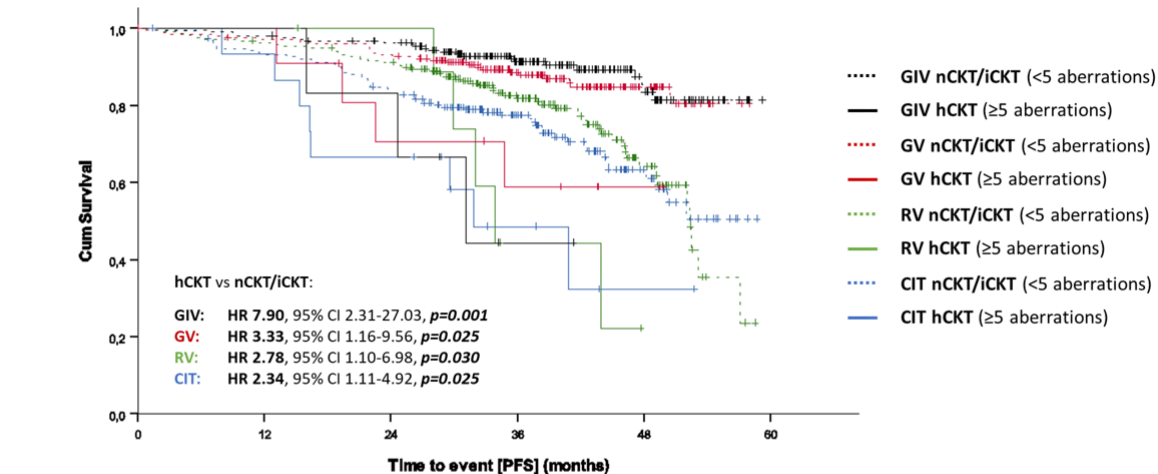
Patients at risk

nCKT	565	547	522	308	99
iCKT	80	75	71	44	14
hCKT	27	27	21	8	2

CLL13 Studie: Bedeutung des komplex aberranten Karyotyps für das PFS

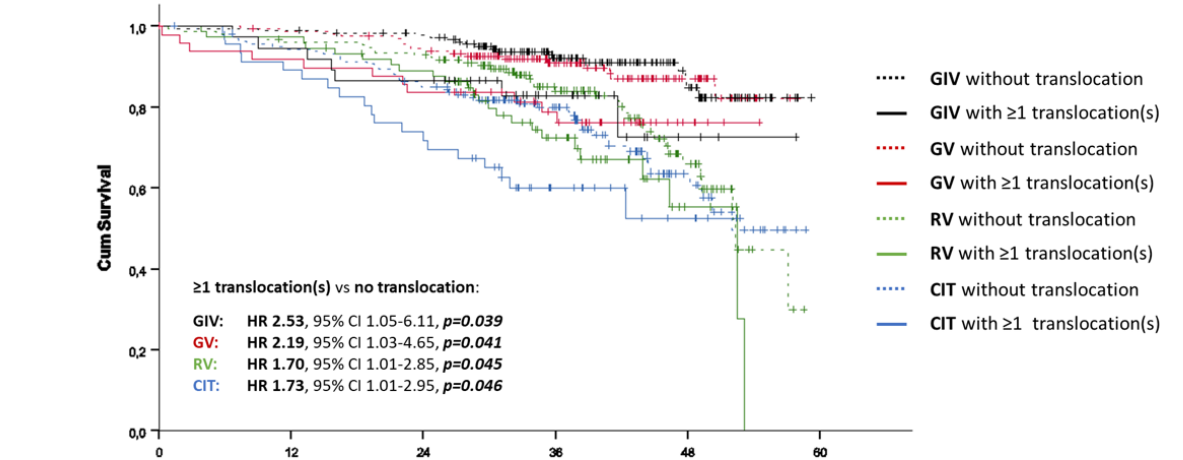
Prognostische Bedeutung des high Complex Karyotype und von Translokationen nach einzelnen Therapiearmen

PFS, ≥ 5 aberrations vs < 5 aberrations



Patients at risk					
CIT, nCKT/iCKT	207	179	159	93	27
CIT, hCKT	16	14	10	4	1
RV, nCKT/iCKT	221	210	198	113	31
RV, hCKT	10	10	9	2	
GV, nCKT/iCKT	207	199	191	115	39
GV, hCKT	11	11	7	5	2
GIV, nCKT/iCKT	217	213	204	124	43
GIV, hCKT	6	6	5	1	

PFS, translocations vs no translocations

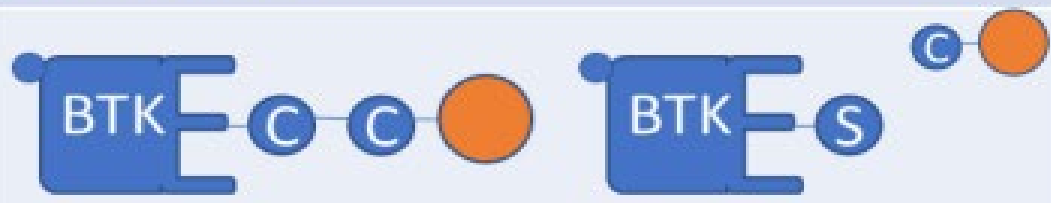


Patients at risk					
CIT, no TL	170	151	135	82	23
CIT, TL	52	41	33	14	5
RVe, no TL	157	148	143	82	26
RVe, TL	74	72	64	33	5
GVe, no TL	165	161	153	90	36
GVe, TL	49	45	41	30	5
GIVe, no TL	183	181	174	108	40
GIVe, TL	37	35	32	16	3

Kapitel 4

Nicht-Kovalent bindende BTK inhibitoren

Kovalent = irreversible vs nicht-kovalent = reversible BTK-i

Irreversible BTK-i	Reversible BTK-i
Ibrutinib Acalabrutinib Zanubrutinib	Pirtobrutinib
	

BTK = Bruton tyrosine kinase; BTK-i = Bruton tyrosine kinase inhibitor.
Tambaro FP et al. *J Exp Pharmacol.* 2021;13 923–935.

BRUIN-Studie: Pirtobrutinib in der nach BTKi rezidierten CLL

Abstract 961:

Efficacy of Pirtobrutinib in Covalent BTK-Inhibitor Pre-Treated Relapsed / Refractory CLL/SLL: Additional Patients and Extended Follow-up from the Phase 1/2 BRUIN Study

Anthony Mato, Memorial Sloan Kettering, New York, USA

Pirtobrutinib bei Patienten mit R/R CLL nach vorheriger Therapie mit BTKi

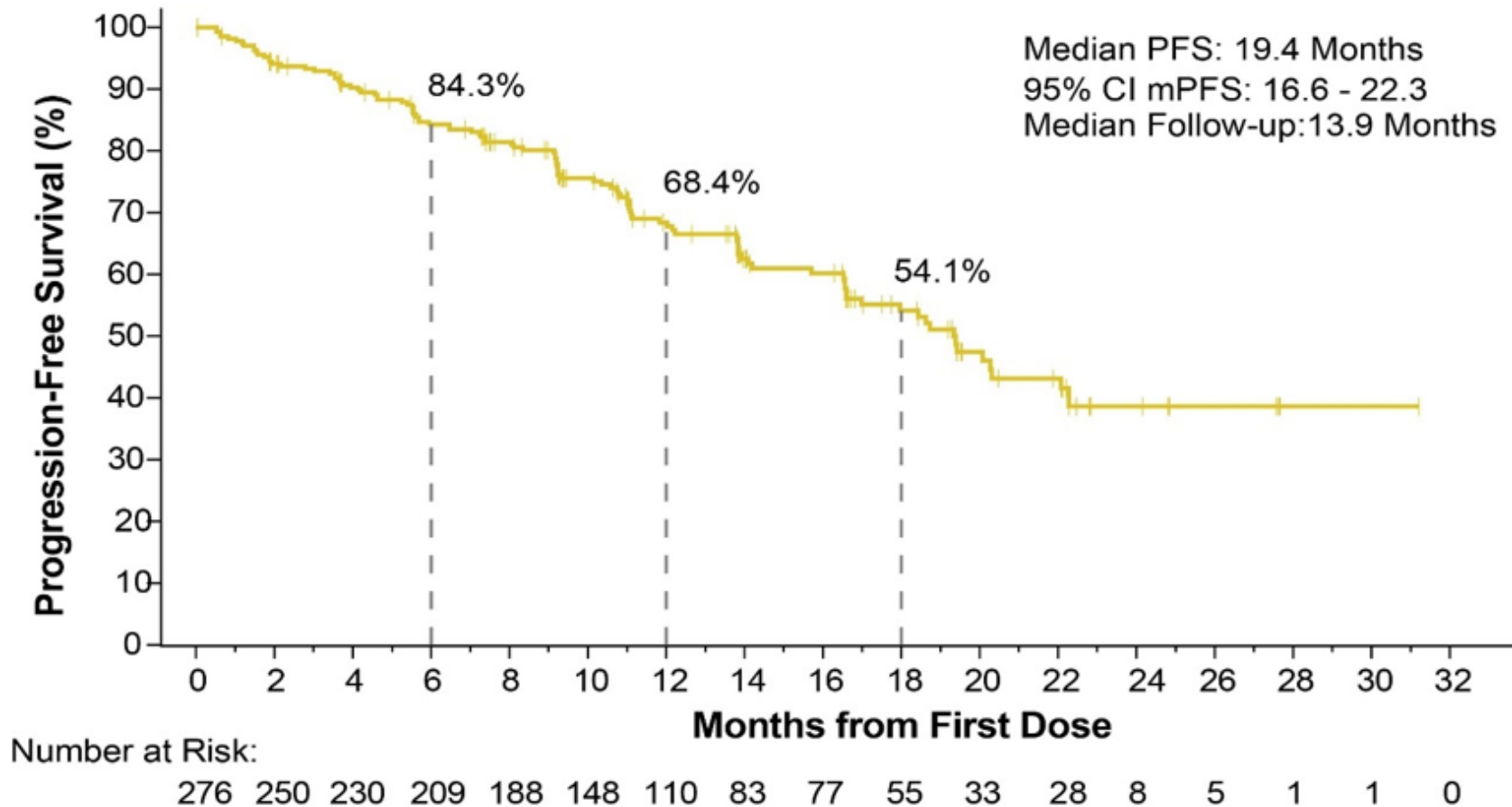
13.9 Monate FU-Update einer Phase I/II Studie mit 276 Patienten mit CLL

		BTKi pre-treated CLL/SLL, n	Response Evaluable Cohort, n	ORR, % (95% CI)	Median PFS, months (95% CI)	Estimated 12-month PFS rate, % (95% CI)	Estimated 18-month PFS rate, % (95% CI)
Overall		276	273	74 (68-79)	19.4 (16.6-22.3)	68 (62-74)	54 (46-61)
Age	≥75	57	56	71 (58-83)	20.1 (15.7- NE)	78 (63-87)	62 (44-75)
	<75	219	217	74 (68-80)	18.7 (16.6- NE)	66 (58-73)	52 (43-60)
At least prior BTKi and BCL2i	Yes	122	119	73 (64-81)	14.1 (11.1-18.7)	58 (47-68)	42 (29-55)
	No	154	154	74 (66-81)	22.1 (18.4-NE)	75 (67-82)	62 (52-70)
Del(17p) and/or TP53 mutation	Yes	99	98	80 (70-87)	16.6 (13.8-22.1)	69 (58-78)	47 (33-59)
	No	107	107	67 (58-76)	19.4 (14.1-NE)	66 (55-75)	58 (46-68)
BTK C481 status*	Mutated	85	85	81 (71-89)	17.0 (13.8-20.3)	69 (57-79)	49 (35-61)
	Unmutated	91	91	65 (54-75)	20.3 (13.8-NE)	63 (52-73)	54 (40-65)
Reason for Prior BTKi discontinuation	Disease progression	206	205	73 (66-79)	18.6 (13.9-20.3)	66 (58-73)	50 (41-59)
	Intolerance & Other	68	66	76 (64-85)	NE (18.4-NE)	77 (64-86)	67 (51-79)

*Pts with available mutation data who progressed on any prior covalent BTKi, excluding those who were covalent BTKi intolerant.
 Del(17p)- deletion 17p; PFS- median progression-free survival; DOR- median duration of response; CI- confidence interval; ORR- overall response rate; N- number of patients; n- number of response evaluable patients in sample; NE- not evaluable

Pirtobrutinib bei Patienten mit R/R CLL nach vorheriger Therapie mit BTKi

13.9 Monate FU-Update einer Phase I/II Studie mit 276 Patienten mit CLL



Zusammenfassung | Take-Home-Messages

- Zanubrutinib ist Ibrutinib in der R/R CLL überlegen, vor allem bei Patienten mit *TP53* Veränderung. Im Vergleich zu Acalabrutinib ??
- Die Kombination I +V resultiert in einem guten Ansprechen für Patienten mit mutiertem und unmutiertem IGHV-Status. Die Daten zum Gesamtüberleben sind vielversprechend, müssen aber mit Vorsicht interpretiert werden.
- Patienten mit NOTCH1 Mutation oder hochkomplexem Karyotyp oder Translokationen haben eine ungünstigere Prognose unter Venetoclax + CD20-Antikörper-Therapie
- Pirtobrutinib bei Patienten mit einer CLL, die nicht mehr auf kovalent-bindende BTK Inhibitoren anspricht, resultiert in ca 20 Monaten PFS.

Die Kurzpräsentationen sind online unter

www.lymphome.de/ash2022

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. med. Barbara Eichhorst

Uniklinik Köln

Das Informationsprojekt wird unterstützt von den Firmen:

abbvie

AMGEN

AstraZeneca

BeiGene

Bristol Myers Squibb™

gsk

HEXAL

A Sandoz Brand

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF JOHNSON & JOHNSON

Diese hatten keinen Einfluss auf die Inhalte.