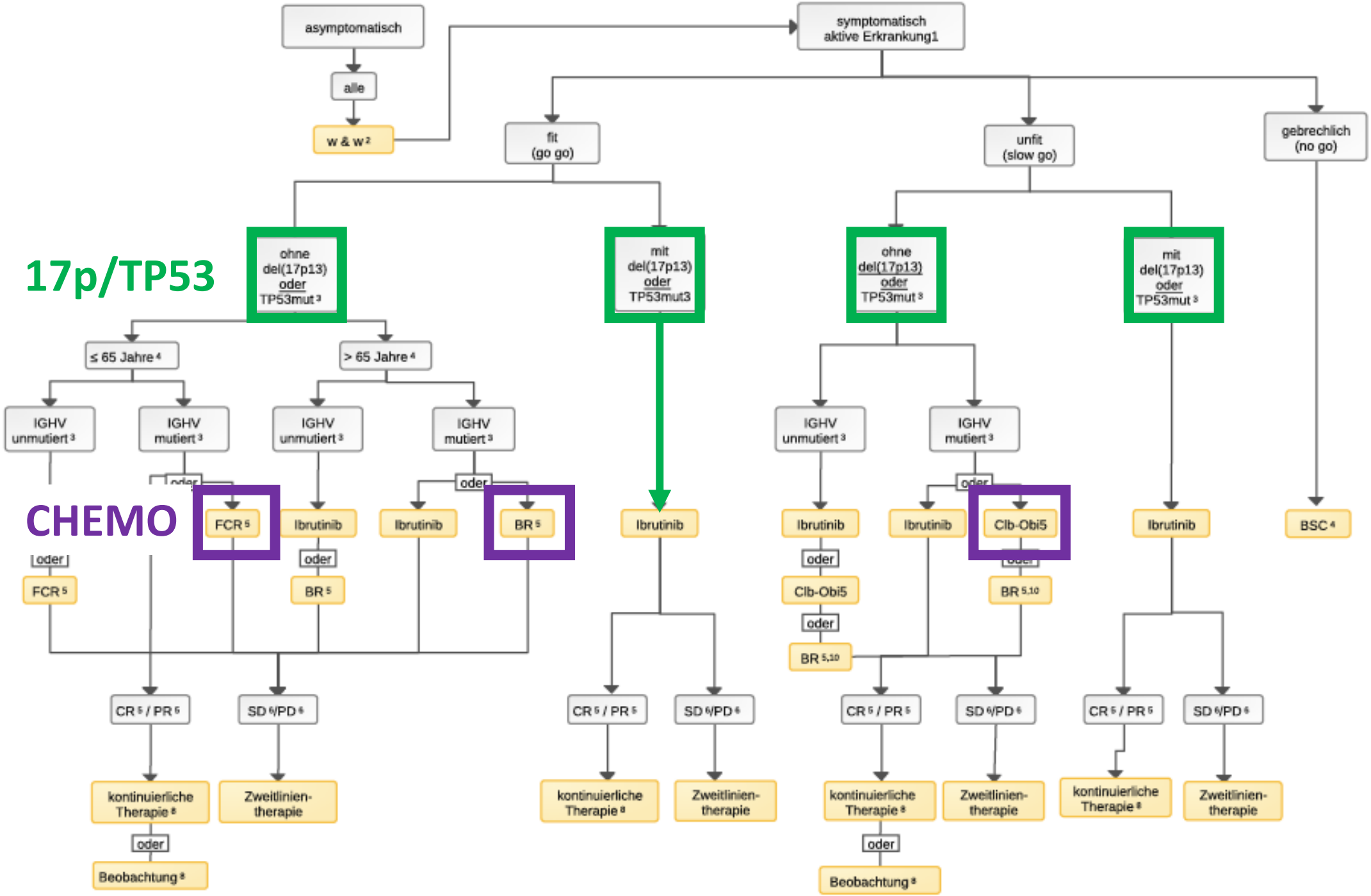
UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

NCT

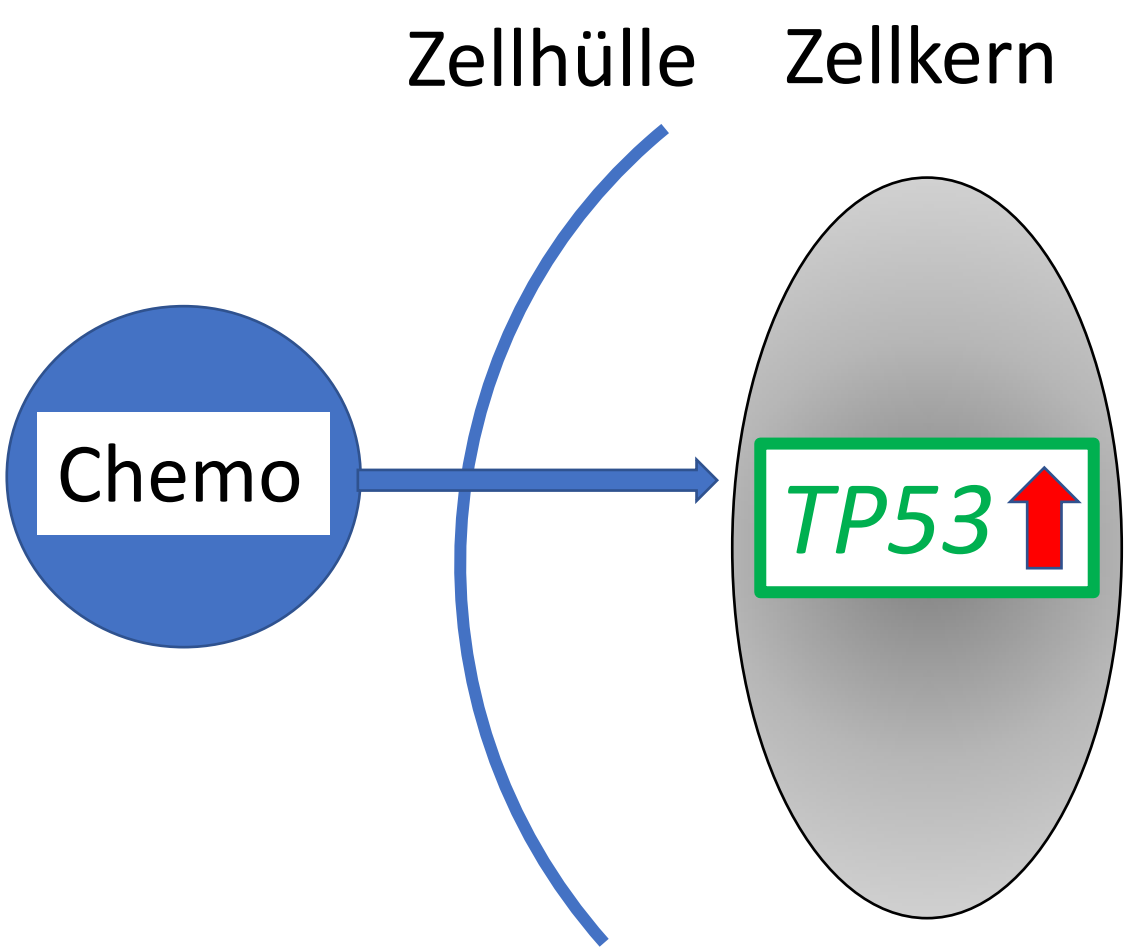
# Patienten Tag 16.02.2020

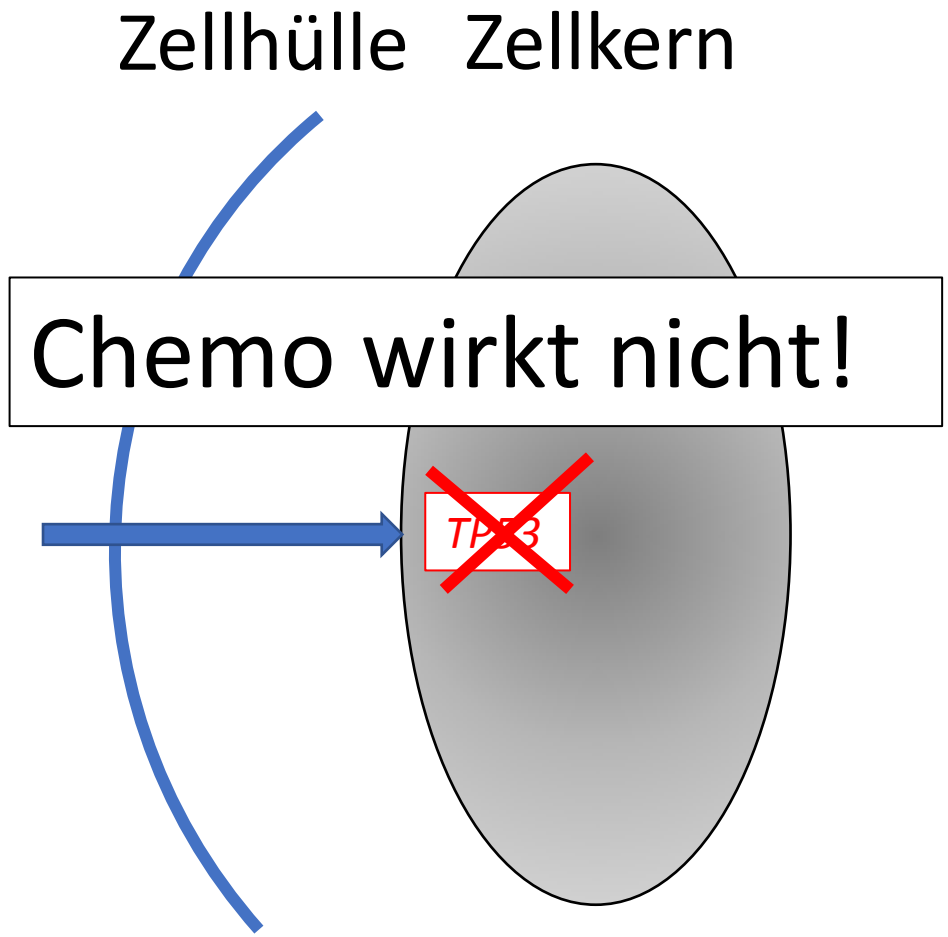
# Therapie der CLL

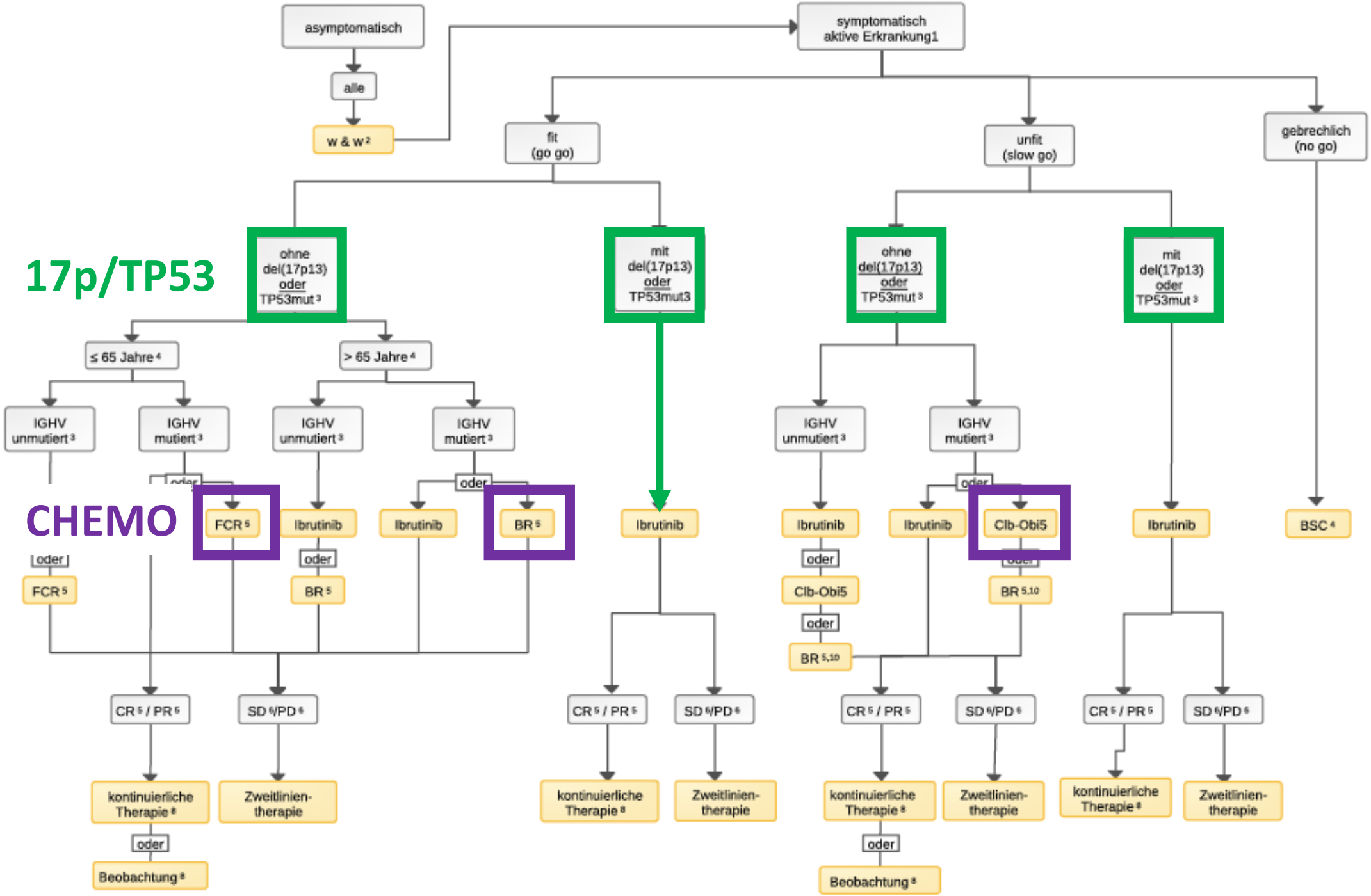
Sascha Dietrich


asymptomatisch
alle
w & w 2
symptomatisch
aktive Erkrankung1
fit
(go go)
unfit
(slow go)
gebrechlich
(no go)
17p/TP53
ohne
del(17p13)
oder
TP53mut 3
mit
del(17p13)
oder
TP53mut3
ohne
del(17p13)
oder
TP53mut 3
mit
del(17p13)
oder
TP53mut 3
≤ 65 Jahre 4
> 65 Jahre 4
IGHV
unmutiert 3
IGHV
mutiert 3
IGHV
unmutiert 3
IGHV
mutiert 3
IGHV
unmutiert 3
IGHV
mutiert 3
CHEMO
FCR 5
Ibrutinib
Ibrutinib
BR 5
Ibrutinib
Ibrutinib
Clb-Obi5
Ibrutinib
BSC 4
oder
FCR 5
oder
BR 5
oder
Clb-Obi5
oder
BR 5,10
BR 5,10
CR 5 / PR 5
SD 6/PD 6
CR 5 / PR 5
SD 6/PD 6
CR 5 / PR 5
SD 6/PD 6
CR 5 / PR 5
SD 6/PD 6
kontinuierliche
Therapie 8
Zweitlinien-
therapie
kontinuierliche
Therapie 8
Zweitlinien-
therapie
kontinuierliche
Therapie 8
Zweitlinien-
therapie
kontinuierliche
Therapie 8
Zweitlinien-
therapie
oder
Beobachtung 8
oder
Beobachtung 8

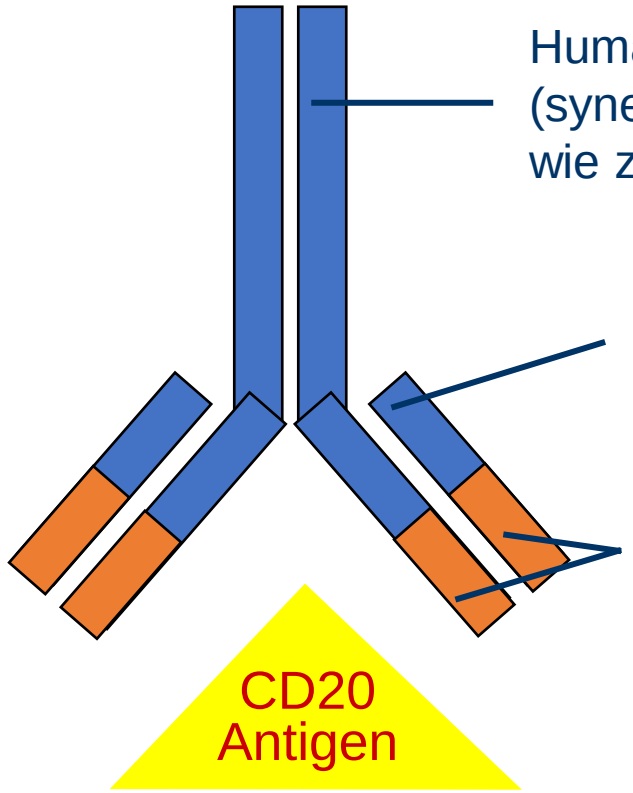
# Deletion 17p/ TP53




asymptomatisch
alle
w & w 2
symptomatisch
aktive Erkrankung1
fit
(go go)
unfit
(slow go)
gebrechlich
(no go)
17p/TP53
ohne
del(17p13)
oder
TP53mut 3
mit
del(17p13)
oder
TP53mut3
ohne
del(17p13)
oder
TP53mut 3
mit
del(17p13)
oder
TP53mut 3
≤ 65 Jahre 4
> 65 Jahre 4
IGHV
unmutiert 3
IGHV
mutiert 3
IGHV
unmutiert 3
IGHV
mutiert 3
IGHV
unmutiert 3
IGHV
mutiert 3
CHEMO
FCR 5
Ibrutinib
Ibrutinib
BR 5
Ibrutinib
Ibrutinib
Clb-Obi5
Ibrutinib
BSC 4
oder
FCR 5
oder
BR 5
oder
Clb-Obi5
oder
BR 5,10
BR 5,10
CR 5 / PR 5
SD 6/PD 6
CR 5 / PR 5
SD 6/PD 6
CR 5 / PR 5
SD 6/PD 6
CR 5 / PR 5
SD 6/PD 6
kontinuierliche
Therapie 8
Zweitlinien-
therapie
kontinuierliche
Therapie 8
Zweitlinien-
therapie
kontinuierliche
Therapie 8
Zweitlinien-
therapie
kontinuierliche
Therapie 8
Zweitlinien-
therapie
oder
Beobachtung 8
oder
Beobachtung 8

# Anti-CD20-Antikörper (Rituximab, Obinutuzomab)




Humane IgG1 Fc Domäne
(synergistische Wirkung mit humanen Effektormechanismen wie z.B. *Komplementaktivierung*)

Konstante humane K Regionen

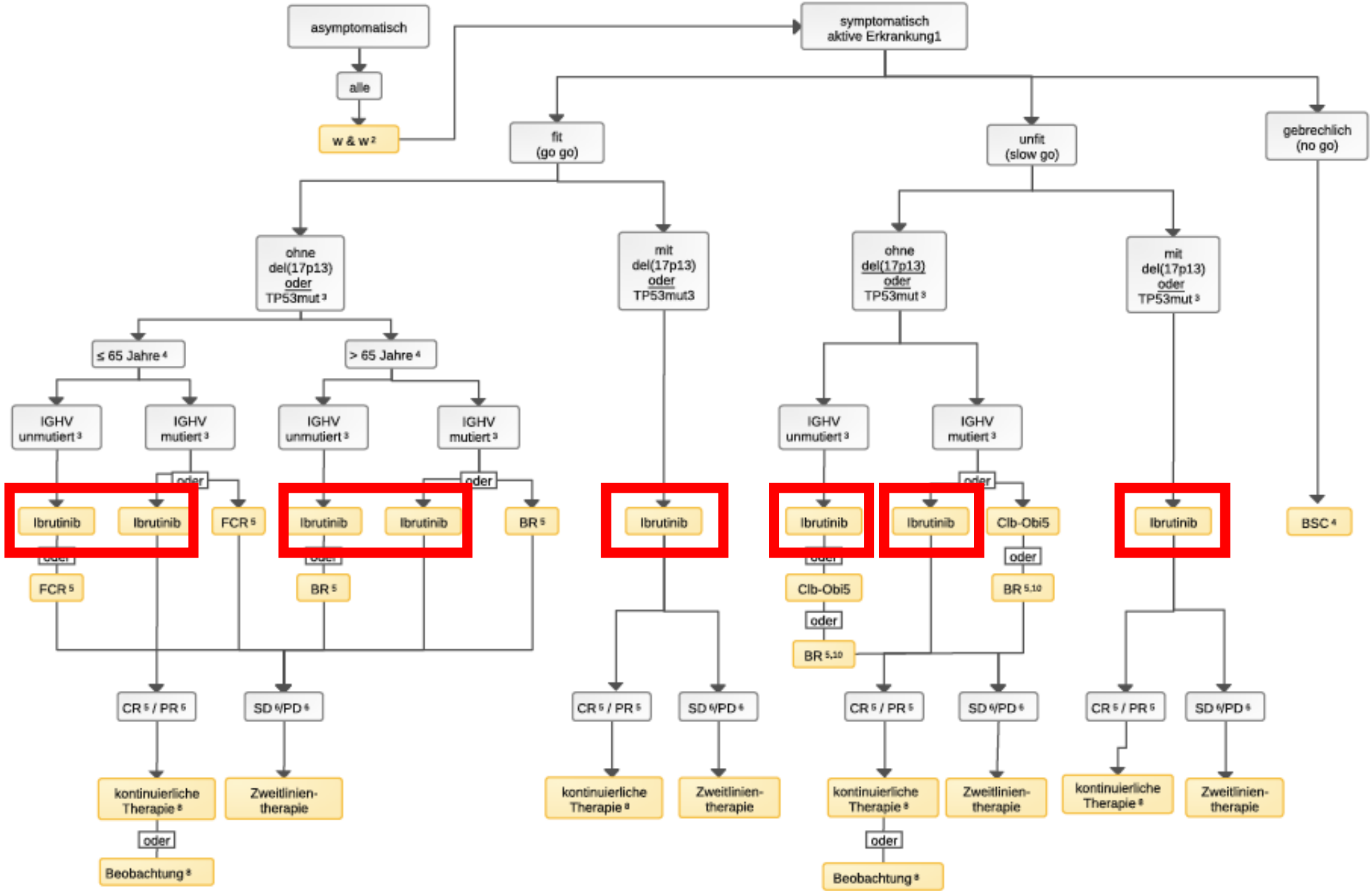
Variable murine Regionen binden sich
speziell an das CD20 auf den B-Zellen.

*1. Therapie nach dem „Schlüssel - Schloss-Prinzip“*

*2. Vorteil der Chimäre: Keine Immunisierung*

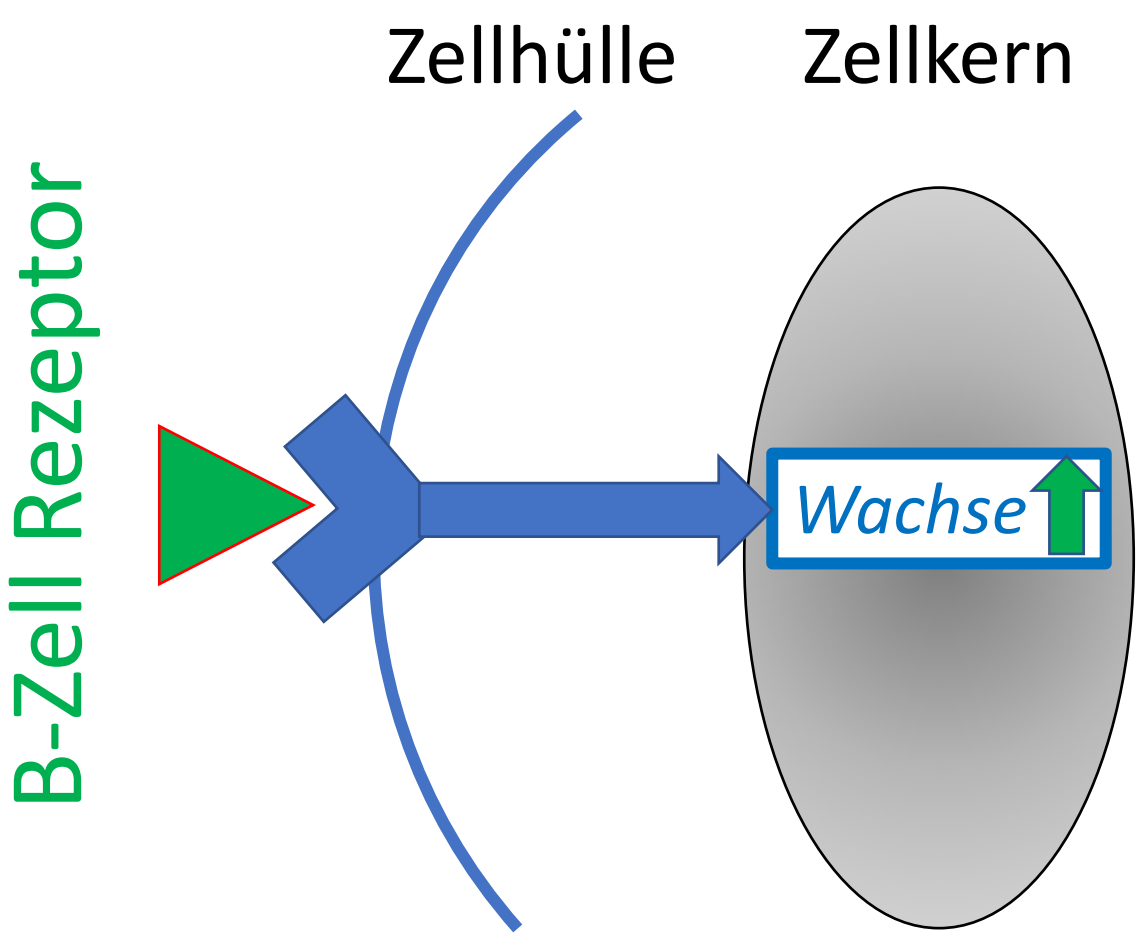
# Chemotherapie + Antikörper

- Fludarabin – Cyclophosphamid – Rituximab (FCR) -> INTENSIV
- Bendamustin – Rituximab -> Mittel INTENSIV
- Chlorambucil - Obinutuzomab -> Leicht

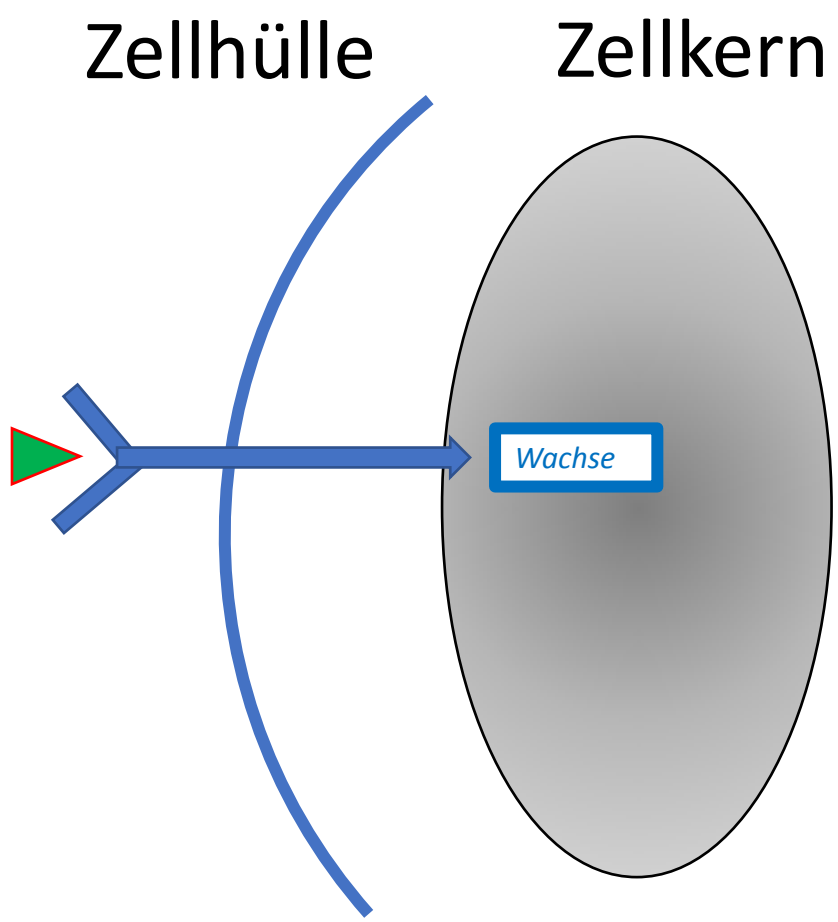

asymptomatisch
alle
w & w 2
symptomatisch
aktive Erkrankung1
fit
(go go)
unfit
(slow go)
gebrechlich
(no go)
ohne
del(17p13)
oder
TP53mut 3
mit
del(17p13)
oder
TP53mut3
ohne
del(17p13)
oder
TP53mut 3
mit
del(17p13)
oder
TP53mut 3
≤ 65 Jahre 4
> 65 Jahre 4
IGHV
unmutiert 3
IGHV
mutiert 3
IGHV
unmutiert 3
IGHV
mutiert 3
IGHV
unmutiert 3
IGHV
mutiert 3
oder
Ibrutinib
Ibrutinib
FCR 5
Ibrutinib
Ibrutinib
BR 5
Ibrutinib
Ibrutinib
Ibrutinib
Clb-Obi5
Ibrutinib
BSC 4
FCR 5
BR 5
Clb-Obi5
BR 5,10
CR 5 / PR 5
SD 6/PD 6
CR 5 / PR 5
SD 6/PD 6
CR 5 / PR 5
SD 6/PD 6
CR 5 / PR 5
SD 6/PD 6
kontinuierliche
Therapie 8
Zweitlinien-
therapie
kontinuierliche
Therapie 8
Zweitlinien-
therapie
kontinuierliche
Therapie 8
Zweitlinien-
therapie
kontinuierliche
Therapie 8
Zweitlinien-
therapie
oder
Beobachtung 8
oder
Beobachtung 8

# IGHV

## IGHV **un**mutiert

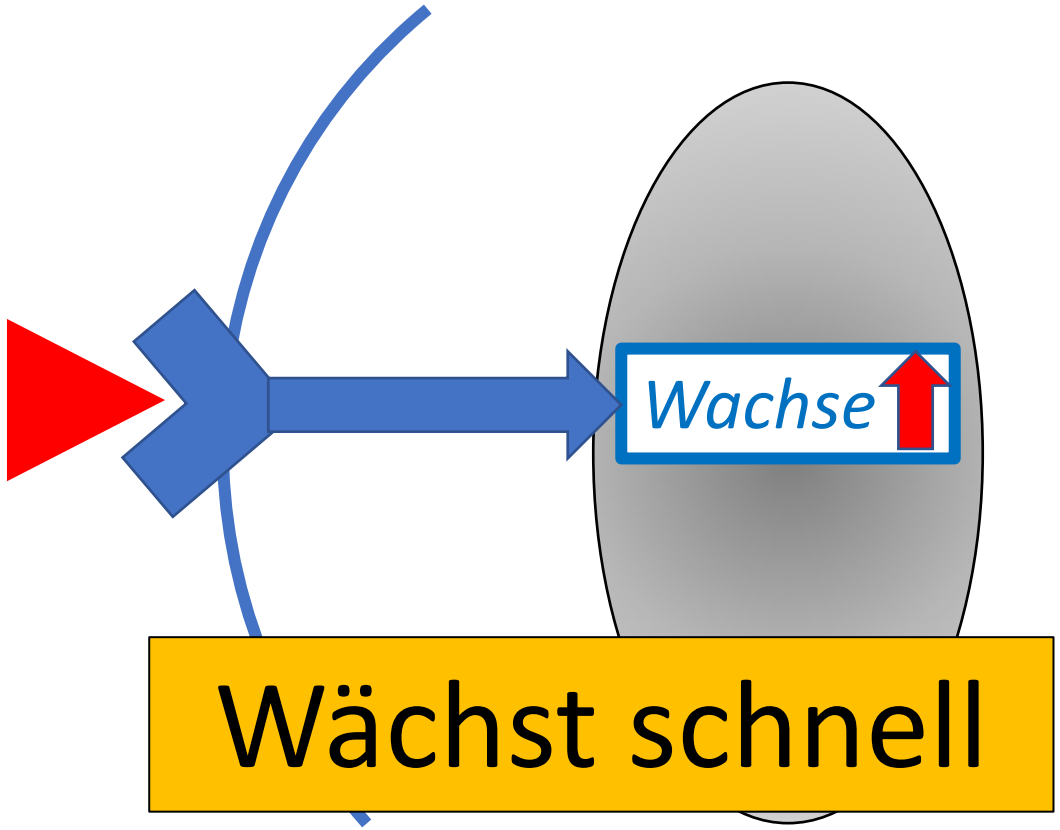



## IGHV mutiert



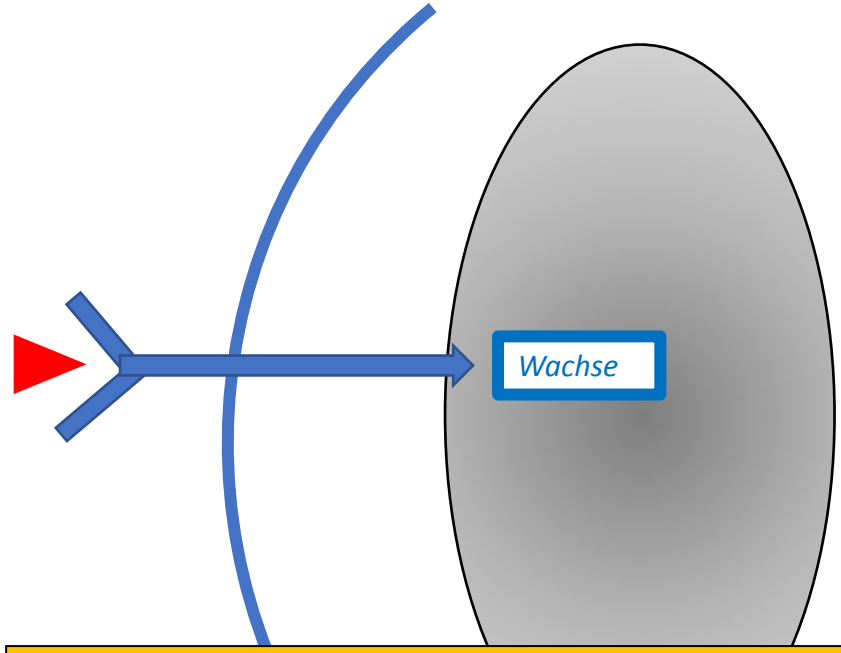
# IGHV

## IGHV **un**mutiert




Wächst schnell

## IGHV mutiert



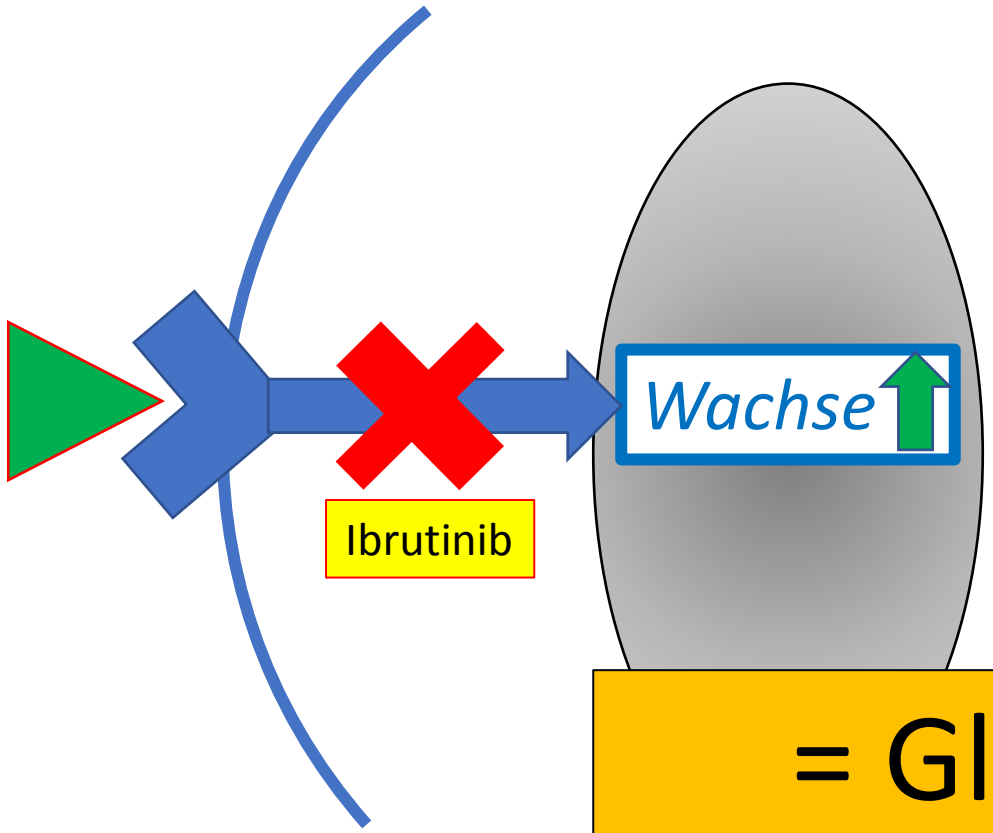

Wächst langsam

# Ibrutinib

## IGHV **un**mutiert

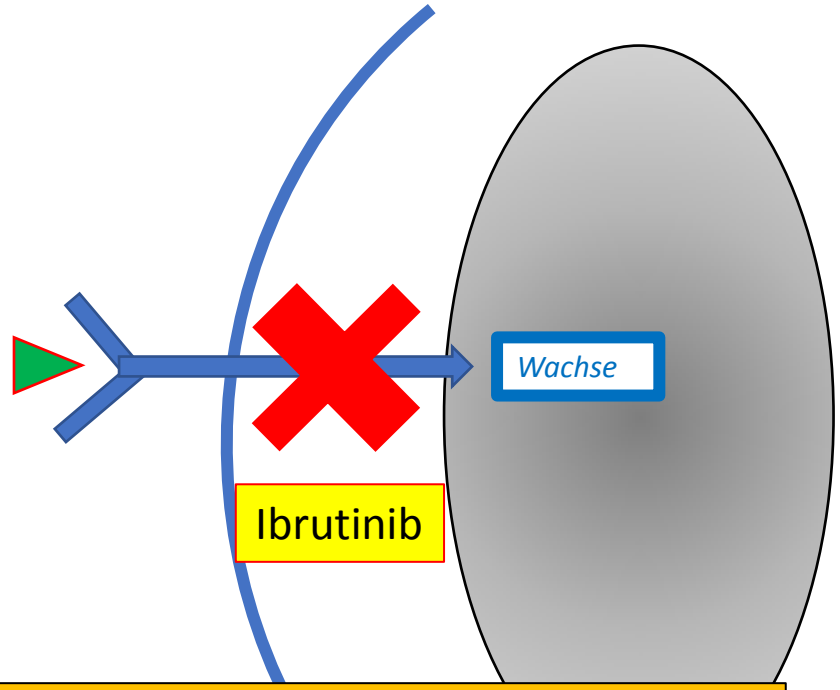
Zellhülle Zellkern

B-Zell Rezeptor



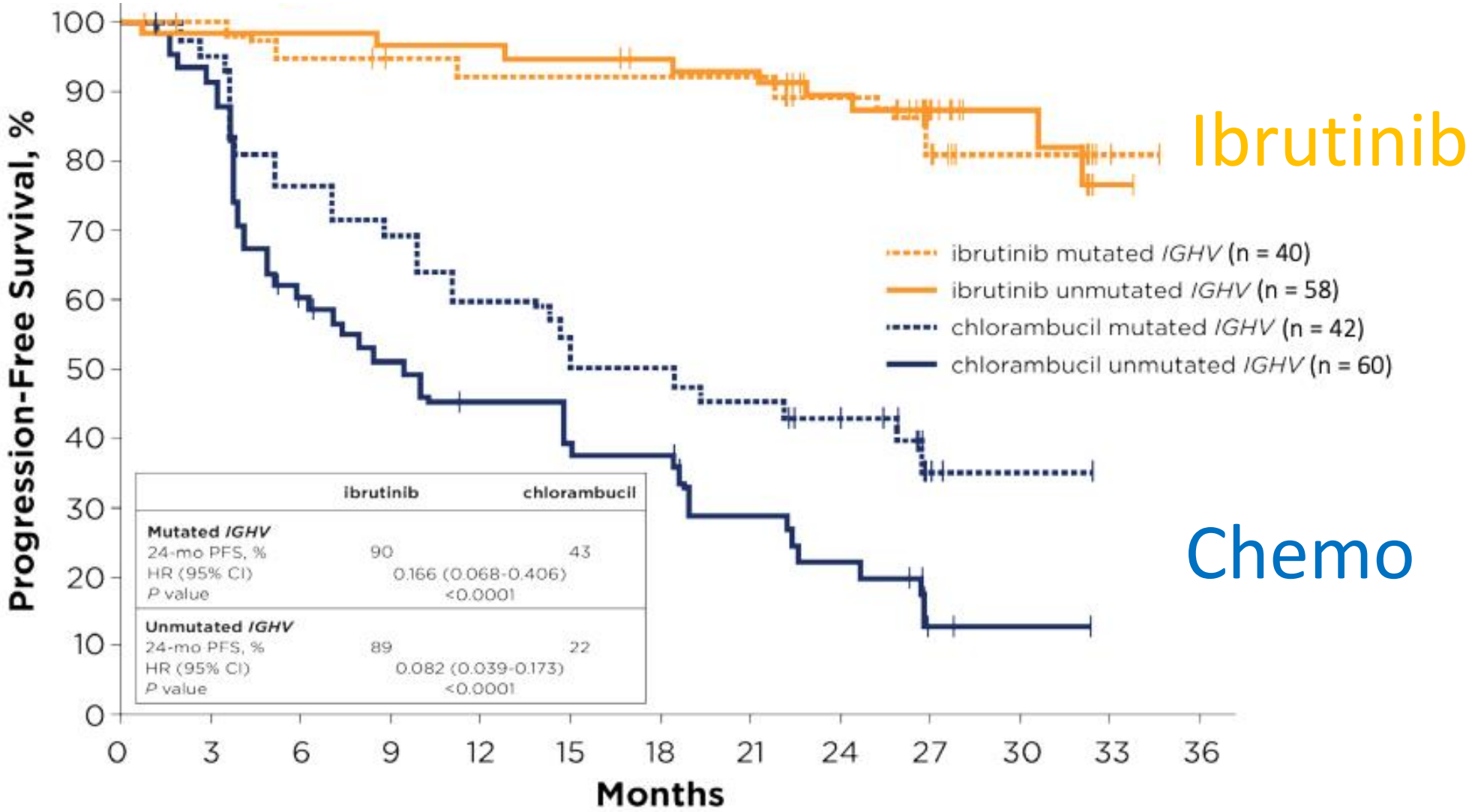

## IGHV mutiert

Zellhülle Zellkern




= Gleiche Prognose =

# Resonate Studie




Ibrutinib

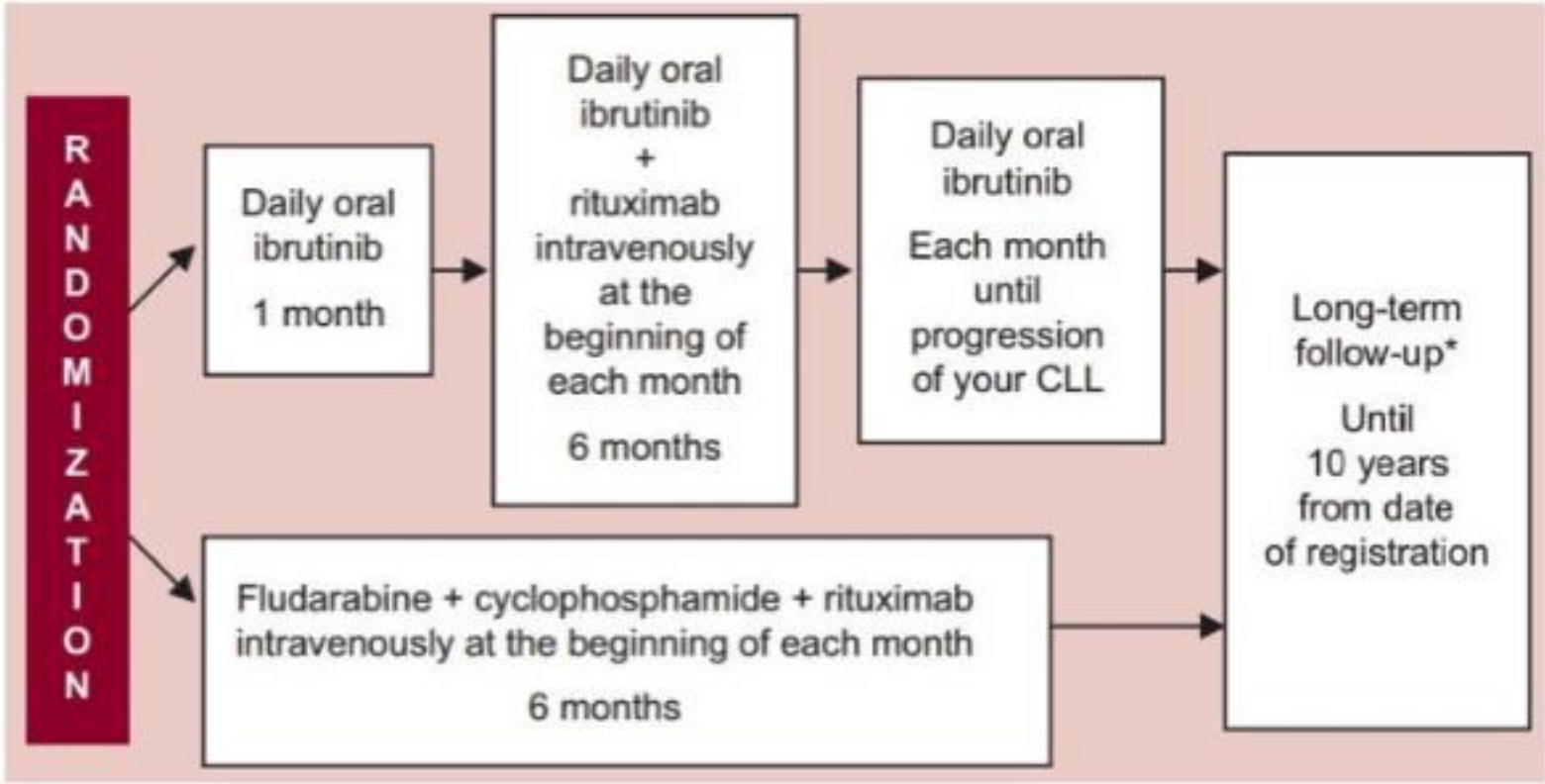
Chemo

# Ist Ibrutinib besser als R-Chemo ???

# ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912)

**Patienten:**

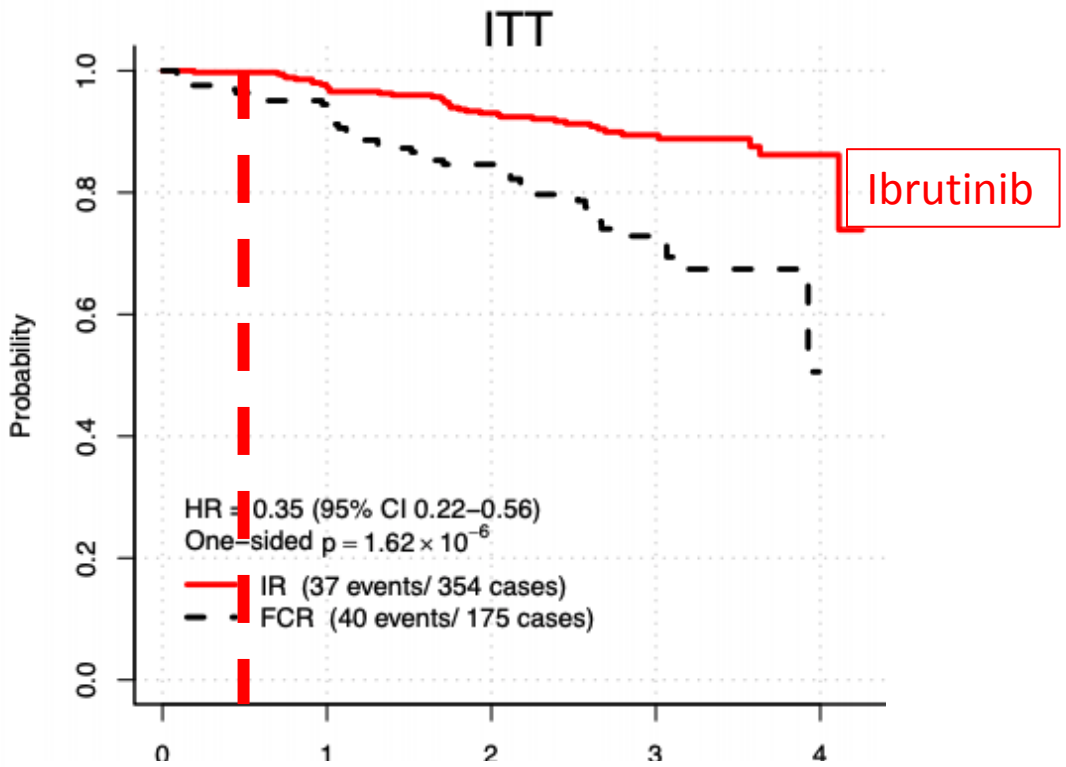
- unbehandelt
- ≤ 70 Jahre
- behandlungsbedürftig
- fit für FCR-Therapie
- keine del(17p) (FISH)
- keine Grad 3/4 Herzinsuffizienz
- Kein Warfarin/ andere Vitamin K-Antagonisten




Primärer Endpunkt: **PFS**
Sekundärer Endpunkt: **OS**

Geplante Interim-Analyse für PFS und OS ca. 24-27 Monate nach Ende der Rekrutierung

# ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912)

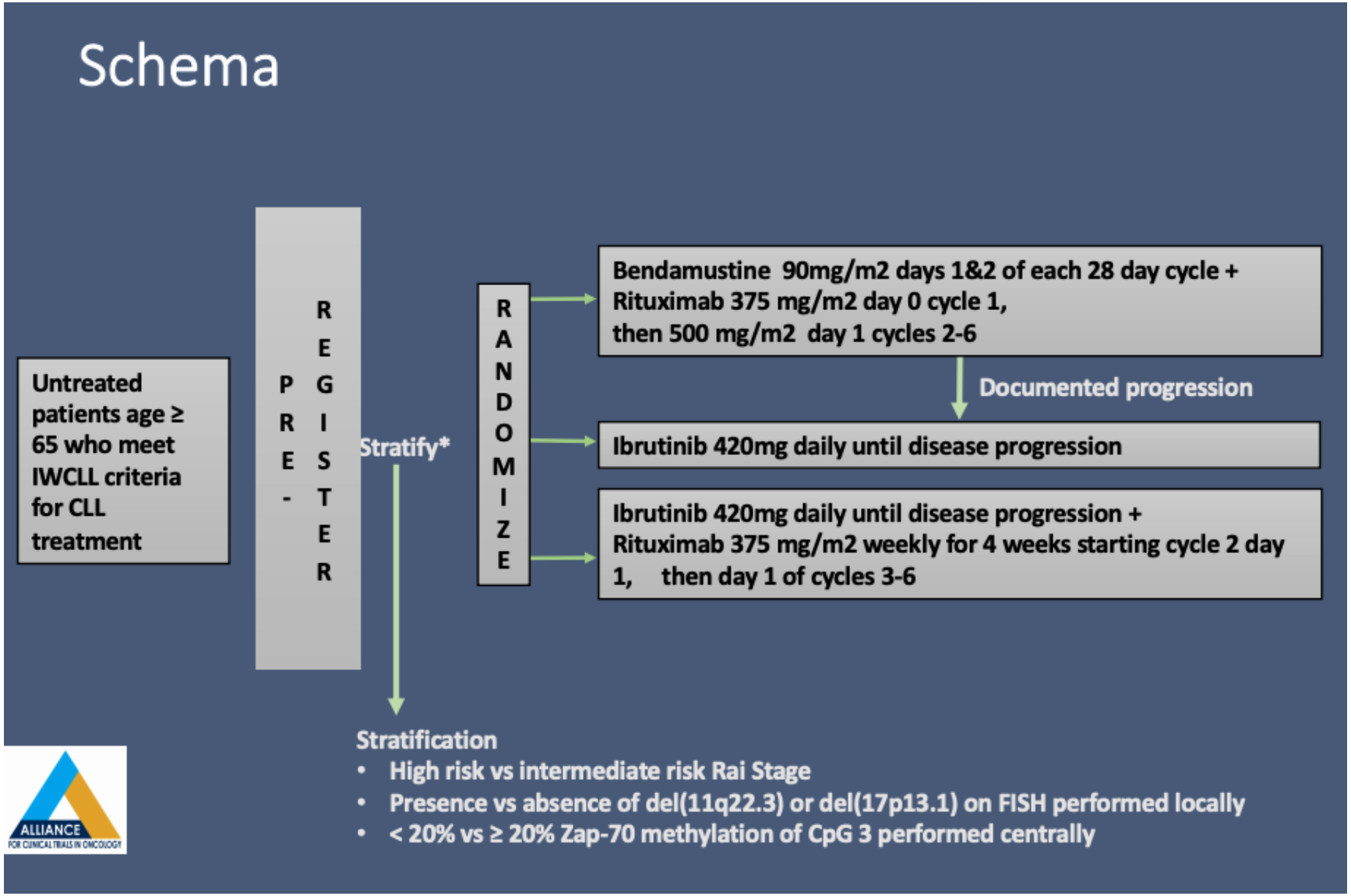



PFS = Zeit bis zum Rückfall/ Tod

Ibrutinib → Bis zum Progress

FCR → Ca. 6 Monate

# American Intergroup Study A041202

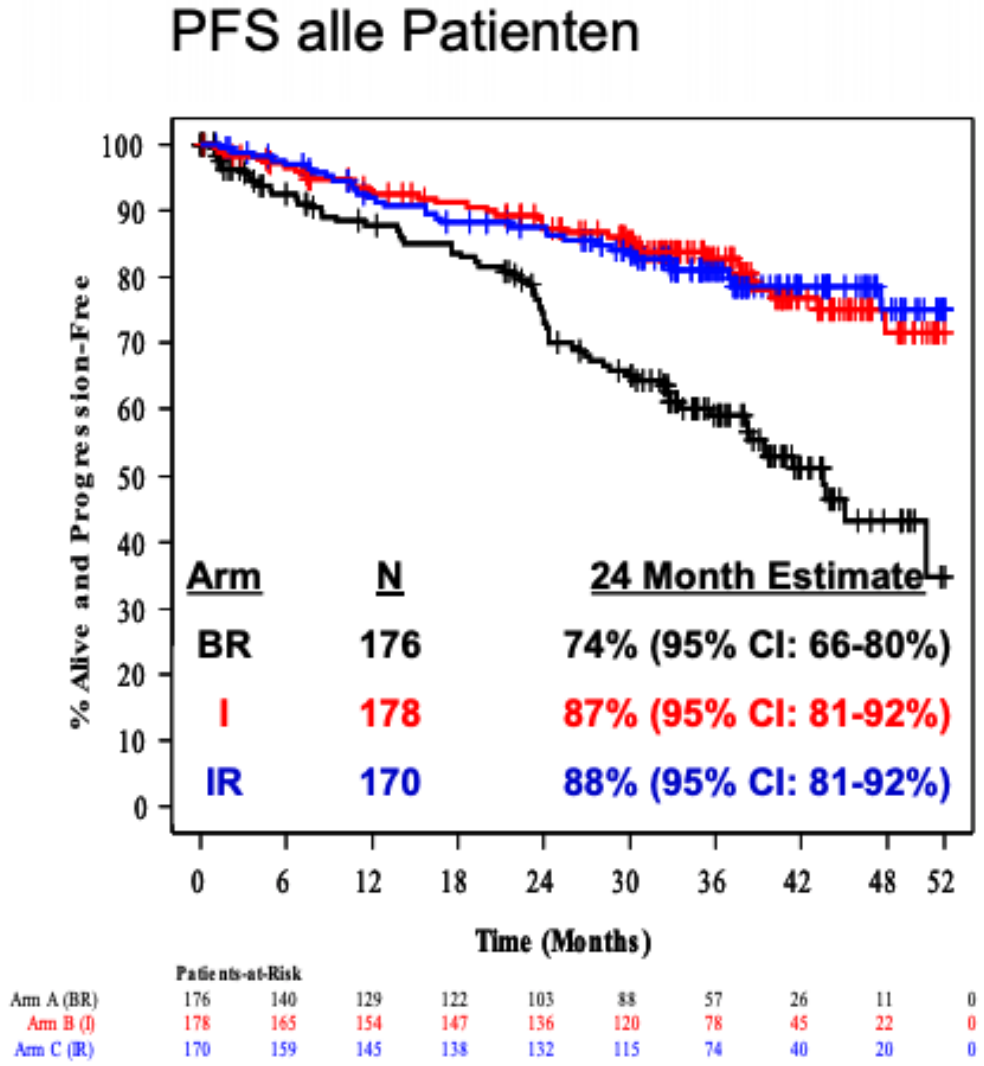


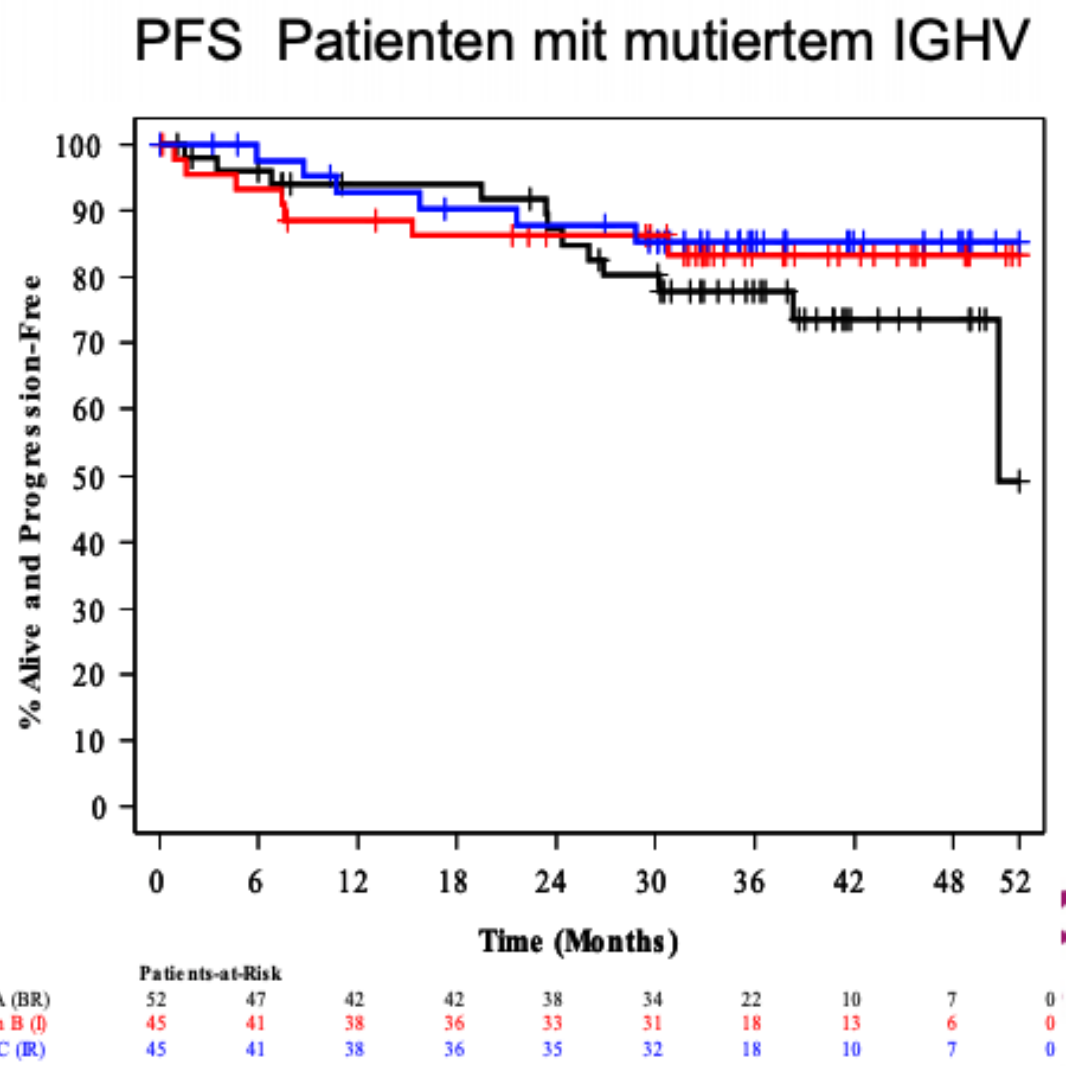
# American Intergroup Study A041202

# PFS

=

Zeit bis zum Rückfall/ Tod



# Grade 3, 4, or 5 Adverse Events

## During treatment or follow-up (excluding crossover)

| Adverse Event | BR N=176 | Ibrutinib N=180 | IR N=181 | P-value |
|---|---|---|---|---|
| **All Hematologic -- no. (%)** | **107 (61)** | **74 (41)** | **70 (38)** | **<0.001** |
| Anemia | 22 (13) | 21 (12) | 11 (6) | 0.09 |
| Neutropenia | 71 (40) | 27 (15) | 39 (22) | <0.001 |
| Thrombocytopenia | 26 (15) | 12 (7) | 9 (5) | 0.008 |
| **All Non-hematologic -- no. (%)** | **111 (63)** | **133 (74)** | **134 (74)** | **0.04** |
| Bleeding | 0 (0) | 3 (2) | 5 (3) | 0.46 |
| Infections | 26 (15) | 37 (21) | 37 (20) | 0.62 |
| Febrile neutropenia | 13 (7) | 3 (2) | 1 (1) | <0.001 |
| Atrial fibrillation | 5 (3) | 17 (9) | 10 (6) | 0.05 |
| Hypertension | 25 (14) | 53 (29) | 61 (34) | <0.001 |
| Unexplained/unwitnessed death | 2 (1) | 7 (4) | 4 (2) | 0.24 |

- Deaths during active treatment + 30 days: 2 (1%), 13 (7%), 13 (7%)
- Deaths during active treatment + 30 days, up to 6 cycles: 2 (1%), 3 (2%), 6 (3%)

# Grade 3, 4, or 5 Adverse Events

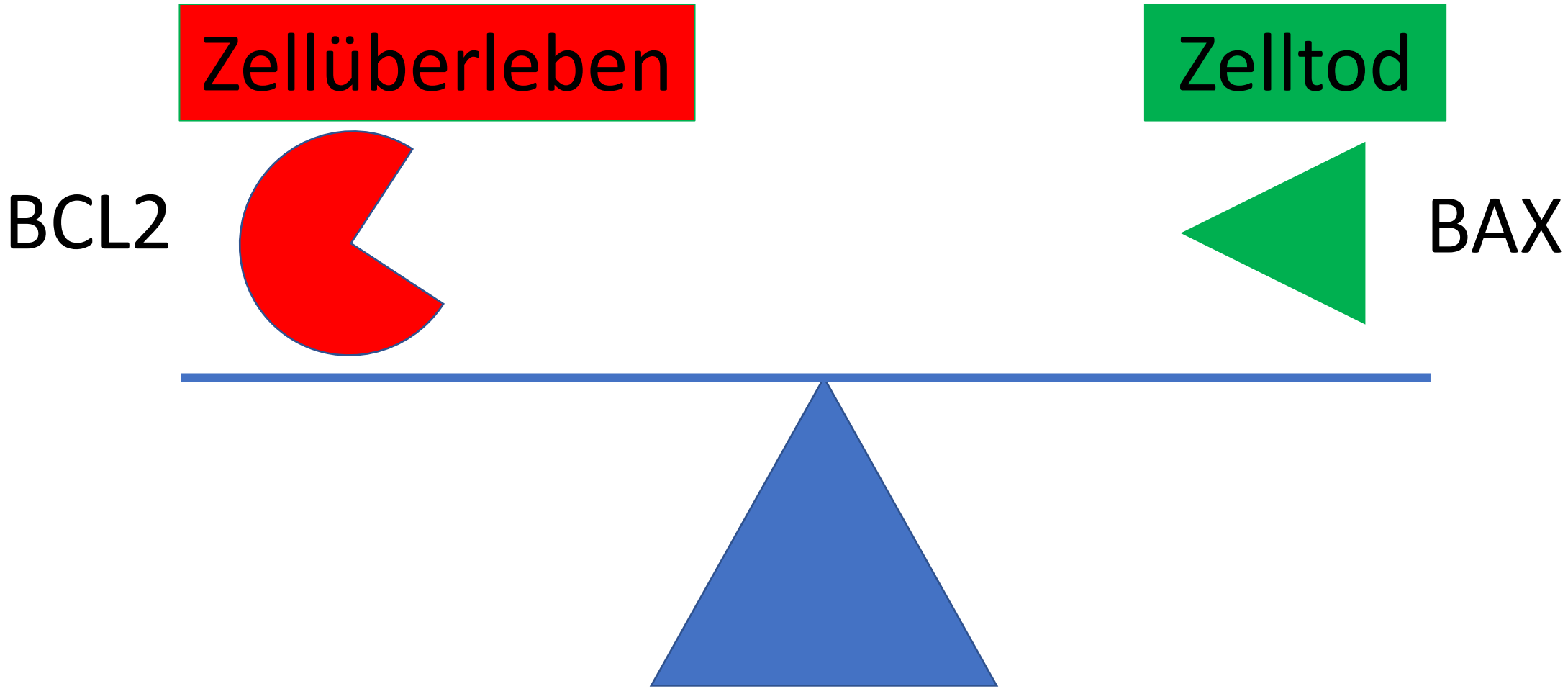
## During treatment or follow-up (excluding crossover)

| Adverse Event | BR N=176 | Ibrutinib N=180 | IR N=181 | P-value |
|---|---|---|---|---|
| **All Hematologic -- no. (%)** | **107 (61)** | **74 (41)** | **70 (38)** | **<0.001** |
| Anemia | 22 (13) | 21 (12) | 11 (6) | 0.09 |
| Neutropenia | 71 (40) | 27 (15) | 39 (22) | <0.001 |
| Thrombocytopenia | 26 (15) | 12 (7) | 9 (5) | 0.008 |
| **All Non-hematologic -- no. (%)** | **111 (63)** | **133 (74)** | **134 (74)** | **0.04** |
| Bleeding | 0 (0) | 3 (2) | 5 (3) | 0.46 |
| Infections | 26 (15) | 37 (21) | 37 (20) | 0.62 |
| Febrile neutropenia | 13 (7) | 3 (2) | 1 (1) | <0.001 |
| Atrial fibrillation | 5 (3) | 17 (9) | 10 (6) | 0.05 |
| Hypertension | 25 (14) | 53 (29) | 61 (34) | <0.001 |
| Unexplained/unwitnessed death | 2 (1) | 7 (4) | 4 (2) | 0.24 |

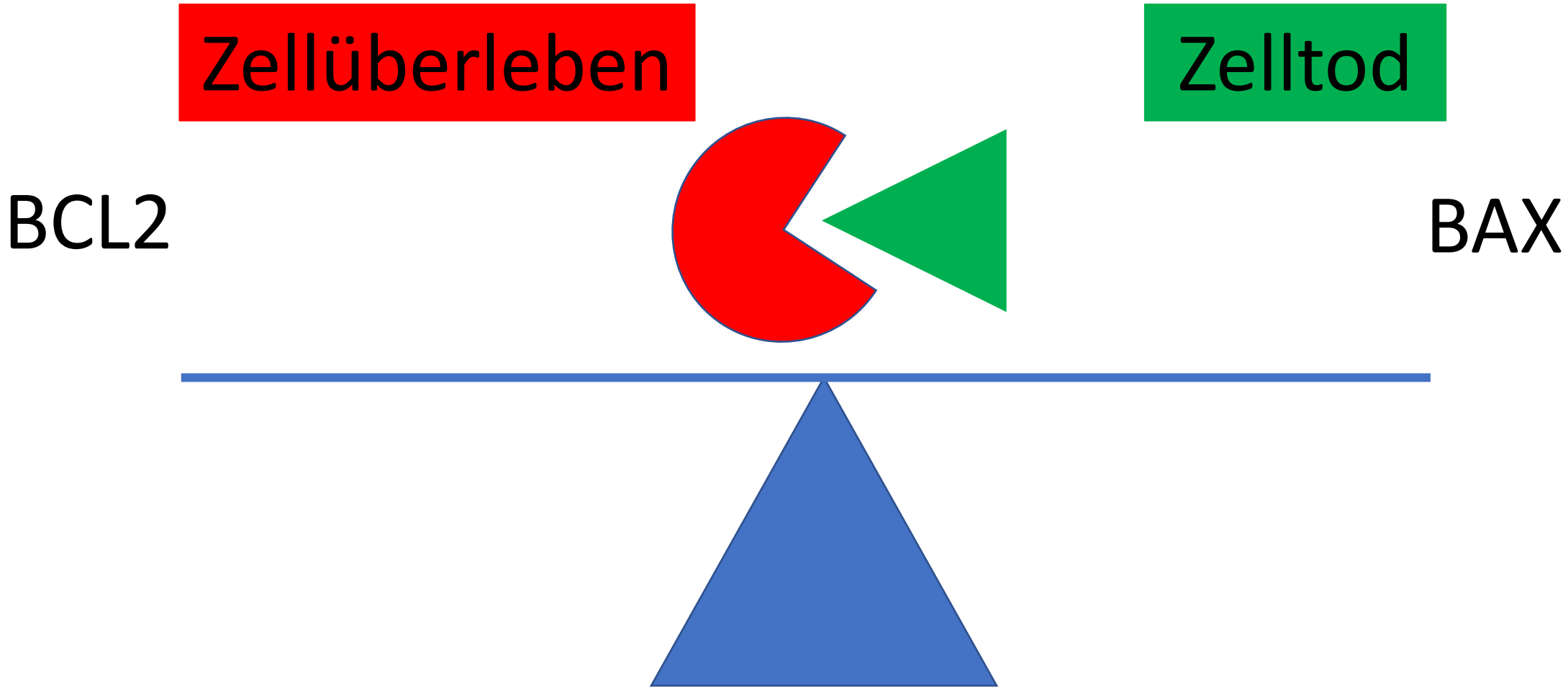
- Deaths during active treatment + 30 days: 2 (1%), 13 (7%), 13 (7%)
- Deaths during active treatment + 30 days, up to 6 cycles: 2 (1%), 3 (2%), 6 (3%)

# Venetoclax

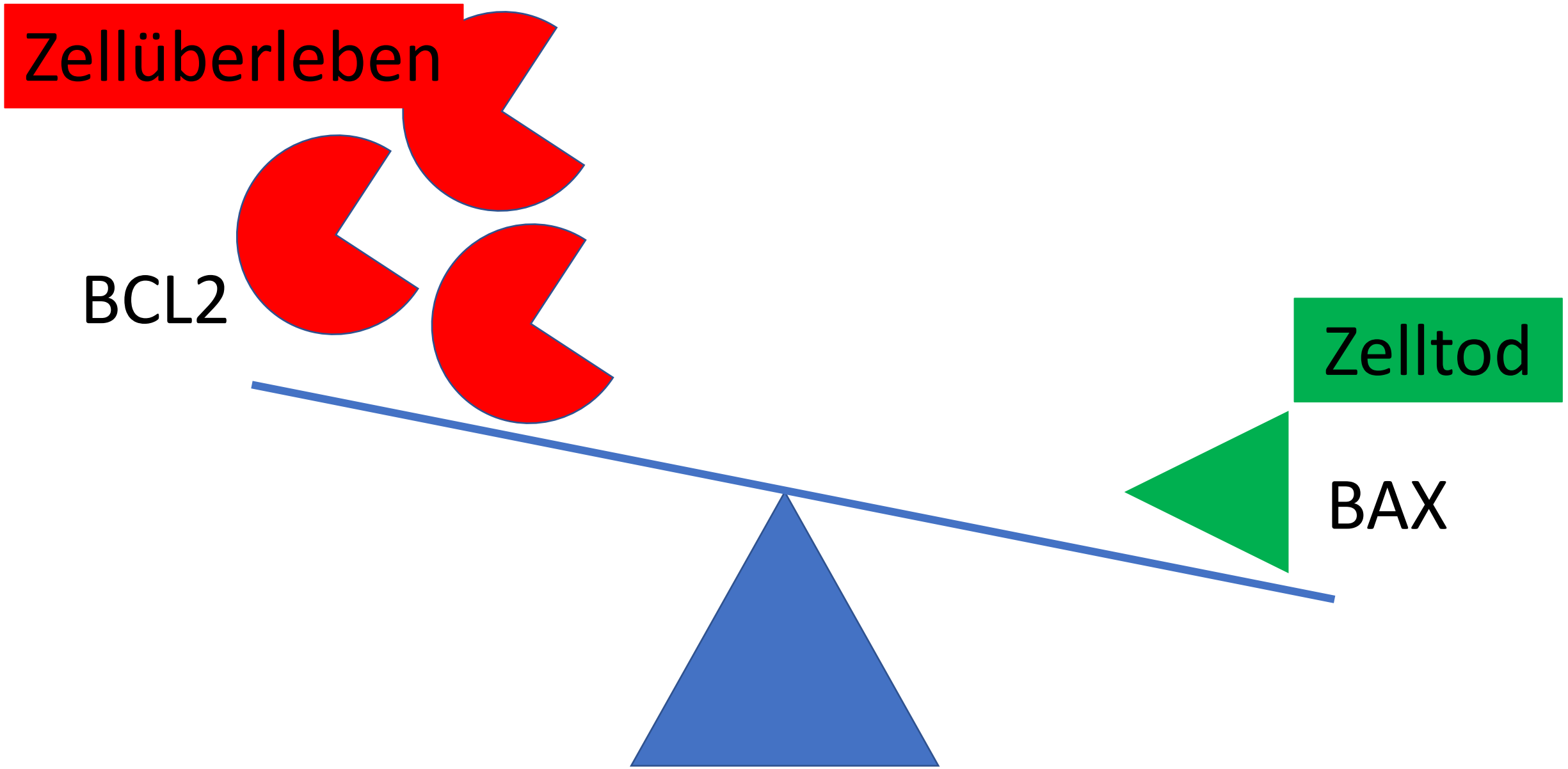
# Wie wirkt Venetoclax?



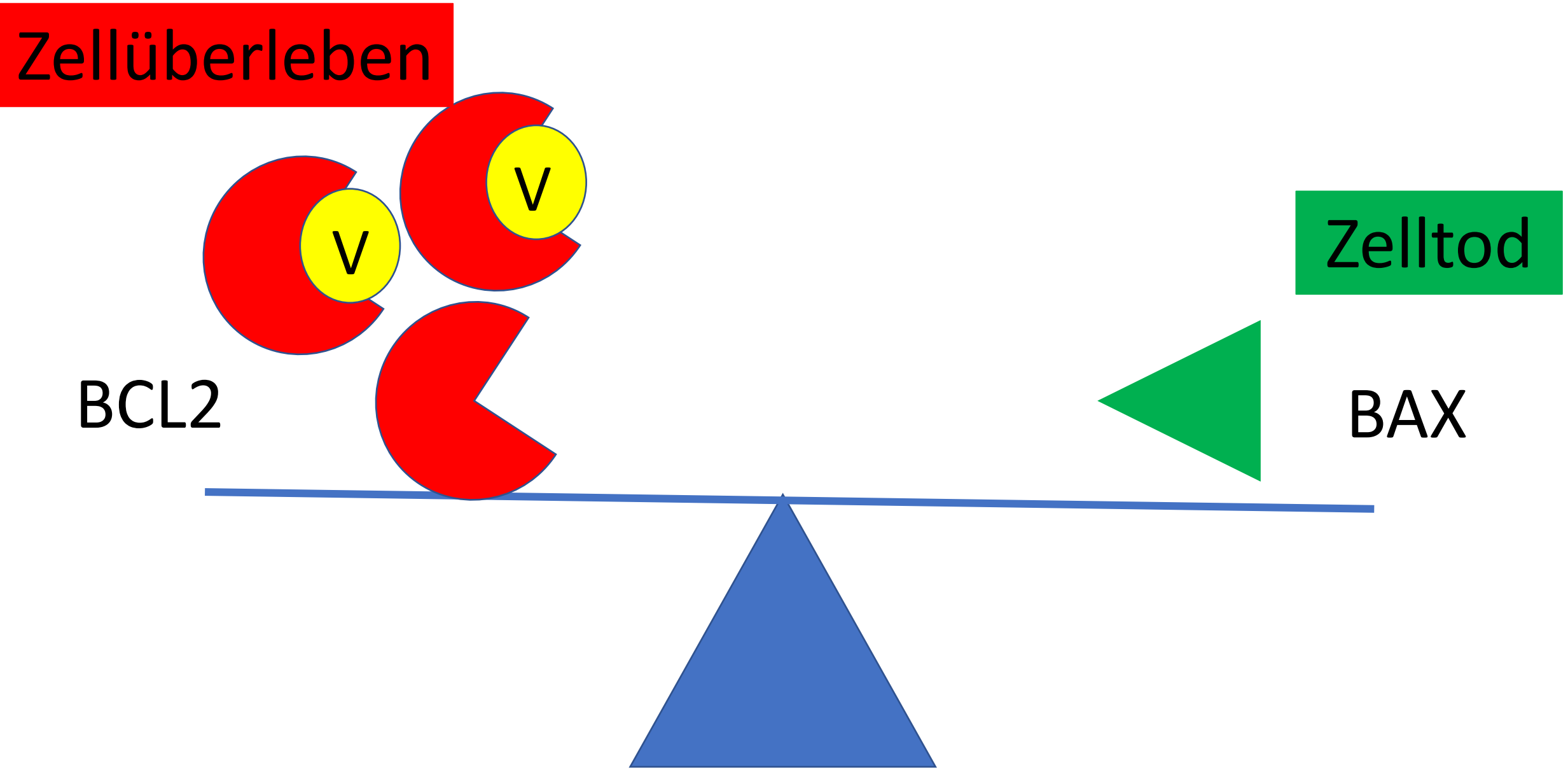
# Wie wirkt Venetoclax?



# Wie wirkt Venetoclax?

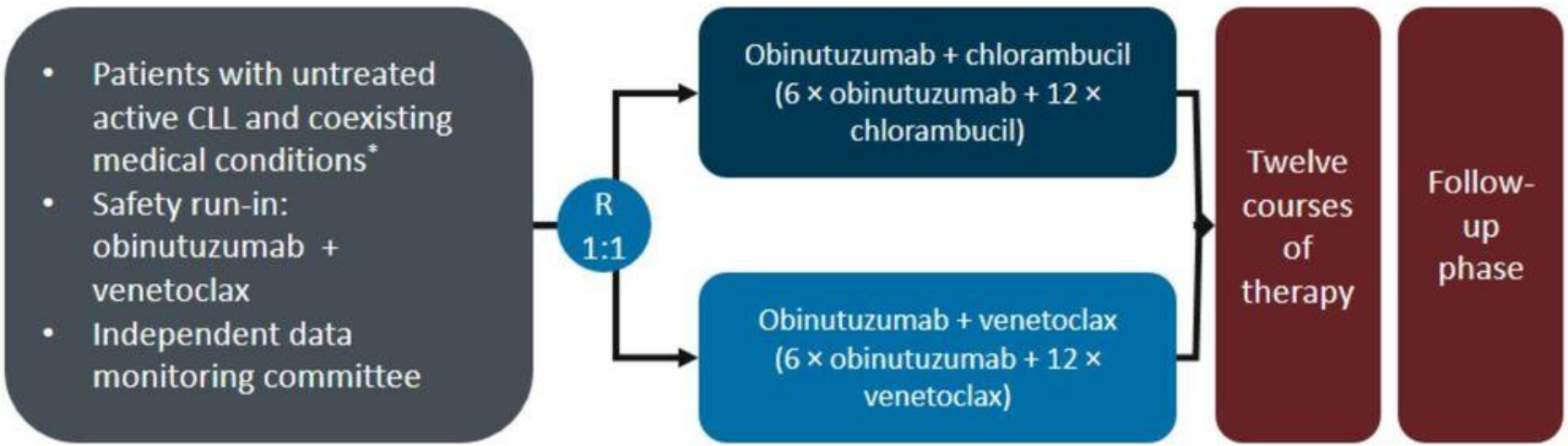


# Wie wirkt Venetoclax?



# CLL14 Study Design

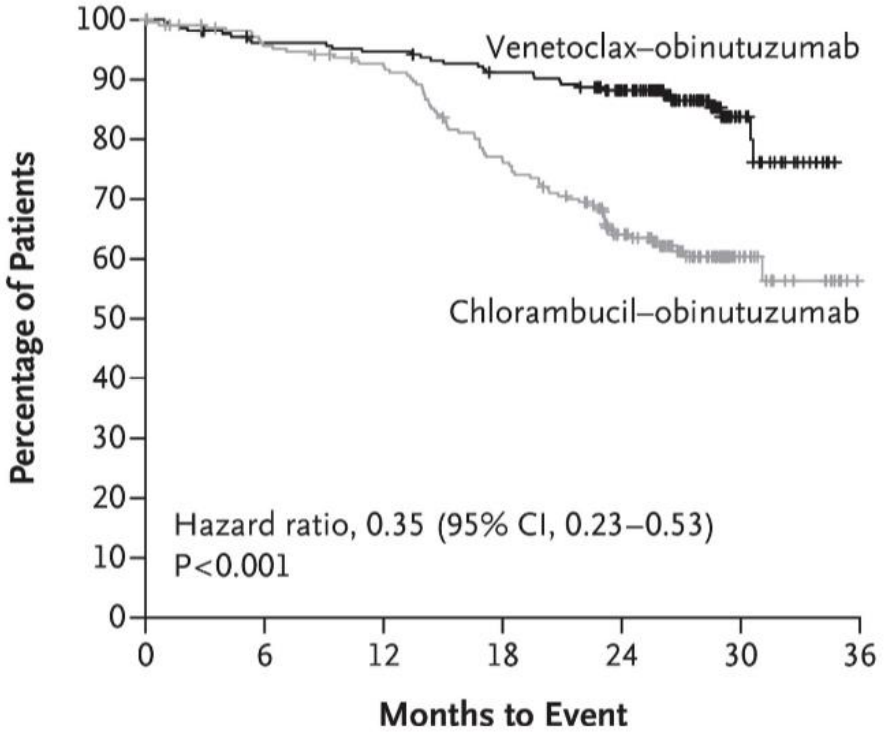
## Phase 3

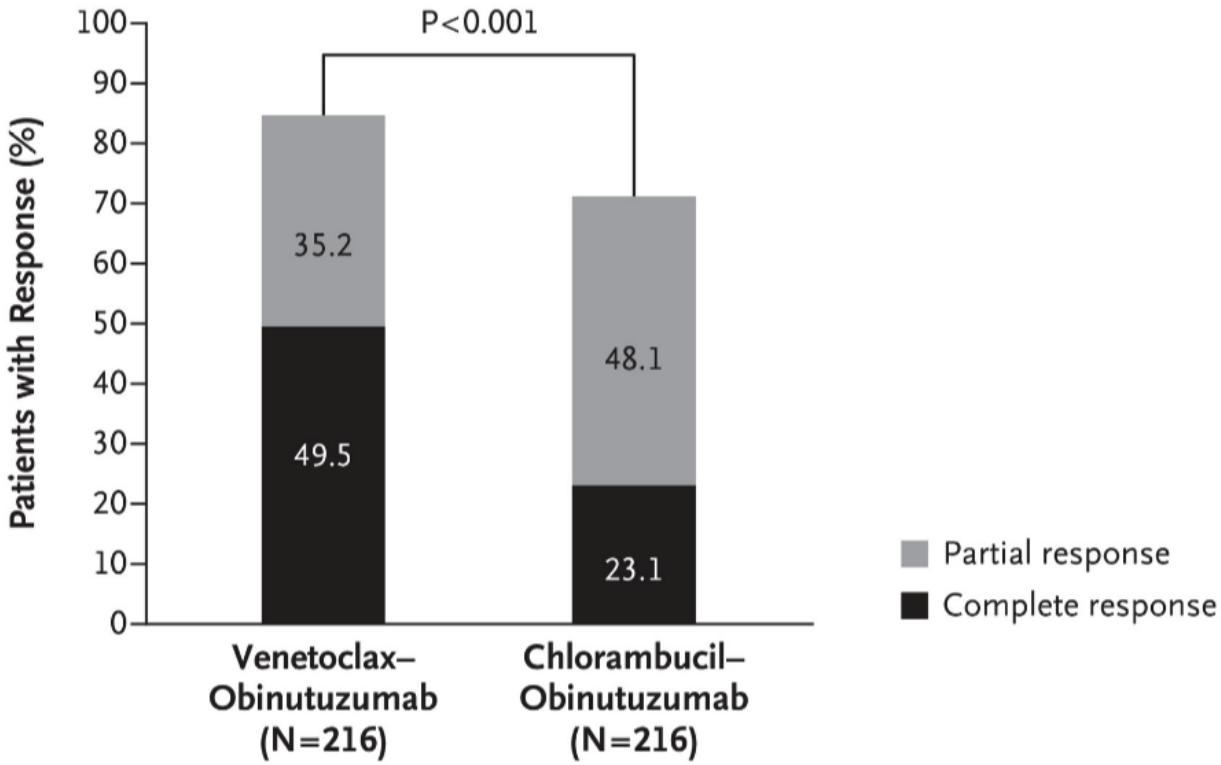


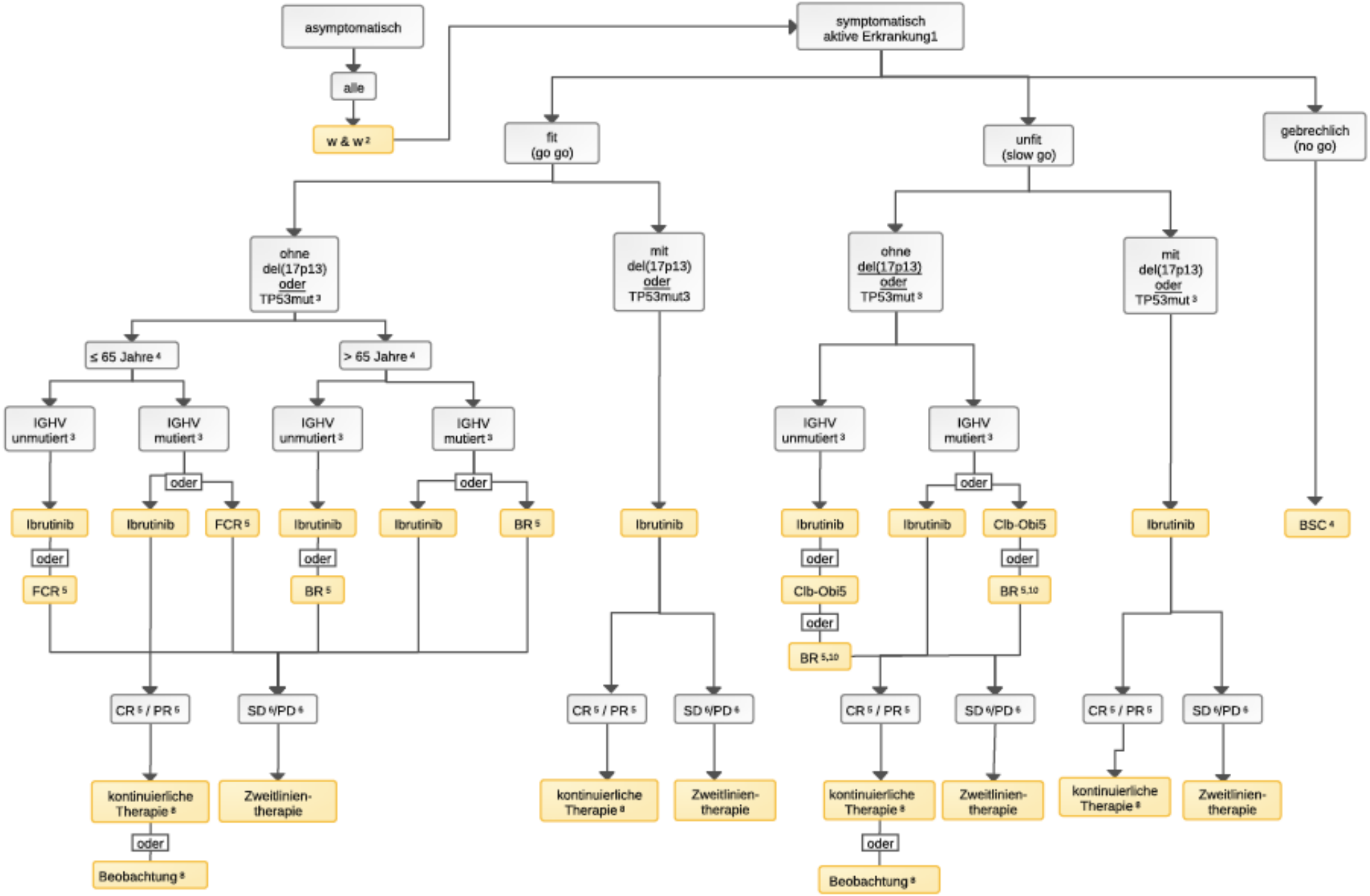

**Primary objective:** PFS

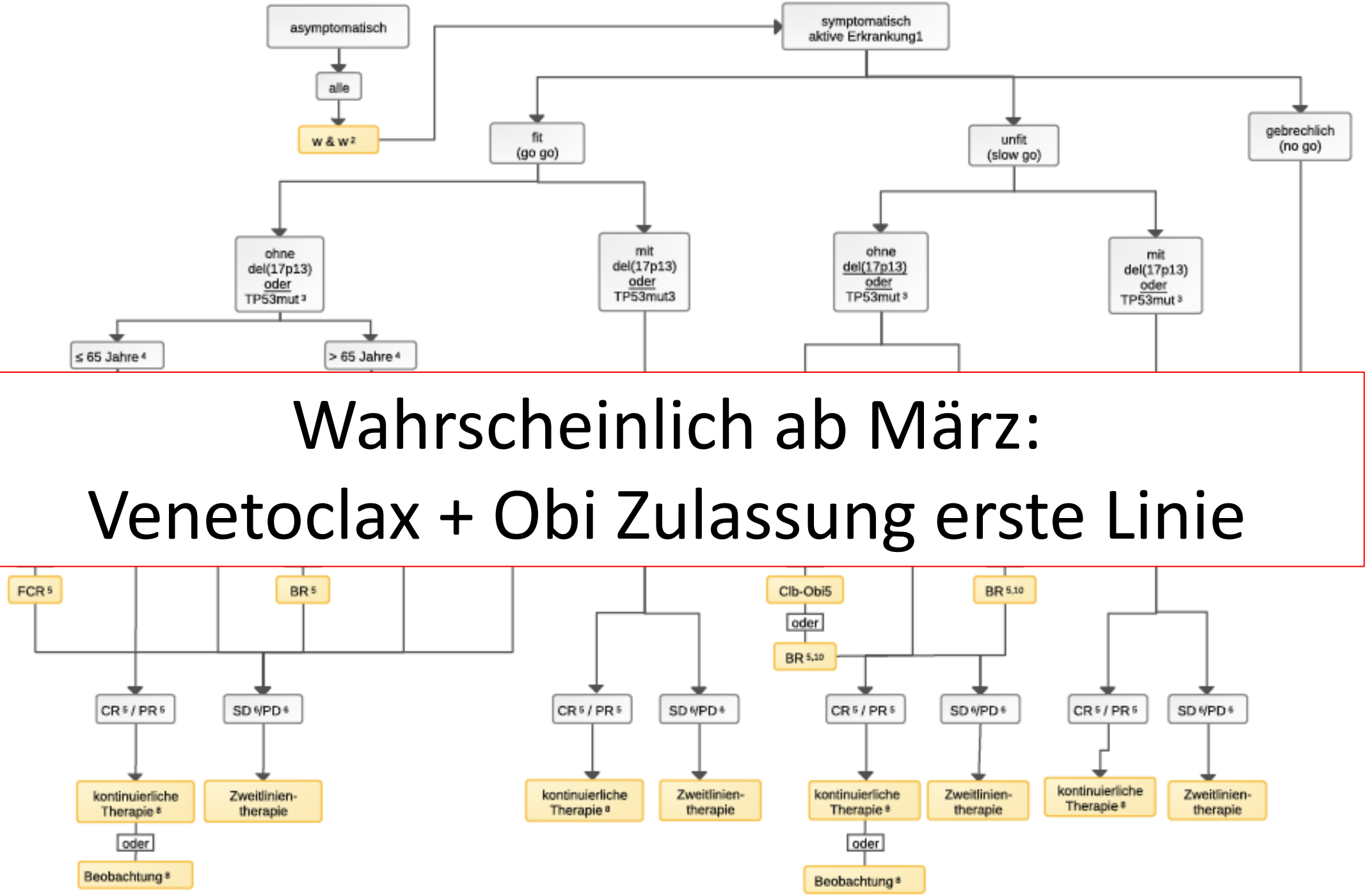
*CIRS > 6 and CrCl > 50 mL/min.
ClinicalTrials.gov. NCT02242942.

# CLL14 Studie




asymptomatisch
alle
w & w 2
symptomatisch
aktive Erkrankung1
fit
(go go)
unfit
(slow go)
gebrechlich
(no go)
ohne
del(17p13)
oder
TP53mut 3
mit
del(17p13)
oder
TP53mut3
ohne
del(17p13)
oder
TP53mut 3
mit
del(17p13)
oder
TP53mut 3
≤ 65 Jahre 4
> 65 Jahre 4
IGHV
unmutiert 3
IGHV
mutiert 3
IGHV
unmutiert 3
IGHV
mutiert 3
IGHV
unmutiert 3
IGHV
mutiert 3
oder
Ibrutinib
FCR 5
BR 5
Clb-Obi5
BR 5,10
BSC 4
CR 5 / PR 5
SD 6/PD 6
kontinuierliche
Therapie 8
Zweitlinien-
therapie
Beobachtung 8


asymptomatisch
alle
w & w 2
symptomatisch
aktive Erkrankung1
fit
(go go)
unfit
(slow go)
gebrechlich
(no go)
ohne
del(17p13)
oder
TP53mut 3
mit
del(17p13)
oder
TP53mut3
ohne
del(17p13)
oder
TP53mut 3
mit
del(17p13)
oder
TP53mut 3
≤ 65 Jahre 4
> 65 Jahre 4
Wahrscheinlich ab März:
Venetoclax + Obi Zulassung erste Linie
FCR 5
BR 5
Clb-Obi5
oder
BR 5,10
BR 5,10
CR 5 / PR 5
SD 6/PD 6
CR 5 / PR 5
SD 6/PD 6
CR 5 / PR 5
SD 6/PD 6
CR 5 / PR 5
SD 6/PD 6
kontinuierliche
Therapie 8
Zweitlinien-
therapie
kontinuierliche
Therapie 8
Zweitlinien-
therapie
kontinuierliche
Therapie 8
Zweitlinien-
therapie
kontinuierliche
Therapie 8
Zweitlinien-
therapie
oder
Beobachtung 8
oder
Beobachtung 8

# Zusammenfassung

- Chemo wirkt nicht bei *TP53*/ 17p del mutierten Patienten
- Ibrutinib und Venetoclax wirken auch bei *TP53* Mutation

- Ibrutinib ist eine Dauertherapie
- Venetoclax wird über 12 oder 24 Monate verabreicht
- Venetoclax ab März auch in der ersten Linie
- Venetoclax eventuell besser bei IGHV mutierten Patienten

- Chemotherapie kann als Option diskutiert werden, neue Substanzen lösen die Chemotherapie zunehmend ab.