

# Folikuläre Lymphome und CLL

## Aktueller Behandlungsstandard 20.11.2024

---



Dr. Stefan Peinert



onkologische praxis  
oldenburg • delmenhorst

Dres. Otremba, Reschke, Zirpel,  
Ruff, Kühn und Peinert

# Mögliche Interessenskonflikte

---

- Honorare: Janssen-Cilag, Roche, Astra Zeneca, Apogepha, GSK, Servier, Amgen, BMS, Novartis, Incyte, Abbvie, Ipsen, CSL Behring
- Sponsoring Kongressteilnahmen: Ipsen, Bayer, Amgen
- Beratertätigkeit: Apogepha, Roche, Janssen-Cilag, Astra Zeneca, GSK, Servier, Amgen, BMS, Novartis, Incyte, Abbvie, Ipsen
- Aktien: keine
- Anstellung: keine

# Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

---

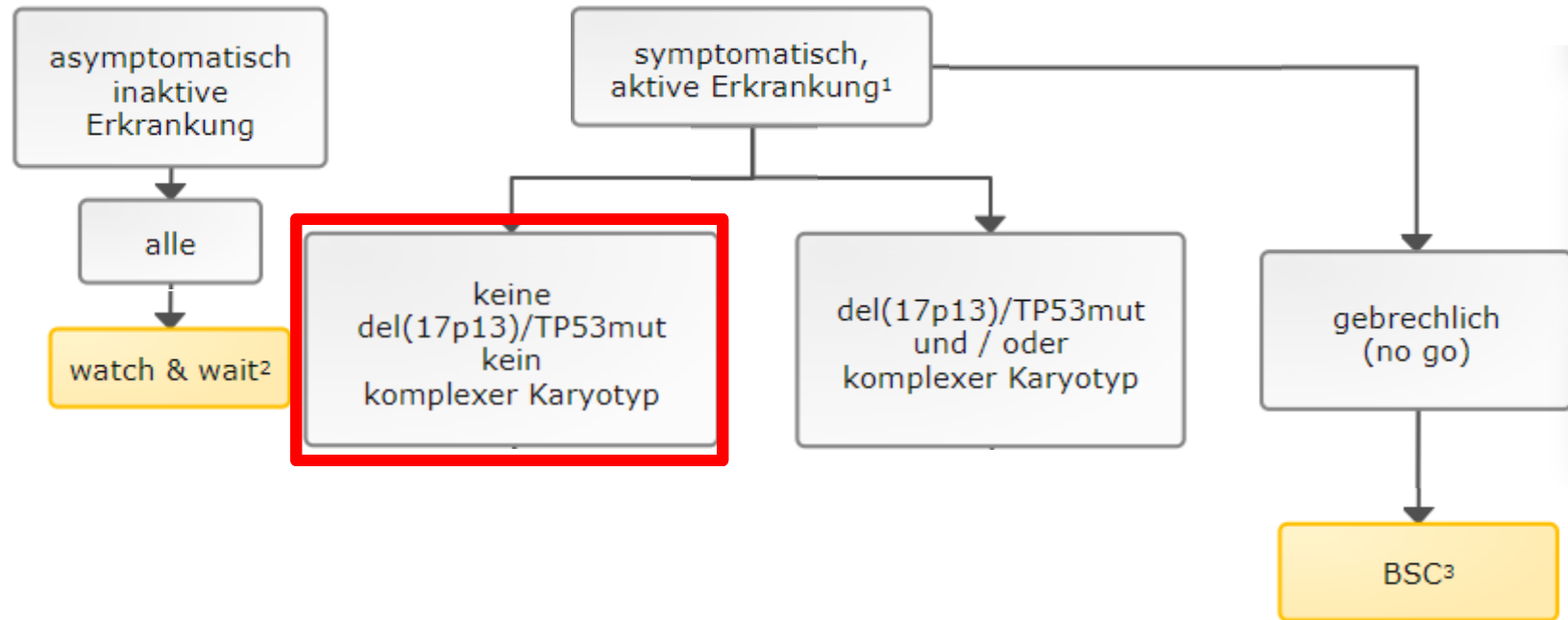
- Häufigste Leukämie in westlichen Industrieländern
- Inzidenz 4,9/100000 und Jahr, Lebenszeitrisiko 0,6%
- Medianes Erkrankungsalter 70 Jahre, M:F = 1,9:1
- Typisch: Lymphozytose, Infektneigung, selten LAP / Splenomegalie
- Pathogenese: unklar (B-Zellrezeptor / bcl2)
- Risikofaktoren: hereditär (x8,5), organische Lösungsmittel, MBL
- Diagnose: PB: monokl. B-Lymphozyten  $\geq 5/nL$  (CD 5, 19, 20, 23, 79b sowie kappa oder lambda LK); Zytogenetik, FISH, IgHV-Status  
Sonographie LK-Stationen, Abdomen
- DD: **MCL**, FL, WM, MZL, HCL, MBL, reaktive Lymphozytose

# CLL

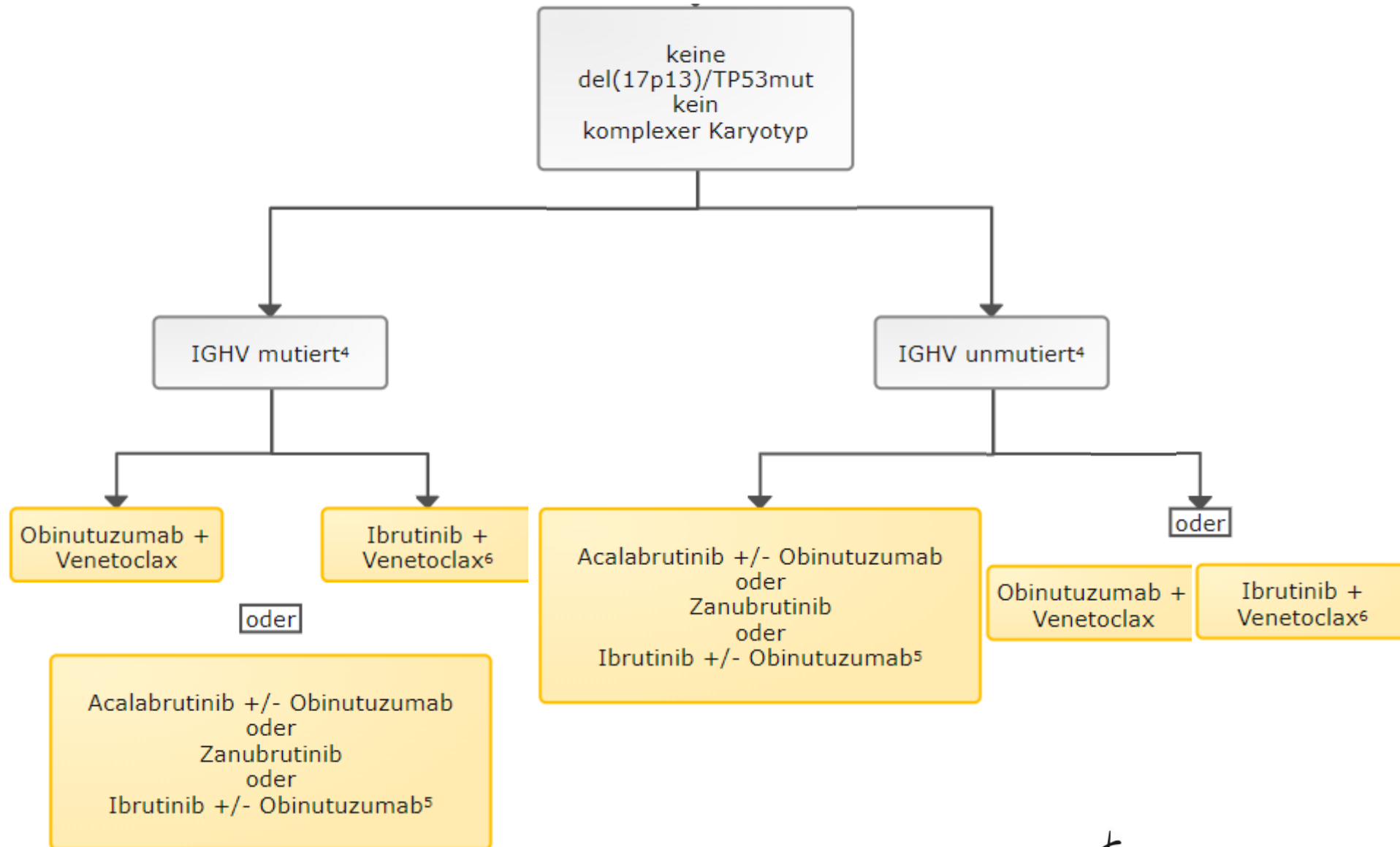
---

- Stadieneinteilung nach Binet (A, B, C) oder Rai (I-IV)
- Prognose: CLL-IPI:
  - Alter >65 Jahre
  - Binet B/C
  - $\beta$ 2-Mikroglobulin >3,5mg/L
  - IgHV unmutiert
  - Del 17p / TP53m
- CLL-IPI:
  - Entwickelt mit Immunochemotherapie (ICT)
  - Prädiktiv für PFS auch bei zielgerichteten Therapien
  - Aktuell nicht mehr prädiktiv für OS
  - Nicht relevant für Wahl der Erstlinientherapie

# 1st-line Therapie der CLL

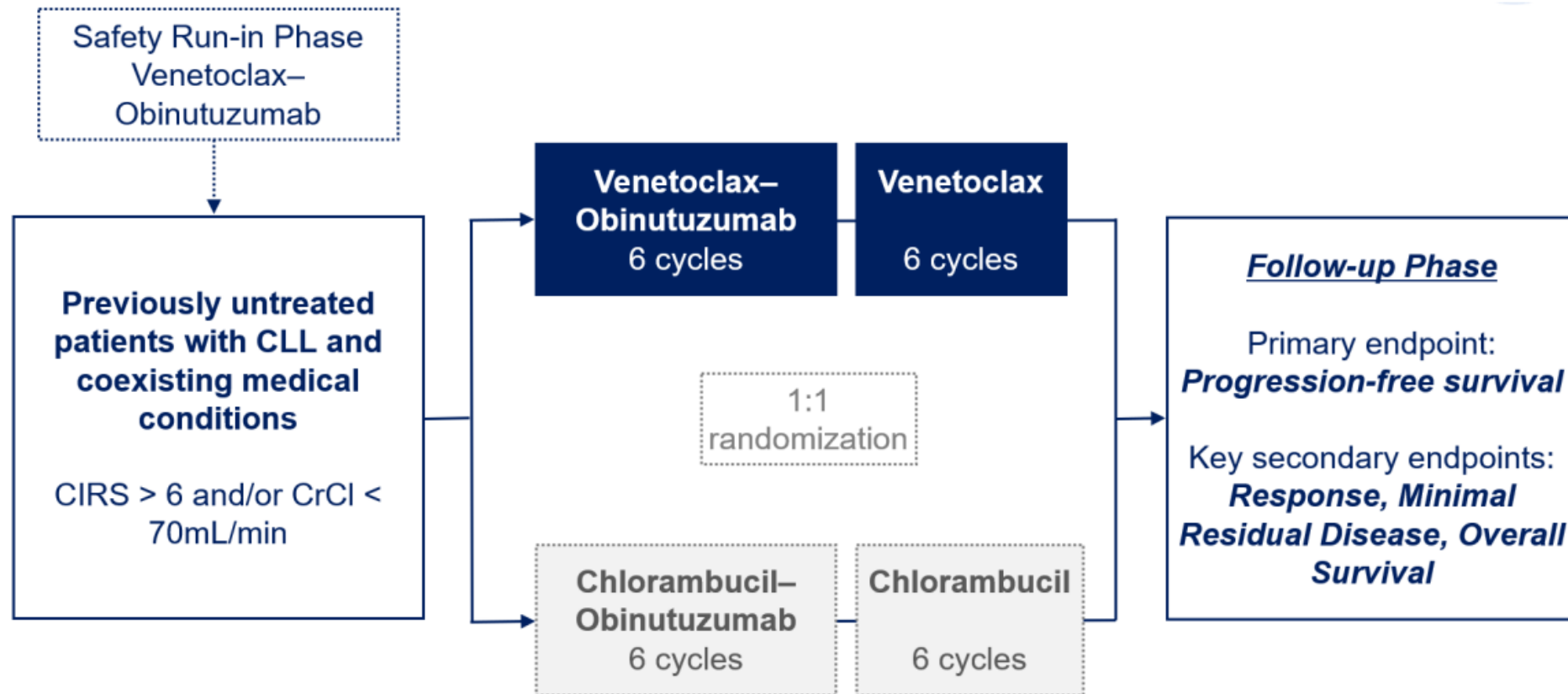


# 1st-line Therapie der CLL



# CLL-14

## Chronische Lymphatische Leukämie | Studiendesign

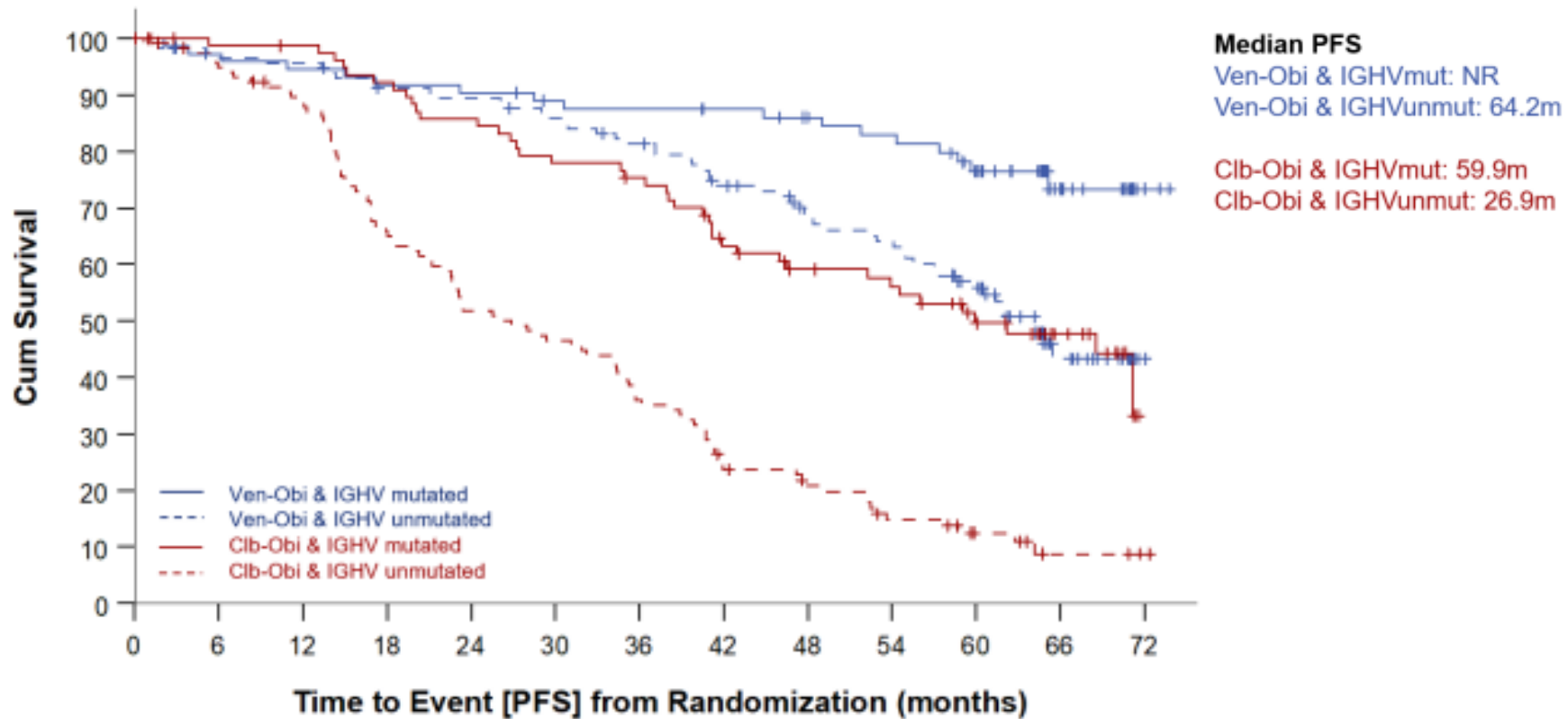


EHA 2022: Al-Sawaf O *et al.*, S148: VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB FOR PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 5-YEAR RESULTS OF THE RANDOMIZED CLL14 STUDY

# CLL-14

## Chronische Lymphatische Leukämie | Ergebnisse: PFS

### Subgruppen



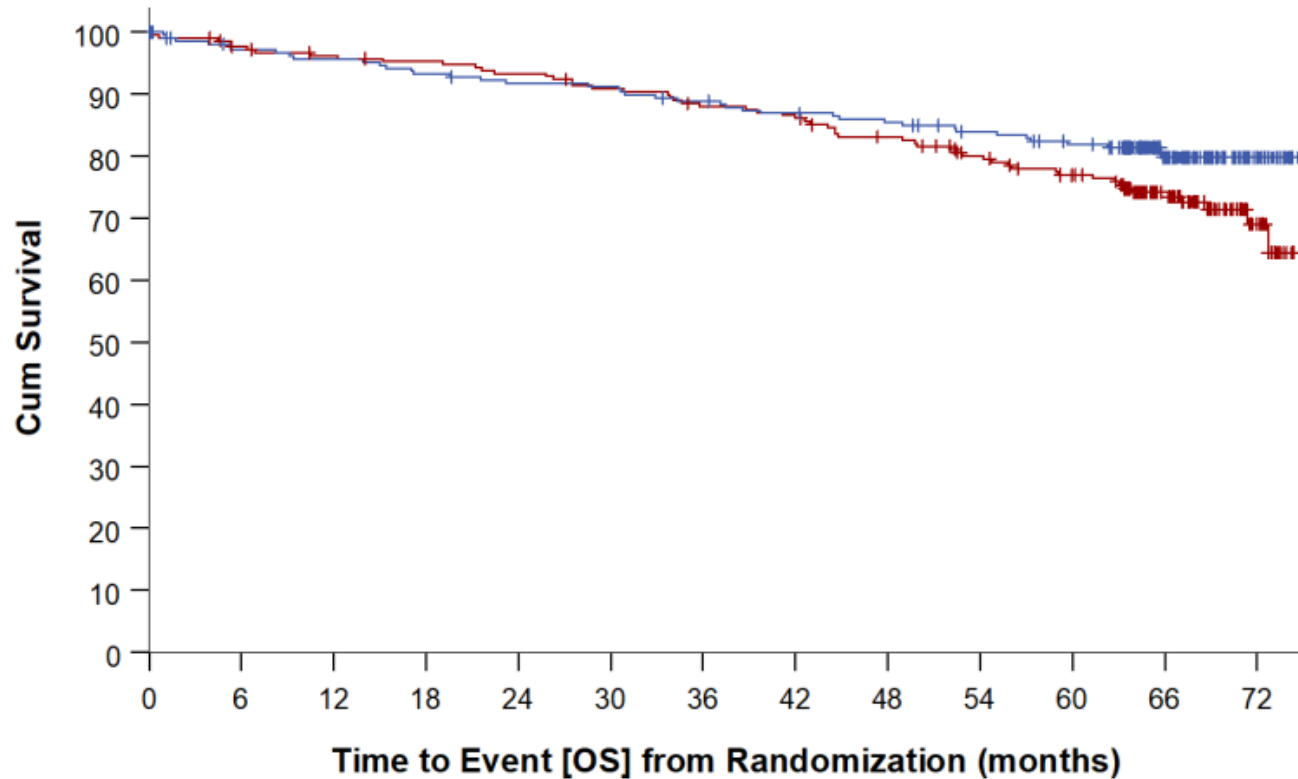
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Ven-Obi & IGHV mutated	76	70	68	66	65	62	61	59	56	53	45	18	3
Ven-Obi & IGHV unmutated	121	110	109	102	100	95	89	79	69	64	49	16	1
Clb-Obi & IGHV mutated	83	77	76	71	66	60	57	46	40	37	29	17	0
Clb-Obi & IGHV unmutated	123	110	101	75	59	53	41	26	21	14	8	3	1

EHA 2022: Al-Sawaf O *et al.*, S148: VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB FOR PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 5-YEAR RESULTS OF THE RANDOMIZED CLL14 STUDY



# CLL-14

## Chronische Lymphatische Leukämie | Ergebnisse: OS



### Median OS

Ven-Obi: not reached

Clb-Obi: not reached

### 5-year OS rate

Ven-Obi: 81.9%

Clb-Obi: 77.0%

HR 0.72, 95% CI [0.48-1.09]

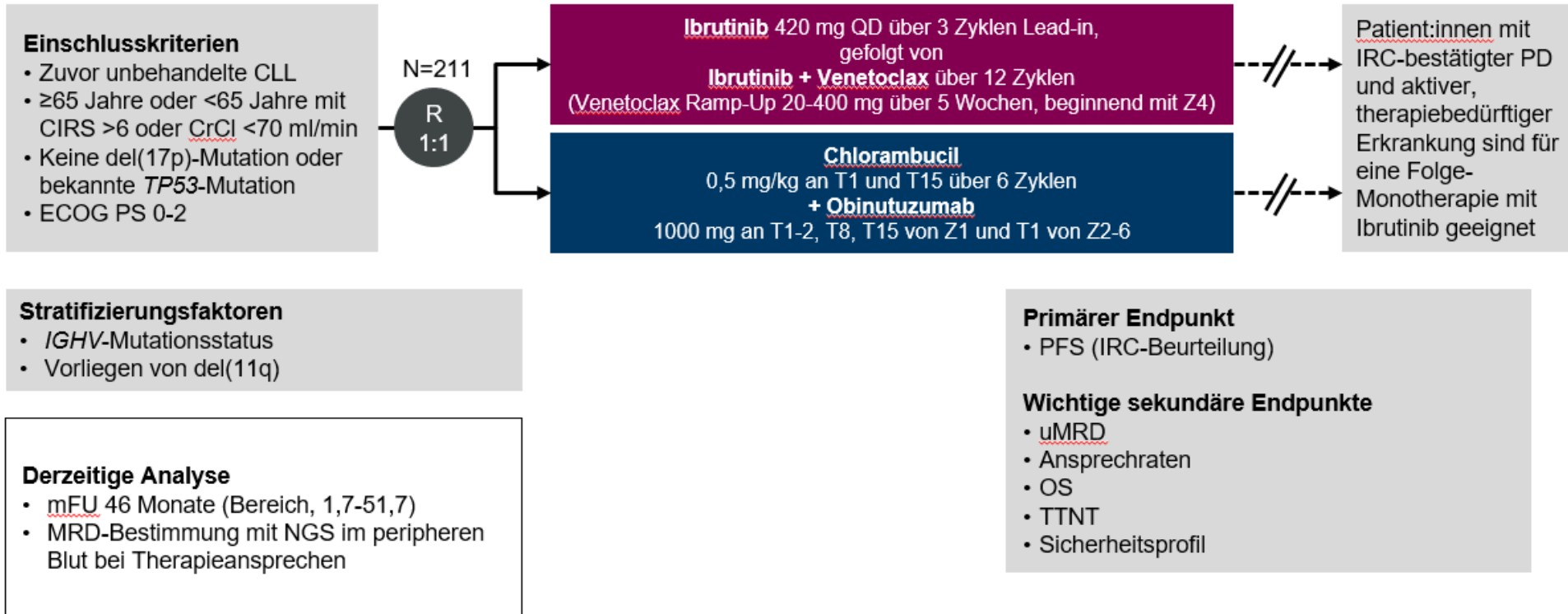
P=0.12

Ven-Obi	216	201	198	193	189	188	182	177	173	166	159	97	25
Clb-Obi	216	206	201	198	194	188	181	177	167	155	144	101	21

EHA 2022: Al-Sawaf O *et al.*, S148: VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB FOR PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 5-YEAR RESULTS OF THE RANDOMIZED CLL14 STUDY

# Ibrutinib + Venetoclax

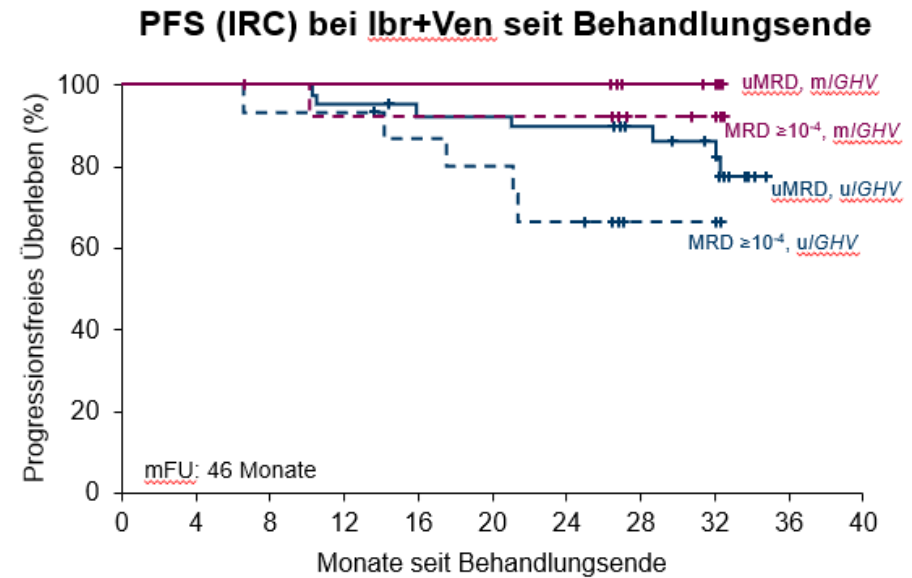
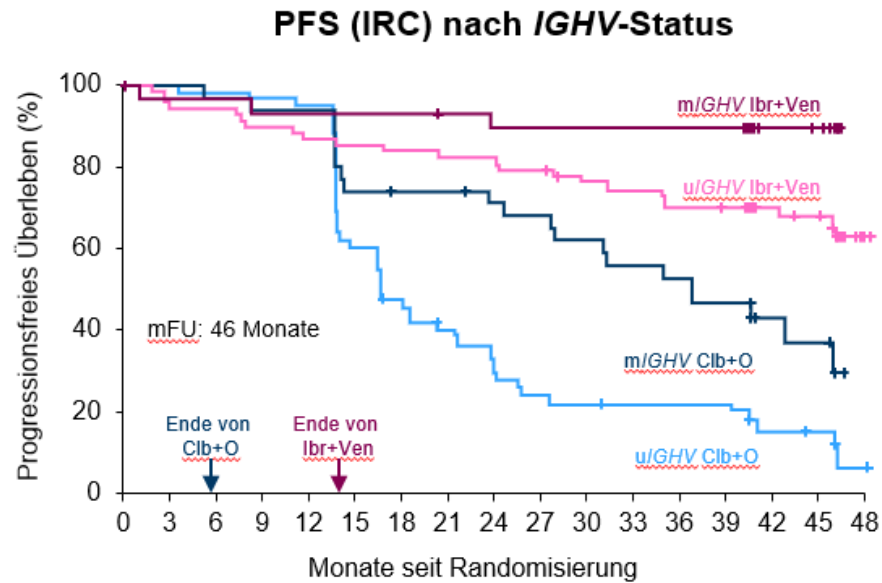
## CLL: GLOW Studiendesign



# Ibrutinib + Venetoclax

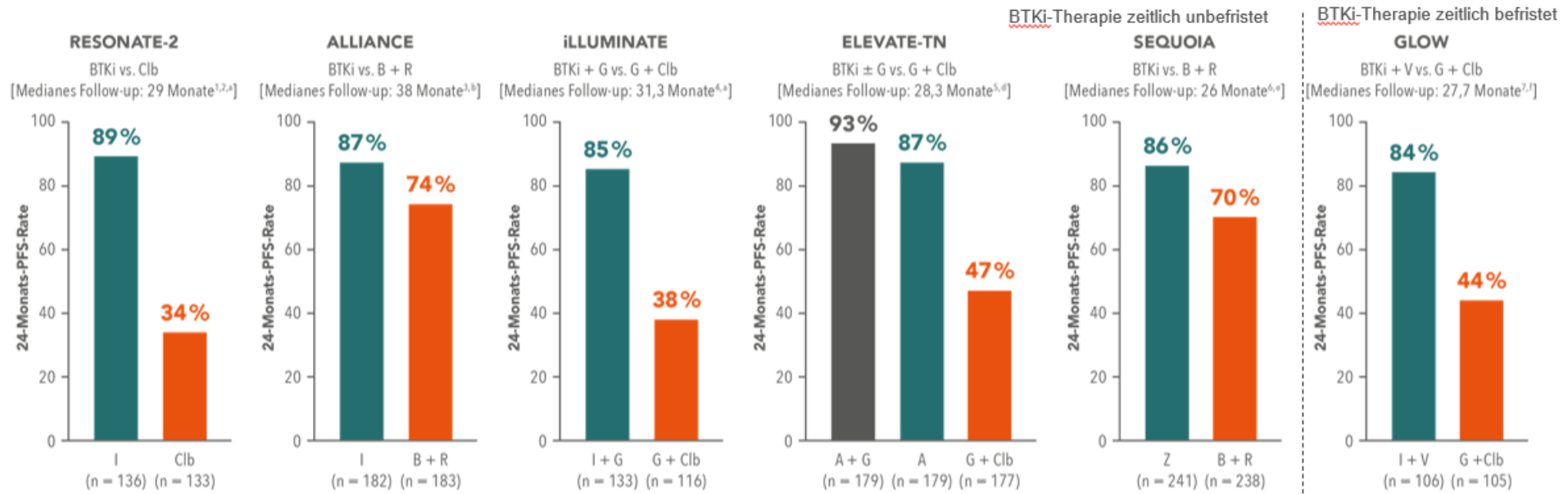
## CLL: GLOW

Ergebnisse – PFS nach *IGHV*-Status und seit EOT



# 24-Monats-PFS vergleichbar

## Übersicht zu CLL-Studien mit BTKi-Einsatz in der Erstlinie



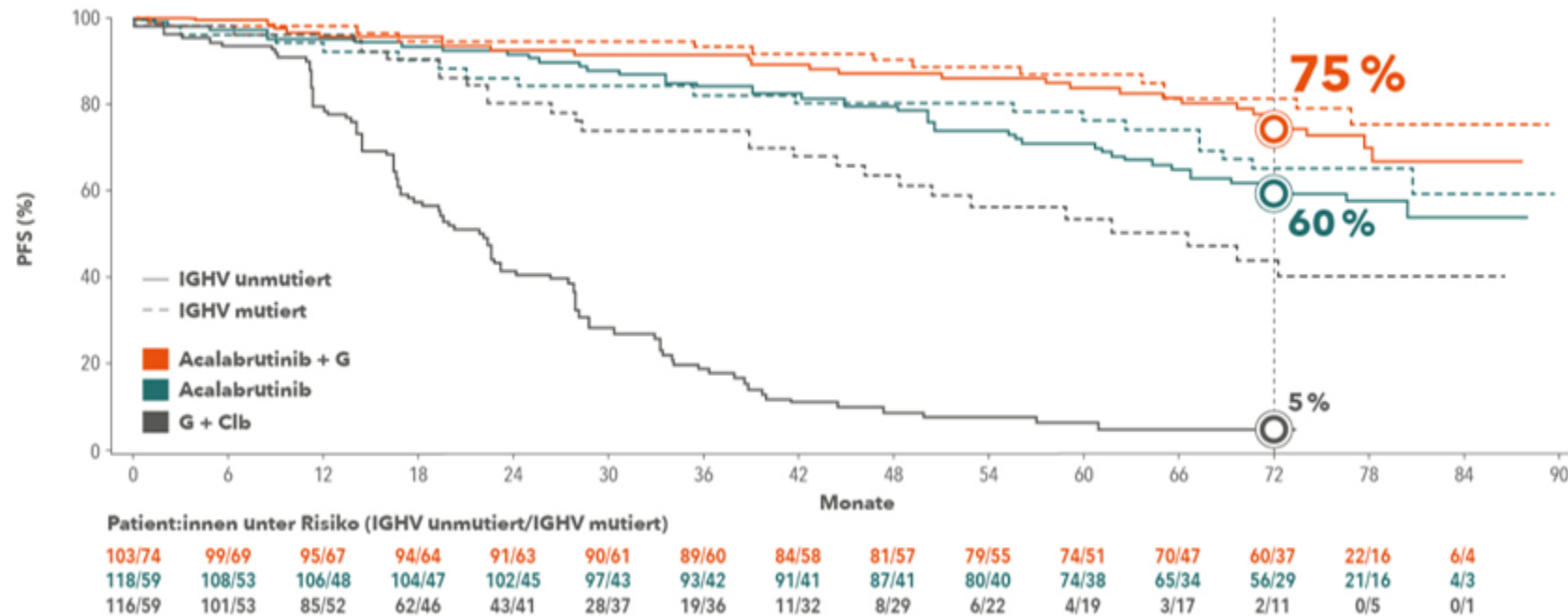
**BTKi haben sich als Standard bei der CLL-Therapie etabliert.<sup>8</sup>**

aClb = Chlorambucil; KCrCl = Kreatinin-Clearance; G = Obinutuzumab; G + Clb = Obinutuzumab plus Chlorambucil; I = Ibrutinib; I + G = Ibrutinib plus Obinutuzumab; I + R = Ibrutinib plus Rituximab; I + V = Ibrutinib plus Venetoclax; PFS = progressionsfreies Überleben; Z = Zanubrutinib

1. Barr PM et al. Haematologica. 2018;103(9):1502–1510. 2. Burger JA et al. N Engl J Med. 2015;373:2425–2437. 3. Woyach JA et al. N Engl J Med. 2018;379(26):2517–2528. 4. Moreno C et al. Lancet Oncol. 2019;20:43–56. 5. Sharman JP et al. Lancet. 2020;395:1278–1291. 6. Tam CS et al. Lancet Oncol. 2022;23(8):1031–1043. Erratum in: Lancet Oncol. 2023;24(3):e106. 7. Kater AP et al. NEJM Evid 2022;1(7):3689–3699. 8. Wendtner CM, et al. Onkopedia-Leitlinie. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). Stand: Januar 2023. Online verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html> (letzter Zugriff: 27.10.2023).

# Acalabrutinib

## IGHV-unmutiert und IGHV-mutiert

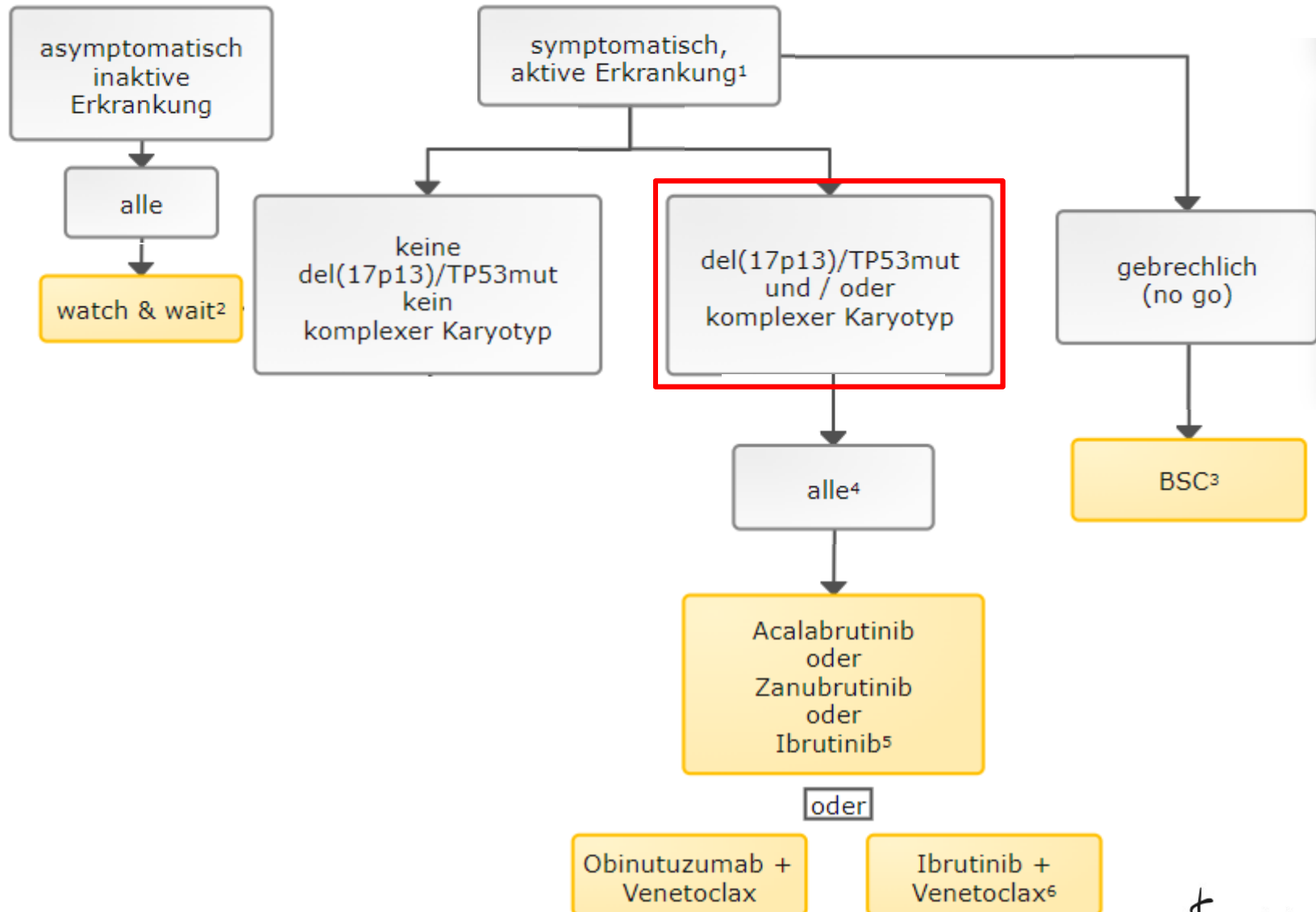


Sharman et al. | Abstract 636 | ASH2023

a. Hazard Ratio basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus. b. p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.

G = Obinutuzumab; G + Clb = Obinutuzumab plus Chlorambucil; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben

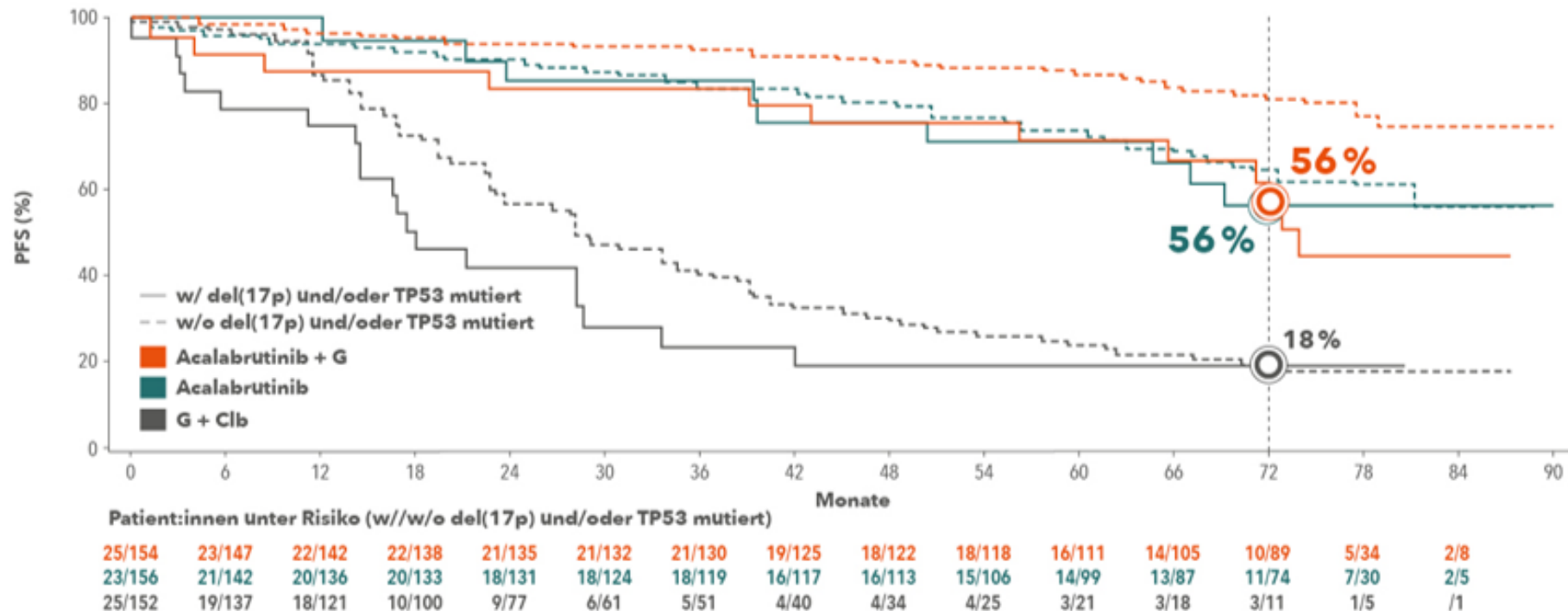
# 1st-line Therapie der CLL



# Acalabrutinib

## 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation

Von Prüfärzt:innen beurteiltes PFS nach einem medianen Follow-up von 74,5 Monaten<sup>1</sup>



Sharman et al. | Abstract 636 | ASH2023

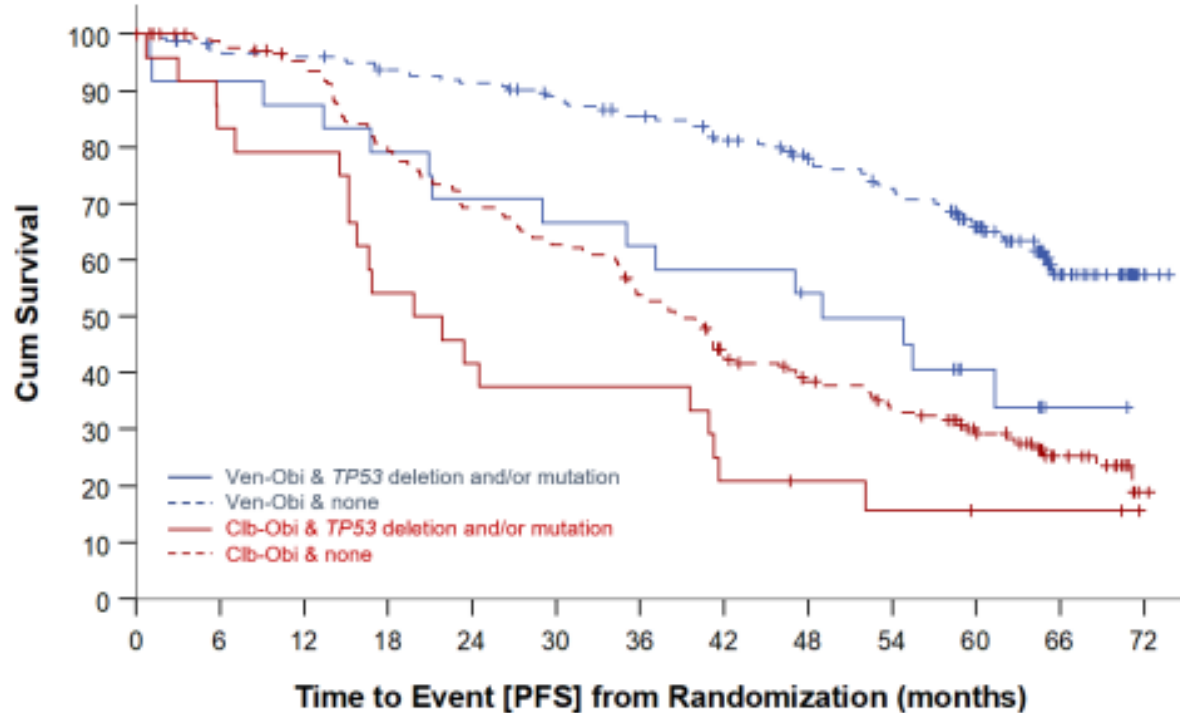
a. Hazard Ratio basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach 17p-Deletionsstatus. b. p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.

G = Obinutuzumab; G + Clb = Obinutuzumab plus Chlorambucil; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben

# Ven/Obi bei TP53m: CLL-14

## Chronische Lymphatische Leukämie | Ergebnisse: PFS

### Subgruppen



#### Median PFS

Ven-Obi & no *TP53del/mut*: NR

Ven-Obi & *TP53del/mut*: 49.0 m

Clb-Obi & no *TP53del/mut*: 38.9 m

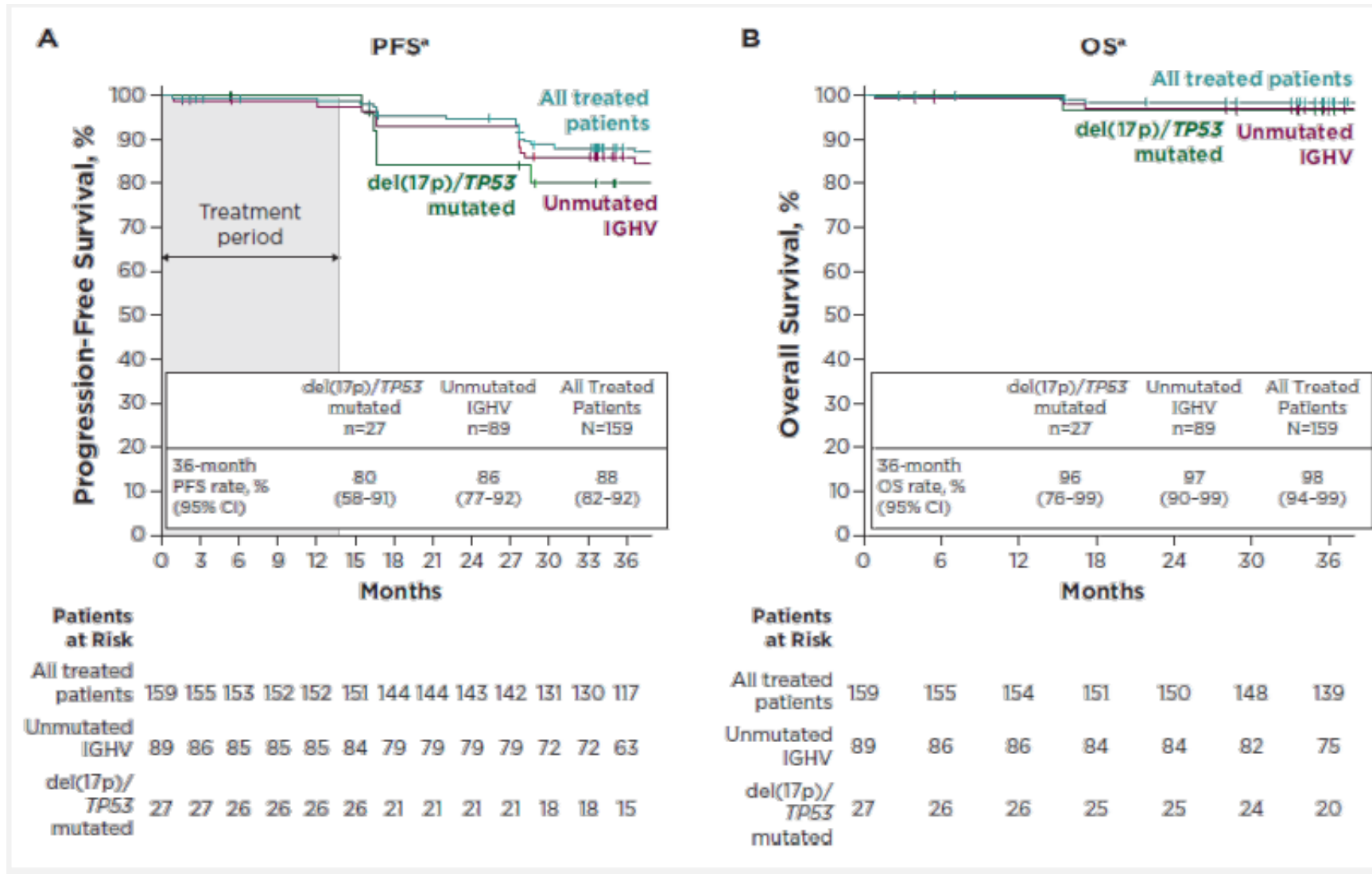
Clb-Obi & *TP53del/mut*: 19.8 m

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Ven-Obi & <i>TP53 del/mut</i>	25	22	21	19	17	16	15	14	12	11	6	1	0
Ven-Obi & none	184	169	167	161	157	150	142	130	119	109	89	33	4
Clb-Obi & <i>TP53 del/mut</i>	24	20	19	13	10	9	9	5	4	3	2	2	0
Clb-Obi & none	184	169	160	135	117	106	90	68	58	48	36	18	1

EHA 2022: Al-Sawaf O *et al.*, S148: VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB FOR PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 5-YEAR RESULTS OF THE RANDOMIZED CLL14 STUDY



# Ibrutinib/Venetoclax: CAPTIVATE Fixed Duration



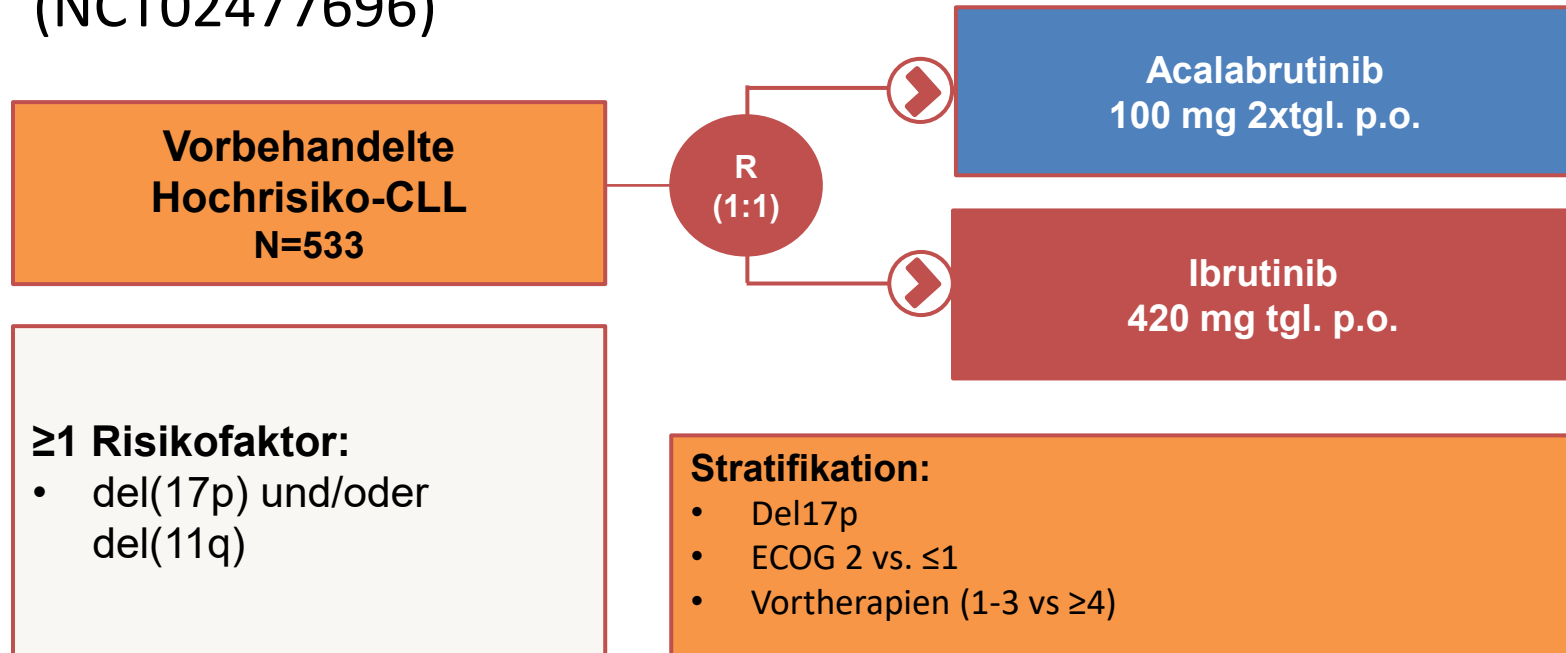
# Therapie der r/r CLL

---

- Wahl abhängig von verschiedenen Faktoren
  - Erfolg und Verträglichkeit der 1st-line Therapie
  - Alter, Komorbiditäten und Medikation d. Patient:in
  - Biologie der CLL (neue Mutation? Kinetik?)
- Therapieoptionen ähnlich der 1st-line Therapie
  - Venetoclax / CD20-AK (Rituximab)
  - BTKi Monotherapie
- Zusätzliche Therapieoptionen:
  - PI3K-delta-Inhibitor Idelalisib / Rituximab
  - Pirtobrutinib (Jaypirca®) off-label
  - Immunochemotherapie (R-Benda, R-FC)
  - CAR-T-Zelltherapie, alloSCT

# Acalabrutinib vs. Ibrutinib

- ELEVATE R/R CLL (ACE-CL-006): Phase III: Acalabrutinib vs. Ibrutinib in vorbehandelten Patienten mit Hochrisiko-CLL (NCT02477696)



- Primärer Endpunkt: PFS durch IRC
- Sekundäre Endpunkte: Inzidenzen von VHF, Infektionen ≥G3, Richter Transformationen; OS

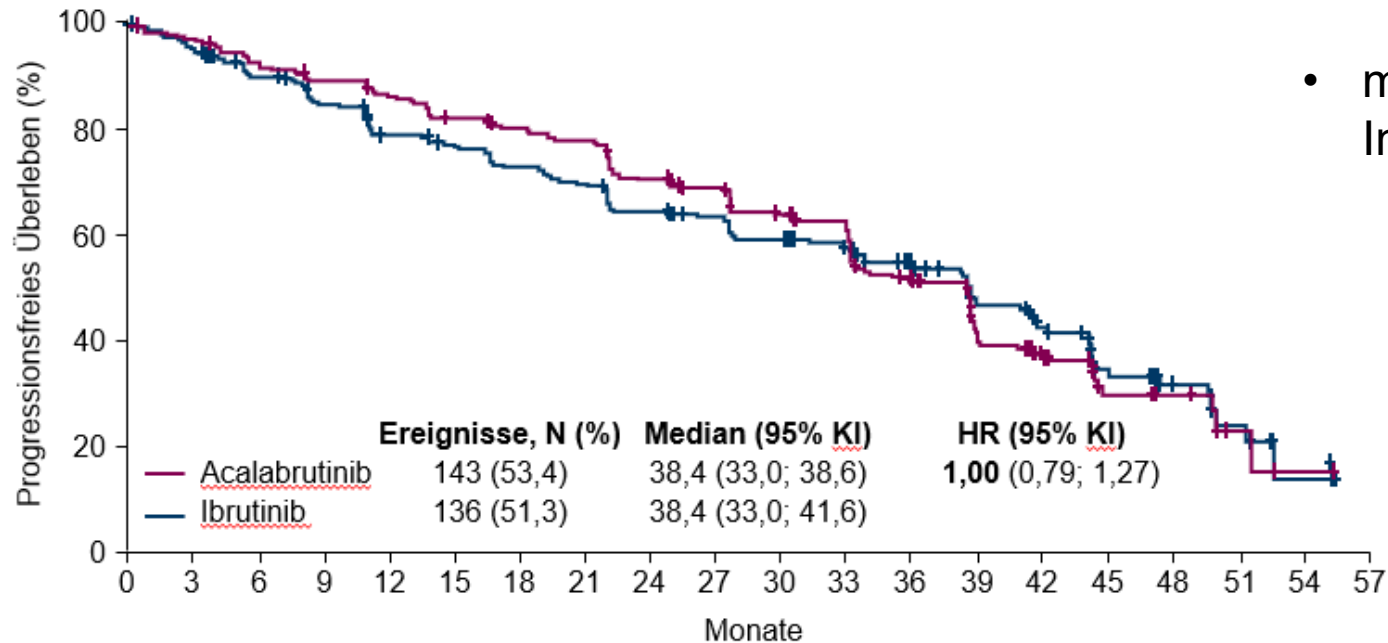
Adaptiert an Daten von Astra Zeneca 2021

# Acalabrutinib vs. Ibrutinib

## CLL: ELEVATE-RR

### Ergebnisse – Progressionsfreies Überleben

- mF/up 40.9 Mon.
- mPFS 38.4 Mon.  
In beiden Armen



#### Anzahl Patienten

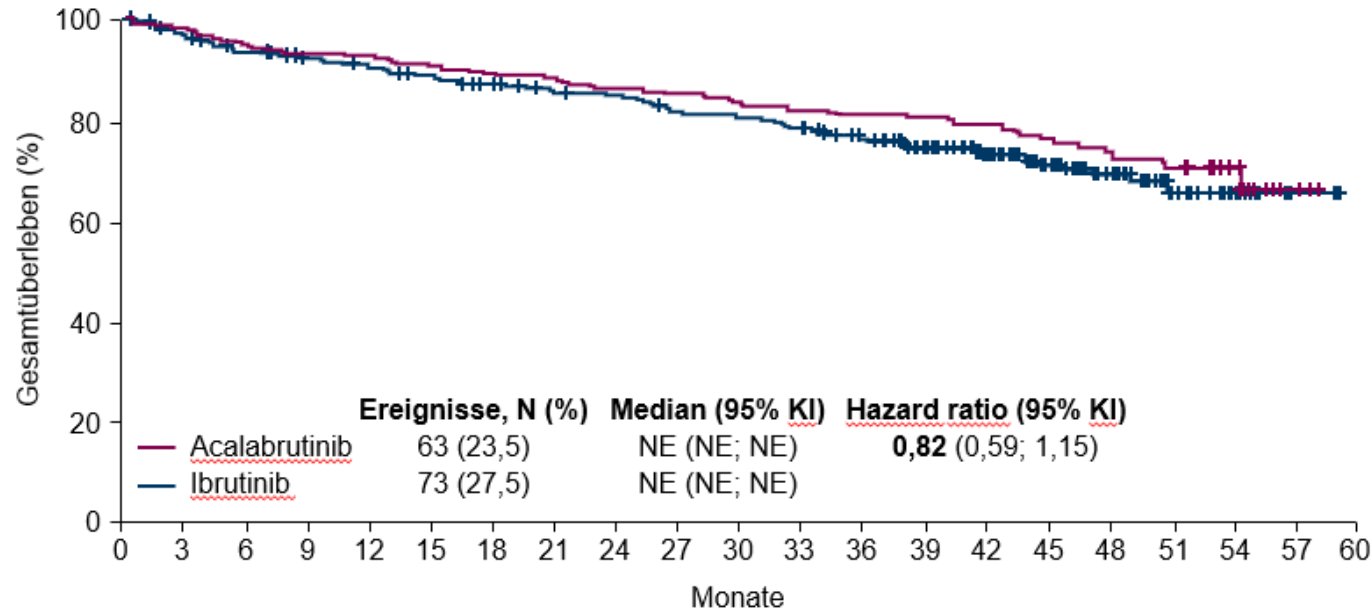
Acalabrutinib	268	250	235	227	219	207	200	193	173	163	148	110	84	59	31	21	13	3	1	0
Ibrutinib	265	240	221	205	186	178	168	160	148	142	130	108	81	66	41	26	15	8	2	0

Adaptiert an Byrd et a., J Clin Oncol 2021

# Acalabrutinib vs. Ibrutinib

## CLL: ELEVATE-RR

Ergebnisse – Gesamtüberleben und weitere sekundäre Endpunkte



### Anzahl Patienten

Acalabrutinib	268	259	247	242	236	231	223	218	210	207	201	196	183	155	127	95	59	32	18	4	0
Ibrutinib	265	252	241	233	227	220	212	205	203	194	191	186	173	143	121	88	60	28	15	2	0

- Infektionen  $\geq$ G3 30.8 vs. 30%
- Richter-Transformationen 3.8 vs. 4.9%

Adaptiert an Byrd et al., J Clin Oncol 2021

# ELEVATE RR

Unerwünschtes Ereignis (UE)	Acalabrutinib		Ibrutinib	
	Alle Grade	Grad ≥ 3	Alle Grade	Grad ≥ 3
Diarrhö*†	35 %	1 %	46 %	5 %
Kopfschmerzen*†	35 %	2 %	20 %	0 %
Husten*	29 %	0,8 %	21 %	0,4 %
Infektionen der oberen Atemwege	27 %	2 %	25 %	0,4 %
Pyrexie	23 %	3 %	19 %	0,8 %
Anämie	22 %	12 %	19 %	13 %
Neutropenie	21 %	20 %	25 %	23 %
Müdigkeit†	20 %	3 %	17 %	0 %
Übelkeit	18 %	0 %	19 %	0,4 %
Pneumonie	18 %	11 %	16 %	9 %
Arthralgie*	16 %	0 %	23 %	0,8 %
Thrombozytopenie	15 %	10 %	13 %	7 %
Kontusion*	12 %	0 %	18 %	0,4 %
Vorhofflimmern/-flattern*	9 %	5 %	16 %	3 %
Bluthochdruck*†	9 %	4 %	23 %	9 %

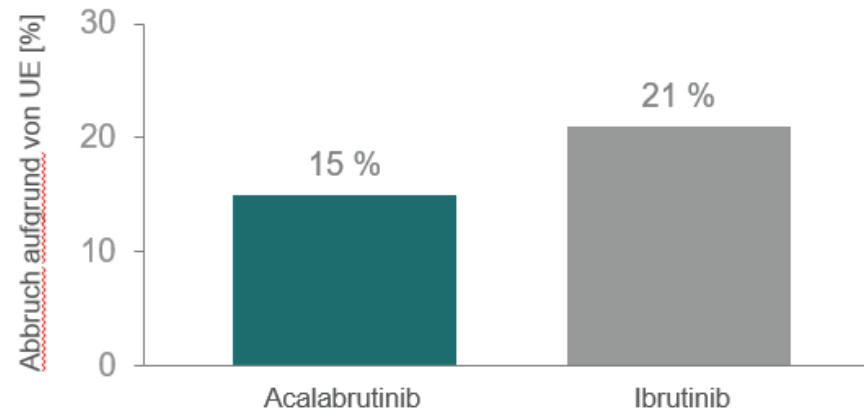
Adaptiert an Byrd et al., J Clin Oncol 2021

# ELEVATE RR

	Acalabrutinib		Ibrutinib	
	Alle Grade	Grad $\geq 3$	Alle Grade	Grad $\geq 3$
<b>Kardiovaskuläre Ereignisse</b>				
Kardiale Ereignisse	24	9	30	10
Vorhofflimmern/-flattern*	9	5	16	4
Ventrikuläre Tachyarrhythmien	0	0	1	0,4
Bluthochdruck*	9	4	23	9
<b>Andere</b>				
Hämorrhagie*	38	4	51	5
Schwere Hämorrhagie <sup>†</sup>	5	4	5	5
Infektionen	78	31	81	30
Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis*	3	0,4	7	0,8
Zweite primäre Malignitäten, ausgenommen nicht- melanotischer Hautkrebs	9	6	8	5

# ELEVATE RR

## Verträglichkeit: Therapieabbruch aufgrund von UE



Adaptiert nach Byrd JC et al. 2021.

- Mediane Dauer der Exposition (Bereich): Acalabrutinib 38,3 Monate (0,3–55,9); Ibrutinib 35,5 Monate (0,2–57,7)

**Unter Acalabrutinib gab es weniger Therapieabbrüche aufgrund von UE als unter Ibrutinib.**



# Zanubrutinib

## CLL: ALPINE Studiendesign

Geplant: N=600, Aktuell: N=652

### Haupteinschlusskriterien

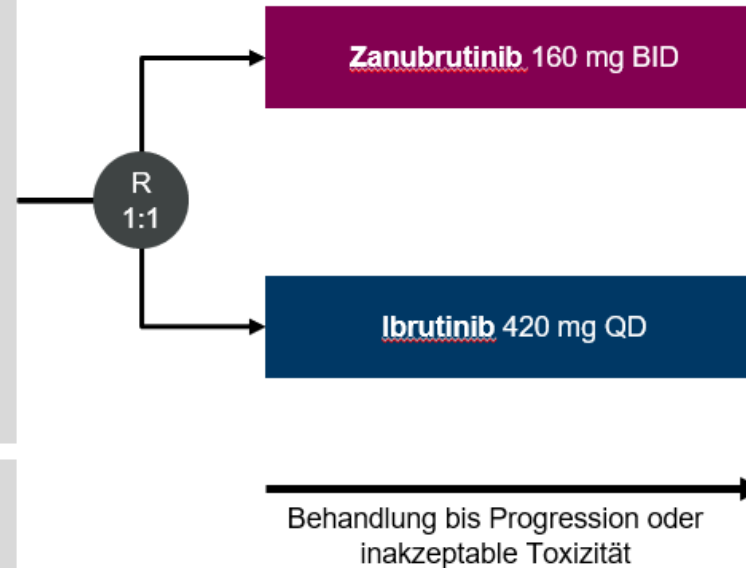
- R/R CLL/SLL nach  $\geq 1$  vorherigen systemischen Behandlung für CLL/SLL
- Mittels CT oder MRT messbare Lymphadenopathie

### Hauptausschlusskriterien

- Vorherige BTK-Inhibitor-Therapie
- Behandlung mit Warfarin oder anderen Vitamin-K-Antagonisten

### Stratifizierungsfaktoren

- Alter
- Geographische Region
- Refraktärität
- Del(17p)/TP53



### Primärer Endpunkt

- ORR (PR+CR) Nicht-Unterlegenheit oder Überlegenheit (mittels Investigator)

### Wichtige sekundäre Endpunkte

- PFS
- Inzidenz des Vorhofflimmerns

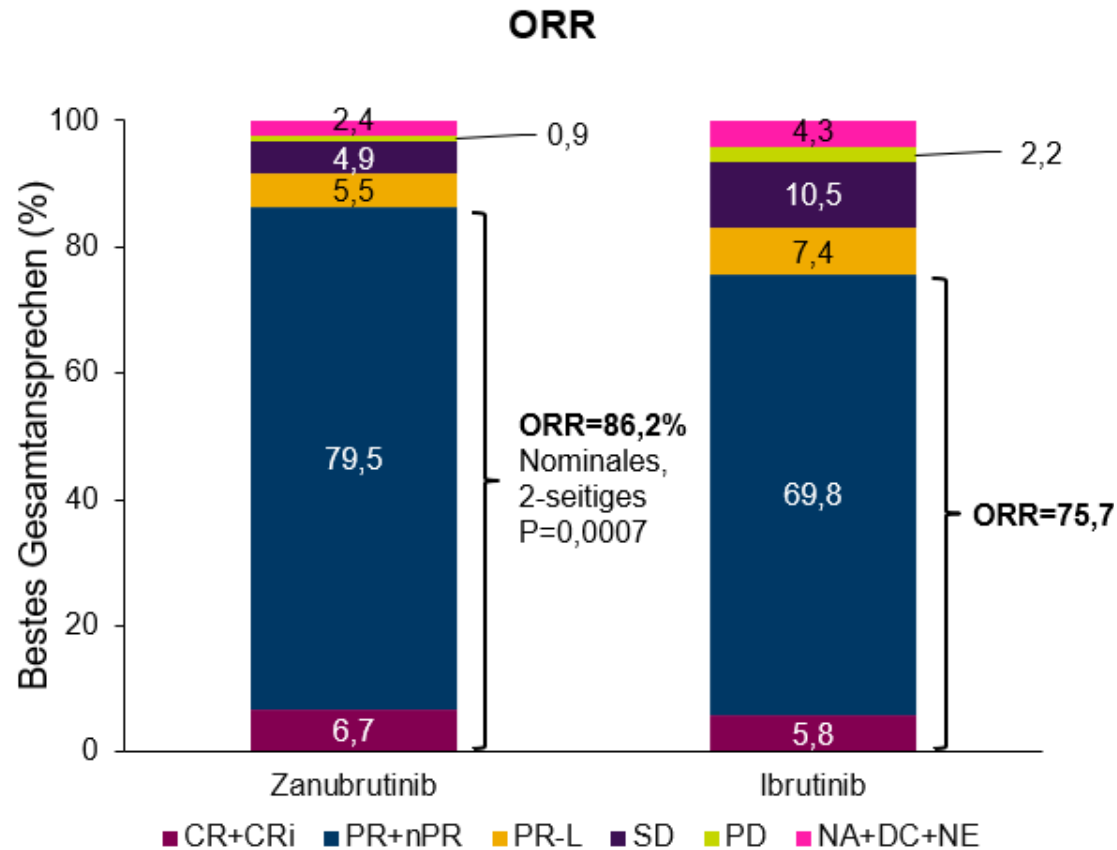
### Weitere sekundäre Endpunkte

- DOR
- OS
- Zeit bis zum Therapieversagen
- PR-L oder höher
- Patienten-berichtete Outcomes
- Sicherheitsprofil

# Zanubrutinib

## CLL: ALPINE

### Ergebnisse – Ansprechen



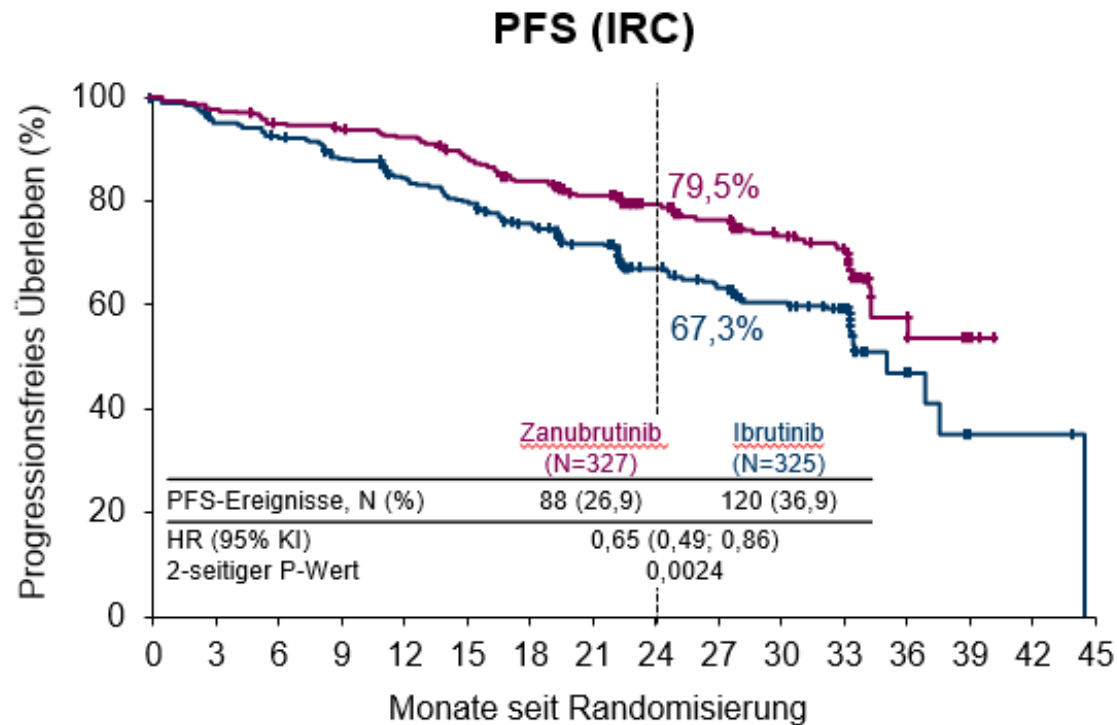
### Patientendisposition

Patientendisposition	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)
Abgebrochen, N	86	134
AE, N	53	74
PD, N	24	42
Laufende Behandlung, N (%)	238 (73)	190 (58)

# Zanubrutinib

## CLL: ALPINE

### Ergebnisse – PFS



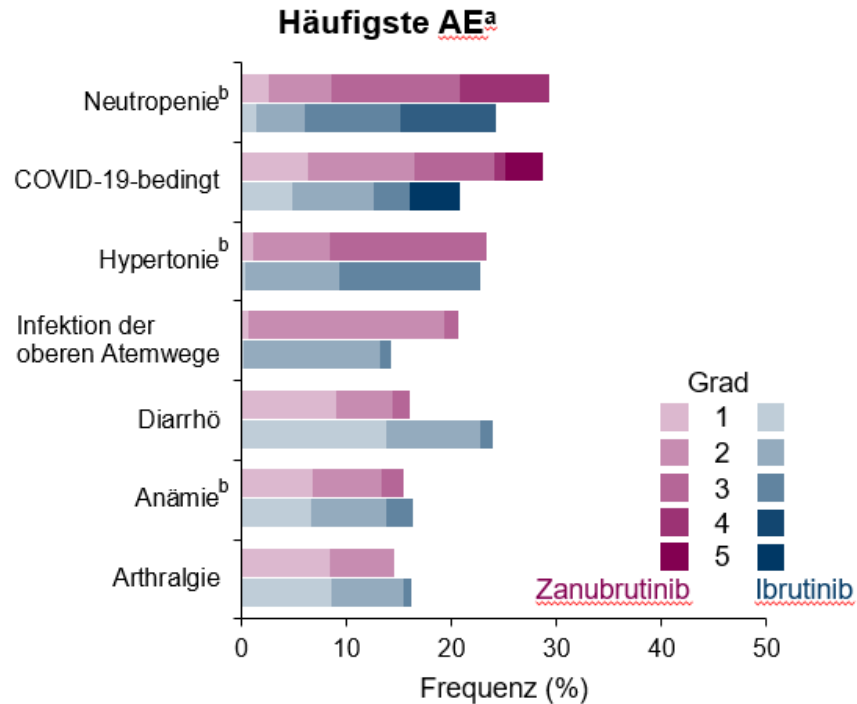
#### Anzahl Patient:innen

Zanu	327	315	304	294	280	263	226	172	161	125	113	14	2	0		
Ibru	325	305	293	277	260	246	228	191	133	123	98	87	9	2	2	0

# Zanubrutinib

## CLL: ALPINE

### Ergebnisse – Allgemeines Sicherheitsprofil und häufigste AE



Sicherheitsprofil	Zanubrutinib (N=324)	Ibrutinib (N=324)
Mediane Behandlungszeit, Monate	28,4	24,3
AE jeglichen Grades, N (%)	318 (98,1)	321 (99,1)
Grad 3-5	218 (67,3)	228 (70,4)
Grad 5	33 (10,2)	36 (11,1)
<b>Schwerwiegendes AE, N (%)</b>	<b>136 (42,0)</b>	<b>162 (50,0)</b>
AE, die zu folgenden Konsequenzen führten, N (%)		
Dosisreduktion	40 (12,3)	55 (17,0)
Dosisunterbrechung	162 (50,0)	184 (56,8)
<b>Behandlungsabbruch</b>	<b>50 (15,4)</b>	<b>72 (22,2)</b>
Kardiale AE, N (%)	69 (21,3)	96 (29,6)
<b>Schwerwiegende kardiale AE, N (%)</b>	<b>6 (1,9)</b>	<b>25 (7,7)</b>
Kardiale AE, die zum Behandlungsabbruch führten, N (%)	1 (0,3)	14 (4,3)

<sup>a</sup>AE, die in  $\geq 15$  der Patient:innen in mindestens einem der Arme auftraten. <sup>b</sup>Sammelbegriff.

- Erste Studie mit PFS-Vorteil im direkten Vergleich von BTKi bei R/R CLL/SLL

# CLL

---

- Fazit:
  - hervorragende Therapieoptionen (BTKi, bcl2i, CD20-AK)
  - Therapieentscheidung individuell
  - CLL auch im Rezidiv gut behandelbar
  - CIT nur noch selten eingesetzt
  - Salvageoptionen vorhanden und zunehmend

Same, Same  
but different

# Folikuläres Lymphom (FL)

---

- Häufigstes indol. Lymphom in Westeuropa und den USA (G1-3A)
- 20-35% aller NHL, 3-5/100000 und Jahr
- Medianes Erkrankungsalter 60-65 Jahre
- Typisch: schmerzlose LAP, ggf. Anämie
- Pathogenese: t(14;18) → bcl2-Überexpression
- Risikofaktoren: Benzol, Pestizide, Rauchen
- Staging: CT, KMP+B, ggf. PET-CT: 80% Stadium III/IV
- Stadieneinteilung nach Ann Arbor (I-IV)

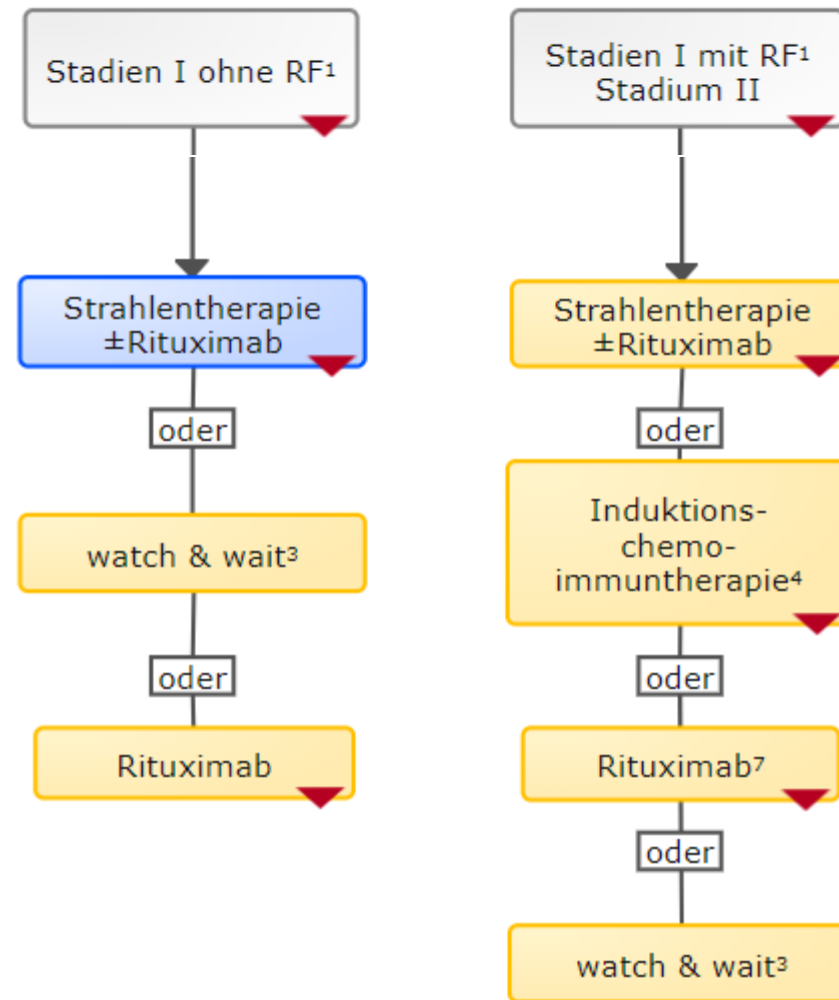
# Folikuläres Lymphom (FL)

---

- Prognose: FLIPI: 0-1 vs. 2 vs. 3-5
  - >4 LK-Regionen
  - Stadium III / IV
  - erhöhte LDH
  - Alter >60 Jahre
  - Hb <12g/dL
- Progress innerhalb von 24 Monaten = POD-24: schlechte Prognose

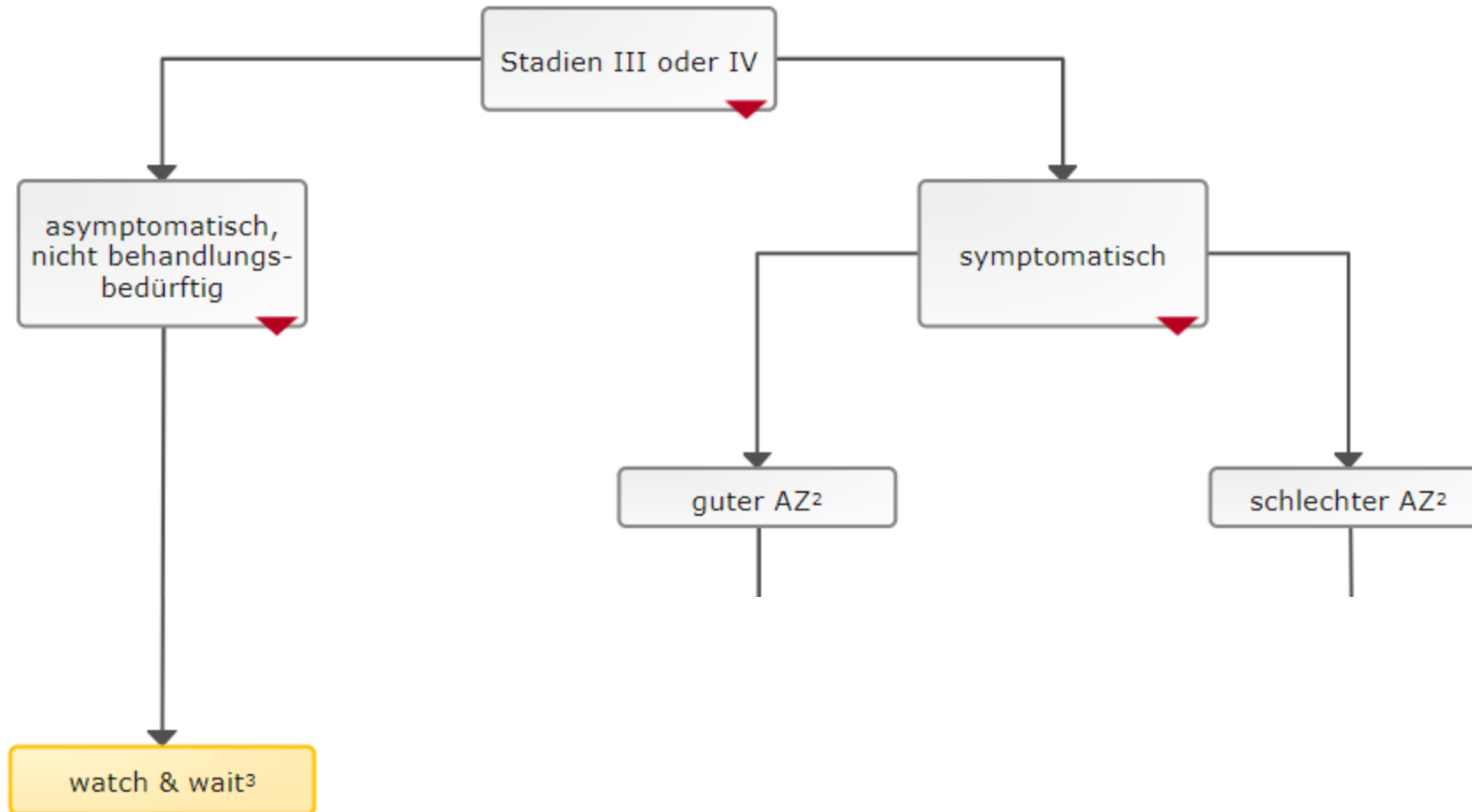


# 1st-line Therapie des FL

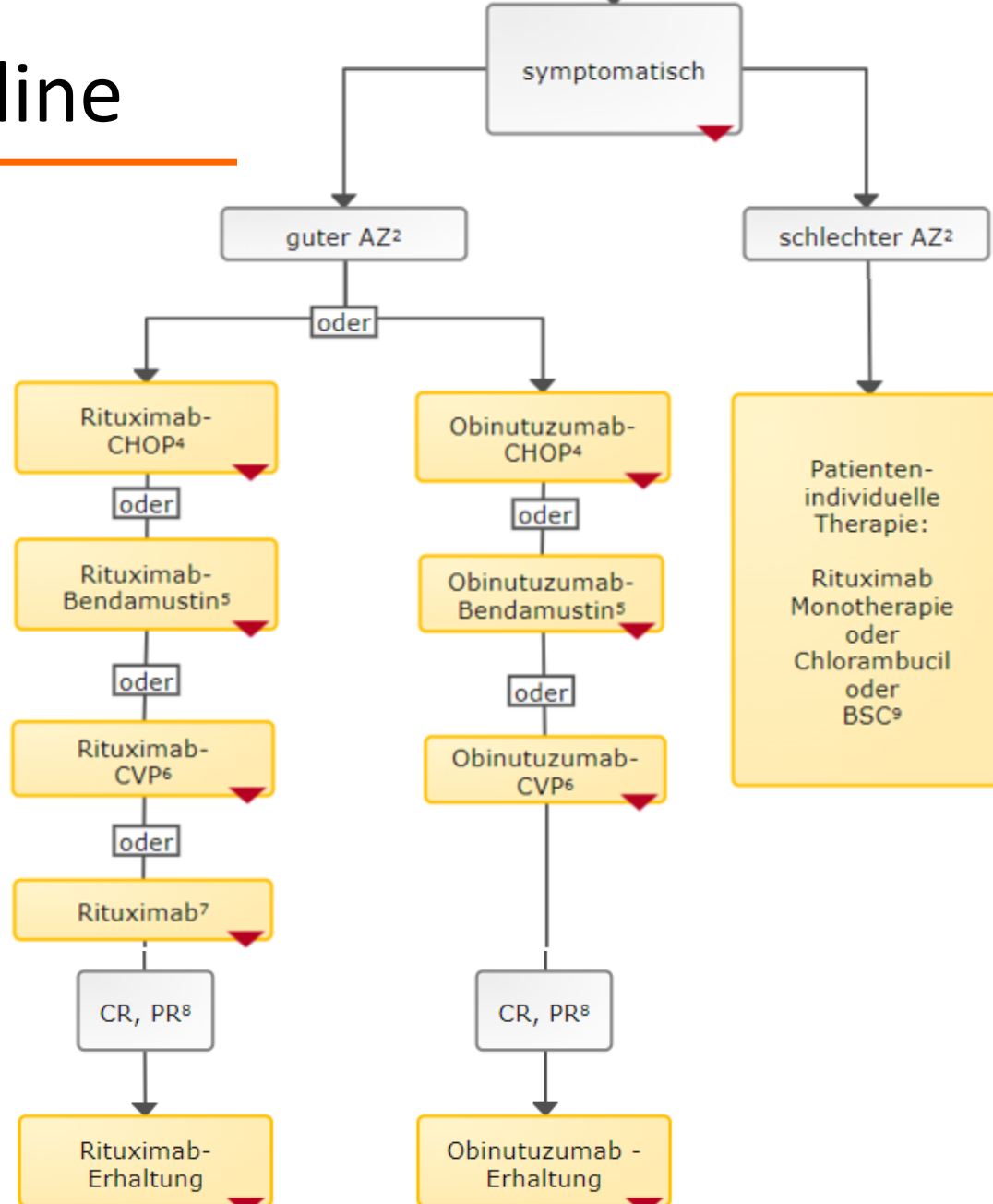


- RF: LK > 5-7cm

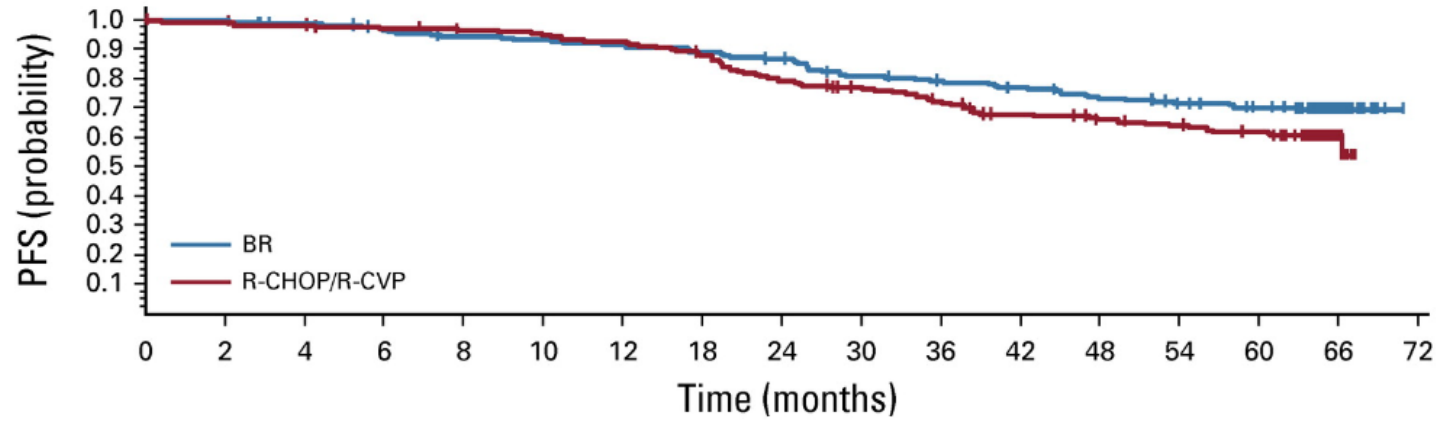
# 1st-line Therapie des FL



# FL 1st-line

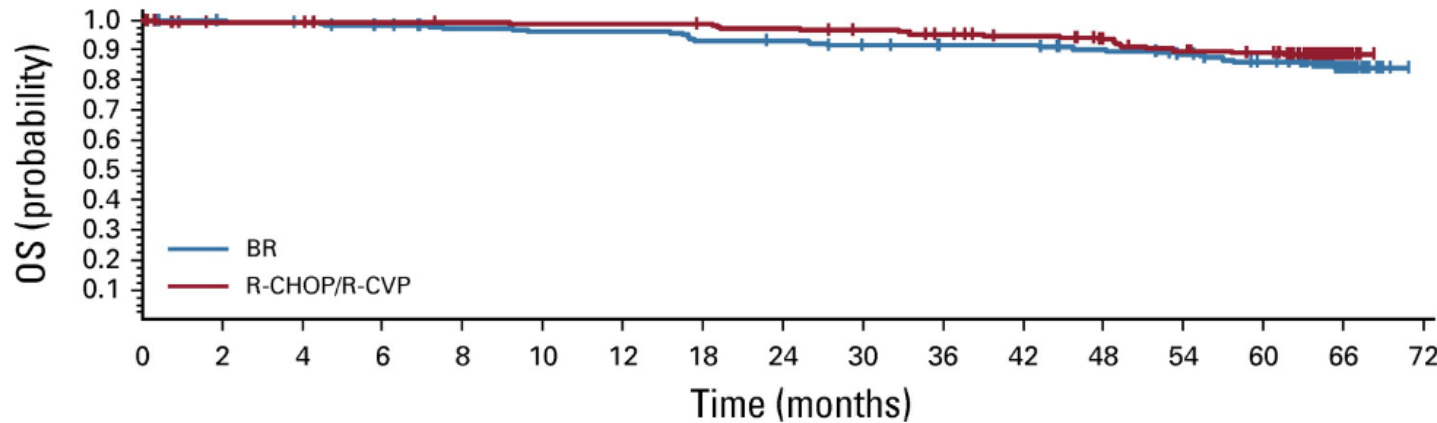


# 1st-line Therapie des FL



No. at risk:

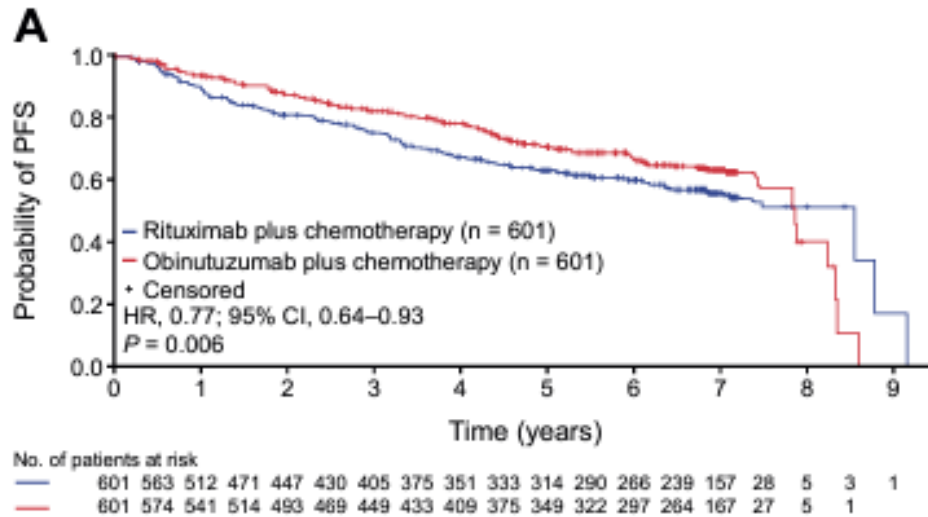
	0	2	4	6	8	10	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
BR	187	182	176	170	165	163	160	156	151	139	134	129	122	116	110	34	0
R-CHOP/ R-CVP	186	175	172	168	165	162	159	149	135	126	118	107	101	97	92	11	0



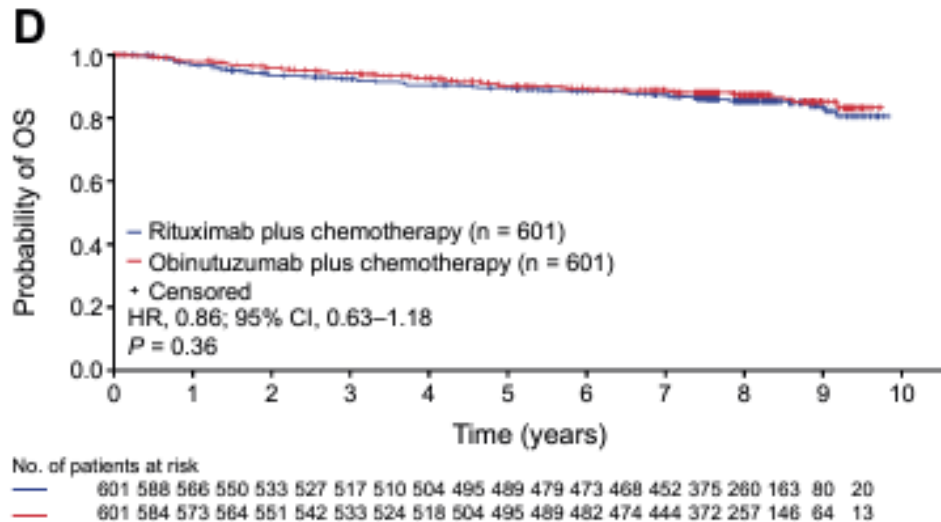
No. at risk:

	0	2	4	6	8	10	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
BR	187	184	182	178	173	171	171	166	165	160	157	157	152	146	138	44	0
R-CHOP/ R-CVP	186	177	177	175	174	173	173	172	169	166	161	156	149	142	138	16	0

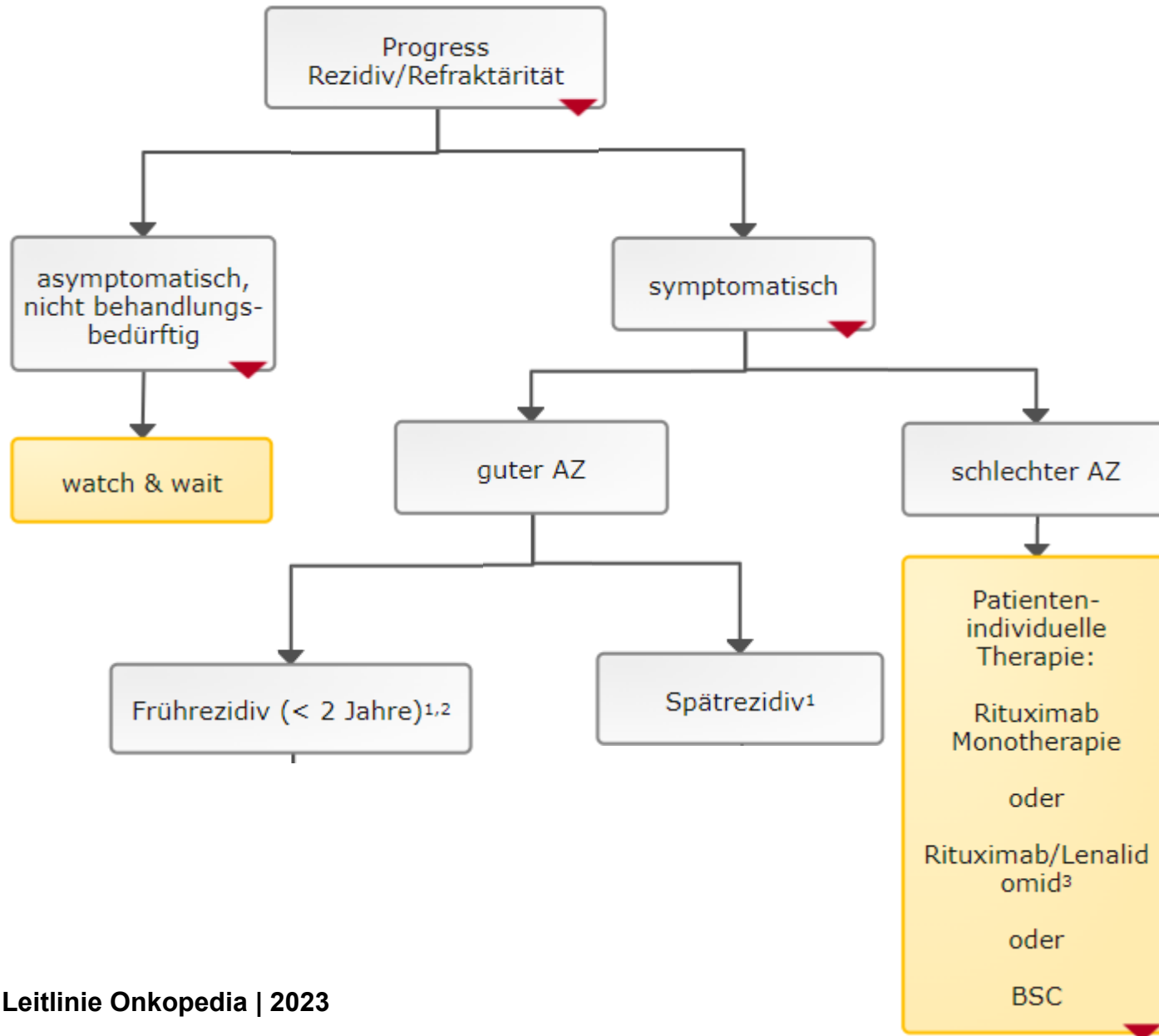
# 1st-line Therapie des FL



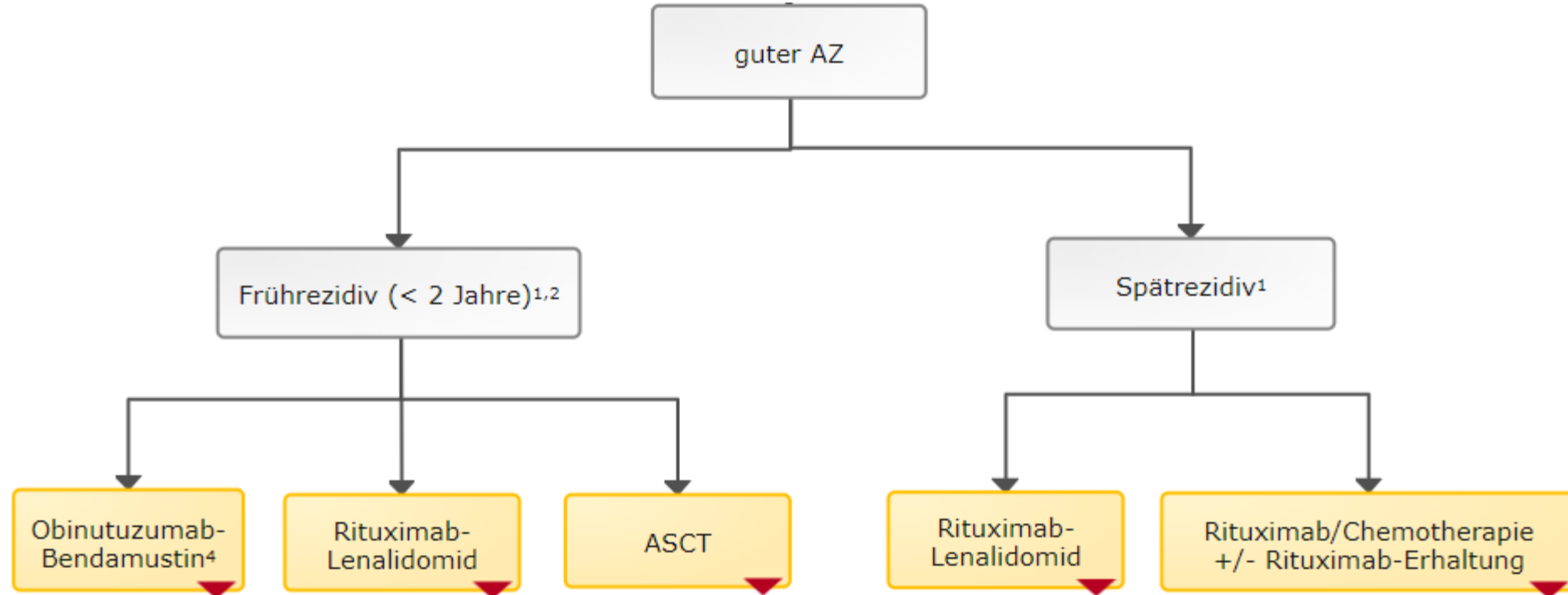
- GALLIUM-Studie:  
 Rituximab / Chemo vs.  
 Obinutuzumab / Chemo



# FL: 1. Rezidiv

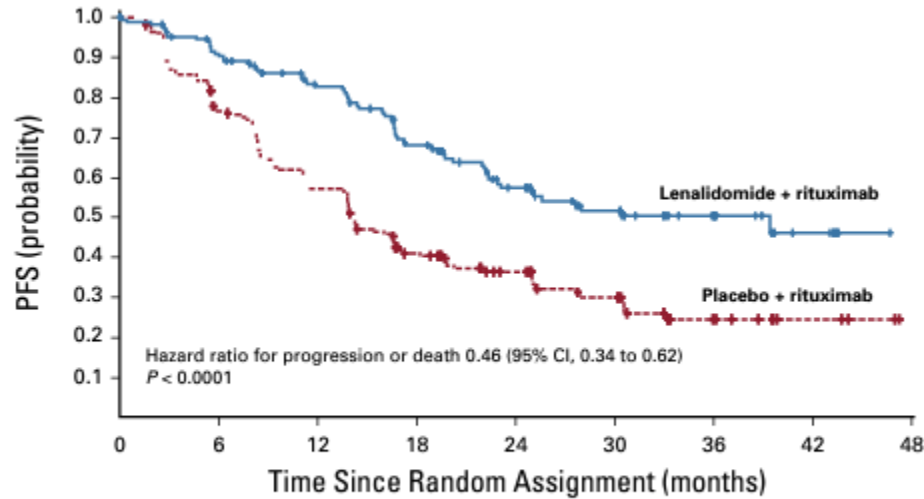


# FL: 1. Rezidiv

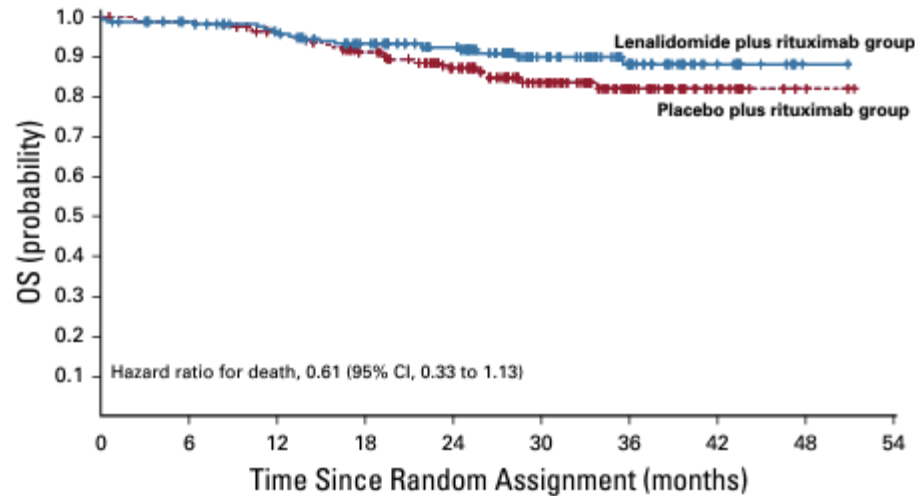


# FL: 1. Rezidiv

- AUGMENT-Studie:  
R<sup>2</sup> vs. R



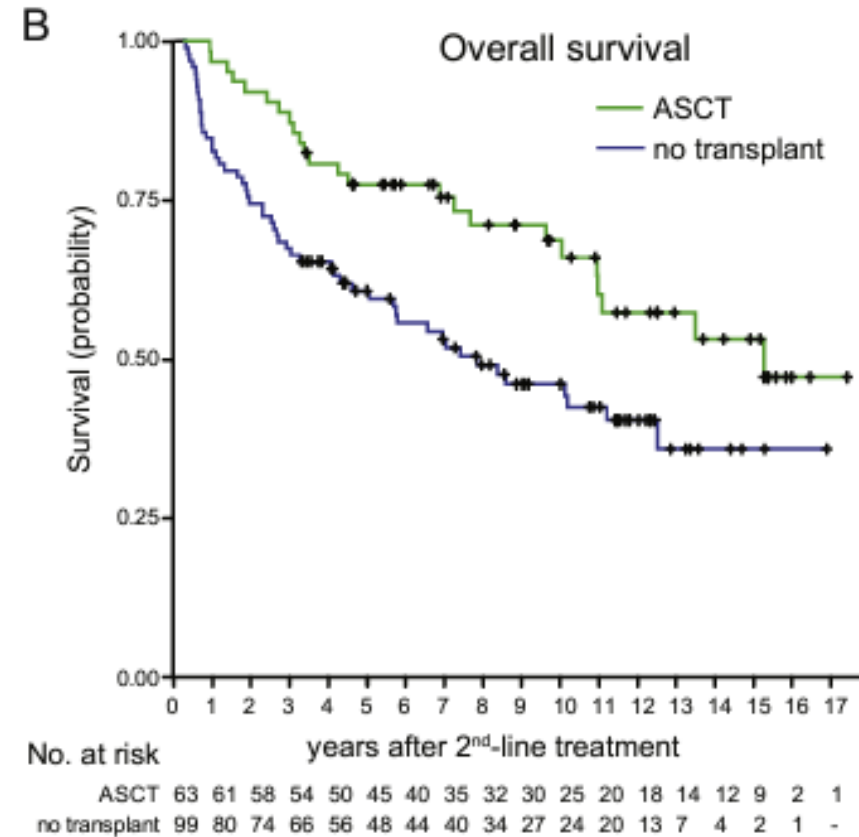
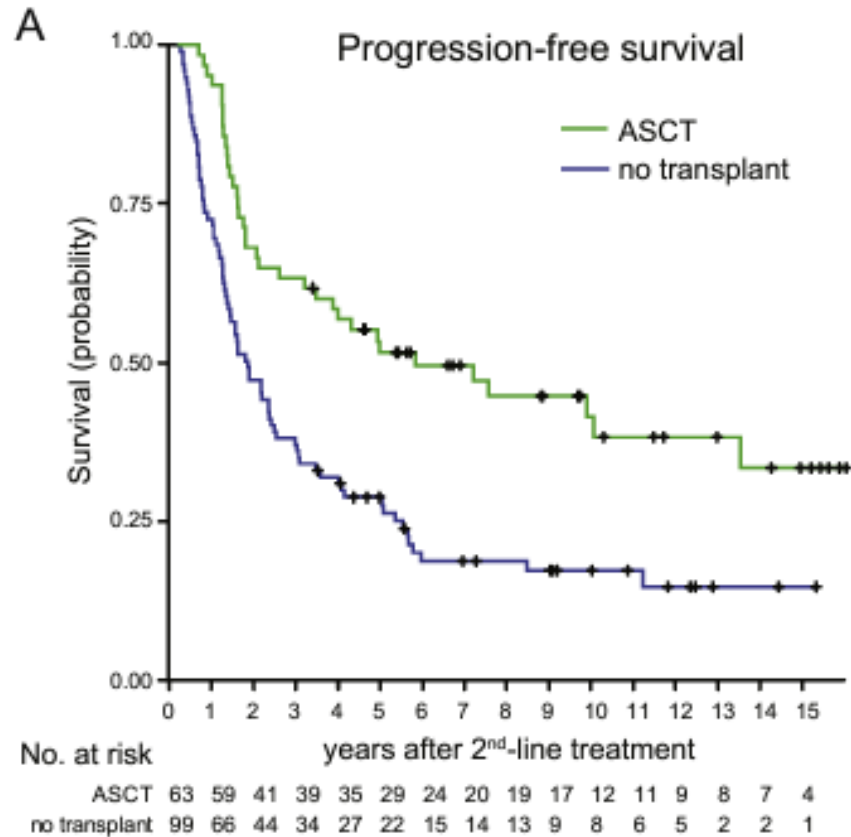
	No. at risk:	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Lenalidomide + rituximab	178	148	124	91	59	39	20	7	0	0
Placebo + rituximab	180	132	92	58	40	26	10	4	0	0



	No. at risk:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Lenalidomide + rituximab	178	167	155	143	122	80	44	15	1	0	0
Placebo + rituximab	180	176	167	145	116	79	40	14	3	0	0



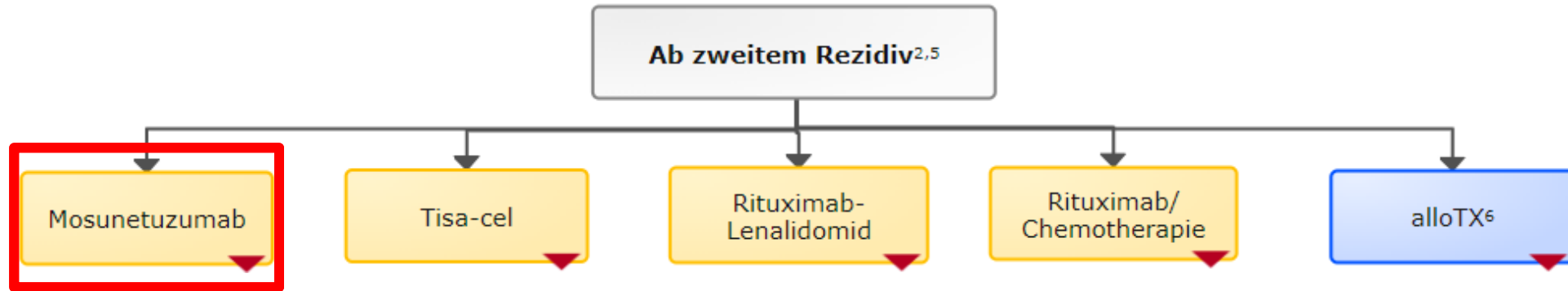
# FL: 1. Rezidiv



- GLSG 1996 und GLSG 2000:

PFS und OS verbessert durch HD-Chemo und ASCT bei POD24

# FL: 2. Rezidiv

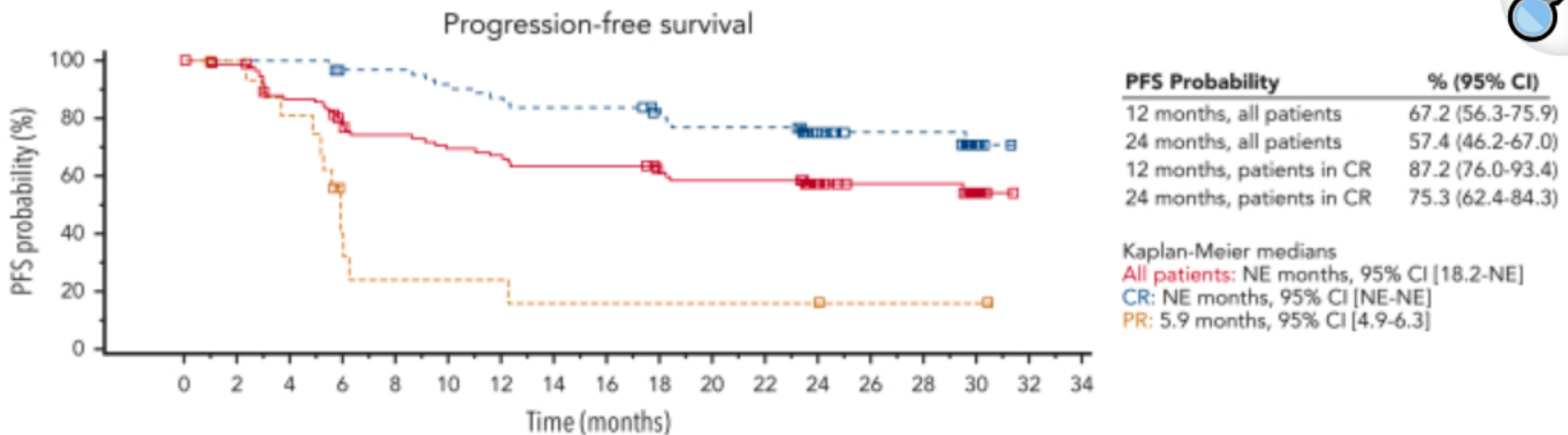
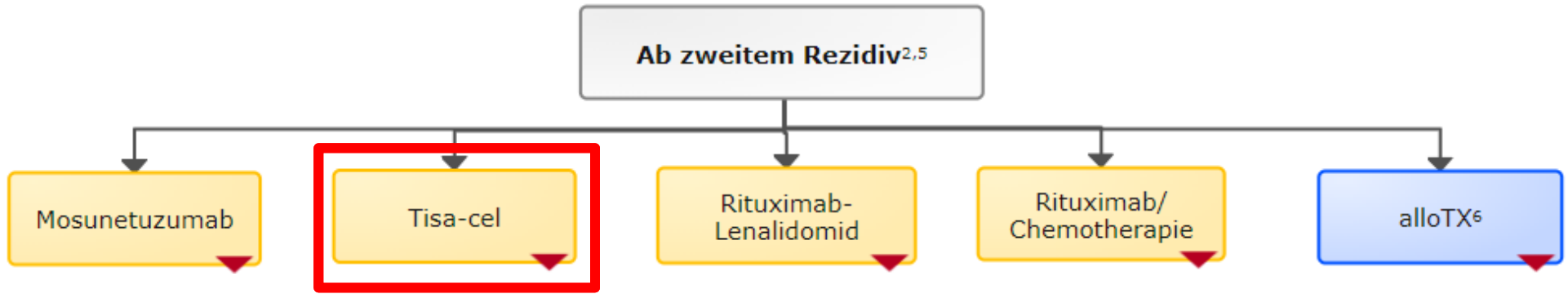


- Mosunetuzumab (CD20 / CD3-AK, Lunsumio®):

Phase I/II Studie, n=90, ab 3. Linie, ORR 77.8%, CR 60%, mDOR 35.8 Mon., OS @36 Mon. 82.4%, mPFS 24 Mon.

CRS 44%, 26% G1, 17% G2, hauptsächlich im 1. Zyklus

SAE 47%, AE G3/4: Neutropenie 27%, Hypophosphatämie 17%, Hyperglykämie 8%, Anämie 8%



Number of patients still at risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
All patients (N = 94)	94	91	78	67	63	59	57	54	54	49	47	47	32	19	19	6	0	0
CR (N = 64)	64	64	64	61	60	56	54	52	52	47	45	45	31	18	18	5	0	0
PR (N = 17)	17	16	13	5	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0

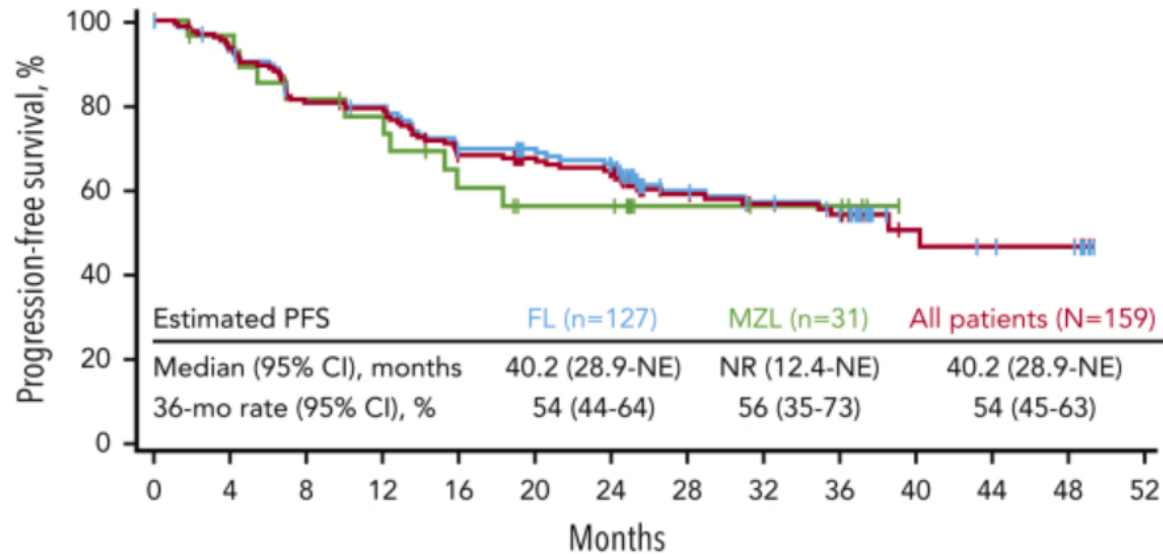
- Tisagenlecleucel (anti-CD19 CAR-T-Zellen, Kymriah®):  
 Phase II ELARA-Studie, n=97, ab 3. Linie, ORR 86.2%, CR 68.1%, OS @24 Mon. 87.7%; AE≥G3 81.4%, CRS 48.5% (G1/2); neurol. SAE 12.4%

Ab drittem Rezidiv<sup>2,5</sup>

Axi-cel

weitere Therapiemöglichkeiten wie ab  
zweitem Rezidiv

Idelalisib

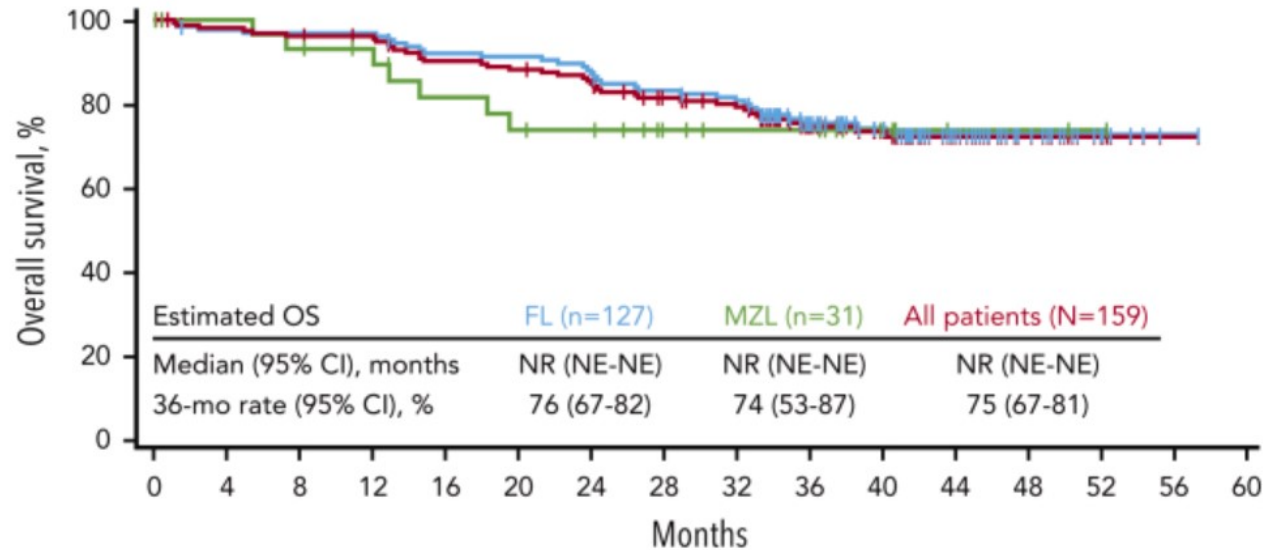
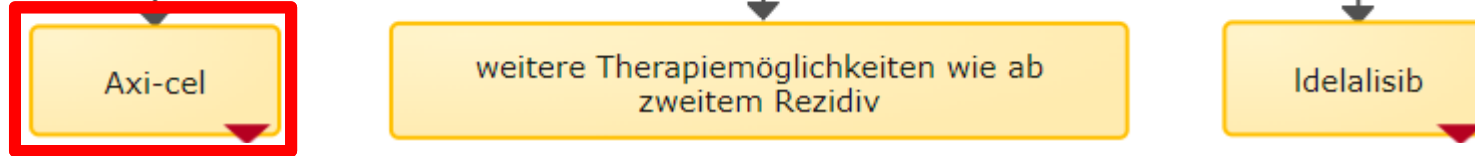


- mPFS 40.2 Mon.

No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
FL	127	115	98	96	83	79	74	46	42	38	13	11	10	0
MZL	31	26	21	19	14	11	11	6	5	5	0			
All patients	159	141	119	115	97	90	85	52	47	43	13	11	10	0

- Axicaptogene ciloleucel (anti-CD19 CAR-T-Zellen, Yescarta<sup>®</sup>):  
Phase II ZUMA-5-Studie, n=127, ORR 94%, CR 79%, mDOR 38.6 Mon.,

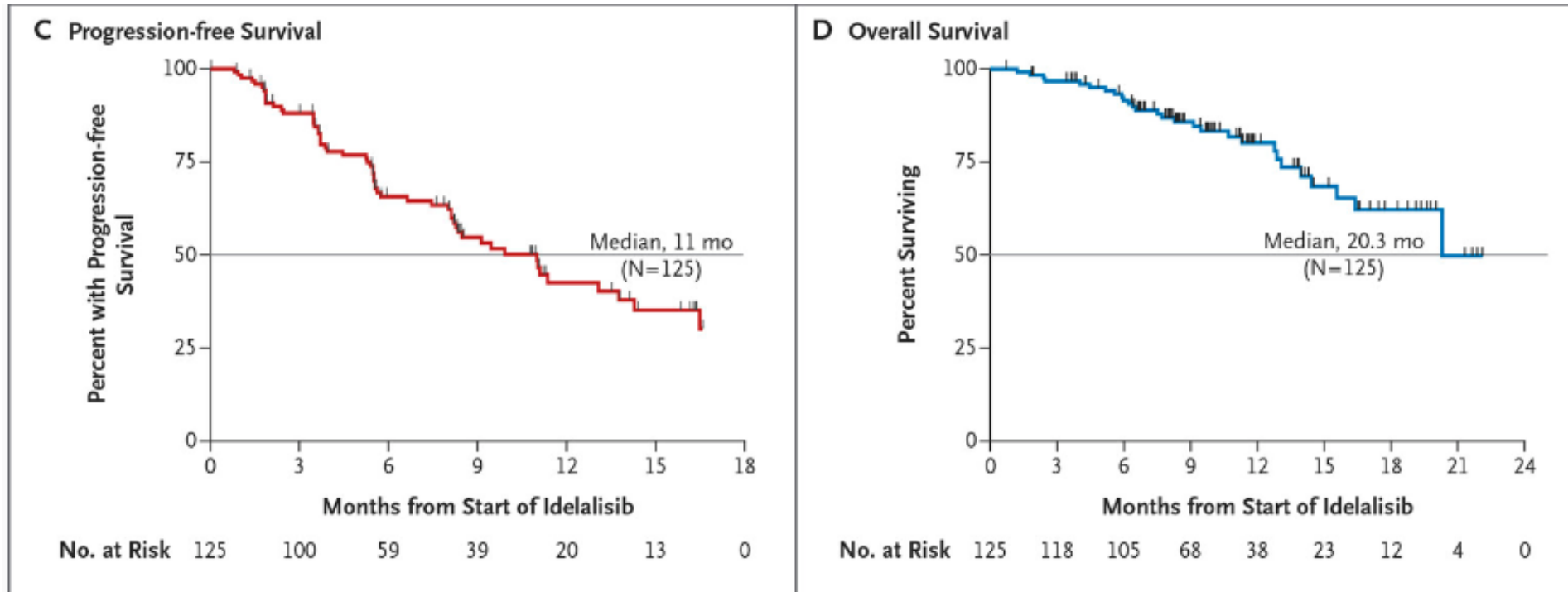
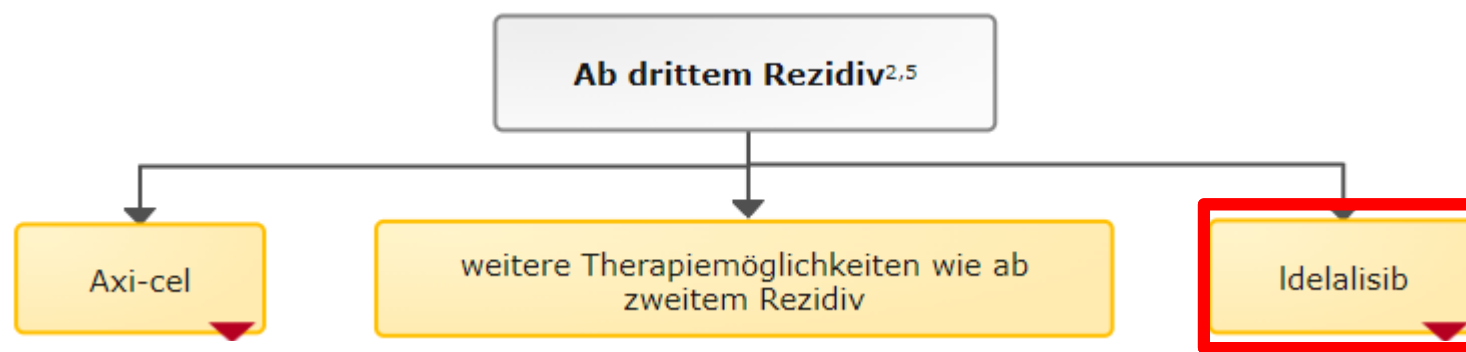
Ab drittem Rezidiv<sup>2,5</sup>



- OS @36 Mon. 76%;

No. at risk		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60
FL	127	123	122	122	115	114	110	103	99	73	54	34	19	9	1	0	
MZL	31	29	27	25	21	19	18	12	10	10	5	2	2	1	0		
All patients	159	152	149	147	136	133	128	115	109	83	59	36	21	10	1	0	

- Phase II ZUMA-5-Studie, n=127; CRS 78%, 6% G3/4; Neuro-AE 56%, 15% G3/4



- Phase II, n=125 (72 FL), median 5. Linie; ORR 57%, CR 6%; AE G3: Neutropenie 27%, Diarrhoe und ALT 13%, Pneumonie 7%

# Folikuläres Lymphom

---

- Fazit:

- RT als (kurative) Option im Stadium I / II
- CIT immer noch Standard 1st line
- ASCT immer noch Standard bei POD-24
- Hochwirksame neue Optionen beim r/r FL (R<sup>2</sup>, bispezifische AK, CAR-T)



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



# Backup

---

# 1st-line Therapie des FL

- GALLIUM-Studie:

Rituximab / Chemo vs. Obinutuzumab / Chemo

## Summary of Safety in the FL Population

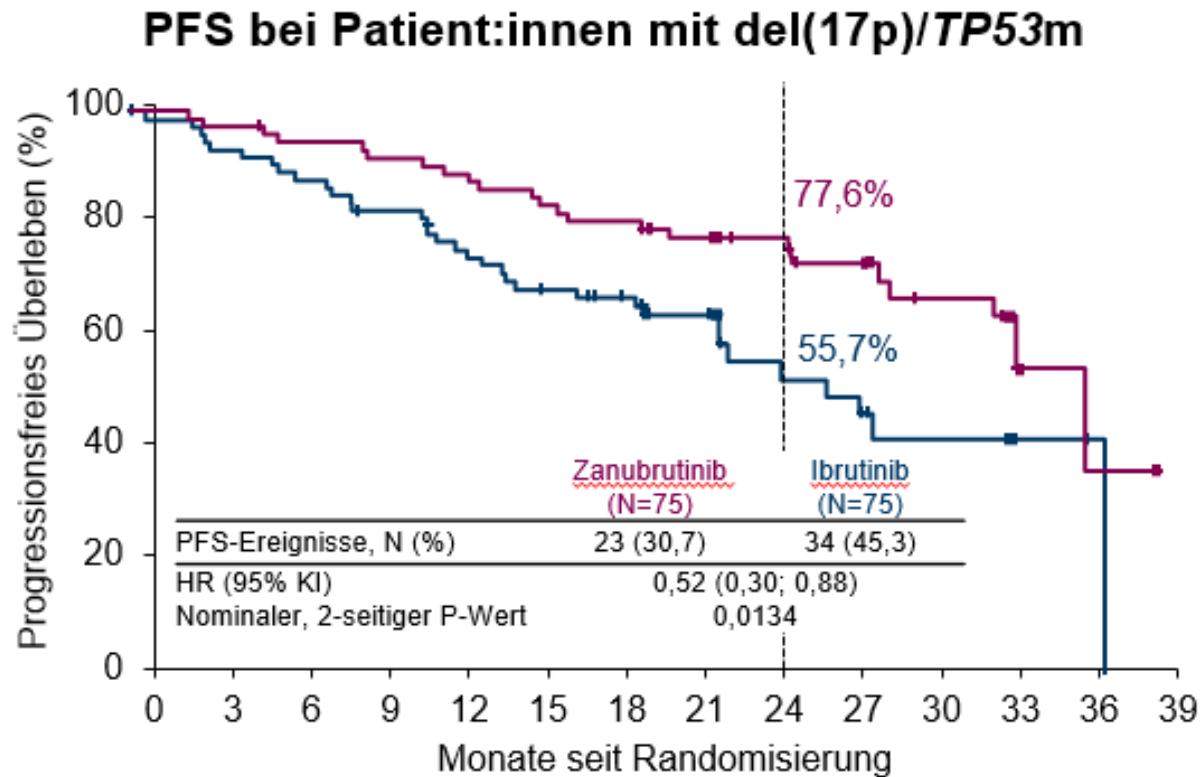
	Induction Phase		Maintenance Phase	
	Obinutuzumab (N = 595)	Rituximab (N = 597)	Obinutuzumab (N = 540)	Rituximab (N = 526)
Any grade AEs, n (%)	589 (99.0)	585 (98.0)	517 (95.7)	479 (91.1)
Grade ≥3 AEs, n (%)	368 (61.8)	350 (58.6)	216 (40.0)	174 (33.1)
SAEs, n (%)	168 (28.2)	147 (24.6)	132 (24.4)	114 (21.7)
Most common AEs of particular interest, n (%)				
Neutropenia	270 (45.4)	257 (43.0)	114 (21.1)	79 (15.0)
Grade ≥3	241 (40.5)	223 (37.4)	100 (18.5)	63 (12.0)
Infections	309 (51.9)	294 (49.2)	382 (70.7)	317 (60.3)
Grade ≥3	45 (7.6)	45 (7.5)	65 (12.0)	54 (10.3)
IRRs	410 (68.9)	354 (59.3)	45 (8.3)	45 (8.6)
Grade ≥3	72 (12.1)	43 (7.2)	4 (0.7)	2 (0.4)

AE = adverse event; FL = follicular lymphoma; IRR = infusion-related reaction; SAE = serious adverse event.

# Zanubrutinib bei TP53m (r/r CLL)

## CLL: ALPINE

### Ergebnisse – PFS



#### Anzahl Patient:innen

Zanu	75	71	68	67	64	62	58	49	35	30	21	19	3	0
Ibru	75	70	66	60	55	49	45	34	18	16	10	10	2	0

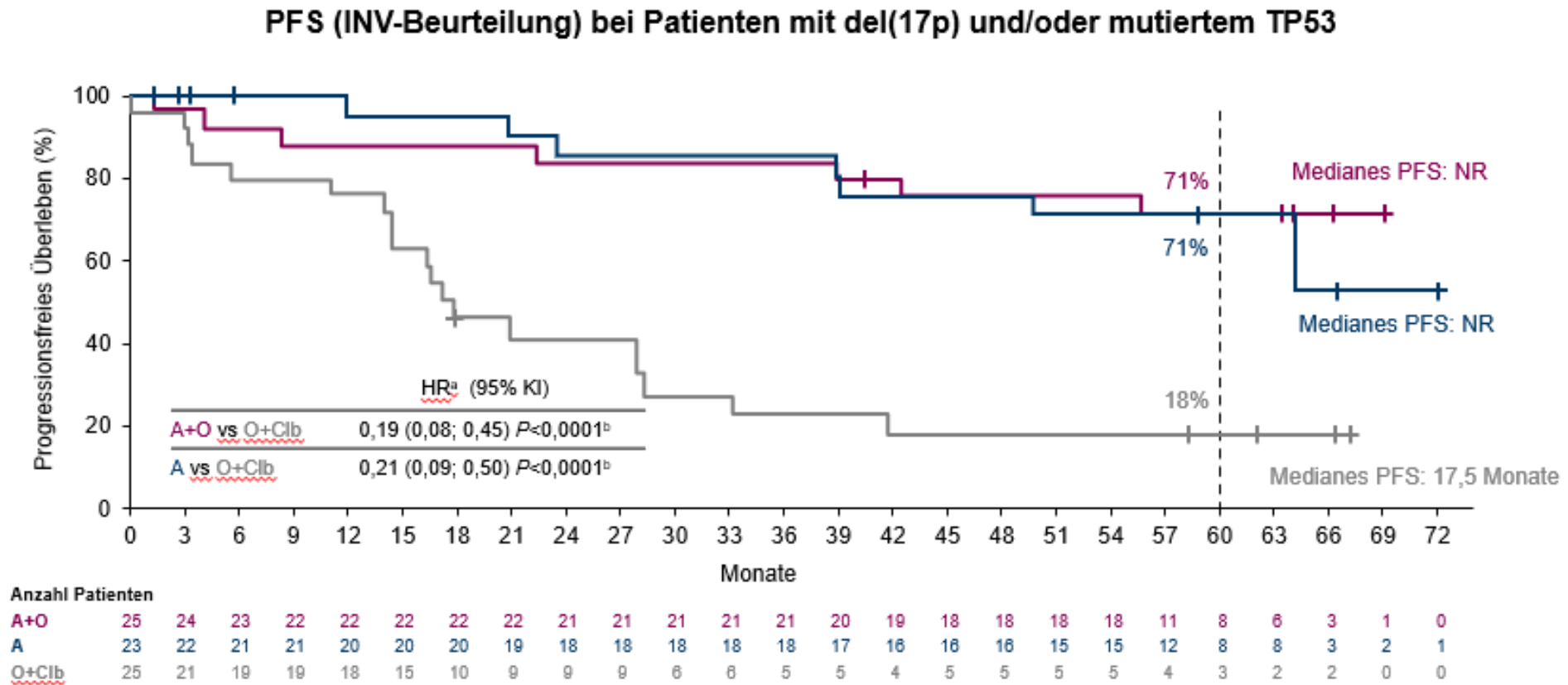
# BTKi bei der CLL: Fazit

---

- Acala- in random. Studie gleich wirksam wie Ibrutinib (ELEVATE-RR)
  - Zanubrutinib in random. Studie wirksamer als Ibrutinib (ALPINE)
  - A+G > A (außer bei Del 17p), aber auch mehr Tox. (ELEVATE-TN)
  - Acalabrutinib und Zanubrutinib jeweils etwas besser verträglich als Ibrutinib (ELEVATE-RR und ALPINE)
- 
- INDIREKTE Analysen deuten auf
    - ähnliche Wirksamkeit von Acalabrutinib und Zanubrutinib
    - A+G > Z (außer bei Del 17p?)
    - etwas besseres (anderes) Verträglichkeitsprofil von Acala- als Zanubrutinib

# Acalabrutinib bei TP53m

- ELEVATE-TN: PFS nach 5 Jahren

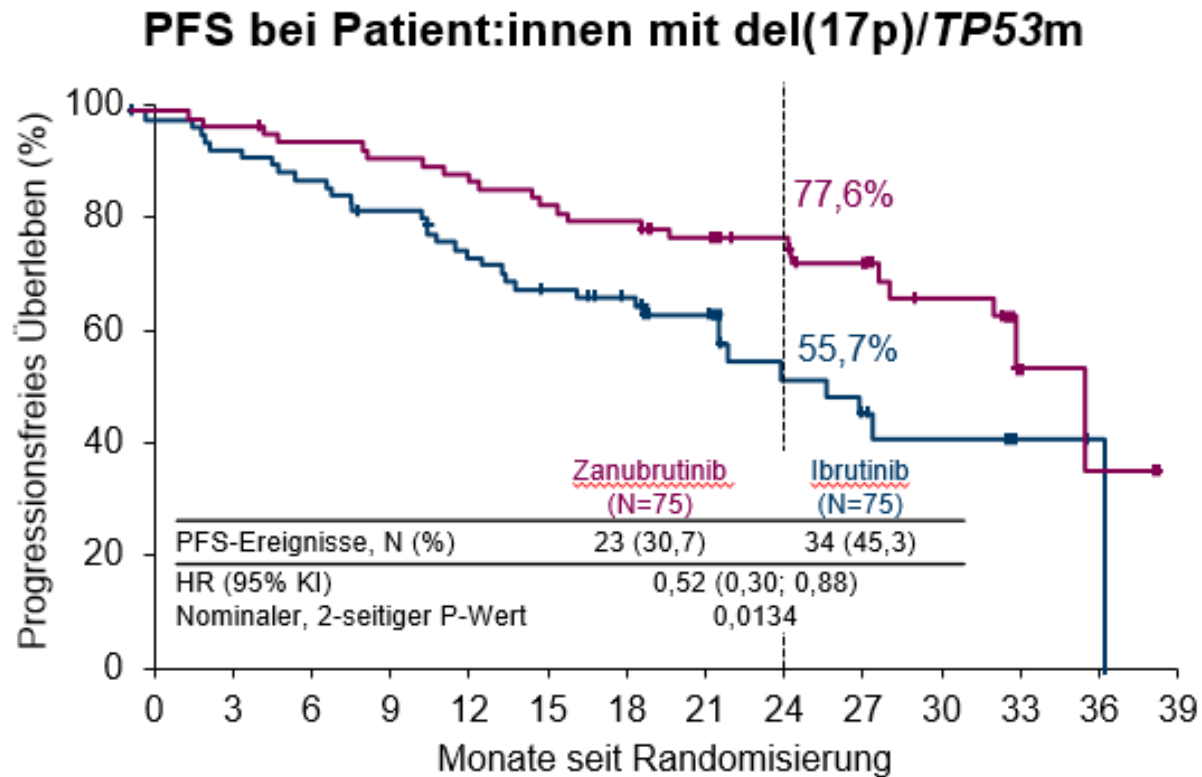


Sharman et al. | Abstract 192 | ASCO 2022

# Zanubrutinib bei TP53m

## CLL: ALPINE

### Ergebnisse – PFS



#### Anzahl Patient:innen

Zanu	75	71	68	67	64	62	58	49	35	30	21	19	3	0
Ibru	75	70	66	60	55	49	45	34	18	16	10	10	2	0