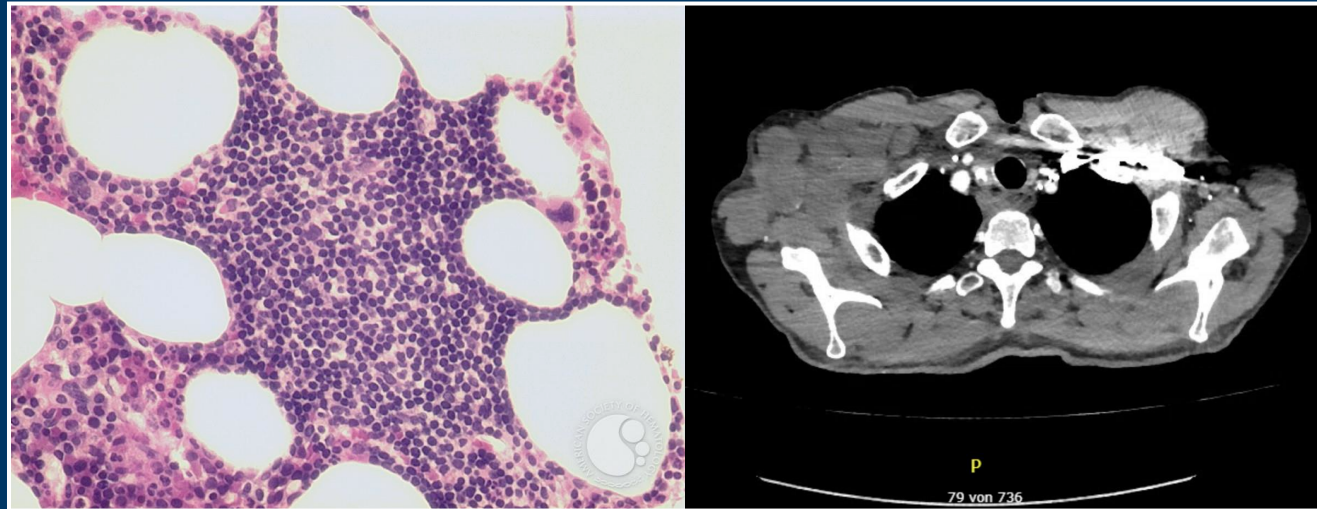


Rezidivtherapie der CLL

Chancen nutzen, Perspektiven bewahren



Niklas Gebauer

BeiGene Symposium “Alle unter einem Dach“
DGHO 13.10.2024

Offenlegung Interessenskonflikte



1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition

—

2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit

Roche, AstraZeneca, Takeda, Janssen

3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds

—

4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz

—

5. Honorare

FOMF, RG, Janssen, AstraZeneca, Roche, BeiGene, Stemline

6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen

BeiGene

7. Andere finanzielle Beziehungen

Roche, BeiGene, Janssen (Travel support)

8. Immaterielle Interessenkonflikte

—

Die Vorgeschichte

Ein damals 50-jähriger Mann mit

B-CLL

ED 04/2005

Stadium: Binet B / RAI II (KM-Infil. ca. 90%, Hepatosplenomegalie
zervikal und inguinal)

Zytogenetik: Deletion Chrom. 11q

Molekular: IgHV wt; *TP53* wt

Die Begleitumstände...

COPD (im Verlauf Progress von Gold-Stadium I auf III)

Respiratorische Partialinsuffizienz; Z. n. Nikotin-Abusus (bis 2009, 40 Pack years)

Chronische Hepatitis B Infektion, ED 2014 Serologie: HBsAg +, HBe-Ag positiv, HDV negativ HBV-DNA negativ

Arterielle Hypertonie

Sensible axonale Polyneuropathie, a. e. toxischer Genese

Essentieller Tremor

Nierenzysten

Prostatahyperplasie

Gehörgangsexostosen links

Z. n. Glaukom-Op. rechts

Die Vorgeschichte

Therapie und Verlauf:

09.08.07 - 07.01.08

6 Kurse Chemotherapie nach dem FCR-Protokoll
(Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab) mit
Response: CR

13.01.14 - 10.03.14

11/2014

Im Progress: 3 Kurse Bendamustin sowie Ofatumumab
Progress der mediastinalen und abdominalen
Lymphome

Seit 02/2015

orale Therapie mit Ibrutinib

Und dann...

Magenkarzinom des Pylorus ypT1b ypN0(0/32), L0, V0, Pn0, R0

Histologie: Niedrig differenziertes Adenokarzinom vom intestinalen und siegelringzellartigen Typ.

Therapie und Verlauf:

05/2018	diagnostische Laparoskopie und Probeexzision an der Leberpforte
bis 07.2018	Vier Zyklen FLOT neoadjuvant
08.08.2018	Offene totale Gastrektomie mit D-2-Lymphadenektomie (Y-Roux-Ösophago-Jejunostomie, Cholezystektomie)
Postoperativ	Vier Zyklen FLOT
Letztes Staging (CT+ ÖGD): kein Hinweis für Tumor Rezidiv	

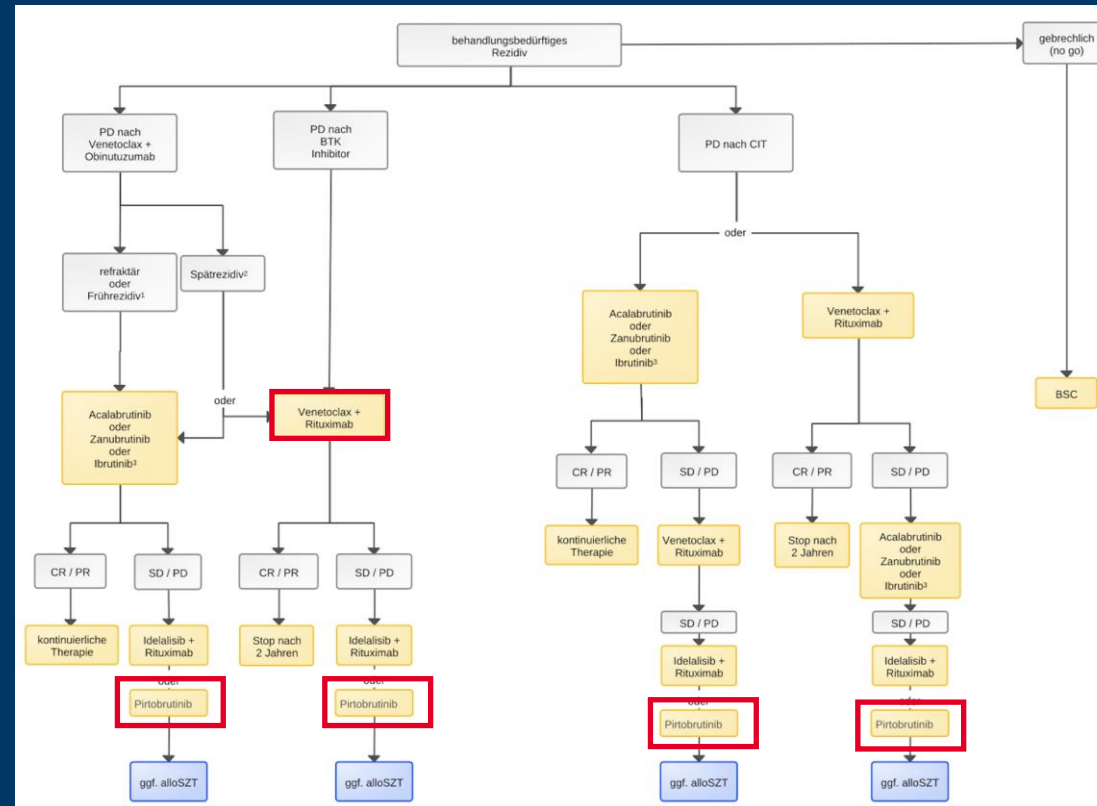
Ibrutinib durch den behandelnden Hämatologen abgesetzt (fragl. Resorption)



Der weitere Verlauf

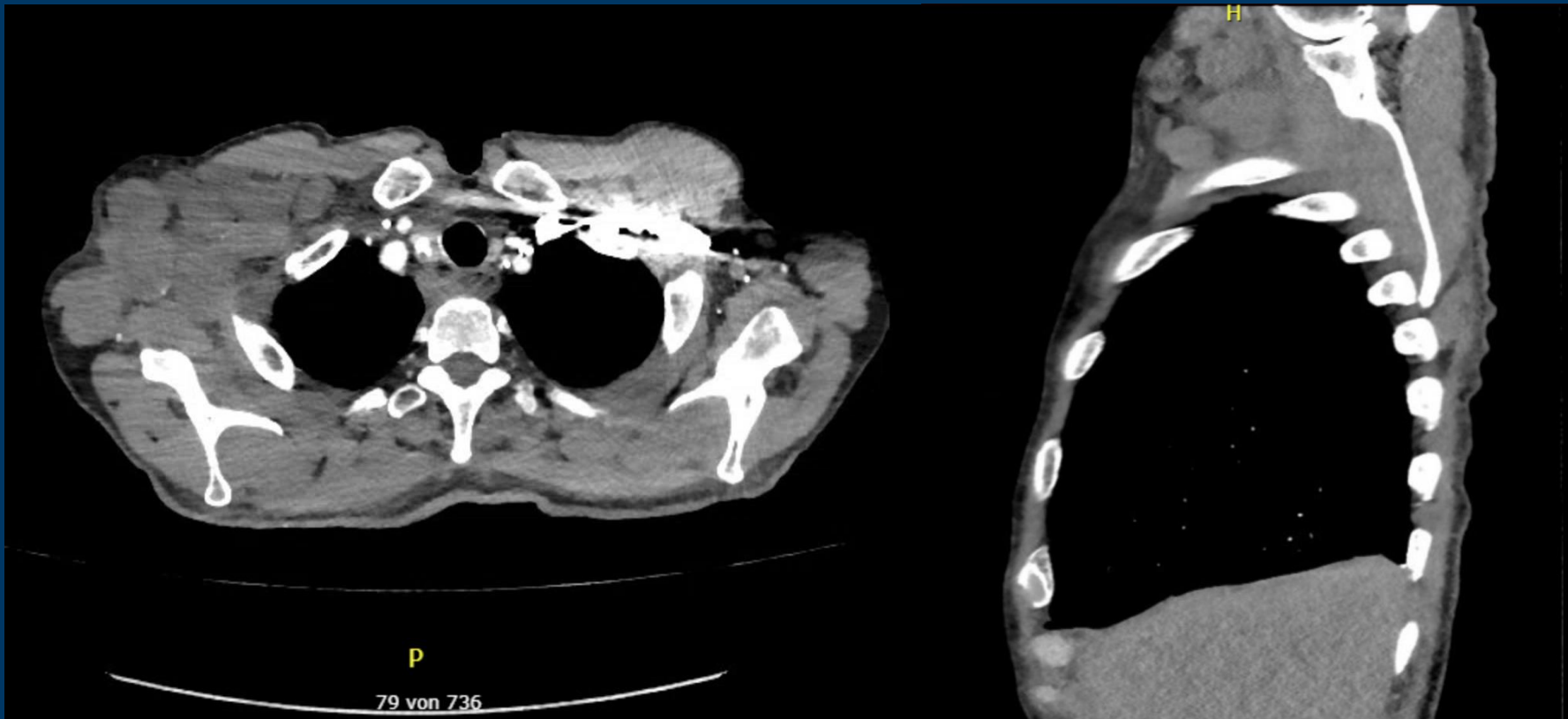
- 05/2021 Lymphom-Rezidiv bei paraaortaler Tumormasse auf Höhe LWK 3
Histologie: Nodale Infiltration durch die aus der Vordiagnostik bekannte B-CLL
- 06/2021 Therapieeinleitung nach dem Murano-Schema Venetoclax/Rituximab
gutes Therapieansprechen und gute Verträglichkeit
- 05/2023 Zum Ende der Therapie: fulminantes, klinisches Rezidiv mit rechts axillär
führendem, lymphonodulärem Progress

Hätten wir (Stand heute) anders entschieden?



Onkopedia Stand 09/2024

Im Progress nach Murano



Was jetzt?

Radiatio?

Allo TX?

cBTKi?

Immunchemotherapie?

BSC?

non-covalent BTKi

CAR-T Zellen?

Auto TX?

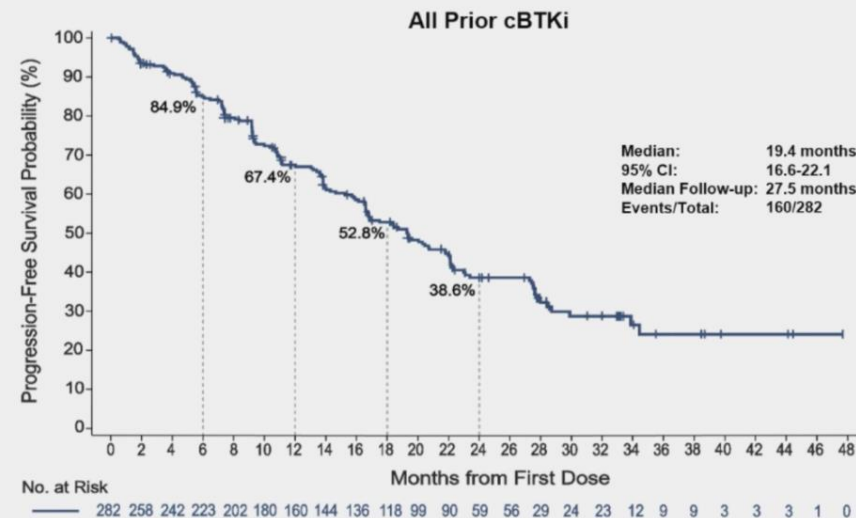
Was jetzt?

- Der Patient hat in der letzten Therapielinie auf einen cBTKi (Ibrutinib) angesprochen und nie einen formalen Progress erlitten.
- Fortführen und Ausschöpfen der cBTKi-Therapie...oder doch gleich Pirtobrutinib?

Was jetzt?

Pirtobrutinib in Post-cBTKi CLL/SLL: ~30 Months Follow-up and Subgroup Analysis
With/Without Prior BCL2i from the Phase 1/2 BRUIN Study
Woyach, Blood (2023) 142 (Supplement 1): 325.

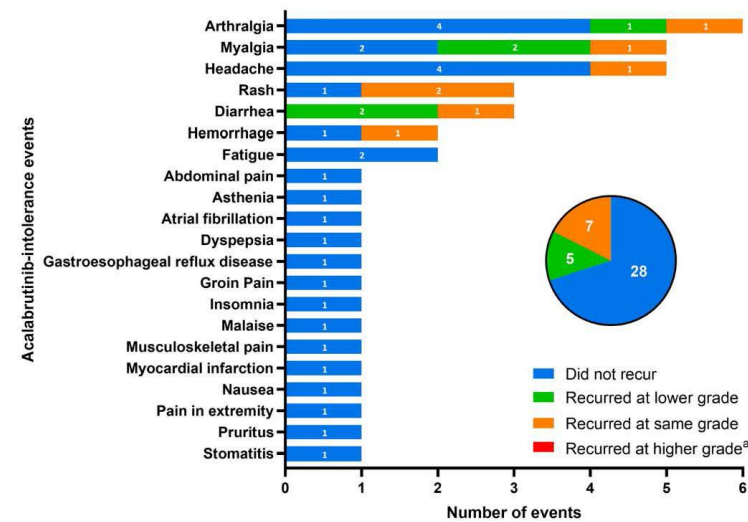
Pirtobrutinib Progression-Free Survival in Patients with Prior cBTKi



Was jetzt?

Zanubrutinib in Acalabrutinib-Intolerant Patients (Pts) with B-Cell Malignancies
Shadman *et al.*, *Blood* (2023) 142 (Supplement 1): 3279.

Figure 1. Recurrence and Change in Severity of Prior Acalabrutinib Intolerance Events After Initiating Zanubrutinib

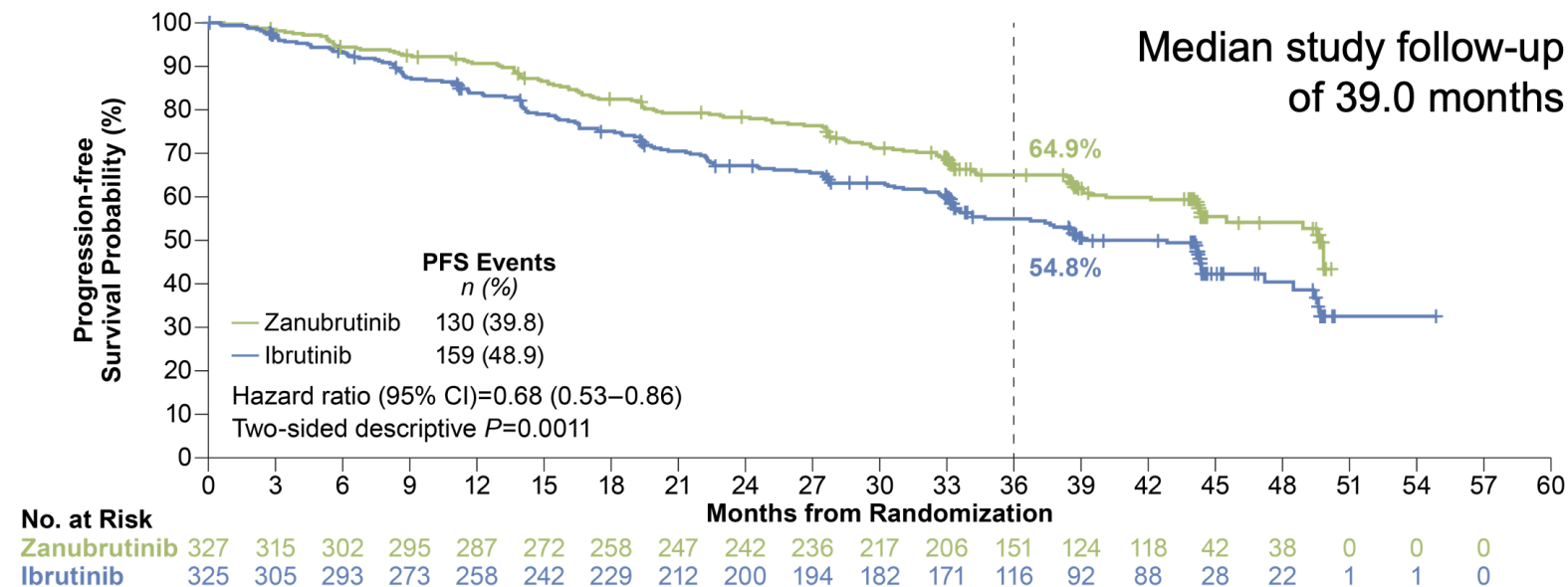


^a No events recurred at a higher grade.

Alpine-Studie

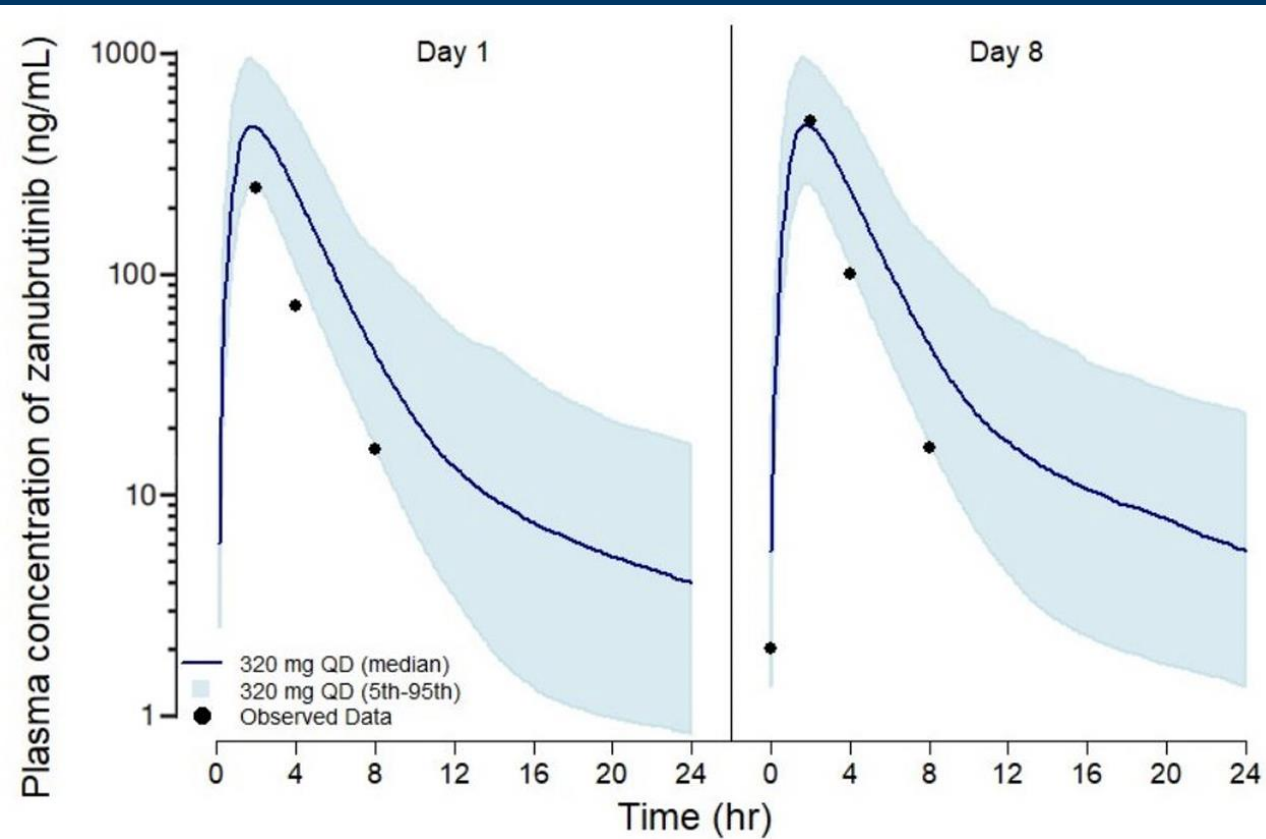
Zanubrutinib Sustains PFS Benefit Over Ibrutinib At Extended Follow-up

ALPINE – PFS of extended follow-up



Brown, JR et al. Oral Presentation at ASH 2023; abstract number 202
ALPINE, global, randomized, open-label, head-to-head phase-3-study of zanubrutinib vs ibrutinib (n=652).

Pharmakokinetik nach Gastrektomie



Ou & Gebauer *et al.* unpublished data

Punkte:

Gemessene Konzentrationen im Patienten

Durchgezogene blaue Linie:

medianer zeitlicher Verlauf der durch ein Bevölkerungs-PK-Modell simulierten Konzentrationen von Zanubrutinib.

Blauer Schattenbereich:

Streuung der mittleren vorhergesagten Werte (vom 5. bis zum 95. Perzentil)

...nach 6 Wochen unter Zanubrutinib



Die molekulare Aufarbeitung der klonalen Evolution im Nachgang (MTB)

...und dann zeigt sich in der molekulargenetischen Aufarbeitung des Materials aus 2021 eine **BTK p.C481S**.

...diese findet sich in der Biopsie aus 2023 dann **nicht mehr...** Dafür aber eine **BCL2 p.G101V**

- Der Patient ist ohne UAWs seit fast 14 Monaten unter Zanubrutinib in einer stabilen Remission
- In späten Therapielinien zeigt die B-CLL eine ausgeprägt verzweigte klonale Evolution mit klinisch relevanter räumlicher Heterogenität

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!
Fragen?



Merian.de