

**HOT
NEWS**

NELLE SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE: la storia continua

Il linfoma follicolare – caso clinico

Dr.ssa Greta Scapinello

VERONA

3 Luglio 2023

Grand Hotel Des Arts

Disclosures of Greta Scapinello

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Takeda						x	

Agenda

- Recap: BTKi nel linfoma follicolare
- Sviluppo di Zanubrutinib nel LF:
 - In monoterapia
 - In associazione
 - Studio ROSEWOOD
 - Studio MAHOGANY
- Caso clinico: un candidato per il MAHOGANY?

Agenda

- **Recap: BTKi nel linfoma follicolare**
- Sviluppo di Zanubrutinib nel LF:
 - In monoterapia
 - In associazione
 - Studio ROSEWOOD
 - Studio MAHOGANY
- Caso clinico: un candidato per il MAHOGANY?

Recap: BTKi nel linfoma follicolare

Farmaco/ Studio	Numero pazienti	Linee precedenti (mediana)	ORR (CR)	DOR mediana (mesi)	PFS	OS	Tossicità
Ibrutinib (DAWN) Fase 2	110 R/R	3	21% (11%)	19	mediana, 5 mesi	61% a 30 mesi	Neutropenia 14% Anemia 9% Polmonite 6% Astenia 6% Diarrea 5%
Acalabrutinib ± Rituximab Fase 1b	13 1° linea, 27 R/R	2 (R/R)	<u>AR</u> TN: 92% (31%) R/R: 39% (8%) <u>A</u> R/R 33% (8%)	-	-	-	Ipertensione 8% Aumento enzimi epatici 5% Cellulite 5%
Rituximab- Ibrutinib Fase 2	80 1° linea	-	80 (45%)	-	66% a 30 mesi	98% a 30 mesi	Astenia 10% Diarrea 6% Mialgia 6% Rash 6%

Gopal et al, JCO, 2018

Fowler et al, JCO, 2018

Fowler et al, B.J.Haem., 2020

Agenda

- Recap: BTKi nel linfoma follicolare
- **Sviluppo di Zanubrutinib nel LF:**
 - **In monoterapia**
 - In associazione
 - Studio ROSEWOOD
 - Studio MAHOGANY
- Caso clinico: un candidato per il MAHOGANY?

Sviluppo di Zanubrutinib nel LF: in monoterapia

Studio	Numero pazienti	Caratteristiche	Follow-up (mesi)	ORR (CR)	PFS	OS	AE (ogni grado)	AE di grado ≥ 3
Fase 1: BGB-3111-1002	26	R/R, ECOG ≤ 1 , non cardiopatie	31,5	46,2% (15%)	8 mesi (mPFS)	-	Neutropenia 54% Anemia 36% URTI 34%	Neutropenia 25%
Fase 1/2: BGB-311-AU-003	33	R/R, FLIPI intermedio-alto 60%	32,8	36% (18%)	12mesi-PFS 38%	3y-OS 76%	Emorragie 54% URTI 27% IVU 24% Contusioni 24% Nausea 24% Tosse 24% Astenia 21% Neutropenia 18% Anemia 15%	Infezioni 30% Neutropenia 18% Anemia 15% Ipertensione 6% Emorragie 6%

Agenda

- Recap: BTKi nel linfoma follicolare
- Sviluppo di Zanubrutinib nel LF:
 - In monoterapia
 - **In associazione**
 - Studio ROSEWOOD
 - Studio MAHOGANY
- Caso clinico: un candidato per il MAHOGANY?

Sviluppo di Zanubrutinib nel LF: in associazione

Studio	Numero pazienti	Caratteristiche	Follow-up (mesi)	ORR (CR)	PFS	OS	AE (ogni grado)	AE di grado ≥ 3
Fase 2: Zanu-R	16	R/R	20,3	56,3% (18,8%)	46,7% a 12 mesi	93,3% a 12 mesi	Leucopenia 32% Neutropenia 27% Anemia 22%	Neutropenia 20% Leucopenia 12% Trombocitopenia 7% Polmonite 7%
Fase 1b: Zanu- Obinu	36	R/R	20	72% (39%)	mediana 25 mesi	-	URTI 39% Contusioni 28% Astenia 25% Tosse 22%	Infezioni 19% Neutropenia 14% Ipertensione 8% Trombocitopenia 5%
Fase 1b: Zanu- Tislelizumab	5	R/R	5,3	40% (20%)	-	-	Emorragie Trombocitopenia Aumento ALT	Anemia Trombocitopenia Reazioni emolitiche
Fase 1b: Zanu- Zandelisib	31	R/R	11,1	80% (20%)	mediana 22,4 mesi	-	Diarrea 32% Contusioni 20% Cefalea 18% Artralgia 16%	Rash 4% Diarrea 2% Cefalea 2% Artralgia 2%

Zhang et al, Leuk. Lymph, 2022

Cull et al, ASH poster, 2017

Tam et al, Blood Adv, 2020

Soumerai et al, JCO, 2021

Agenda

- Recap: BTKi nel linfoma follicolare
- Sviluppo di Zanubrutinib nel LF:
 - In monoterapia
 - In associazione
 - **Studio ROSEWOOD**
 - Studio MAHOGANY
- Caso clinico: un candidato per il MAHOGANY?

Sviluppo di Zanubrutinib nel LF: studio ROSEWOOD

Studio di fase 2 randomizzato, multicentrico: **Zanubrutinib + Obinutuzumab vs Obinutuzumab** in pazienti con FL R/R dopo almeno 2 linee di terapia (comprehensive di Ab anti-CD20 e alchilanti)
Recente update (follow-up mediano di 20.2 mesi):

	Zanubrutinib-Obinu	Obinutuzumab	
ORR	69%	45.8%	p=0.0012
CRs	39.3%	19.4%	p=0.0035
DOR mediana	NR	14 mesi	
PFS mediana	28 mesi	10.4 mesi	p=0.0007
24mesi - OS	77.3%	71.4%	
TTNT mediano	NR	12.2 mesi	

Agenda

- Recap: BTKi nel linfoma follicolare
- Sviluppo di Zanubrutinib nel LF:
 - In monoterapia
 - In associazione
 - Studio ROSEWOOD
 - **Studio MAHOGANY**
- Caso clinico: un candidato per il MAHOGANY?

Sviluppo di Zanubrutinib nel LF: studio MAHOGANY

Studio di fase 3 randomizzato, multicentrico: Zanubrutinib + anti-CD20 vs Rituximab-Lenalidomide in pazienti affetti da LF o MZL R/R dopo almeno una linea di terapia sistemica



Agenda

- Recap: BTKi nel linfoma follicolare
- Sviluppo di Zanubrutinib nel LF:
 - In monoterapia
 - In associazione
 - Studio ROSEWOOD
 - Studio MAHOGANY
- **Caso clinico: un candidato per il MAHOGANY?**

Caso clinico: un candidato per il MAHOGANY?

Paziente maschio, 80 anni, in follow-up c/o il nostro centro da giugno 2022 per linfoma follicolare G2 R/R già chemioimmunotrattato

- **Anamnesi patologica remota:**
 - TVP arto inferiore sx ad agosto 2021;
 - Progressi interventi per ernia discale e protesi d'anca sx;
 - Completato ciclo vaccinale anti Sars-CoV2;
 - Pregresso fumatore (10 sigarette/die per 50 anni).
- **Anamnesi familiare:** padre deceduto per k encefalo e madre per k imprecisato.

Caso clinico: un candidato per il MAHOGANY?



2019: diagnosi c/o altro centro di **linfoma follicolare G2, stadio IIA bulky** (linfonodo ascellare sx)



R-Bendamustina x6 + R mantenimento x4 (a partire da luglio 2020)



06/2021: **progressione** toracica ed extranodale confermata istologicamente



Rituximab weekly x4, seguito da **Rituximab bimensile**

04/2022: a PET-TC **progressione**



Paziente inviatoci per arruolamento in protocollo sperimentale

Caso clinico: un candidato per il MAHOGANY?

Ristadiazione estate 2022:

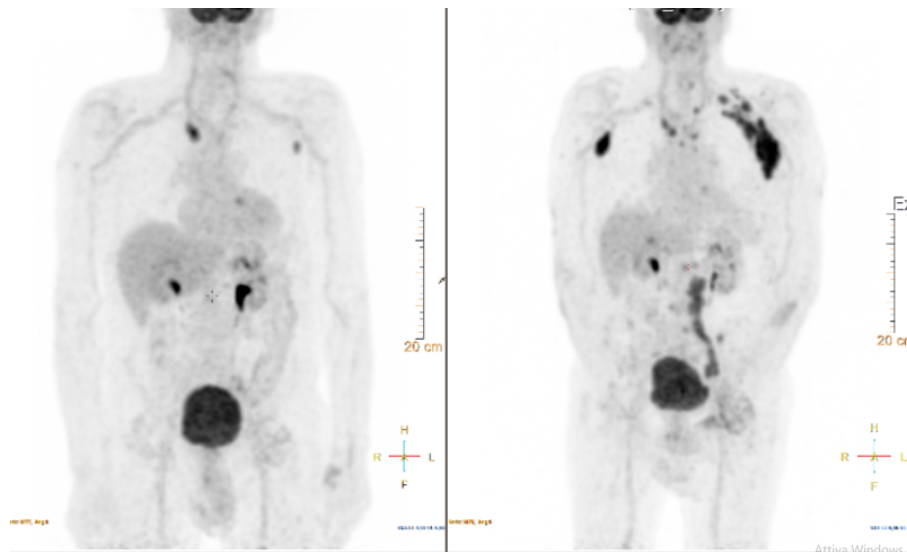
- **PET-TC:** linfonodi sovradiaframmatici + tessuto sottocutaneo in sede occipitale.
- **TC total body:** tessuto linfonodale a ridosso del tronco anonimo (diametro assiale 3cm, stabile), linfonodi ascellari (diametro max 2cm), non altre linfadenopatie.

Conclusioni: linfoma follicolare R/R, stadio IV, FLIPI 3 (high) con *low tumor burden* → impostato follow-up.

Caso clinico: un candidato per il MAHOGANY?

Stabile al follow-up, sino ad **aprile 2023**:

- **TC total body**: invariato tessuto linfonodale a ridosso del tronco anonimo (d assiale 3cm), aumentate le dimensioni dei linfonodi ascellari (d max 4,5cm), comparsi linfonodi sottodiaframmatici (d max 2,5cm).
- **PET-TC**: linfonodi sovra- e sottodiaframmatici + tessuto sottocutaneo occipitale (SUV 4-12).



Caso clinico: un candidato per il MAHOGANY?

- Approfondimento **quadro polmonare**: descritte chiazze e consolidamenti tipo *tree-in-bud*, eseguita HRTC che confermava il quadro e broncoscopia → al broncoaspirato AGAS-, TBC-DNA-, non bacilli acido-alcool resistenti, ma riscontro di *S. Aureus* multisensibile.
- **ETT**: FE 55%, ventricolo sx lievemente ipertrofico, atrio sx lievemente dilatato.
- **Obiettivamente** (30/06): massa di 10cm lineare al cavo ascellare sx, non altre linfadenopatie, non organomegalia.
- **Biopsia di linfonodo ascellare sx** (01/07): in corso di refertazione.

Conclusioni: linfoma follicolare (?) R/R, stadio IV, FLIPI 4 (high) con *high tumor burden in need of therapy*

Caso clinico: un candidato per il MAHOGANY?

Criteria di inclusione:

Conferma istologica di FL G1-3a



Almeno una precedente linea di terapia sistemica (incluso antiCD20)



Necessità di trattamento



ECOG 0-2



ANC $\geq (1.0 \times 10^9/L)$, piastrine $\geq (75 \times 10^9/L)$



ClCrea $\geq 30\text{ml/min}$, AST/ALT ≤ 2.5



UNV

Criteria di esclusione:

Trasformazione



Cardiopatia di rilievo



Storia di emorragia grave



Severa comorbidità polmonare



Interessamento SNC



Rifiuto di profilassi



tromboembolica in pazienti a rischio





Work in progress...



Grazie per l'attenzione!