

**Terapia a durata fissa in prima linea nel paziente *anziano*  
(?) e fit**

**Dott.ssa Alessandra Di Francesco  
UOC Ematologia  
Azienda Universitario-Ospedaliera Sassari**



## REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

**Innovazione rivoluzionaria nella terapia  
della leucemia linfatica cronica**

**Roma, 11 aprile 2024**  
UNAHOTELS Decò



## REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

**Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica**

**Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò**

Nessun conflitto di interessi (dichiarazione eseguita secondo la attuale regolamentazione ECM)



## REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica

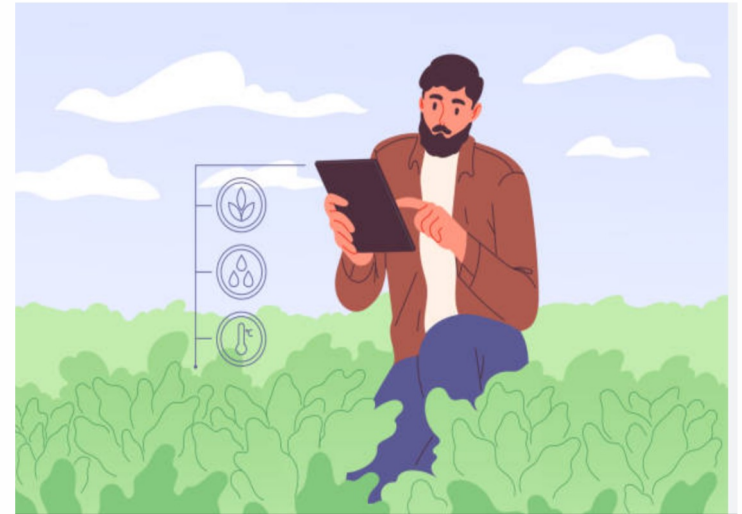


Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò

**C.A. 29/01/1959**

## **Anamnesi Patologica Remota**

- .Tonsillectomia a 7 anni
- .Ipertensione arteriosa in terapia
- .Lieve obesità



## **REVOLUTIONARY ROAD IN CLL**

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò

## Giugno 2022

Visita ematologica per linfocitosi assoluta e linfadenomegalie diffuse



.Hb: 13.4 g/dl, Gb 18.000/mmc, Ly 13.000/mmc, Plts 154000/mmc.

.Ecografia linfonodale: linfonodi presenti in tutte le stazioni (max 3cm a livello ascellare)

**REVOLUTIONARY ROAD IN CLL**

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò

Giugno 2022

Visita ematologica per linfocitosi assoluta e linfadenomegalie diffuse



.Hb: 13.4 g/dl, Gb 18.000/mmc, Ly 13.000/mmc, Plts 154000/mmc.

.Ecografia linfonodale: linfonodi presenti in tutte le stazioni (max 3cm a livello ascellare)



**Esame citofluorimetrico: Leucemia Linfatica Cronica**



- .Ecografia addome (Agosto 2022): splenomegalia (DMax 16cm), linfonodi addominali (DMax 3cm)
- .Beta2 microglobulina: 4,1 mg/L, LDH 287 mU/ml
- .IgG: 503mg/dl; IgM: 21mg/dl; IgA 17 mg/dl



## Leucemia Linfatica Cronica: stadio RAI A, BINET B

**REVOLUTIONARY ROAD IN CLL**

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò

## Novembre 2022

.Hb **11 g/dl**, Gb 22900/mmc, Ly 19000, **Plts 84000/mmc** (dopo correzione carenza di folati)

.Sudorazioni diffuse e calo ponderale

.TC Total Body: linfadenomegalie ascellari 5cm a dx, **addominali 9 cm, milza 18 cm**

.TP53: wild type, IgHV: non mutato

.FISH: 46XY



## Novembre 2022

.Hb **11 g/dl**, Gb 22900/mmc, Ly 19000, **Plts 84000/mmc** (dopo correzione carenza di folati)

.Sudorazioni diffuse e calo ponderale

.TC Total Body: linfadenomegalie ascellari 5cm a dx, **addominali 9 cm, milza 18 cm**

.TP53: wild type, IgHV: non mutato

.FISH: 46XY







# **Biopsia linfonodo ascellare: Leucemia Linfatica Cronica/ Linfoma a piccoli linfociti**





**Dove andiamo?**

**Che facciamo?**



**REVOLUTIONARY ROAD IN CLL**

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica

Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò

ORIGINAL ARTICLE

## Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions

K. Fischer, O. Al-Sawaf, J. Bahlo, A.-M. Fink, M. Tandon, M. Dixon, S. Robrecht, S. Warburton, K. Humphrey, O. Samoylova, A.M. Liberati, J. Pinilla-Ibarz, S. Opat, L. Sivcheva, K. Le Dû, L.M. Fogliatto, C.U. Niemann, R. Weinkove, S. Robinson, T.J. Kipps, S. Boettcher, E. Tausch, R. Humerickhouse, B. Eichhorst, C.-M. Wendtner, A.W. Langerak, K.-A. Kreuzer, M. Ritgen, V. Goede, S. Stilgenbauer, M. Mobasher, and M. Hallek

ABSTRACT

## CLL14

- Obinutuzumab+Clorambucile VS Obinutuzumab+ Venetoclax in prima linea
- Età mediana 72 anni con comorbidity (CIRS superiore a 6, mediana pari a 8)
- Ammessi anche pazienti TP53
- **Protocollo di terapia a durata fissa**

### REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò



## Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia

**Table 1 | Patient demographic and disease characteristics at baseline**

Characteristic	Clb-Obi (n = 216)	Ven-Obi (n = 216)	Total (n = 432)
<b>Age</b>			
Median — yr (range)	71 (41–89)	72 (43–89)	72 (41–89)
≥75 yr — n (%)	78 (36.1)	72 (33.3)	150 (34.7)
Male sex — n (%)	143 (66.2)	146 (67.6)	289 (66.9)
Median time from diagnosis — mo (range)	29.2 (0.3–244.8)	31.2 (0.4–214.7)	30.5 (0.3–244.8)
<b>Binet stage — n (%)</b>			
A	44 (20.4)	46 (21.3)	90 (20.8)
B	80 (37.0)	76 (35.2)	156 (36.1)
C	92 (42.6)	94 (43.5)	186 (43.1)
B-symptoms present — n (%) <sup>a</sup>	112 (51.9)	103 (47.7)	215 (49.8)
<b>Disease burden category (TLS risk category) — n (%)</b>			
Low	26 (12.0)	29 (13.4)	55 (12.7)
Intermediate	147 (68.1)	139 (64.4)	286 (66.2)
High	43 (19.9)	48 (22.2)	91 (21.1)
<b>Total CIRS score</b>			
Median (range)	8 (1–28)	9 (0–23)	8 (0–28)
>6 — n (%)	177 (81.9)	186 (86.1)	363 (84.0)
<b>Estimated creatinine clearance</b>			
Median — ml/min (range)	67.4 (25.1–295.6)	65.2 (29.3–176.1)	66.3 (25.1–295.6)
<70 ml/min — n (%)	119/213 (55.9)	129/215 (60.0)	248/428 (57.9)
<b>ECOG performance status score — n (%)<sup>b</sup></b>			
0	103/215 (47.9)	89/216 (41.2)	192/431 (44.5)
1	87/215 (40.5)	99/216 (45.8)	186/431 (43.2)
2	25/215 (11.6)	27/216 (12.5)	52/431 (12.1)
3	0	1/216 (0.5)	1/431 (0.2)
<b>Serum <math>\beta_2</math> microglobulin</b>			
Median — mg/l (range)	4.1 (1.2–14.2)	3.9 (1.0–11.5)	4.1 (1.0–14.2)
>3.5 mg/l — n (%)	128/207 (61.8)	120/202 (59.4)	248/409 (60.6)

Based on intention-to-treat population. CIRS Cumulative Illness Rating Scale, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, TLS tumour lysis syndrome.

<sup>a</sup>B-symptoms include the presence of fever, night sweats, significant fatigue or unintentional weight loss.

<sup>b</sup>ECOG performance status scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability; a score of 5 indicates death.



## REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica

Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò





## Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia

**Table 2 | CLL genetic characteristics at baseline**

Characteristic	Clb-Obi (n = 216)	Ven-Obi (n = 216)	Total (n = 432)
Cytogenetic subgroups as per hierarchy <sup>a</sup> — n (%)			
Deletion in 17p	14/208 (6.7)	17/210 (8.1)	31/418 (7.4)
Deletion in 11q	38/208 (18.3)	36/210 (17.1)	74/418 (17.7)
Trisomy in 12	40/208 (19.2)	36/210 (17.1)	76/418 (18.2)
No abnormalities	42/208 (20.2)	50/210 (23.8)	92/418 (22.0)
Deletion in 13q alone	74/208 (35.6)	71/210 (33.8)	145/418 (34.7)
IGHV mutational status — n (%)			
Mutated	83/208 (39.9)	76/200 (38.0)	159/408 (39.0)
Unmutated	123/208 (59.1)	121/200 (60.5)	244/408 (59.8)
Not evaluable	2/208 (1.0)	3/200 (1.5)	5/408 (1.2)
TP53 mutational status — n (%)			
Mutated	19/210 (9.0)	23/211 (10.9)	42/421 (10.0)
Unmutated	191/210 (91.0)	188/211 (89.1)	379/421 (90.0)
Del(17p) and/or TP53 mutation — n (%)	24/208 (11.5)	25/209 (12.0)	49/417 (11.8)
TP53 groups — n (%)			
No deletion and no mutation	184/208 (88.5)	184/209 (88.0)	368/417 (88.2)
Deletion and no mutation	5/208 (2.4)	2/209 (1.0)	7/417 (1.7)
Mutation and no deletion	10/208 (4.8)	8/209 (3.8)	18/417 (4.3)
Mutation and deletion	9/208 (4.3)	15/209 (7.2)	24/417 (5.8)
CLL-IPI risk group [NEJM] — n (%)			
Low	19/200 (9.5)	17/187 (9.1)	36/387 (9.3)
Intermediate	55/200 (27.5)	47/187 (25.1)	102/387 (26.4)
High	118/200 (59.0)	112/187 (59.9)	230/387 (59.4)
Very high	8/200 (4.0)	11/187 (5.9)	19/387 (4.9)
Complex karyotype group — n (%)			
NCKT	167/197 (84.8)	166/200 (83.0)	333/397 (83.9)
CKT / HCKT	30/197 (15.2)	34/200 (17.0)	64/397 (16.1)

Based on intent-to-treat population. *Del* deletion, *IGHV* immunoglobulin heavy chain variable-region gene, *CLL-IPI* chronic lymphocytic leukemia international prognostic index, *CKT* complex karyotype, *NCKT* non-CKT, *HCKT* highly CKT.

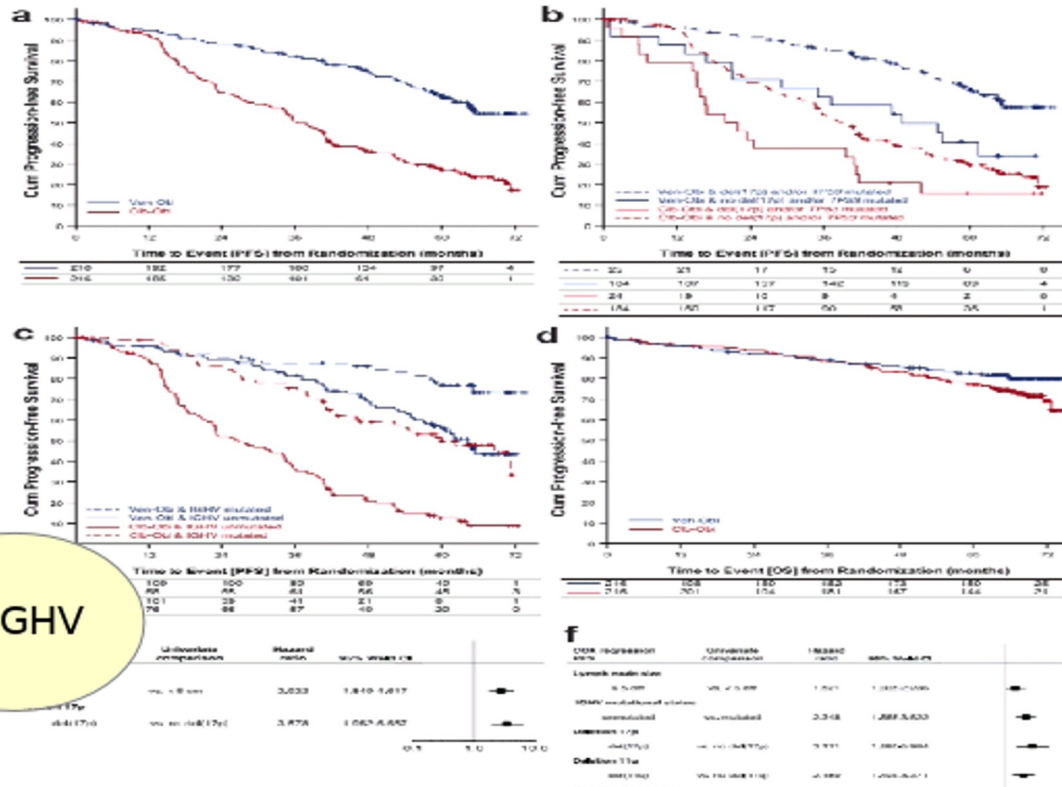
<sup>a</sup>According to the hierarchical model of Döhner et al.<sup>36</sup>.



### REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica

Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò



Del17 +/- TP53

IGHV

**PFS a 60mesi: 55.3% in uIgHV**

**Non differenze in termini di OS tra mut e UnMut nel braccio Ven-O**

Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL4 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia

Chen W, et al. *Nature* 2023; 614: 661-671. doi:10.1038/s41586-023-0540-0



**REVOLUTIONARY ROAD IN CLL**  
Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò

## Febbraio 2023

Obinutuzumab I ciclo, dose frazionata (GG 1-2-8-15)---> sudorazione, nausea, ipotensione durante

G +22: Venetoclax 20mg/die e successivo ramp up senza segni di TLS





## Febbraio 2023

Obinutuzumab I ciclo, dose frazionata (GG 1-2-8-15)---> sudorazione, nausea, ipotensione durante

G +22: Venetoclax 20mg/die e successivo ramp up senza segni di TLS



Luglio 2023: VI ciclo di Ven-Ob



## Febbraio 2023

Obinutuzumab I ciclo, dose frazionata (GG 1-2-8-15)---> sudorazione, nausea, ipotensione durante

G +22: Venetoclax 20mg/die e successivo ramp up senza segni di TLS



**.Scomparsa clinica delle linfadenomegalie**  
**.Normalizzazione crasi ematica**

Luglio 2023: VI ciclo di Ven-Ob



## Febbraio 2023

Obinutuzumab I ciclo, dose frazionata (GG 1-2-8-15)---> sudorazione, nausea, ipotensione durante

G +22: Venetoclax 20mg/die e successivo ramp up senza segni di TLS

**.Scomparsa clinica delle linfadenomegalie  
.Normalizzazione crasi ematica**



**TcTb (settembre 2023): milza 14cm,  
linfonodo in sede ilare epatica 29mm.**

Luglio 2023: VI ciclo di Ven-Ob

Febbraio 2024: fine terapia

**REVOLUTIONARY ROAD IN CLL**

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò

## Marzo 2024

Hb: 15,3g/dl, Gb 4800/mmc, Ly 1800/mmc, Plts 114.000

Beta2 microglobulina e LDH nella norma

Ipogammaglobulinemia residua (IgG 441mg/dl) con sporadica necessità di correzione

### REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò

## Marzo 2024

Hb: 14.8g/dl, Gb 4800/mmc, Ly 1800/mmc, Plts 114.000

Beta2 microglobulina e LDH nella norma

Ipogammaglobulinemia residua (IgG 441 mg/dl) con sporadica necessità di correzione

Eco Total Body: linfonodi centimetrici in sede ascellare, milza 14 cm, linfonodi addominali DMax

**REVOLUTIONARY ROAD IN CLL**

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò

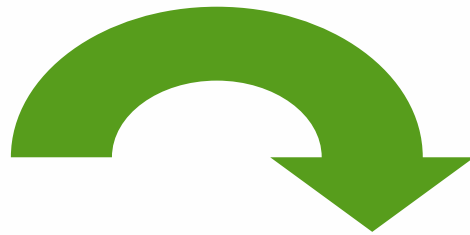
## Marzo 2024

Hb: 14.8g/dl, Gb 4800/mmc, Ly 1800/mmc, Plts 114.000

Beta2 microglobulina e LDH nella norma

Ipogammaglobulinemia residua (IgG 441mg/dl) con sporadica necessità di correzione

Eco Total Body: linfonodi centimetrici in sede ascellare, milza 14 cm, linfonodi addominali DMax



**FOLLOW UP**

**REVOLUTIONARY ROAD IN CLL**

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò



## REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò





**Grazie per  
l'attenzione**

## **REVOLUTIONARY ROAD IN CLL**

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò