

NO CONFLICT OF INTEREST TO DECLARE



REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

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

Roma, 11 aprile 2024
UNAHOTELS Decò

Azzurra A. Romeo
Dirigente Medico
UOC Ematologia con Trapianto
Ospedale S.M. Goretti Latina

CASO CLINICO

Uomo 57 aa

Agricoltore

Anamnesi patologia remota: ndr

Non assume terapia domiciliare

No fumo

No alcol

Linfocitosi

**Riscontro occasionale ad
Aprile 2020**

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò

DIAGNOSI

Aprile 2020

GR	Hb	GB	N	L	M	PLT	LDH	B2M	gamma
4780000	14,4	16150	4240	10740	940	166000	210	2,03	1,09



IF: CD5/19+, CD23/19+, CD200/19+, FMC7/CD19-, λ/CD19+ 99%

Non sintomi B

EO: Milza palpabile a 2 cm dall'AC. LN superficiali i maggiori LC sx circa 2 cm

Eco addome+ linfonodi: Milza **17 cm** a ecostruttura omogenea; Fegato di dimensioni aumentate. No LN profondi.

LN LC bilaterali (1,8 cm dx; **2,5 cm** sx), sovraclaveari centimetrici, ascellari bilaterali (2,2 cm dx e 2,4 cm sx)

RX torace: nella norma

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò

OSSERVAZIONE

Aprile 2020 – Settembre 2022

Milza 17 cm
LN Dmax 2,5 cm LC sx

Milza 17 cm
LN Dmax 2,6 cm inguinali sx

Milza 23 cm
LN Dmax 4,5 cm inguinali sx

2020

2021

2022

GB 16150
L 10740
N 4240
M 940
Hb 14.4
PLT 166000
LDH 210 (<220)
B2M 2,03 (<2,64)

GB. 24800
L 18480
N 3.930
M 2780
Hb 15.7
PLT 137000
LDH 213
B2M 3,01

GB 40830
L 26980
N 4660
M 8660
Hb 13,8
PLT 128000
LDH 289
B2M 4,6

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò

VALUTAZIONI PRE- TERAPIA

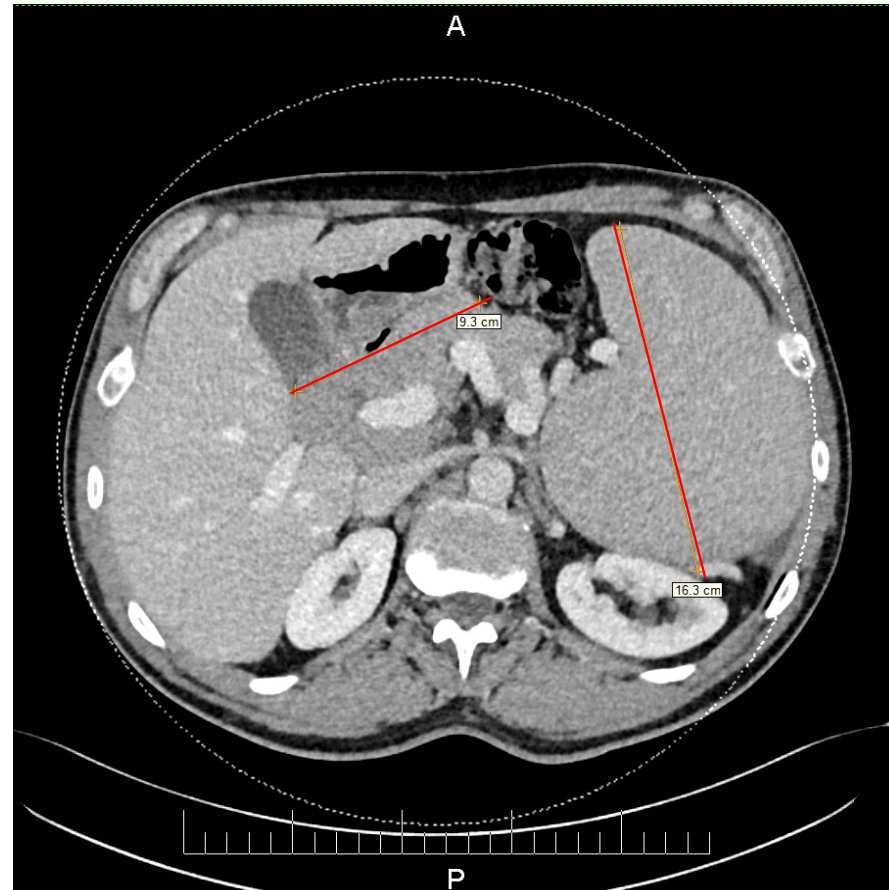
Settembre 2022

Milza DL 26 cm

Bulky oliva portale 9,3 cm

LN multipli sovra e
sottodiaframmatici Dmax 4,7 cm
iliaca comune sx.

TC tb con mdc



REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò

VALUTAZIONI PRE- TERAPIA

Settembre 2022

Studio biologico: **IGHV non mutato**, Del (17p) neg, Del (11q) neg, Del (13 q) neg, TP53 non mutato,
Trisomia 12 neg, Notch1 mutato

Videat cardiologico: PA 125/80mmHg, FE 65% , RS 65 bpm , buon compenso emodinamico

Assetto virale (HBV, HCV, HIV): negativo

Comorbidità: Gastropatia cronica con Esofagite in terapia con gastroprotettore

Profilassi: Vaccini antinfluenzale, antipneumococco, anti-COVID, anti-VZV. Evusheld

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò

PAZ GIOVANE
(59 aa)

Tp53 –
Del 17p –
uIGHV

TERAPIA A DURATA FISSA
VENETOCLAX
+
OBINUTUZUMAB

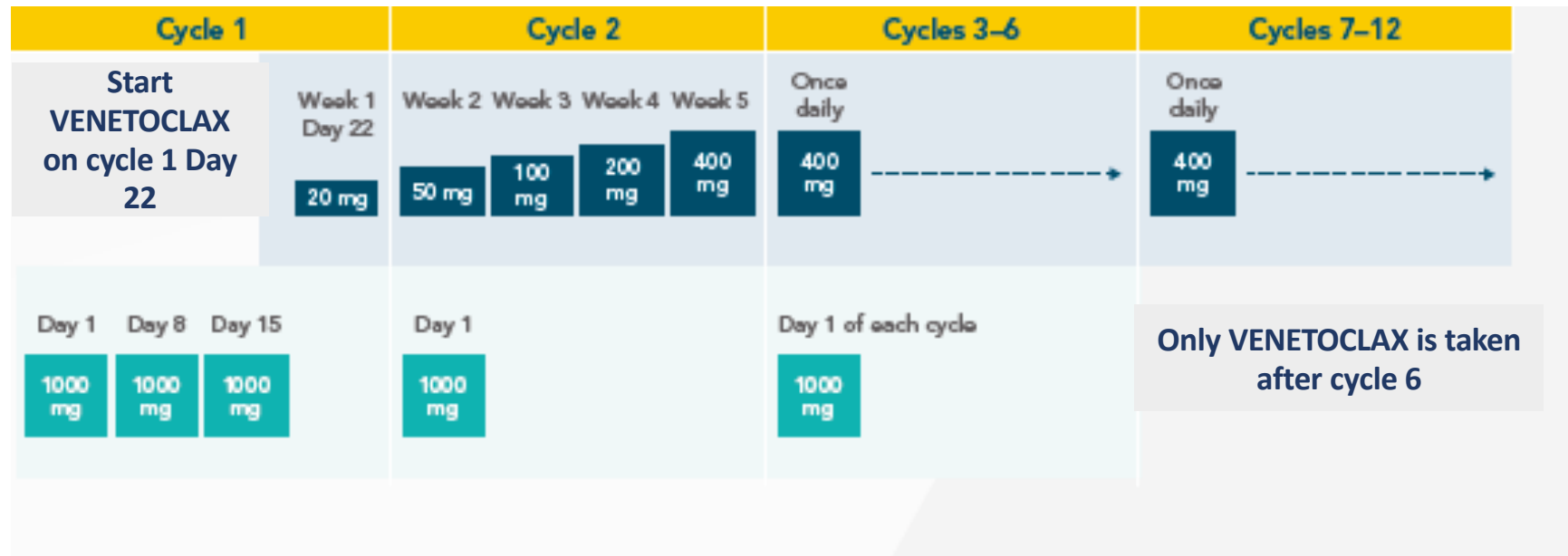
Aspetti socio-
lavorativi

No comorbidità

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica

Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò



INIZIO TERAPIA

5 Ottobre 2022

Hb	GB	N	L	M	PLT	LDH	B2M
14	48060	5280	40040	2100	116000	365	4,7

Creatinina	Na	K	Ca	P	Uricemia
0.97 (crcl 99,7)	143	3.8	8.1	2,9	4.6

Idratazione ev da 2 gg prima +
Allopurinolo da 7 gg prima
Trimetoprim/sulfametoxazolo, aciclovir
PREMEDICAZIONE sec scheda tecnica*



OBINUTUZUMAB 100 mg G1

FINE INFUSIONE

Pa 180/90 mmHg
TC 38.3 °C

Furosemide 20 mg
Paracetamolo 1 g

No TLS ai prelievi
seriati +4+8+12 h



OBINUTUZUMAB 900 mg G2

Nessuna IRR

1°prelievo post
infusione: **L 4138**

*60'prima 80 mg metiprednisolone, 30' prima antistaminico e antipiretico

HR TLS ($L \geq 25000$ e
 $LN \geq 5$ cm)



REGIME DI RICOVERO

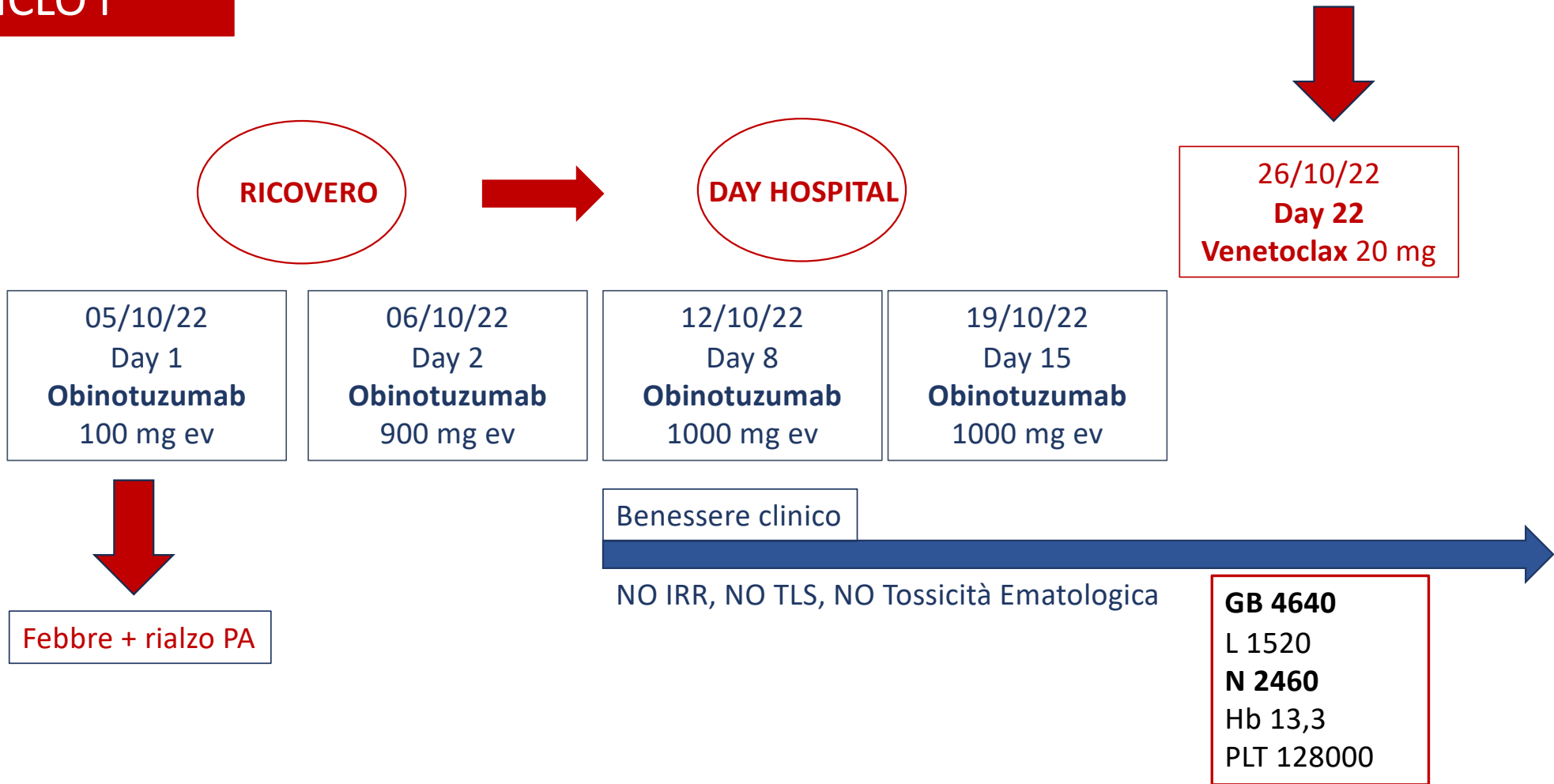


REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica

Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò

CICLO I



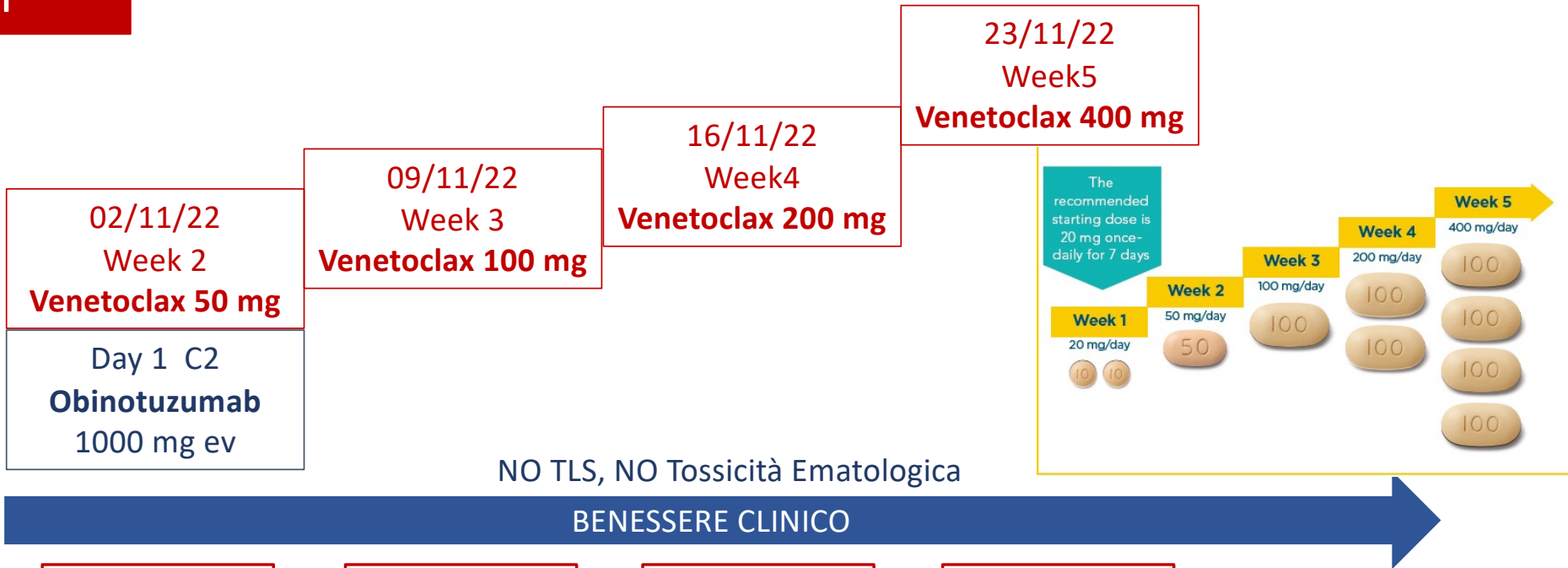
REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò

CICLO II



GB 6000
L 700
N 5180
Hb 13,1
PLT 119000

GB 4180
L 1550
N 2040
Hb 14
PLT 132000

GB 5780
L 2050
N 3090
Hb 15,4
PLT 167000

GB 5490
L 1800
N 2800
Hb 15
PLT 168000

LDH, FR, Elettroliti, Uricemia sempre nei limiti di norma

CICLO III-XII

30/11/22
INIZIO III CICLO

06/09/23
FINE TERAPIA

BENESSERE CLINICO

DRUG HOLIDAY

RIVALUTAZIONE post VI

RIVALUTAZIONE EOT

Ultimo FUP marzo 23

GB 4280

L 1970

N 1890

Hb 16,1

PLT 169000

LDH 204

B2M 2,05

24/03/2023

Tc con m.d.c.

Bulky Oliva portale

2,3 cm vs 9

Milza 18 cm vs 26

GB 6990

L 2580

N 3440

Hb 16,4

PLT 156000

LDH 202

B2M 2,15

14/10/2023

Tc con m.d.c.

Non più evidente

Bulky Oliva portale

Milza 15 cm vs 26

+6 OT

Non sintomi

EO neg

GB 5900

L 1800

N 3400

Hb 14,6

PLT 159000

LDH 211

B2M 2,3

NESSUNA TOSSICITA' EMATOLOGICA E NON → NESSUNA SOSPENSIONE
TEMPORANEA NE' RIDUZIONE DI DOSE DI VENETOCLAX

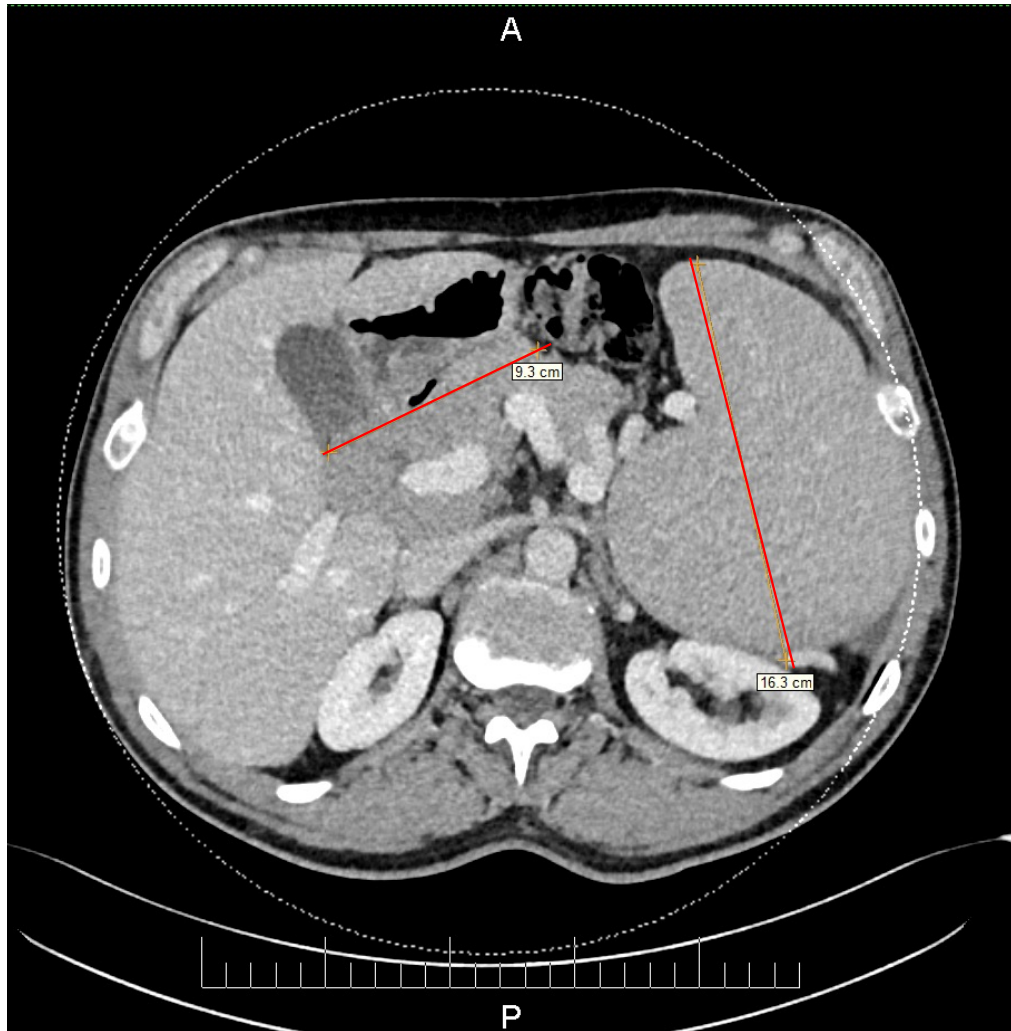
REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



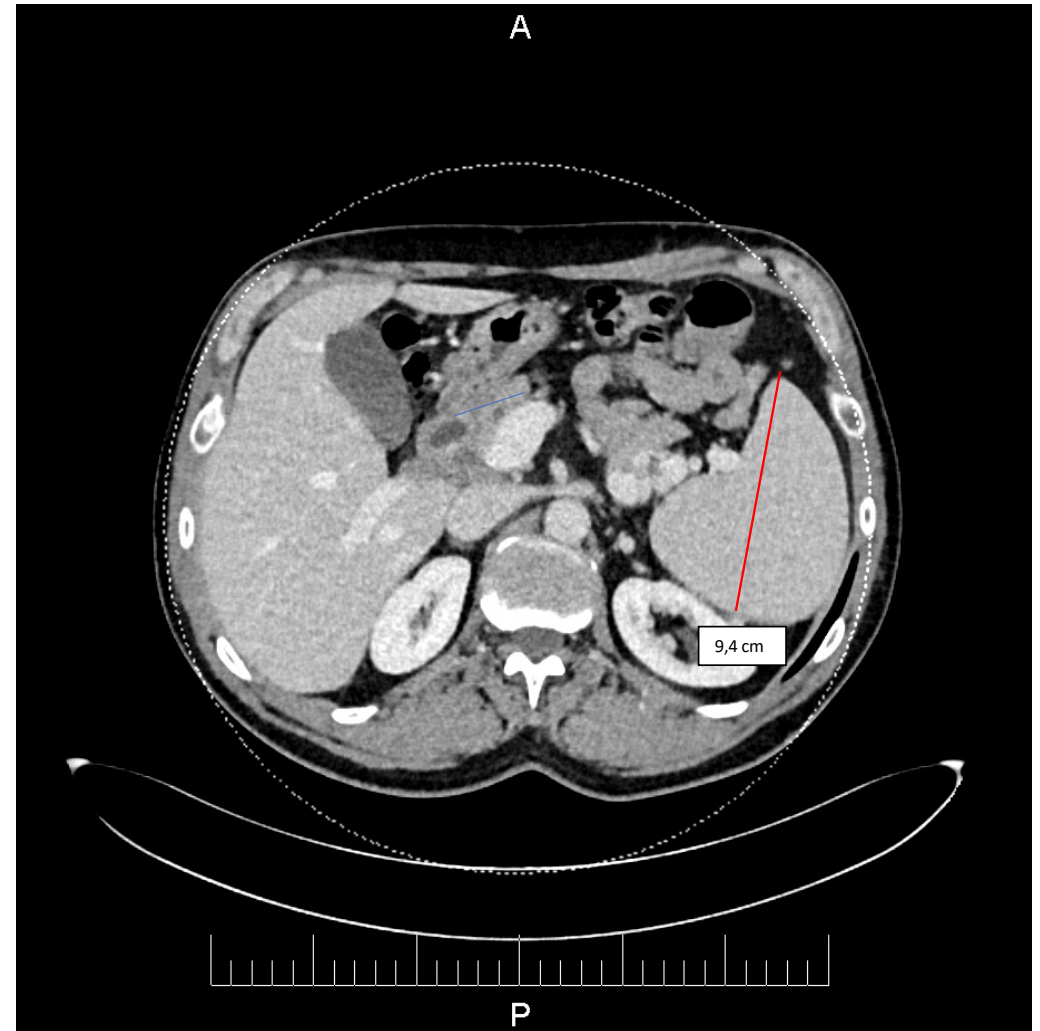
Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò

TC Pre-VO



Settembre 2022

TC Post-VO



Ottobre 2023

VENETOCLAX + OBINTUZUMAB 1 L CLL



CLL13
Pz giovane fit

CLL14
Pz anziano unfit

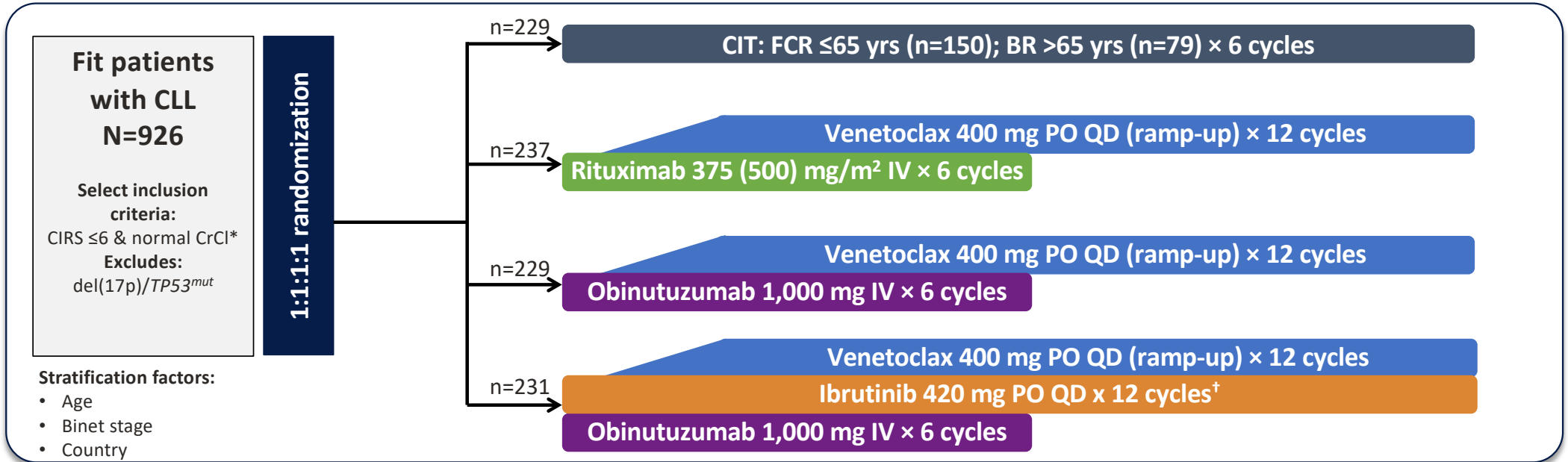
REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò

CLL13 study design



Co-Primary Endpoints:

- uMRD (<10⁻⁴) in PB at month 15 (VenO vs CIT)
- PFS (IVO vs CIT)

Key Secondary Endpoints:

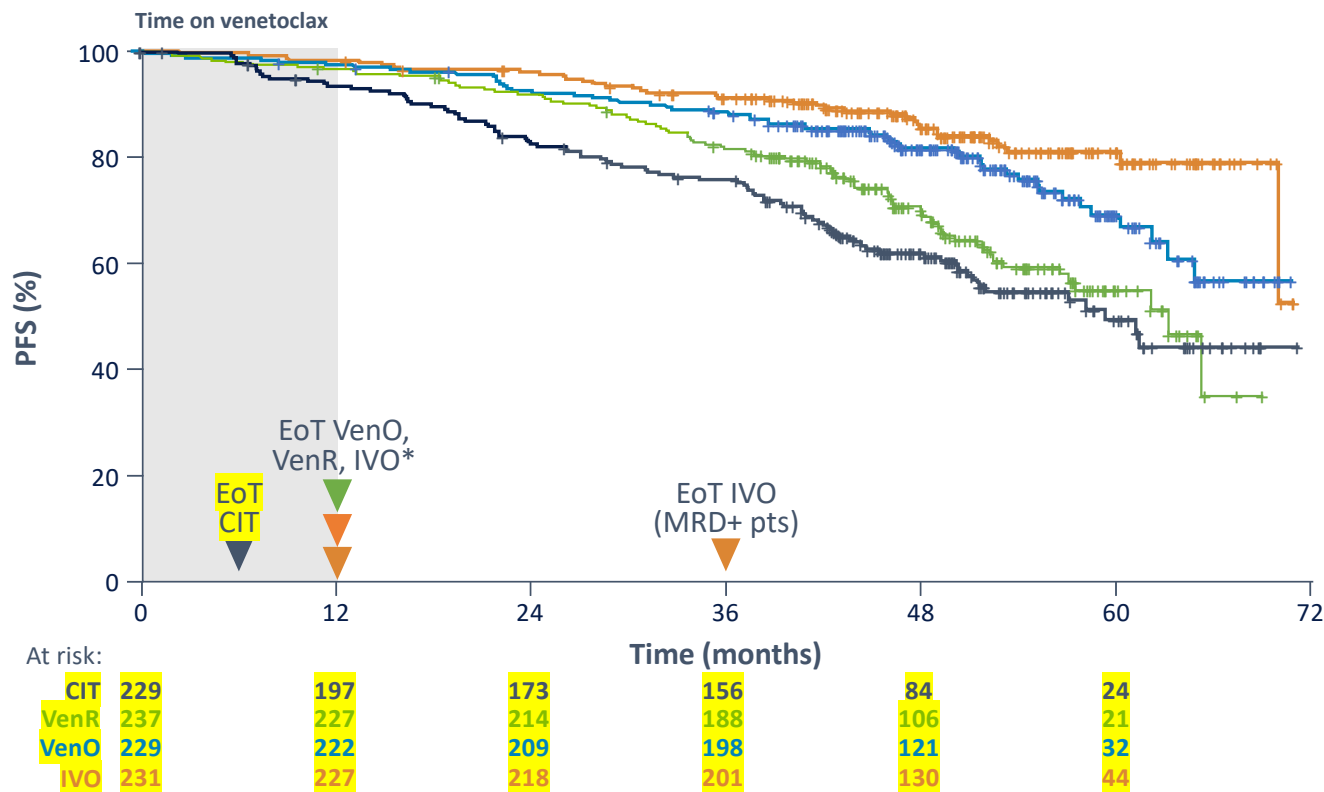
- MRD in PB at month 15 (all other comparisons)
- MRD in BM at final restaging
- PFS (all other comparisons)
- ORR
- CR/CRi rate
- Overall survival

Analyses: at the fixed time point of month 61 for interim analysis of PFS, an independent data monitoring committee recommended full analysis



PFS across all treatment arms

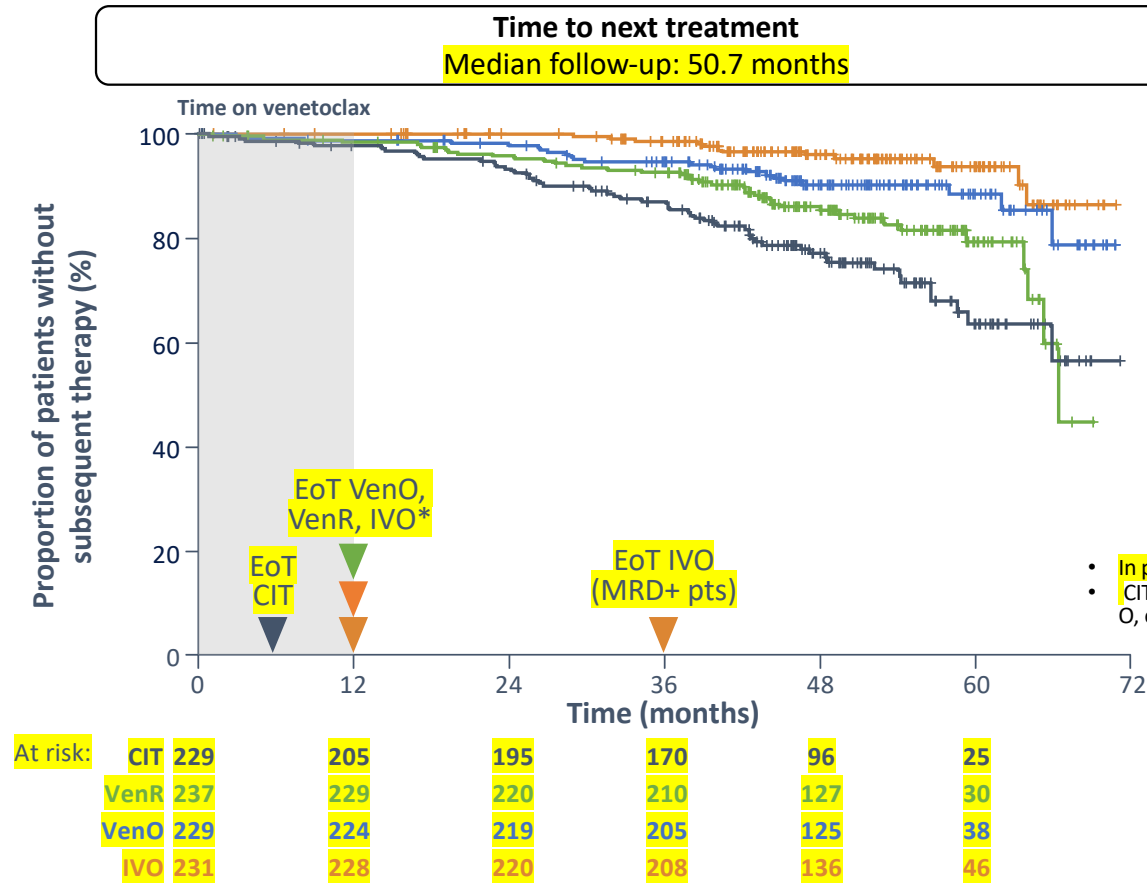
Progression-free survival¹
Median follow-up: 50.7 months



	CIT	VenR	VenO	IVO
HR vs CIT (97.5% CI)	–	0.78 (0.55–1.10)	0.47 (0.32–0.69)	0.30 [†] (0.19–0.47)
p-value ¹		p=0.1	p<0.001	p<0.001
4-year PFS, % ¹	62.0	70.1	81.8	85.5
Median PFS, months ²	52.0	52.3	NR	NR

1. Fürstenau M, *et al.* ASH 2023. Abstract 635 (Oral);
2. Eichhorst B, *et al.* EHA 2022. Abstract LB2365 (Oral).

TTNT at the 4-year analysis



	CIT	VenR	VenO	IVO
HR vs CIT (97.5% CI)	—	0.62 (0.39–1.00)	0.34 (0.20–0.60)	0.17 (0.09–0.36)
p-value		p=0.023	p<0.001	p<0.001
4-year TTNT, %	77.2	86.2	90.4	96.0

- In patients with uMRD ($<10^{-4}$ by flow cytometry) only for IVO.
- CIT, chemoimmunotherapy; EoT, end of treatment; IVO, ibrutinib + venetoclax + obinutuzumab; O, obinutuzumab; R, rituximab; TTNT, time to next treatment; Ven, venetoclax.

Fürstenau M, et al. ASH 2023. Abstract 635 (Oral);



REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica

Roma, 11 aprile 2024 UNAHOTELS Decò

Most common Grade ≥3 TEAEs and AEs of interest

Grade ≥3 TEAEs (≥5%) and AEs of interest independent from incidence

The most common Grade ≥3 TEAEs reported overall were neutropenia (42.8%), infections (15.8%), thrombocytopenia (9.4%), TLS (7.3%), infusion-related reactions (7.3%), and febrile neutropenia (6.5%)

CTC Grade ≥3 AEs (≥5%) and AEs of interest	CIT (n=216)	VenR (n=237)	VenO (n=228)	IVO (n=231)	Total (N=912)
Anemia*	16 (7.4)	9 (3.8)	11 (4.8)	9 (3.9)	45 (4.9)
Neutropenia*	98 (45.4)	94 (39.7)	103 (45.2)	95 (41.1)	390 (42.8)
Thrombocytopenia*	18 (8.3)	8 (3.4)	34 (14.9)	26 (11.3)	86 (9.4)
Febrile neutropenia*	24 (11.1)	10 (4.2)	7 (3.1)	18 (7.8)	59 (6.5)
Infections [†]	40 (18.5)	25 (10.5)	30 (13.2)	49 (21.2)	144 (15.8)
TLS*, [‡]	9 (4.2)	24 (10.1)	19 (8.3)	15 (6.5)	67 (7.3)
Atrial fibrillation*	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (2.6)	8 (0.9)
Infusion-related reaction*	12 (5.6)	19 (8.0)	26 (11.4)	10 (4.3)	67 (7.3)
Hypertension*	3 (1.4)	5 (2.1)	4 (1.8)	13 (5.6)	25 (2.7)
Pneumonia*	12 (5.6)	4 (1.7)	12 (5.3)	15 (6.5)	43 (4.7)

No major differences observed in hematologic AEs among all four arms.
Grade ≥3 infections were more common with IVO and CIT vs VenO or VenR

Median follow-up: 38.8 months; * Adverse events reported as single term; [†] Adverse event reported as high-level term; [‡] Including clinical and laboratory TLS according to Cairo–Bishop as per protocol; no fatal TLS occurred. CIT, chemoimmunotherapy; CTC, Common Terminology Criteria; IRR, infusion-related reactions; IVO, ibrutinib + venetoclax + obinutuzumab; O, obinutuzumab; R, rituximab; TEAE, treatment-emergent adverse event; TLS, tumor lysis syndrome; Ven, venetoclax.

Eichhorst B, et al. *N Engl J Med* 2023; **388**:1739–1754.

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