



**CASO CLINICO**

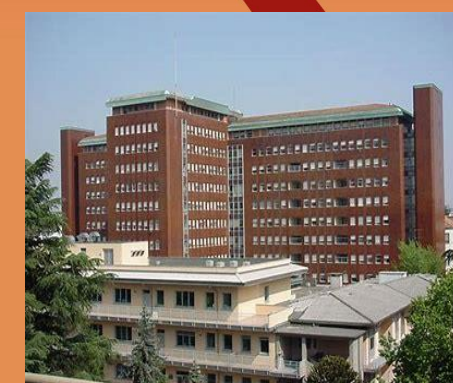
**CLL - 1° LINEA**



# REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica

Milano, 10 luglio 2024  
Starhotels E.c.ho.



**Dr.ssa Lorena Appio**  
S.C. di Ematologia

Ospedale di Busto Arsizio  
ASST Valle Olona

# Disclosure

I have no conflicts of interest to disclose.



# TABLE OF CONTENTS

**01**

**About the patient**

**02**

**Diagnosis**

**03**

**Treatment**

**04**

**Response**

**05**

**Opinions**





## About the patient



# Patient medical history



B.C.E., 1967

Sex: M

Allergies: NO

Pathologies: discectomia per ernia discale lombare;  
ernioplastica inguinale dx nel 2018; nessuna terapia domiciliare.  
Gastrite cronica; eseguita terapia eradicante Helicobacter Pylori.

07/11/2022 Prima visita ematologica c/o la nostra U.O. per riscontro di linfocitosi e adenopatie sottomandibolari da Agosto 2022. Età: 55 anni.

Emocromo 30/08/2022: WBC 30.500/mmc PMN 1.010/mmc Hb 13 g/dL PLT 164.000/mmc

# Medical examinations

Da Settembre 2022 valutato c/o altro Centro, dove sono stati eseguiti:

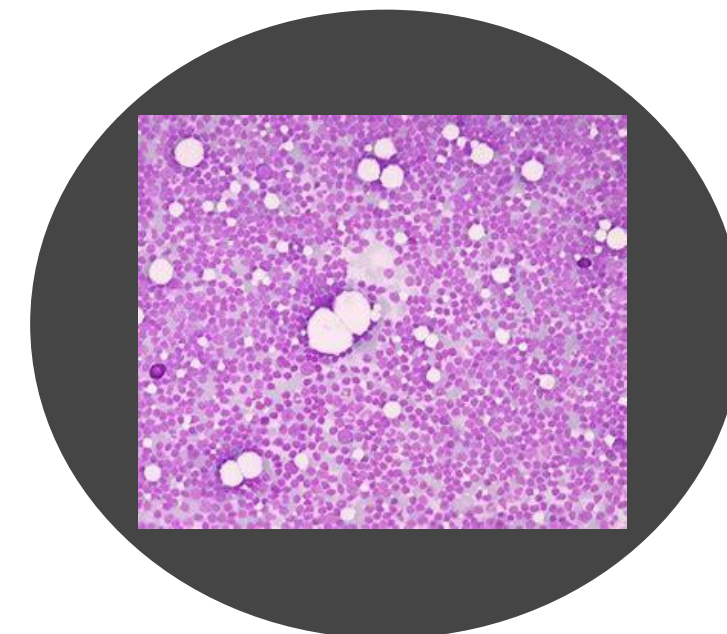


## ESAMI EMATOCHIMICI

Emocromo 15/09/2022: WBC 40.230/mmc PMN 700/mmc Hb 13,2 g/dL PLT 122.000/mmc

Indici di funzionalità epatorenale nella norma

CM IgGK+IgGL di minima entità (0,4 g/dL); FLC nella norma



## VALUTAZIONE MIDOLLARE

Immunofenotipo e BOM: localizzazione massiva di piccolo linfociti, LLC;  
CD5+ CD20+ CD23+ CD22+ CD200+, negativi SOX11 e ciclina D1

FISH: negative +12; del(11q); del(13q); del(17p)

# Medical examinations



## TC C/T/A con mdc

Adenopatie in sede laterocervicale bilaterale, max 30 mm diam.;  
ascellari bilaterali, a dx max 30 mm; milza 130x45 mm con piccole  
lesioni focali; linfonodi addominali max 30 mm all'ilo epatico e  
inguinali bilaterali 20 mm.



## EGDS

Gastrite cronica, non infiltrate linfocitari; HP positivo.  
Eseguita eradicazione.



**02**

## **Diagnosis**





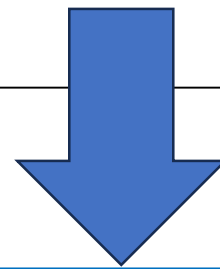
**07/11/2022** Prima visita ematologica c/o la nostra U.O. Età: 55 anni.

Emocromo 30/08/2022: WBC 30.500/mmc **PMN 1.010/mmc** Hb 13 g/dL PLT 164.000/mmc

Emocromo 04/10/2022: WBC 34.000/mmc **PMN 390/mmc** Hb 12,1 g/dL PLT 112.000/mmc

Emocromo 03/11/2022: WBC 31.230/mmc **PMN 600/mmc L 29.980/mmc** Hb 11,9 g/dL MCV 89 fL PLT 168.000/mmc – ombre di Gumprecht

Riferite sudorazioni notturne saltuarie da qualche mese, lieve dispnea da sforzo; a metà ottobre episodio febbrile risolto con levofloxacina per os; febbre trattata con amoxicillina anche a inizio novembre

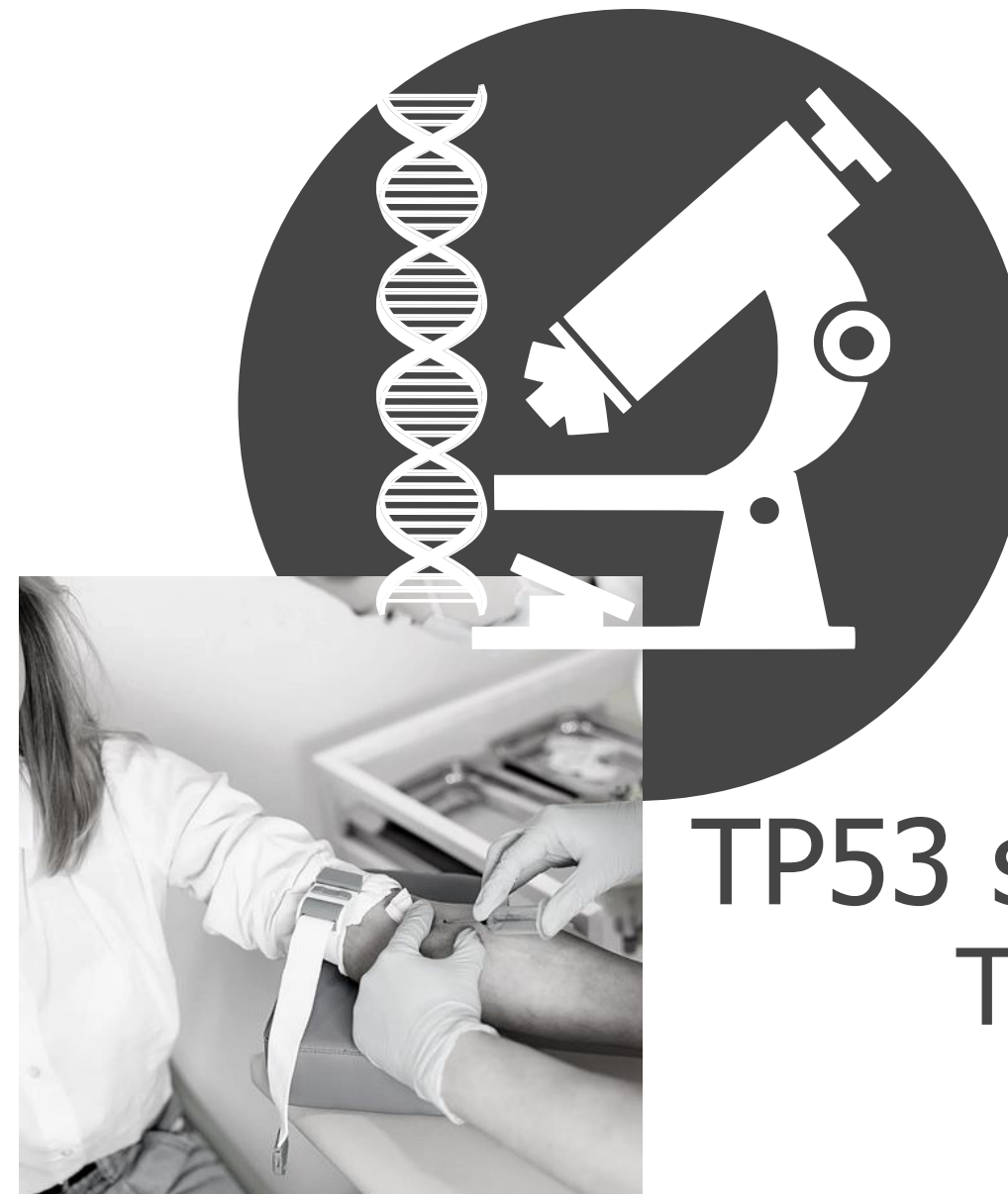


Presi accertamenti già eseguiti e revisione biopsia osteomidollare:  
diagnosi di Leucemia Linfatica Cronica, stadio I di RAI, B di Binet,  
con neutropenia, due episodi febbrili recenti, sudorazioni notturne.

# Other medical tests



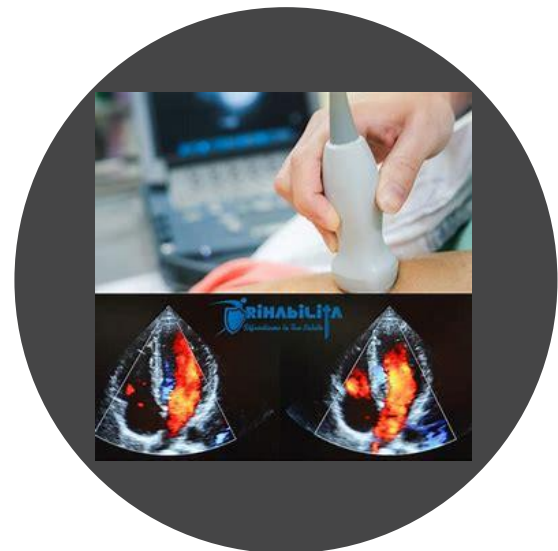
IGHV s. periferico  
MUTATO



TP53 s. periferico  
TP53 WT



# Other medical tests



## Ecocardiogramma

nella norma, FEVS 65%

## Esami ematochimici di routine

WBC 30.300/mmc PMN 500/mmc L 29.500/mmc Hb 11,1 g/dL MCV 90 fL PLT 121.000/mmc;

Creat. 0,92 mg/dL AST/ALT 19/23 U/L LDH 179 U/L UA 7 mg/dL;

Test di Coombs negativo; beta2microglobulina nella norma; ipogammaglobulinemia

Sierologia HBV HCV HIV: negativa



**Rx torace** – dopo episodio di febbre e la comparsa di dispnea da sforzo  
negativo





07/12/2022 episodio febbrile, positività TNF SARS-CoV2, flogosi alte vie respiratorie;  
eseguita terapia con nirmatrelvir/ritonavir



Diagnosi di Leucemia Linfatica Cronica,  
con neutropenia grado 4 (WBC 43.000/mmc PMN 430 Hb 11 g/dL PLT 121.000/mmc)  
sudorazioni notturne, episodi febbrili frequenti.

Vista la neutropenia persistente severa, caso discusso collegialmente, candidato ad avvio  
di terapia di I°linea.





## Disease characteristics

- IGHV MUTATO
- TP53 WT
- FISH +12; del(11q); del(13q); del(17p) NEGATIVE
- Non masse bulky



## Patient characteristics

- Età 55 anni
- Non comorbidità né terapie concomitanti
- Ecocardiogramma nella norma

IN DATA **16/01/2023** AVVIATA TERAPIA CON **VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB**  
previo posizionamento PICC



**03**

**Treatment**





**C1 D1** ore 9:35 avvio di obinutuzumab dose 100 mg, previa premedicazione (clorfeninamina 10 mg ev, metilprednisolone 80 mg ev, paracetamolo 1000 mg os); alle ore 10.55 comparsa di brivido e tachicardia, risolti con interruzione somministrazione e idrocortisone 200 mg ev. Ripresa infusione alle ore 11.25, fino alle 13.10: perdita di coscienza. Sospeso il farmaco, eseguita idratazione.

**Medium tumor burden; Cr.Cl. 98 ml/min**

**C1 D2** eseguita infusione senza problemi, ma dalla notte comparsa di febbre fino a T39°C, non tosse, non altri sintomi; obiettività non significative, rx torace negativo, parametri emodinamici nella norma. Avviata terapia antibiotica con amoxicillina-ac. clavulanico e azitromicina. Già in corso profilassi con acyclovir e bactrim.



### **Ricovero per neutropenia febbrile dal 22 al 30/01/2023:**

**C1 D7 : WBC 570/mmc PMN 100/mmc Hb 10,1 g/dL PLT 29.000/mmc; PCR 15 mg/dL.** Emocolture negative, rx torace nella norma. Terapia: pip/tazo e G-CSF con rapida defervescenza della febbre e calo indici di flogosi. Trasmesso 2 GRC.

**NON ESEGUITO D8 E D15 C1.** D15C1 (giorno della dimissione): WBC 2.950/mmc Hb 8,5 g/dL PLT 73.000/mmc





**06/02/2023 C1 D22** rivalutazione in DH:

WBC 3.800/mmc PMN 1.400/mmc (stop filgrastim dal 01/02) Hb 10,6 g/dL (avviata EPO dal ricovero) MCV 86 fL PLT 158.000/mmc; PCR 0,9 mg/dL.

Visto il recente ricovero rinviato avvio di ramp up venetoclax di una settimana.

13/02/2023 avvia ramp up VENETOCLAX 20 mg/die

**C2 D1** 20/02/2023 aumenta VENETOCLAX a 50 mg/die ed esegue OBINUTUZUMAB

27/02/2023 aumenta VENETOCLAX a 100 mg/die

\_\_\_> WBC 1.190/mmc PMN 300/mmc Hb 10,9 g/dL PLT 231.000/mmc. Ripreso G-CSF settimanale; riferito un episodio di febbre trattata con paracetamolo e talora brividi la sera; rallentato ramp up venetoclax; dal 17/03 \_\_\_> WBC 2.740/mmc PMN 1.400/mmc Hb 12,5 g/dL PLT 268.000/mmc; aumentato a 200mg/die; G-CSF ogni 10 gg fino 14/04 poi stop

**C3 D1** 20/03/2023 OBINUTUZUMAB

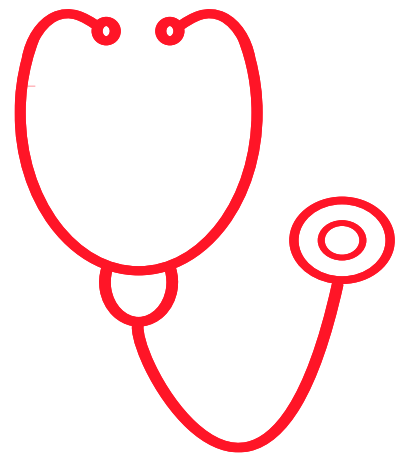
**C4 D1** 17/04/2023 OBINUTUZUMAB \_\_\_> WBC 3.670/mmc PMN 1.600/mmc Hb 14 g/dL PLT 244.000/mmc

**C5 D1** 15/05/2023 OBINUTUZUMAB \_\_\_> WBC 3.760/mmc PMN 1.600/mmc Hb 14,5g/dL PLT 162.000/mmc

**C6 D1** 12/06/2023 OBINUTUZUMAB \_\_\_> WBC 5.120/mmc PMN 2.400/mmc Hb 14,2g/dL PLT 180.000/mmc







Riferiti brividi la sera e tosse; eseguiti emocolture e urinocoltura negative, rx torace negativo, risolti poi senza antibiotico.

Dal **19/07/2023** (WBC 4.790/mmc PMN 2.800/mmc Hb 14,7 g/dL MCV 80,7 fL PLT 233.000/mmc; PCR 1 mg/dL, fz epatorenale nella norma) aumentato VENETOCLAX a 400 mg/die

**TC C/T/A con mdc 04/09/2023 (+6 mesi):**

Regrediti i linfonodi patologici al collo; milza 11x4,8 cm omogenea (non più lesioni focali); regrediti i linfonodi ascellari, inguinali e addominali.

Febbricola, tosse e faringodinia a inizio 10/2023, trattata con azitromicina 500mg/die per 3 giorni.

Rinite con positività SARS-CoV2 30/11/2023; assunto nirmatrelvir+ritonavir x 5 gg, sospendendo venetoclax. Rx torace negativo.

Vista l'iniziale dose ridotta, proseguito venetoclax 400 mg/die fino a marzo 2024.



**04** **Response**



Soggettivamente bene, ECOG 0. Non diatesi infettiva, non sintomi sistemici.

EE

10/04/2024

WBC 6.070/mmc PMN 55% L 34% M 8% E 1% B 2% Hb 14,5 g/dL MCV 83,5 fL PLT 216.000/mmc; create. 1 mg/dL LDH 144 U/L gamma-glob. 1 g/dL, bande oligoclonali; beta2 micro normale

TC

15/04/2024

Negativa (non adenopatie, milza 115x45 mm omogenea)

BOM

10/04/2024

Cellularità midollare normale in relazione all'età (50%, omogenea); emopoiesi con rapp. M/E=3:1. Serie granulocitaria ed eritrocitaria con reperti maturativi nei limiti. Megacariociti ben rappresentati con nucleo distrofico. Cell. CD34+=2%.

Componente linfocitaria interstiziale costituita in prevalenza da linfociti maturi a fenotipo T CD3+ pari a circa il 5-10% della popolazione nucleata. Non infiltrate linfocitari di natura patologica. Plasmacell. mature CD138+=4% pericapillary. Diffusi depositi di ferro alla colorazione di Perls. Trama reticolare (Gomori): lieve addensamento delle fibre reticoliniche (Fibrosi grado 1). Biopsia osteomidollare indene da neoplasia.

IF: serie linfoide 10%. Non linfociti B CD19+.



**05**

**Opinions**





**Luglio 2024:**

**il paziente avrebbe eseguito**

**lo stesso trattamento?**





DEUTSCHE  
STUDIENGRUPPE



SAKK

**VEN-OBI**

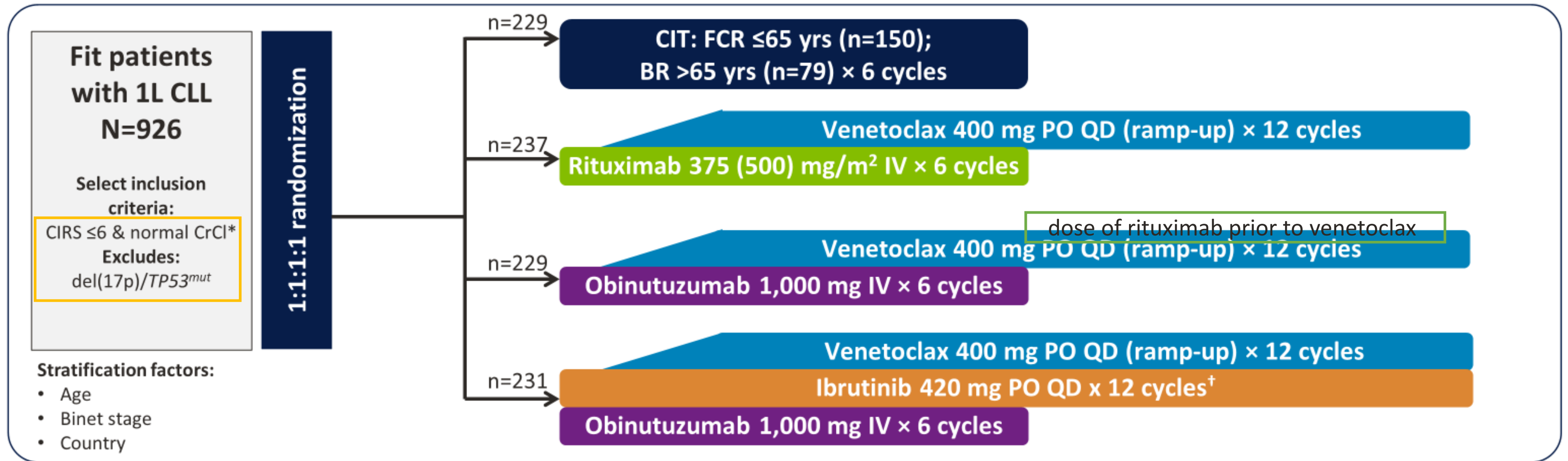
# First-line venetoclax combinations in CLL: 4-year follow-up from the phase 3 GAIA/CLL13 trial

Moritz Fürstenau, Matthias Ritgen, Sandra Robrecht, Julia von Tresckow, Can Zhang, Anke Schilhabel, Michael Gregor, Patrick Thornton, Philipp B. Staber, Tamar Tadmor, Vesa Lindström, Gunnar Juliusson, Ann Janssens, Mark-David Levin, Caspar da Cunha-Bang, Christof Schneider, Neta Goldschmidt, Elisabeth Vandenberghe, Davide Rossi, Rudolf Benz, Daniel Heintel, Christian B Poulsen, Ilse Christiansen, Henrik Frederiksen, Lisbeth Enggaard, Eduardus FM Posthuma, Djamila E Issa, Hein PJ Visser, Mar Bellido, Nadine Kutsch, Jan Dürig, Alexander Stehle, Matthias Vöhringer, Sebastian Böttcher, Clemens Schulte, Florian Simon, Anna-Maria Fink, Kirsten Fischer, Emily Holmes, Karl-Anton Kreuzer, Matthias Ritgen, Monika Brüggemann, Eugen Tausch, Stephan Stilgenbauer, Michael Hallek, Arnon P Kater, Carsten U Niemann, Barbara Eichhorst

65th ASH annual meeting | December 9-12, 2023 | San Diego, USA



# CLL13 - Study design



### Co-Primary Endpoints:

- uMRD (<10<sup>-4</sup>) 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)

Ibrutinib till cy 36 if MRD still detectable

- ORR
- CR/CRi rate
- Overall survival

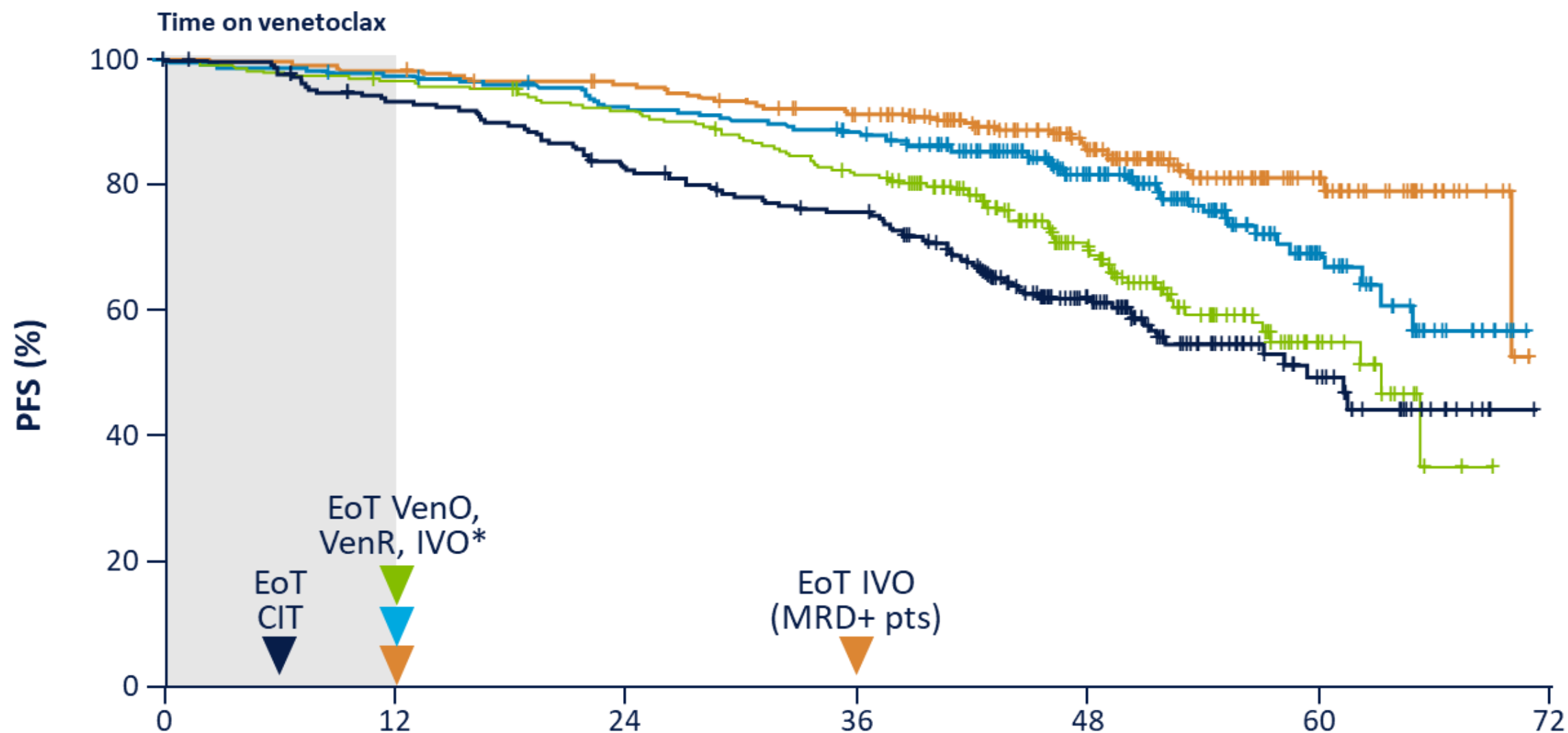
**Analyses:** at the fixed time point of month 61 for interim analysis of PFS, an independent data monitoring committee recommended full analysis

28-day cycles; \* Normal CrCl defined as ≥70 mL/min; † Continuation of ibrutinib up to cycle 36 allowed if MRD still detectable (80% received 12–15 cycles); ClinicalTrials.gov: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02950051> (accessed December 2021);  
 Data cut for first co-primary endpoint analysis (uMRD): February 28, 2021; data cut for second co-primary endpoint analysis (PFS): January 20, 2022.  
 BM, bone marrow; BR, bendamustine + rituximab; CIRS, cumulative illness rating scale; CIT, chemoimmunotherapy; CrCl, creatinine clearance; EFS, event-free survival; Eichhorst B, et al. ASH 2021. Abstract 71 (Oral);  
 FCR, fludarabine + cyclophosphamide + rituximab; IVO, ibrutinib + venetoclax + obinutuzumab; O, obinutuzumab; PB, peripheral blood; Ven, venetoclax. Eichhorst B, et al. EHA 2022. Abstract LB2365 (Oral).



# CLL13 - PFS across all treatment arms

Progression-free survival<sup>1</sup>  
Median follow-up: 50.7 months



| At risk: | 0   | 12  | 24  | 36  | 48  | 60 | 72 |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| CIT      | 229 | 197 | 173 | 156 | 84  | 24 |    |
| VenR     | 237 | 227 | 214 | 188 | 106 | 21 |    |
| VenO     | 229 | 222 | 209 | 198 | 121 | 32 |    |
| IVO      | 231 | 227 | 218 | 201 | 130 | 44 |    |

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

\* In patients with uMRD (<10<sup>-4</sup> by flow cytometry) only for IVO; <sup>†</sup> Co-primary endpoint: IVO vs CIT.  
CIT, chemoimmunotherapy; EoT, end of treatment; IVO, ibrutinib + venetoclax + obinutuzumab; NR, not reached; O, obinutuzumab; R, rituximab; Ven, venetoclax.

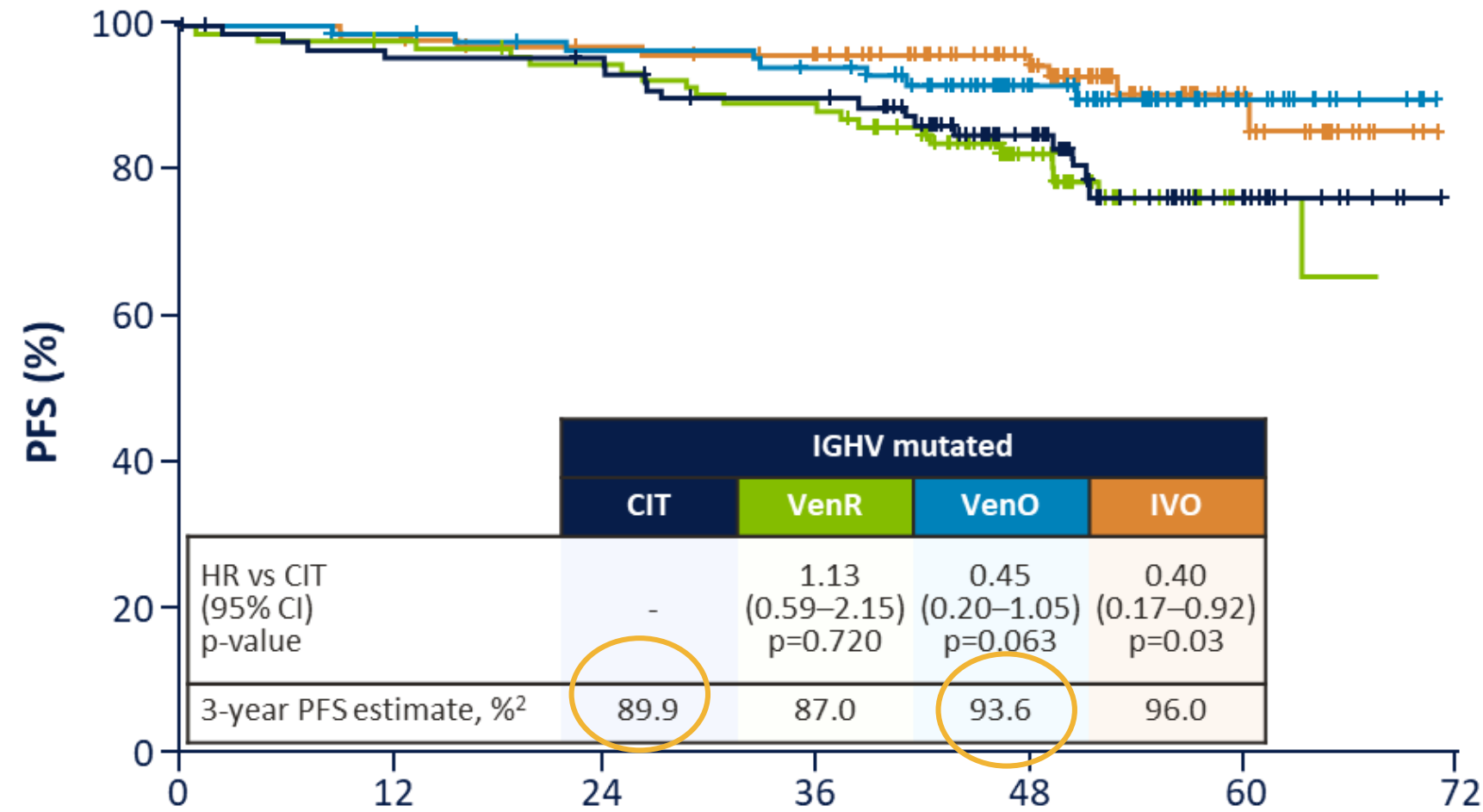
1. Fürstenau M, *et al.* ASH 2023. Abstract 635 (Oral);  
2. Eichhorst B, *et al.* EHA 2022. Abstract LB2365 (Oral).





# CLL13 - Subgroup with mutated IGHV

PFS: IGHV mutated<sup>1</sup>  
 Median follow-up: 50.7 months



At risk:

|      | 0   | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 |
|------|-----|----|----|----|----|----|----|
| CIT  | 95  | 86 | 83 | 78 | 50 | 15 |    |
| VenR | 95  | 92 | 88 | 82 | 47 | 11 |    |
| VenO | 89  | 87 | 83 | 80 | 48 | 15 |    |
| IVO  | 101 | 99 | 95 | 90 | 60 | 20 |    |

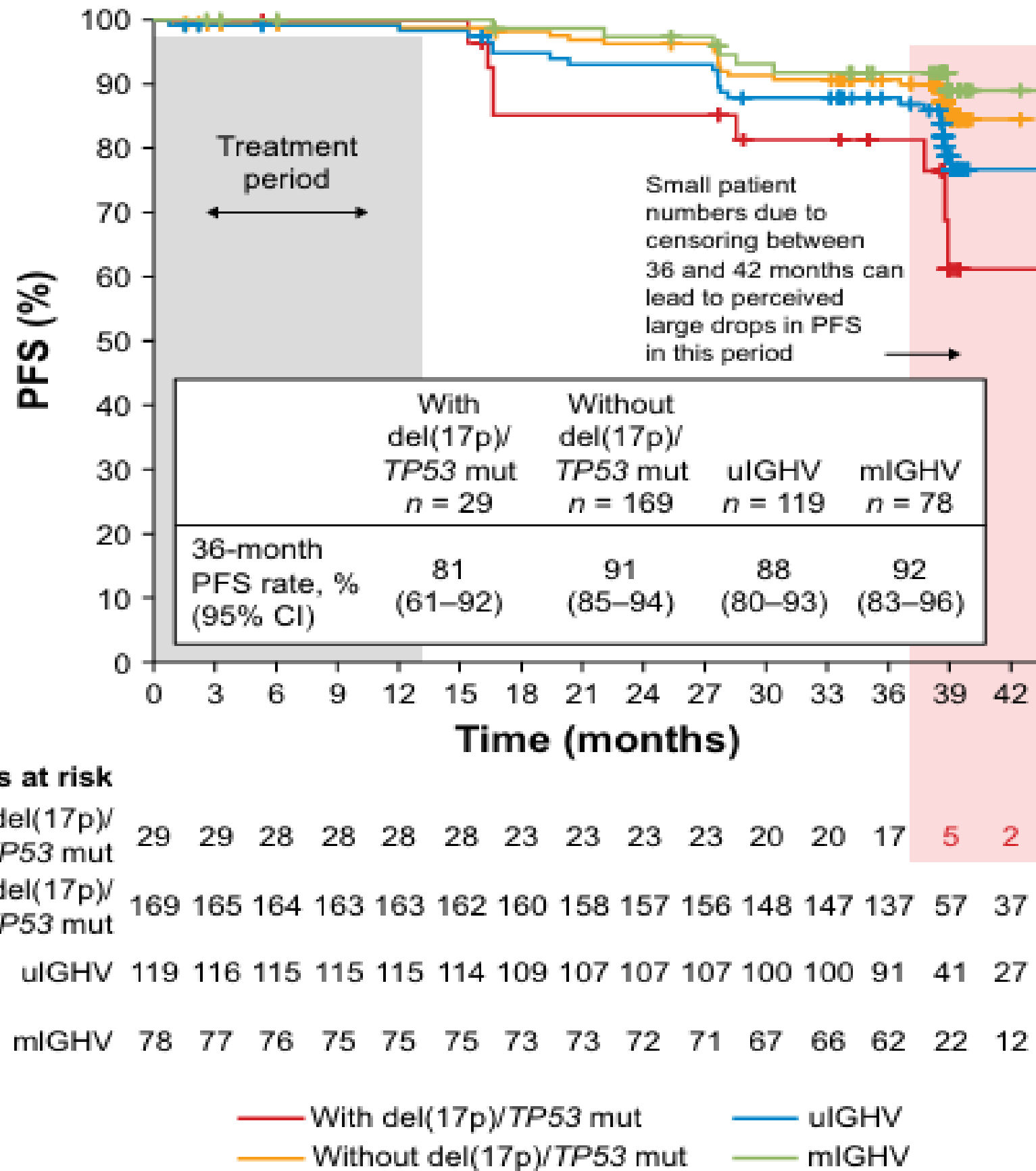
CIT, chemoimmunotherapy; IVO, ibrutinib + venetoclax + obinutuzumab; O, obinutuzumab; R, rituximab; Ven, venetoclax.

1. Fürstenau M, *et al.* ASH 2023. Abstract 635 (Oral);  
 2. Eichhorst B, *et al.* *N Engl J Med* 2023; **388**:1739-1754.



**B**

**PFS by del(17p)/TP53 and IGHV status<sup>a</sup>**



**Patients at risk**

|                           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |
|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| With del(17p)/TP53 mut    | 29  | 29  | 28  | 28  | 28  | 28  | 23  | 23  | 23  | 23  | 20  | 20  | 17  | 5  | 2  |
| Without del(17p)/TP53 mut | 169 | 165 | 164 | 163 | 163 | 162 | 160 | 158 | 157 | 156 | 148 | 147 | 137 | 57 | 37 |
| uIGHV                     | 119 | 116 | 115 | 115 | 115 | 114 | 109 | 107 | 107 | 107 | 100 | 100 | 91  | 41 | 27 |
| mIGHV                     | 78  | 77  | 76  | 75  | 75  | 75  | 73  | 73  | 72  | 71  | 67  | 66  | 62  | 22 | 12 |

— With del(17p)/TP53 mut      — uIGHV  
 — Without del(17p)/TP53 mut      — mIGHV

**VEN-I**

**CAPTIVATE STUDY**

Editorial > Clin Cancer Res. 2023 Jul 14;29(14):2593-2601. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2779.

**Outcomes in Patients with High-Risk Features after Fixed-Duration Ibrutinib plus Venetoclax: Phase II CAPTIVATE Study in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia**

| Characteristic                   | All treated patients<br>( <i>n</i> = 159), <i>n</i> (%) |
|----------------------------------|---|
| <b>IGHV gene mutation status</b> |   |
| Unmutated                        | 89 (56)   |
| Mutated                          | 66 (42)   |
| Unknown                          | 4 (3)   |

**CR/CRi**

IGHVmut: 54%  
 IGHVunmut: 61%

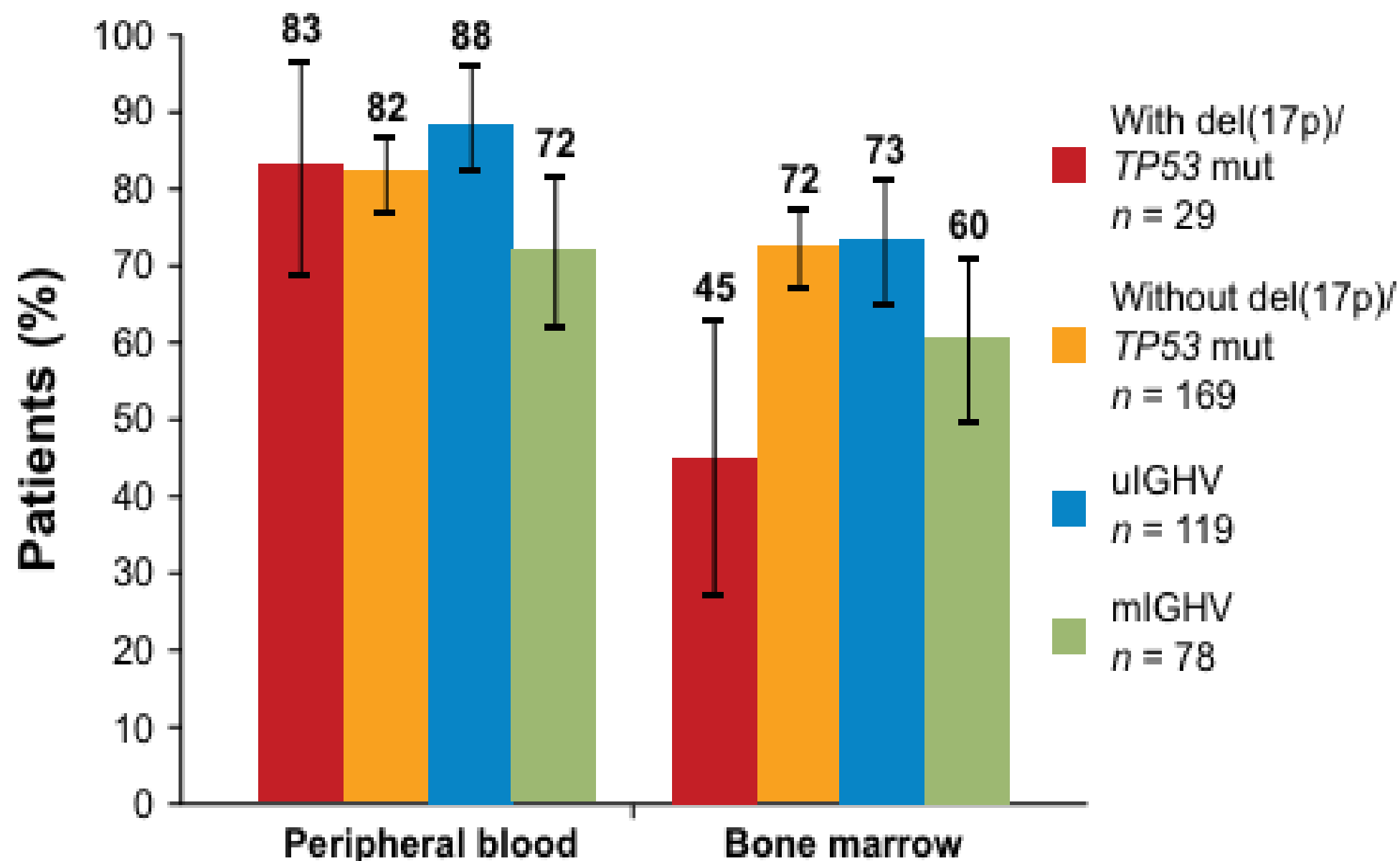
**24 months landmark estimate for duration of Cr/CRi**

IGHVmut: 97%  
 IGHVunmut: 94%



**D**

### Best uMRD rates by del(17p)/TP53 and IGHV status



### Best uMRD rates in peripheral blood

IGHVmut: 72%

IGHVunmut: 88%

### Best uMRD rates in bone marrow

IGHVmut: 60%

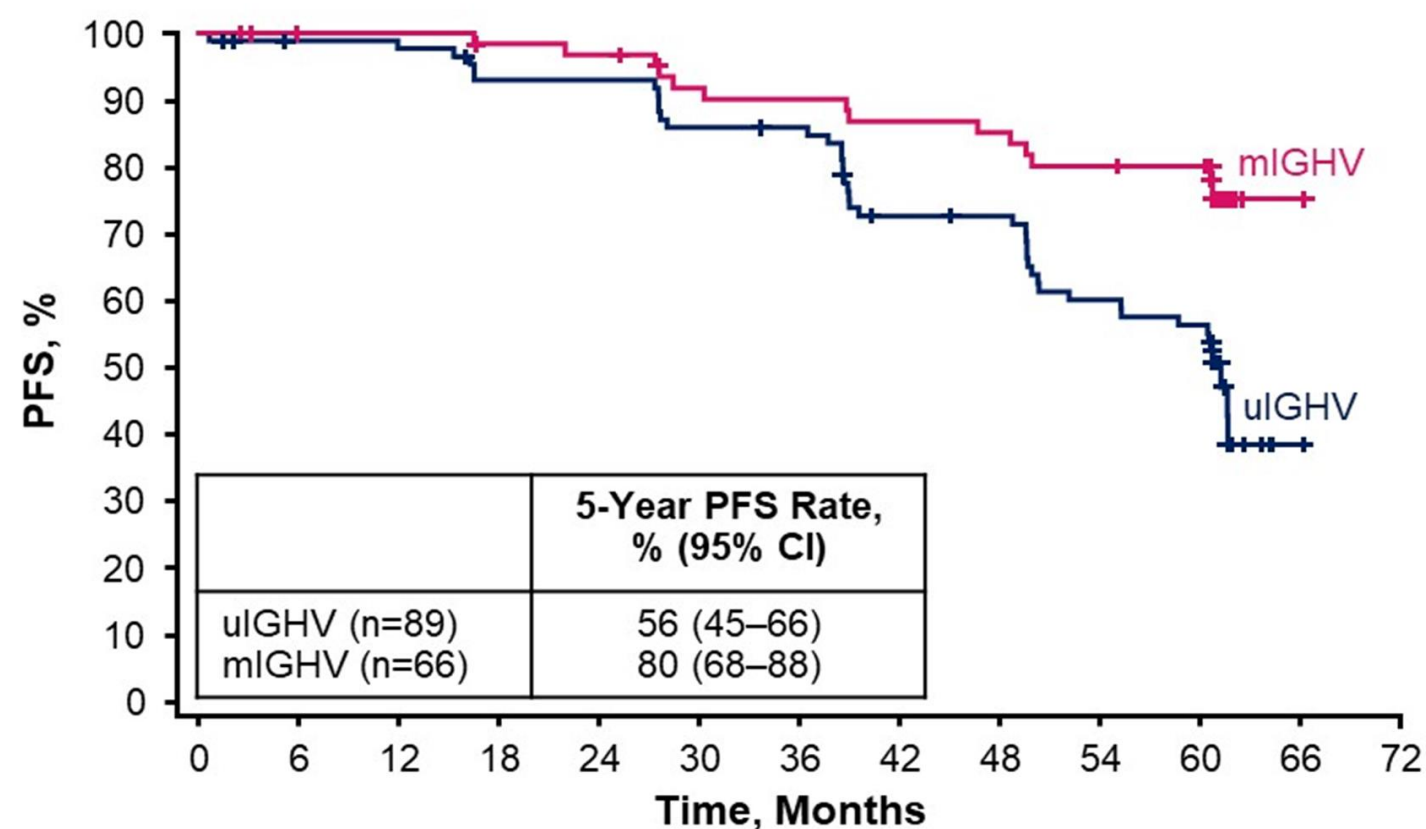
IGHVunmut: 73%

Interestingly, CR/CRi rates and uMRD rates were slightly higher in patients with 1 or more high-risk features than in patients without high-risk features, which may be at least partially due to the contribution of patients with unmutated IGHV who comprised 78% of the patients in the subgroup with high-risk features. In the primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort, we observed that patients with unmutated IGHV had higher CR/CRi rates (62% vs. 47%) and higher uMRD rates in both peripheral blood (84% vs. 67%) and bone marrow (64% vs. 53%) than patients with mutated IGHV, which may reflect BCR pathway inhibition by ibrutinib (10).



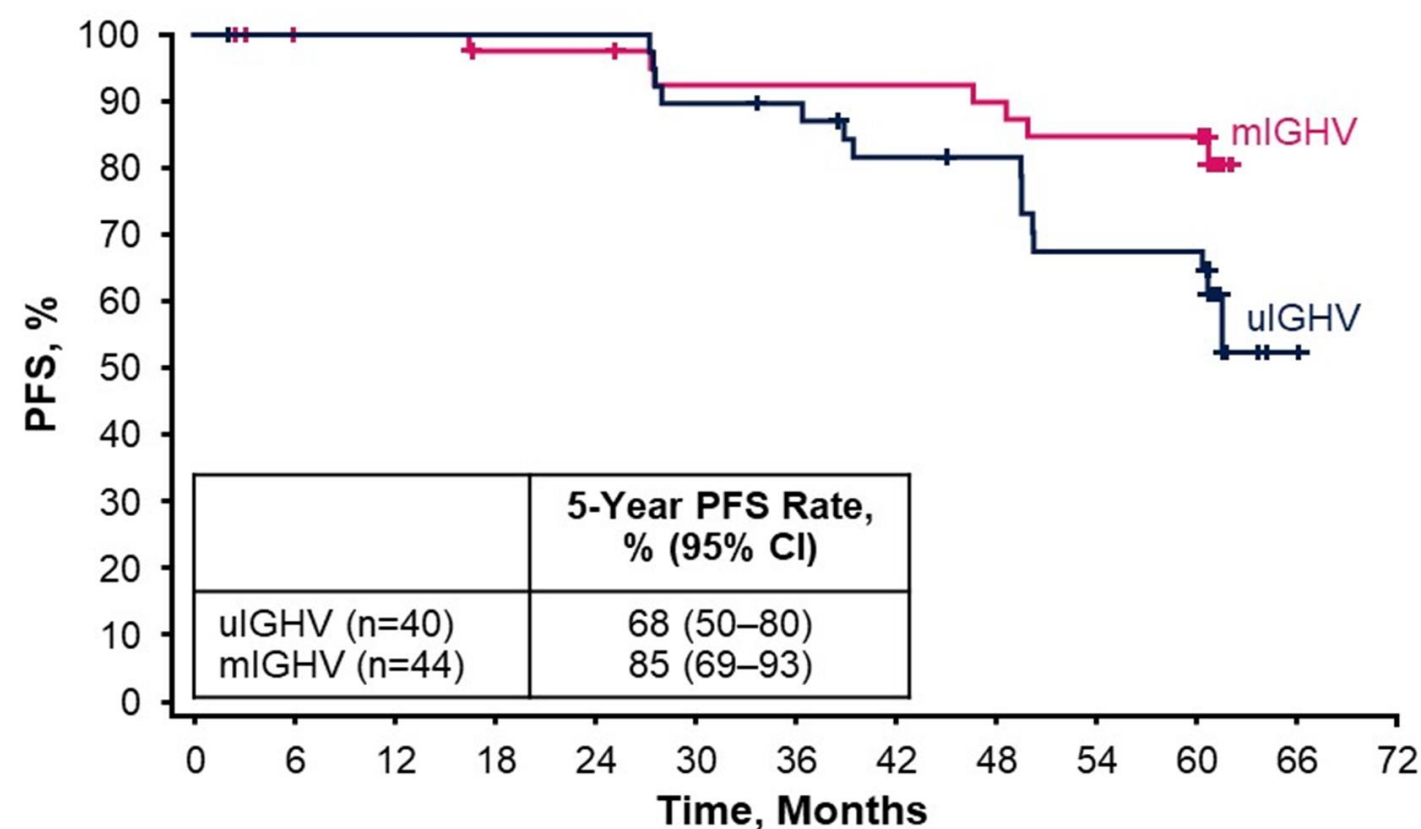
## FD Cohort: 5-Year PFS Rates by IGHV Mutation Status (N=159)

**PFS by IGHV Mutation Status (All patients)**



| Patients at risk | 0  | 6  | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 | 66 | 72 |
|------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| uIGHV            | 89 | 85 | 85 | 79 | 79 | 73 | 72 | 59 | 58 | 48 | 45 | 1  | 0  |
| mIGHV            | 66 | 64 | 63 | 61 | 60 | 55 | 54 | 52 | 51 | 48 | 47 | 1  | 0  |

**PFS by IGHV Mutation Status (Excluding Patients With del(17p), mTP53, or CK)**



| Patients at risk | 0  | 6  | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 | 66 | 72 |
|------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| uIGHV            | 40 | 39 | 39 | 39 | 39 | 35 | 34 | 30 | 29 | 24 | 24 | 1  | 0  |
| mIGHV            | 44 | 42 | 41 | 39 | 39 | 36 | 36 | 36 | 35 | 33 | 33 | 0  | 0  |

- Presence of del(17p), mTP53, and/or CK had a substantial impact on PFS in patients with uIGHV and mIGHV

Wierda et al. 2024 ASCO Annual Meeting; May 31-June 4, 2024; Chicago, IL, USA

mIGHV, mutated IGHV; uIGHV, unmutated IGHV.



# FRONTLINE THERAPY

