

CASO CLINICO 2: TERAPIA DI PRIMA LINEA PAZIENTE NAIVE

Dr Angela Matturro

UOC Ematologia e Trapianto AOR SAN CARLO, POTENZA

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Bari, 29 maggio 2024

Mercure Villa Romanazzi Carducci

Caso Clinico: Donna, 63aa

Anamnesi Familiare

Padre deceduto a 60 anni per incidente stradale. Madre vivente di 83 anni, cardiopatica, diabetica, ipercolesterolemica. Tre fratelli e due sorelle in abs. Un figlio di 45 anni e una figlia di 46 anni in abs. Nega patologie ematologiche in famiglia



FEBBRAIO
2021

Anamnesi Fisiologica

Nega fumo e alcool. Vaccinata con due dosi contro virus SARS-COV2. Allergica ad allopurinolo

APR

- Ernioplastica inguinale sx a 8 anni d'età.
- Rottura gomito dx a 10 anni d'età
- Safenectomia arto inferiore dx circa 30 anni fa
- 2018: artroprotesi anca sx
- Ipertensione arteriosa
- Dislipidemia in trattamento con statina
- Nodulo mammario in follow up

APP: Riscontro occasionale di linfocitosi assoluta documentata da Novembre 2020



Hgb 13gr/dl WBC
16.150/mm³ Lymph
10970/mm³ Plt
214.000



ESAMI LABORATORIO

Linfocitosi Assoluta

Esame Microscopico: Ombre
Gumprecht, piccolo linfociti
atipici

Esame Citofluotimetrico: linfociti
73%
Quota CD19+ 81% con fenotipo CD5+
CD10- CD20+ CD200+ CD38- FMC7-
CD23+ Kappa+ (dim)

Citogenetica Convenzionale e
FISH.....

STATO MUTAZIONALE.....
P53

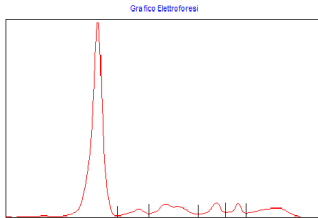
REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Bari, 29 maggio 2024

Mercure Villa Romanazzi Carducci



Albumina * **67,10** % 55,8 - 66,1
 Alfa 1 **3,90** % 2,9 - 4,9
 Alfa 2 **10,40** % 7,1 - 11,8
 Beta 1 **5,60** % 4,7 - 7,2
 Beta 2 **4,10** % 3,2 - 6,5
 Gamma * **8,90** % 11,1 - 18,8
 Rapporto Alb / Glob **2,04**
 PROTEINE TOT **6,50**



ESAMI STRUMENTALI

RX TORACE

Non lesioni pleuropolmonari in fase attiva.
 Seni costofrenici liberi. Ombra cardiaca nei limiti. Aorta ectasica e scoliotica

ECO ADDOME COMPLETO

Lieve epatomegalia ad ecostruttura omogenea. A carico del segmento VIII si apprezza nodulo

ipercogeno di mm16 riferibile in prima ipotesi ad angioma

Colecisti alitiasica. Milza nei limiti con piccola milza accessoria polare superiore di mm 15.

Presenza di alcune adenopatie del tripode celiaco di max mm 17.

Reni di dimensioni nella norma; vie escretrici non dilatate Vescica ipodistesa.

ECO LINFONODALE: assenza di adenopatie superficiali

FOLLOW-UP

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Bari, 29 maggio 2024

Mercure Villa Romanazzi Carducci

RESTAGING 12 MESI

TC ENCEFALO

Non si documentano aree a densità ematica in sede sopra e sottotentoriale.

Nei limiti di norma l'ampiezza degli spazi subaracnoidei della base e della convessità ed il volume del sistema ventricolare sopra e sottotentoriale. In asse le strutture della linea mediana. Le scansioni tardive dopo mdc non documentano aree di patologica impregnazione parenchimale in sede sopra e sottotentoriale.

TC COLLO - TC TORACE

Si documenta aspecifico micronodulo parenchimale submantellare al segmento anteriore del lobo polmonare superiore di destra. Presenti alcune infoadenopatie in sede ilo-mediastinica con dimensioni massime sino a circa 18 mm. Non versamento pleurico bilateralmente. In sede ascellare bilaterale più evidenti a destra si apprezzano ulteriori linfonodi con dimensioni massime sino a circa 2 cm. Non significative tumefazioni adenopatiche in sede latero-cervicale e sottomandibolare bilateralmente.

TC ADDOME COMPLETO

Fegato in sede, di dimensioni ai limiti superiori della norma, a margini sostanzialmente netti, in presenza di alcune formazioni ipodense sparse nel parenchima, di aspetto cistico, la maggiore delle quali al III segmento di circa 14 mm; in fase venosa, si apprezza formazione tenuemente ipodensa di circa 14 mm al VII segmento che subisce riempimento centripeto in fase tardiva, compatibile in prima ipotesi con angioma. Non lesioni focali a carico del pancreas, dei surreni e della milza, quest'ultima di dimensioni Aumentate (14cm), in presenza di piccola milza accessoria. Reni in sede, nei limiti di norma per morfologia e dimensioni in presenza di numerose grossolane cisti parapieliche e millimetriche cisti corticali bilateralmente. Non segni di idronefrosi bilateralmente. Colecisti distesa, esente da formazioni iperdense riferibili a calcoli; non dilatazione delle vie biliari. Scavo pelvico non valutabile a causa dei numerosi artefatti da indurimento del fascio provocati dalla protesi d'anca sinistra. Diffuso quadro di coprostasi intestinale. Presenti alcuni pericentimetrici linfonodi sparsi nel tessuto adiposo mesenteriale. Non liquido libero.

Hgb 12.7gr/dl WBC 146650 Neu 3270 Lymph 122000 Plt 171000

FEBBRAIO
2022

LN 2CM
ASCELLARI

LN ILO-MED
18MM

MILZA 14CM

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Bari, 29 maggio 2024

Mercure Villa Romanazzi Carducci

Ecocardiografia+ ECG:

Ventricolo sinistro di dimensioni ai limiti alti, con spessori parietali lievemente aumentati. Contrattilità globale conservata (FE: 53%). Non evidenti deficit della cinesi segmentaria. Atrio sinistro dilatato e sezioni destre nei limiti dimensionali. Ectasia dell'aorta ascendente 8max 39 mm). Valvola mitrale con prolasso doppio e dilatazione dell'anulus (M. di Barlow).

Al Color-Doppler: -IM di grado severo;

-IAo di grado moderato;

-IT di grado lieve.

Non patologie del pericardio.

ECG: nei limiti della norma

MARZO
2022

Hgb 12.8gr/dl WBC 173400 Neu 3200 **Lymph 132200** Plt 158000

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Bari, 29 maggio 2024

Mercure Villa Romanazzi Carducci

Hgb 10 gr/dl WBC 230000 **Lymph 187000** Plt 138000

ECOCOLOR DOPPLERGRAFIA CARDIACA

BSA: 1.68 m²

Ventricolo sinistro di normali dimensioni endocavitarie e spessori parietali, con funzione sistolica globale conservata (DTDVS 37 mm, SIVd 12 mm, PPd 11 mm, VTD 85 ml -50 ml/m², FE 60%). Aumento delle pressioni di riempimento. Atrio sinistro ai limiti alti (area 19 cmq, volume 50 ml). Aorta ascendente ai limiti alti (49 mm - 29 ml/m²). Radice aortica lievemente ectasica ai seni di Valsalva (39 mm) con perdita della giunzione S-T. Aorta: morfologia tricuspide, cuspidi finemente ispessite, rigurgito con jet centrale di grado moderato-severo (VC 6.5 mm, jet width/LVOTd 70%, EROA 28 mm², PHT 270 ms).

Mitrale: lembi ispessiti e lievemente ridondanti, rigurgito di grado 3+/4 da

prolasso bileaflet. Anulus 35 mm. Apparato sottovalvolare finemente compromesso. Non cleft o fissurazioni. Non bulky calcium. Conservata geometria della valvola. Sezioni destre di normali dimensioni (area 15 cmq, RVD1 32 mm), ventricolo destro normocontrattile (TAPSE 22 mm, FAC 45%). Rigurgito tricuspidalico di grado lieve con PAPs 40 mmHg. VCI di normali dimensioni, normocollassabile. Assenza di versamento pericardico.

Giugno
2022

Viene posta indicazione chirurgica per insufficienza valvolare mitralica e aortica

LN 2CM
ASCELLARI

LN ILO-MED
18MM

MILZA 14CM

Hgb 10.7gr/dl
WBC 230.690
Lymph 187000
Plt 138000

BOM:
CLL

P53 wt
IGVH NON
DETRMINABILE

CITOG
NORM
FISH: inv2

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica

Bari, 29 maggio 2024

Mercure Villa Romanazzi Carducci

DONNA, 64aa: CLL STADIO BINET B RAI II

**INTERVENTO DI SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA E MITRALICA
CON BIOPROTESI**

27 Giugno
2022

Hgb 9.9gr/dl WBC 250000 **Lymph 200.000** Plt 108000

NESSUNA COMPLICAZIONE INTRA OPERATORIA

NESSUNA COMPLICANZA POST OPERATORIA

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Bari, 29 maggio 2024

Mercure Villa Romanazzi Carducci

RESTAGING 6 MESI POST OPERATORIO

TC TOTAL BODY 16/11/2022:
TC CRANIO-COLLO

In sede ilo-mediastinica e nei cavi ascellari si documentano multiple linfadenopatie dimensioni massime attuali circa 33.3 mm x 20 mm nel mediastino antero-superiore e 28.9 mm x 19 mm in sede ascellare destra Pervie le principali vie aeree.

TC ADDOME-PELVI Splenomegalia con diametro bipolare massimo della milza di circa 16 cm. Nucleo splenico accessorio di circa 18 mm.

Presenza di multiple formazioni ipodense in ambito epatico (diametro massimo di circa 14 mm), di aspetto simil-cistico.

Non dilatate le vie biliari intraepatiche. Presenza di formazioni ipodense simil-cistiche in ambito renale, di aspetto simil-cistico. Presenza di formazione nodulare iperdensa di circa 8 mm in corrispondenza del polo inferiore del rene di destra sospetta in prima ipotesi per formazione angiomatosa. Non dilatate le vie escrettrici bilateralmente. Multiple linfadenopatie lungo gli assi iliaco-femorali con diametro massimo di circa 17.5 mm in sede inguinale destra.

NOVEMBRE
2022

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Bari, 29 maggio 2024

Mercure Villa Romanazzi Carducci

DONNA 63aa

- IPERTENSIONE ARTERIOSA
- DISLIPIDEMIA
- INSUFFICIENZA VALVOLARE AORTICA E MITRALICA GRADO MODERATO-SEVERO

Table 1. Staging systems for CLL

Stage	Definition
Binet system	
Binet A	Hb ≥ 100 g/l (6.21 mmol/l), platelets $\geq 100 \times 10^9/l$ <3 involved lymphoid sites ^a
Binet B	Hb ≥ 100 g/l (6.21 mmol/l), platelets $\geq 100 \times 10^9/l$ ≥ 3 involved lymphoid sites ^a
Binet C	Hb <100 g/l (6.21 mmol/l), platelets <100 $\times 10^9/l$
Rai system	
Low-risk	Rai 0 Lymphocytosis $>5 \times 10^9/l$
Intermediate-risk	Rai I Lymphocytosis and lymphadenopathy
	Rai II Lymphocytosis and hepatomegaly and/or splenomegaly with/without lymphadenopathy
High-risk	Rai III Lymphocytosis and Hb <110 g/l (6.83 mmol/l) with/without lymphadenopathy/organomegaly
	Rai IV Lymphocytosis and platelets <100 $\times 10^9/l$ with/without lymphadenopathy/organomegaly

↓

- ✓ CLL STADIO RAI II BINET B
- ✓ RISCHIO
- ✓ CIRS
- ✓ CL CREATININA

→

CRITERI TRATTAMENTO?

LINEE GUIDA START THERAPY

I. HALLEK 2018

iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL

Michael Hallek,^{1,2} Bruce D. Cheson,² Daniel Catovsky,⁴ Federico Caligaris-Cappio,³ Guillermo Dighiero,⁴ Hartmut Döhner,⁷ Peter Hillmen,⁴ Michael Keating,⁷ Emili Montserrat,¹⁰ Nicholas Chiorazzi,¹¹ Stephan Stilgenbauer,⁷ Kanti R. Rai,¹¹ John C. Byrd,¹² Barbara Eichhorst,¹ Susan O'Brien,¹³ Tadeusz Robak,¹⁴ John F. Seymour,¹⁵ and Thomas J. Kipps¹⁴

II. NCCN Guidelines® Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 3.2022

III. ESMO

Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ☆

B. Eichhorst¹, T. Robak², E. Montserrat³, P. Ghia⁴, C. U. Niemann⁵, A. P. Kater⁶, M. Gregor⁷, F. Cymbalista⁸, C. Buske⁹, P. Hillmen¹⁰, M. Hallek^{1,11} & U. Mey¹², on behalf of the ESMO Guidelines Committee⁴

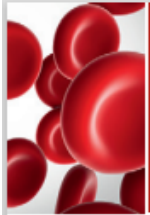
REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Bari, 29 maggio 2024

Mercure Villa Romanazzi Carducci



blood®

Special Report

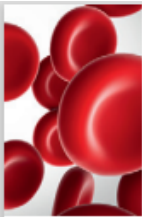
iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL

Michael Hallek,^{1,2} Bruce D. Cheson,³ Daniel Catovsky,⁴ Federico Caligaris-Cappio,⁵ Guillermo Dighiero,⁶ Hartmut Döhner,⁷ Peter Hillmen,⁸ Michael Keating,⁹ Emili Montserrat,¹⁰ Nicholas Chiorazzi,¹¹ Stephan Stilgenbauer,⁷ Kanti R. Rai,¹¹ John C. Byrd,¹² Barbara Eichhorst,¹ Susan O'Brien,¹³ Tadeusz Robak,¹⁴ John F. Seymour,¹⁵ and Thomas J. Kipps¹⁶

Table 2. Recommendations regarding indications for treatment in CLL

	General practice	Clinical trial
Treat with Rai stage 0	NGI*	RQ
Treat with Binet stage A	NGI*	RQ
Treat with Binet stage B or Rai stage I or II	Possible*	Possible*
Treat with Binet stage C or Rai stage III or IV†	Yes	Yes
Treatment of active/progressive disease	Yes	Yes
Treat without active/progressive disease	No	RQ





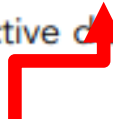
blood®

Special Report

iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL

Michael Hallek,^{1,2} Bruce D. Cheson,³ Daniel Catovsky,⁴ Federico Caligaris-Cappio,⁵ Guillermo Dighiero,⁶ Hartmut Michael Keating,⁹ Emili Montserrat,¹⁰ Nicholas Chiorazzi,¹¹ Stephan Stilgenbauer,⁷ Kanti R. Rai,¹¹ John C. Byrd,¹² Susan O'Brien,¹³ Tadeusz Robak,¹⁴ John F. Seymour,¹⁵ and Thomas J. Kipps¹⁶

Although patients with intermediate-risk (stages I and II) and high-risk (stages III and IV) disease according to the modified Rai classification or at Binet stage B or C usually benefit from the initiation of treatment, some of these patients (in particular, Rai intermediate risk or Binet stage B) can be monitored without therapy until they have evidence for progressive or symptomatic disease (summarized as "active disease").



1. Evidence of progressive marrow failure as manifested by the development of, or worsening of, anemia and/or thrombocytopenia. Cutoff levels of Hb <10 g/dL or platelet counts <100 × 10⁹/L are generally regarded as indication for treatment. However, in some patients, platelet counts <100 × 10⁹/L may remain stable over a long period; this situation does not automatically require therapeutic intervention.

2. Massive (ie, ≥6 cm below the left costal margin) or progressive or symptomatic splenomegaly.
3. Massive nodes (ie, ≥10 cm in longest diameter) or progressive or symptomatic lymphadenopathy.

4. Progressive lymphocytosis with an increase of ≥50% over a 2-month period, or lymphocyte doubling time (LDT) <6 months. LDT can be obtained by linear regression extrapolation of absolute lymphocyte counts obtained at intervals of 2 weeks over an observation period of 2 to 3 months; patients with initial blood lymphocyte counts <30 × 10⁹/L may require a longer observation period to determine the LDT. Factors contributing to lymphocytosis other than CLL (eg, infections, steroid administration) should be excluded.

5. Autoimmune complications including anemia or thrombocytopenia poorly responsive to corticosteroids.
6. Symptomatic or functional extranodal involvement (eg, skin, kidney, lung, spine).

7. Disease-related symptoms as defined by any of the following:
a. Unintentional weight loss ≥10% within the previous 6 months.
b. Significant fatigue (ie, ECOG performance scale 2 or worse; cannot work or unable to perform usual activities).

c. Fevers ≥100.5°F or 38.0°C for 2 or more weeks without evidence of infection.
d. Night sweats for ≥1 month without evidence of infection.

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



agosto 2024

zzi Carducci

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c,d}
CLL/SLL without del(17p)/TP53 mutation
(alphabetical by category)

FIRST-LINE THERAPY ^e		
	<u>Preferred regimens</u>	<u>Other recommended regimens</u>
Patients age ≥65 y OR Patients age <65 y with significant comorbidities (creatinine clearance [CrCl] <70 mL/min)	<ul style="list-style-type: none"> Acalabrutinib^f ± obinutuzumab (category 1) Ibrutinib^f (category 1) Venetoclax^{f,g} + obinutuzumab (category 1) Zanubrutinib^f 	<ul style="list-style-type: none"> Bendamustine (70 mg/m² in cycle 1 with escalation to 90 mg/m² if tolerated) + anti-CD20 monoclonal antibody^{d,h,i} Chlorambucil + obinutuzumab Obinutuzumab High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab or obinutuzumab (category 2B) Ibrutinib^f + obinutuzumab (category 2B) Chlorambucil (category 3) Rituximab (category 3)
Patients age <65 y without significant comorbidities	<ul style="list-style-type: none"> Acalabrutinib^f ± obinutuzumab (category 1) Ibrutinib^f (category 1) Venetoclax^{f,g} + obinutuzumab Zanubrutinib^f 	<ul style="list-style-type: none"> Bendamustine + anti-CD20 monoclonal antibody^{d,h,j} FCR (fludarabine,^k cyclophosphamide, rituximab)^{j,l} (preferred for patients with IGHV-mutated CLL) Ibrutinib^f + rituximab (category 2B) FR (fludarabine^k + rituximab)^{l,m} (category 3) HDMP + rituximab or obinutuzumab (category 3)

See Footnotes on CSLL-D 4 of 6

See Suggested Regimens for Second-line and Subsequent Therapy for CLL/SLL without del(17p)/TP53 mutation (2 of 6)

See Suggested Regimens for CLL/SLL with del(17p) (3 of 6)

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c,d}
CLL/SLL without del(17p)/TP53 mutation
(alphabetical by category)

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY ^e		
<p>Patients age ≥65 y OR Patients age <65 y with significant comorbidities (creatinine clearance [CrCl] <70 mL/min)</p>	<p>Preferred regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib^{f,n} (category 1) • Ibrutinib^f (category 1) • Venetoclax^{f,g} + rituximab (category 1) • Zanubrutinib^{f,n} 	<p>Other recommended regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucil + rituximab • Duvelisib^f • Idelalisib^f ± rituximab^o • Lenalidomide^p ± rituximab • Obinutuzumab • Ofatumumab^q • Venetoclax^{f,g} • Bendamustine + rituximabⁱ (category 2B) • HDMP + rituximab or obinutuzumab (category 2B) • Dose-dense rituximab (category 3)
<p>Patients age <65 y without significant comorbidities</p>	<p>Preferred regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib^{f,n} (category 1) • Ibrutinib^f (category 1) • Venetoclax^{f,g} + rituximab (category 1) • Zanubrutinib^{f,n} 	<p>Other recommended regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine + rituximab • Duvelisib^f • FCR^{k,l} • Idelalisib^f ± rituximab^o • Lenalidomide^p ± rituximab • Obinutuzumab • Ofatumumab^q • Venetoclax^{f,g} • HDMP + rituximab or obinutuzumab (category 2B) • Alemtuzumab^f ± rituximab (category 3) • Bendamustine, rituximab + ibrutinib^f (category 3) • FC (fludarabine, cyclophosphamide)^{k,l} + ofatumumab^q (category 3)

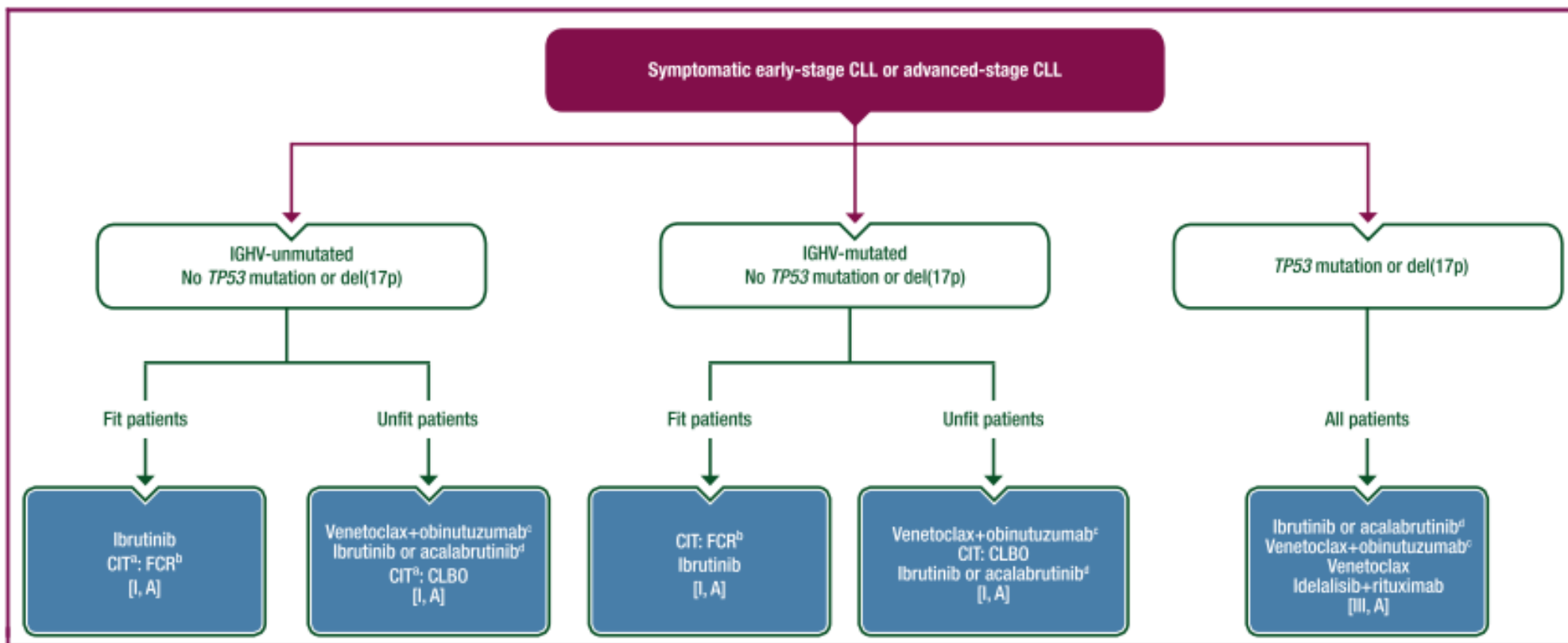
See Footnotes on CSLL-D 4 of 6

See Suggested Regimens for CLL/SLL with del(17p) (3 of 6)

SPECIAL ARTICLE

Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*

B. Eichhorst¹, T. Robak², E. Montserrat³, P. Ghia⁴, C. U. Niemann⁵, A. P. Kater⁶, M. Gregor⁷, F. Cymbalista⁸, C. Buske⁹, P. Hillmen¹⁰, M. Hallek^{11,12} & U. Mey¹³, on behalf of the ESMO Guidelines Committee



REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica

Bari, 29 maggio 2024

Mercure Villa Romanazzi Carducci

DONNA, 64aa: CLL STADIO BINET B RAI II

GENNAIO
2023

Da novembre 2021 riscontro di progressiva leucocitosi (GB: 72.510 → 96.780 → 146.650 → **300.000**), LINFOADENOPATIE 3 STAZ >2CM, MILZA 16CM

Nell'attesa di praticare intervento di cardiocirurgia eseguiva controlli di follow-up presso la nostra UOC.
Dopo esecuzione di tale intervento, per ulteriore incremento dei globuli bianchi (GB 292.840) e stato anemico, SINTOMI, SI DECIDE START THERAPY

Biopsia osteomidollare: Lacune midollari emorragiche con cellularità prossima al 70%, per l' 80% infiltrata da piccoli linfociti a disposizione interstiziale che hanno espresso il seguente immunofenotipo:

CD20 +, CD3 -, CD5 +, ciclina D1 -, CD23 -/+, BCL-2 +, CD10 -, DBA44 -.

Trama reticolare lievemente e diffusamente ispessita.

Tali aspetti immuno morfologici depongono per infiltrazione midollare da linfoma di derivazione da linfociti B periferici, del tipo leucemia linfatica cronica/linfoma linfocitico.



REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica

Bari, 29 maggio 2024

Mercure Villa Romanazzi Carducci

Table 1. Phase III Randomized Studies of Small Molecule Inhibitor Therapy for Treatment-Naïve CLL/SLL

Trial	Regimen	Patients, n	Patient Characteristics	Median Follow-Up	ORR	PFS	OS
ELEVATE-TN ⁵	Acalabrutinib	179 [del(17p) and/or mutated TP53, n=23]	Age ≥65 y or <65 y with comorbidities (CIRS >6; CrCl <70 mL/min); ECOG PS of ≤2 and adequate hematologic, hepatic, and renal function	48 mo	90% (11% CR)	78% (HR, 0.19; P<.0001)	88%
	Acalabrutinib + obinutuzumab	179 [del(17p) and/or mutated TP53, n=25]		48 mo	96% (31% CR)	87% (HR, 0.10; P<.0001)*	93%
	Chlorambucil + obinutuzumab	177 [del(17p)and/or mutated TP53, n=25]		48 mo	83% (13% CR)	25%	88%
RESONATE-2 ⁷	Ibrutinib	136	≥65 y [without del(17p)]	7 y	92% (34% CR)	6.5-y: 61%	6.5-y: 78%
	Chlorambucil	133	≥65 y [without del(17p)]	7 y	37%	6.5-y: 9%	NR

CLL14 ¹⁵	Regimen	Patients, n	Patient Characteristics	Median Follow-Up	ORR	PFS	OS
	Venetoclax + obinutuzumab	216 [del(17p), n=17; deleted or mutated TP53, n=25]	Age ≥65 y with comorbidities (CIRS >6; CrCl >70 mL/min)	40 mo	85% (50% CR)	3-y: 82% (HR, 0.31 P<.0001)	Median: NR in either arm (HR, 1.03; P <0.92)
	Chlorambucil + obinutuzumab	216 [del(17p), n=14; deleted or mutated TP53, n=24]		40 mo	71% (23% CR)	3-y: 50%	

	FCR	385	>20% del(17p) cells were excluded	53 mo	—	Median: 67 mo	the 2 arms (HR, 1.01; P=.956)
iLLUMINATE ¹¹	Ibrutinib + obinutuzumab	113	Age ≥65 y or <65 y with comorbidities (CIRS >6; CrCl <70 mL/min)	31 mo	88% (20% CR)	Median: NR (30-mo: 79%)	Median: NR (30-mo: 86%)
	Chlorambucil + obinutuzumab	116		31 mo	73% (8% CR)	Median: 19 mo (30-mo: 31%)	Median: NR (30-mo: 85%)
SEQUOIA ¹⁴ [without del(17p)]	Zanubrutinib	241 (mutated TP53, n=15)	Age ≥65 y OR unsuitable for treatment with FCR (CIRS >6; CrCl <70 mL/min or a history of severe or multiple infections within 2 y)	24 mo	95% (7% CR)	86% (HR, 0.42; P<.0001)	94%
	Bendamustine + rituximab	238 (mutated TP53, n=15)		24 mo	85% (15% CR)	70%	95%
SEQUOIA ¹⁹ [with del(17p)]	Zanubrutinib (nonrandomized cohort)	109	Median age, 70 y	18 mo	95% (3% CR)	89%	95%



REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica

Bari, 29 maggio 2024
Mercure Villa Romanazzi Carducci

Table 3. Adverse Events of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors

Adverse Events	Treatment-Naïve CLL			Relapsed/Refractory CLL			
	ELEVATE-TN ⁵	RESONATE-2 ⁶	SEQUOIA ¹⁹	ELEVATE-RR ²⁷		ALPINE ³¹	
	Acalabrutinib	Ibrutinib	Zanubrutinib	Acalabrutinib	Ibrutinib	Zanubrutinib	Ibrutinib
Most common adverse events (all grades)							
Diarrhea	40%	50%	16%	35%	46%	17%	19%
Headache	38%	NR	8%	35%	20%	NR	NR
Cough	22%	36%	NR	29%	21%	13%	6%
Fatigue	22%	36%	10%	20%	17%	NR	NR
Arthralgia	20%	26%	11%	16%	23%	9%	14%
Anemia	NR	26%	4%	22%	19%	13%	15%
Neutropenia	12%	13% (grade ≥3)	18%	21%	25%	28%	22%
Adverse events of special interest							
Atrial fibrillation/flutter							
Any grade	6%	16%	3%	9%	16%	2.5%	10%
Grade ≥3	1%	5%	<1%	5%	3%	1%	2%
Bleeding							
Any grade	42%	NR	45%	38%	51%	36%	36%
Grade ≥3	3%	NR	4%	NR	NR	3%	3%
Major bleeding							
Any grade	4%	11%	5%	NR	NR	3%	4%
Grade ≥3	3%	7%	4%	NR	NR	3%	3%
Hypertension							
Any grade	7%	23%	14%	9%	23%	17%	16%
Grade ≥3	3%	8%	6%	4%	9%	11%	11%
Infections							
Any grade	74%	26%	62%	NR	NR	60%	63%
Grade ≥3	16%	NR	16%	NR	NR	13%	18%

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Bari, 29 maggio 2024

Mercure Villa Romanazzi Carducci

VEN-O

GENNAIO
2023

Hb 9.9 g/dl PLT 90.000 U/L WBC 301.000/ mm³

Condizioni cliniche discrete. PS 0. EO per rilievi patologici: Cute rosea, presenza di cicatrice cutanea sternale

All'EO: presenza di milza ad 2cm dall'arco costale.

Linfadenopatie subcentimetriche laterocervicalie sovraclaveari bilaterali, linfadenopatie ascellari bilaterali dmax 1 cm . Non ulteriori obiettività patologiche.

Ventricolo sinistro di normali dimensioni endocavitare e spessori parietali, con funzione sistolica globale conservata (DTDVS 36 mm, SIVd 12 mm, PPd 11 mm, VTD 85 ml -50 ml/m² , FE 60%). Aumento delle pressioni di riempimento. Atrio sinistro ai limiti alti (area 19 cmq, volume 50 ml). Aorta ascendente ai limiti alti (49 mm - 29 ml/m²). Radice aortica lievemente ectasica ai seni di Valsalva (39 mm) con perdita della giunzione S-T. Aorta: Efficace SVA con Inspiris Edwards 25 mm normoposizionata in sede anulare .G medio transprotesico 10 mmHg - AVP (EC) 1.44 cm² , non leaks. **Mitrale: efficace plastica della valvola** con Physio Flex 32 mm. Non rig.to residuo.G medio 2.5 mmHg. . Sezioni destre di normali dimensioni (area 15 cmq, RVD1 32 mm), ventricolo destro normocontrattile (TAPSE 22 mm, FAC 45%). Rigurgito tricuspidalico di grado lieve con PAPs 30 mmHg. VCI di normali dimensioni, normocollassabile. Assenza di versamento pericardico.

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Bari, 29 maggio 2024

Mercure Villa Romanazzi Carducci

Settimane 1-3: Obinotuzumab **G1** 100 mg , **G2** 900 mg . 12/01 e 13/01/2023

Obinotuzumab **G8** 1000 mg , 19/01/2023

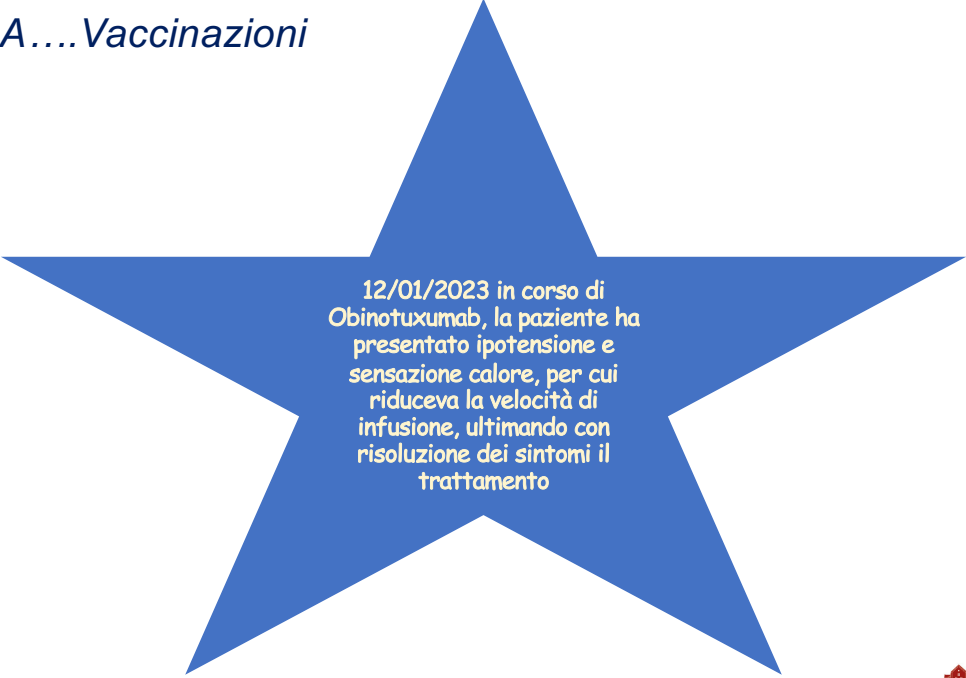
Obinotuzumab **G15** 1000 mg da eseguire il 26/01/2023

Settimana 4: Venetoclax **G22** (02/02/2023)

Profilassi: Bactrim, Aciclovir, Adenuric, ASA....Vaccinazioni (HZV)



NEUTROPENIA
IN CORSO DI
VEN-0: *G-CSF*



12/01/2023 in corso di
Obinotuxumab, la paziente ha
presentato ipotensione e
sensazione calore, per cui
riduceva la velocità di
infusione, ultimando con
risoluzione dei sintomi il
trattamento



REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Bari, 29 maggio 2024

Mercure Villa Romanazzi Carducci

IV OBINOTUZUMAB

GIUGNO
2023

- TAC TB MDC: NON LINFOADENOPATIE, MILZA 10CM
- EMOCROMO:Hgb 12.6gr/dl WBC 2570 Neu 1000 Lymph 1340
Plt 221000

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Bari, 29 maggio 2024

Mercure Villa Romanazzi Carducci

VENETOCL

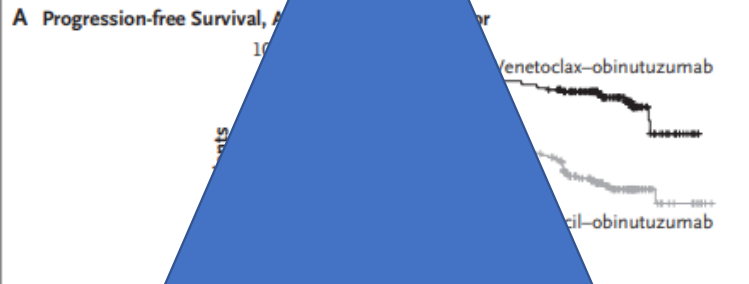
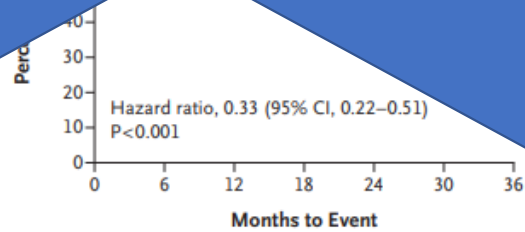


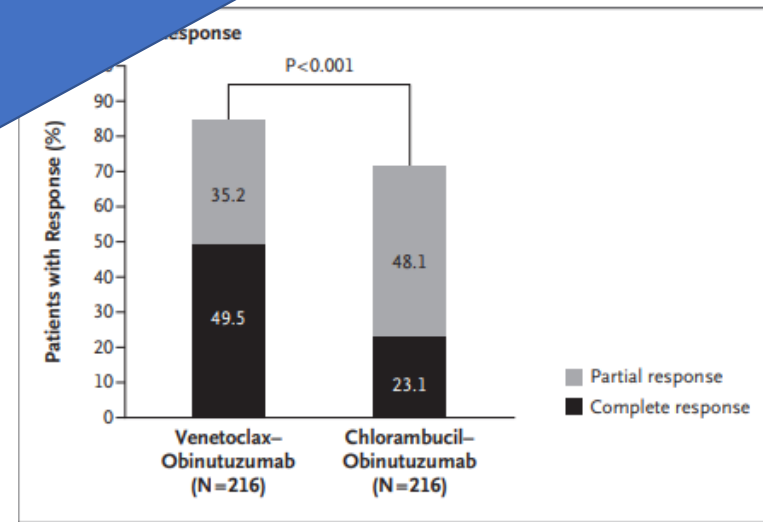
Table 1. Selected Patient Demograph

Characteristic	
Age ≥75 yr — no. (%)	
Male sex — no. (%)	
Binet stage — no. (%)‡	
Tumor grade	
Low	
Intermediate	
High	
Total CIRS score >6 — no. (%)‡	
Calculated creatinine clearance <70 no./total no. (%)	
Cytogenetic subgroup — no./total	
Deletion in 17p	
Deletion in 11q	
Trisomy 12	
No abnormalities	
Deletion in 13q alone	
IGHV mutational status	
Mutated	
Unmutated	
Could not be evaluated	
TP53 mutational status — no./total	
Mutated	
Unmutated	

Three months after treatment completion, in the intention-to-treat population, higher percentages of patients in the venetoclax–obinutuzumab group than in the chlorambucil–obinutuzumab group were negative for minimal residual disease in peripheral blood (75.5% vs. 35.2%, $P<0.001$)



No. at Risk							
Venetoclax–obinutuzumab	216	195	192	181	148	23	0
Chlorambucil–obinutuzumab	216	195	183	151	108	20	0



1 MESE DAL TERMINE VEN-0: CR e uMRD PB+BM

BOM: Lacune midollari con cellularità media e disomogenea pari a circa il 30% trilineare con note di Dismegacariopoiesi. E' presente una quota dispersa e in piccoli aggregati, pari a circa il 10% della cellularità di piccoli linfociti a prevalente fenotipo T (CD3+) di verosimile significato reattivo Trama reticolinica normorappresentata. Assenza di depositi di ferro. Assenza di infiltrazione midollare da linfoma.

Hgb 13.4gr/dl WBC 3390 Neu 1020 lymph 1960 Plt 215000

3 MESI DAL TERMINE VEN-0: CR e uMRD PB+BM

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

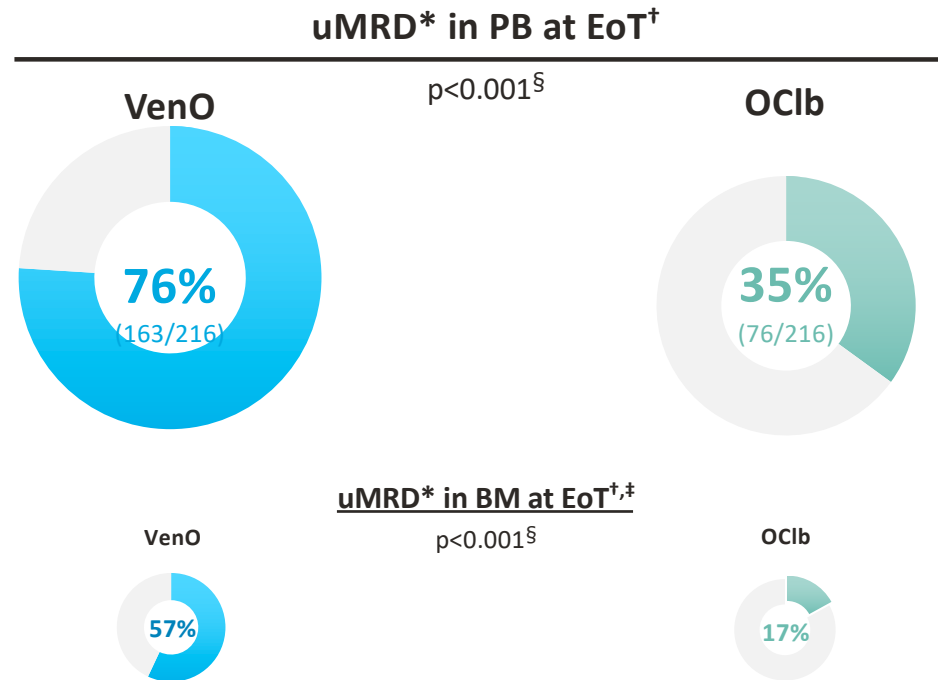
Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Bari, 29 maggio 2024

Mercure Villa Romanazzi Carducci

VenO induces high rates of deep responses, including uMRD



Concordance PB vs BM:

86.8% for both treatment groups

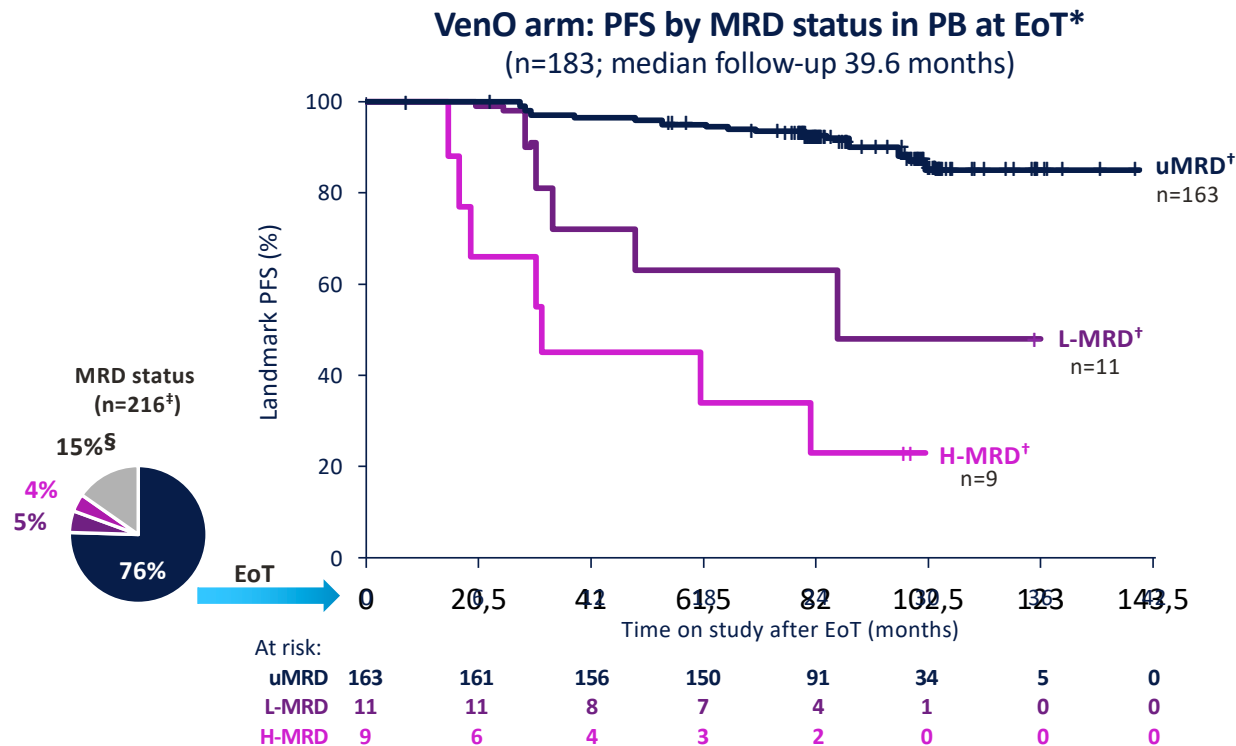
Significantly higher uMRD rates observed with VenO vs OClb at end of treatment

Data cutoff: August 17, 2018. * uMRD ($<10^{-4}$) assessed centrally in PB with ASO-PCR and confirmed by flow cytometry; [†] Assessed 3 months after treatment completion;

[‡] BM was only assessed in responders (CR or PR); [§] Comparison done by Cochran–Mantel–Haenszel tests stratified by Binet stage and geographic region. ASO-PCR, allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction assay; ITT, intent to treat.

1. Fischer K, et al. *N Engl J Med* 2019; **380**:2225–2236 (incl. appendix);
2. Fischer K, et al. ASH 2019. Abstract 39 (Oral).

The majority of patients achieved uMRD at EoT, which was associated with improved PFS with VenO



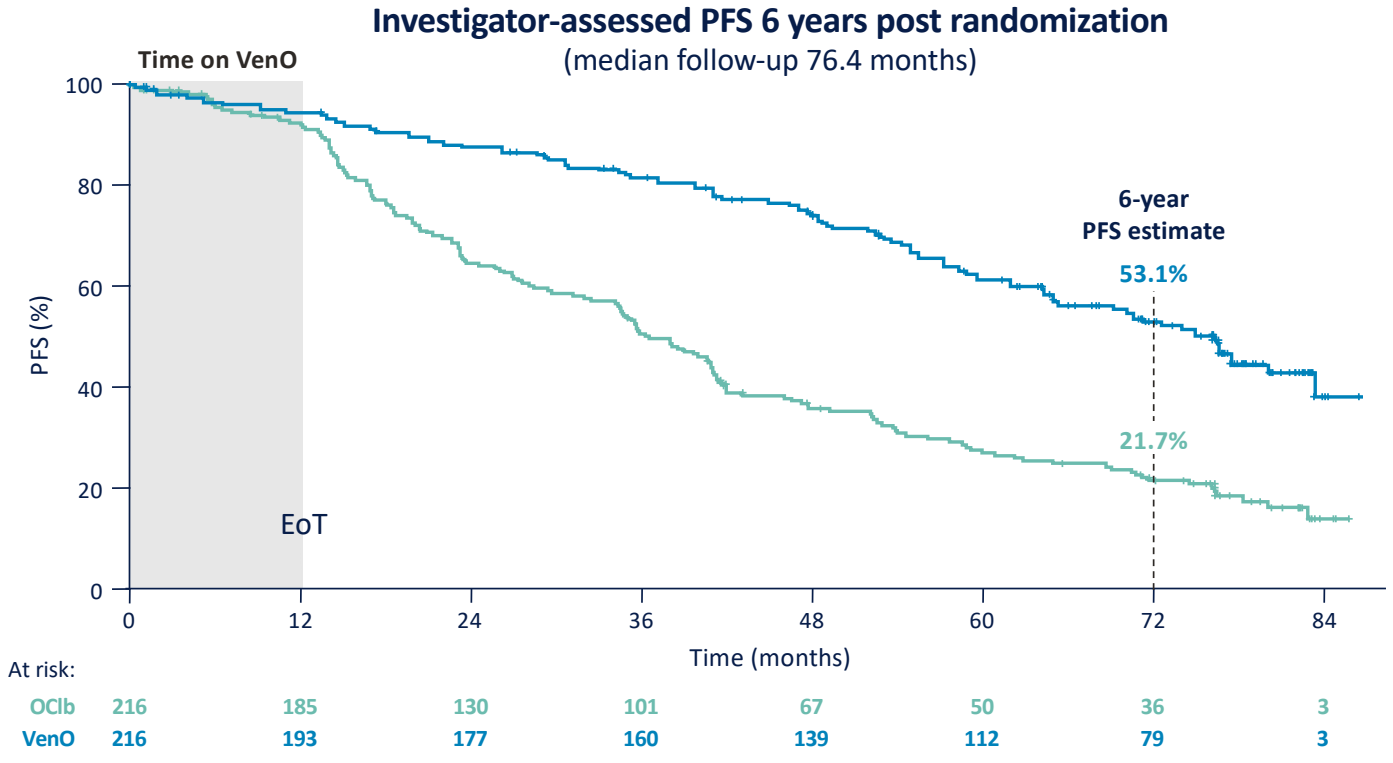
In a landmark analysis, patients with uMRD had longer PFS vs patients with MRD+

* Assessed 3 months after treatment completion; [†] Assessed by ASO-PCR: H-MRD: $\geq 10^{-2}$; L-MRD: $\geq 10^{-4}$ and $< 10^{-2}$; uMRD: $< 10^{-4}$; [‡] ITT population; [§] Missing/Other: Patients without MRD status at EoT.

EoT, end of treatment; H-MRD, high MRD; L-MRD, low MRD; PB, peripheral blood.

Al-Sawaf O, et al. *Lancet Oncol* 2020; 21:1188–1200 (incl. suppl)

With VenO FTD, PFS benefits are sustained beyond completion of treatment

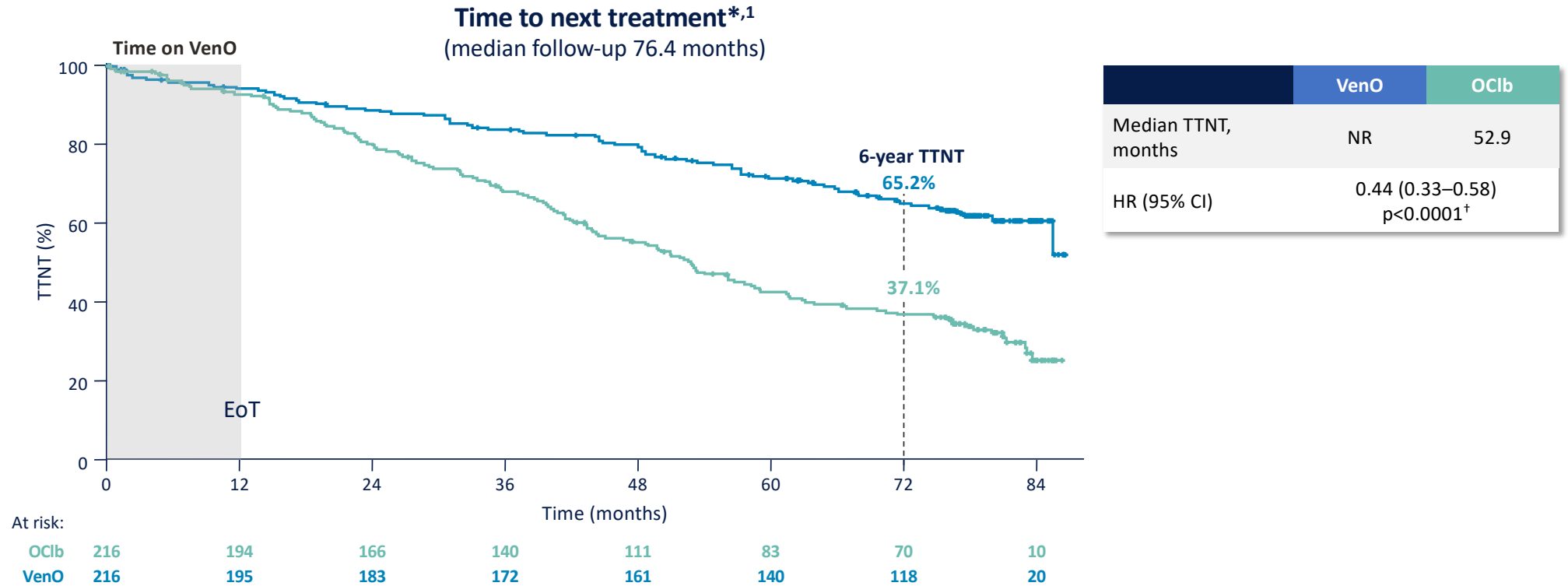


	VenO	OC1b
Median PFS, months	76.2	36.4
HR (95% CI)	0.40 (0.31–0.52) p<0.0001*	

PFS benefit was sustained 5 years after completing VenO, with a 60% reduction in risk of PD or death

*Descriptive. EoT, end of treatment; FTD, fixed treatment duration; NR, not reached.

Treatment with VenO FTD allows for a prolonged time off treatment



The risk of starting a new treatment was reduced by 56% with VenO vs OClb¹

* TTNT was defined as time between date of randomization and date of first intake of new anti-leukemia therapy or death prior to initiating next line of therapy;² [†] Descriptive. EoT, end of treatment; FTD, fixed treatment duration; NR, not reached; TTNT, time to next treatment.

1. Al-Sawaf O, et al. EHA 2023. Abstract S145 (Oral).
2. Al-Sawaf O, et al. *J Clin Oncol* 2021; **39**:4049–4060 (incl. appendix).

Consistent safety profile for VenO, with no new safety signals identified with longer follow-up

Rates of select Grade ≥3 AEs over time, * % ¹	VenO (N=212)	
	During treatment (months 1–12) [†]	After treatment*
Neutropenia	51.9	3.8
Thrombocytopenia	14.2	0.5
Anemia	7.5	1.9
Febrile neutropenia	4.2	0.9
Leukopenia	2.4	0.0
Pneumonia	3.8	3.3
Infusion-related reaction	9.0	0.0
TLS	1.4	0.0

* Grade 3/4 AEs were reported for up to 6 months after EoT, Grade 2/3 infections were reported for 2 years after EoT or until disease progression or NLT; after disease progression, only treatment-related SAEs and SPMs were reported³; [†] Nine patients received obinutuzumab only.³ EoT, end of treatment; NLT, next line of therapy; NMSC, non-melanoma skin cancer; SPM, second primary malignancy; TLS, tumor lysis syndrome.

- No new safety signals identified with **longer follow-up (76.4 months)**¹
- SPMs reported in 30 (14.2%) and 18 (8.4%) patients in VenO and OC1b arms, respectively¹
- No statistical difference in cumulative incidence of SPMs between VenO and OC1b arms¹
- SPM incidence rate was 2.3% with VenO vs 1.4% with OC1b²

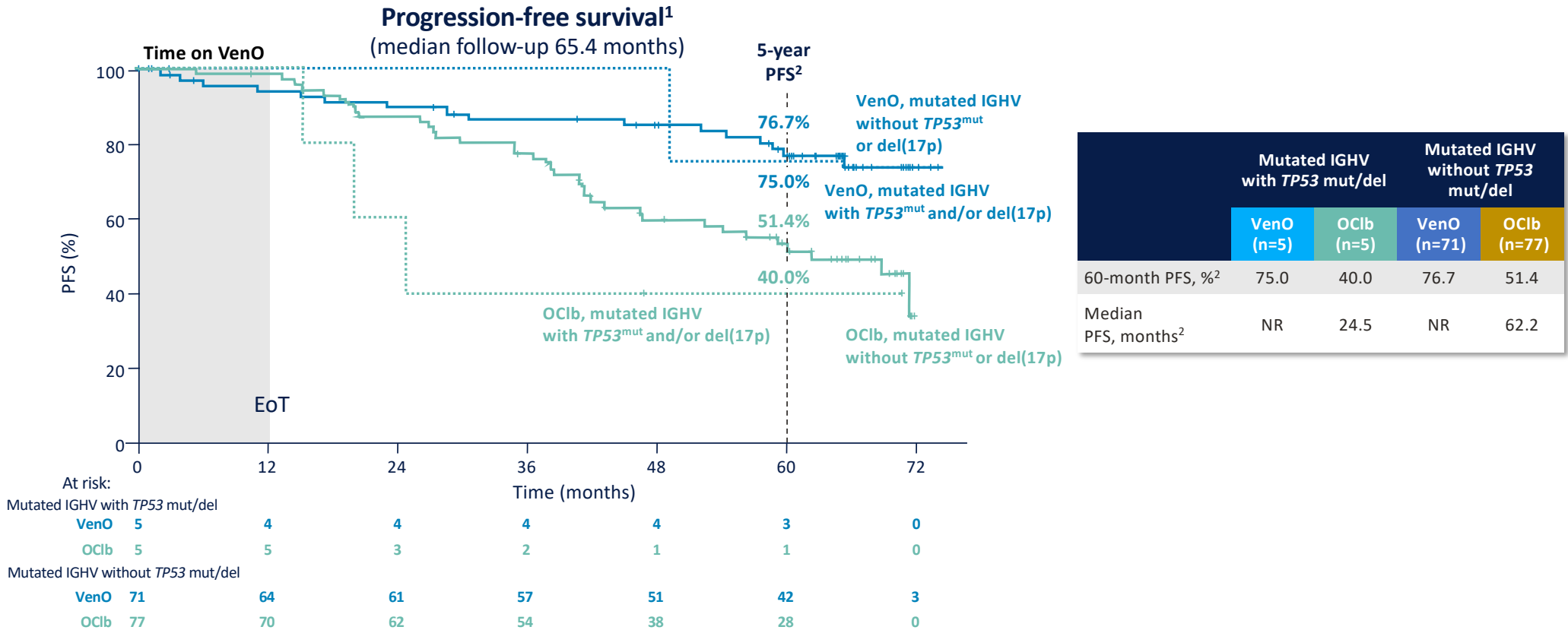
1. Al-Sawaf O, *et al.* EHA 2023. Abstract S145 (Oral).

2. Al-Sawaf O, *et al.* ICML 2023. Abstract 025 (Oral);

3. Al-Sawaf O, *et al.* *Lancet Oncol* 2020; **21**:1188–1200 (incl. appendix).

5-y analysis

PFS in patients with mutated IGHV by *TP53* mutation/del(17p) status: 5 years post randomization



In patients with mutated IGHV, PFS was longer with VenO vs OClb, irrespective of *TP53*^{mut}/del(17p) status

Clb, chlorambucil; EoT, end of treatment; O, obinutuzumab; Ven, venetoclax.

1. Al-Sawaf O, et al. *Nat Commun* 2023; 14:2147 (incl. suppl); 2. AbbVie. Data on File. ABVRR174829.

Grazie per
l'attenzione.....

REVOLUTIONARY ROAD IN CLL

Innovazione rivoluzionaria nella terapia della leucemia linfatica cronica



Bari, 29 maggio 2024

Mercure Villa Romanazzi Carducci