

**HOT
NEWS**

**NELLE SINDROMI
LINFOPROLIFERATIVE:
inarrestabile dinamicità**

PALERMO

2 Settembre 2024

Hotel NH Palermo

**HOT
NEWS**

**NELLE SINDROMI
LINFOPROLIFERATIVE:**
inarrestabile dinamicità

Il linfoma della zona marginale e il linfoma mantellare

Annalisa Chiarenza

PALERMO

UOC Ematologia con TMO
AOU Policlinico G.Rodolico- San Marco
Catania

2 Settembre 2024
Hotel NH Palermo

Disclosure Annalisa Chiarenza

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Roche			X		X	X	X
Janssen					X	X	X
Abbvie					X	X	X
Gilead						X	
AstraZeneca					X	X	X
Takeda						X	X

M.E., uomo di anni 73 agricoltore

APR:

- BPCO (fumatore)
- IRC (ClCr 38 ml/min)
- Frattura traumatica tibia-perone nel 2021 (deambula con ausilio)

APP:

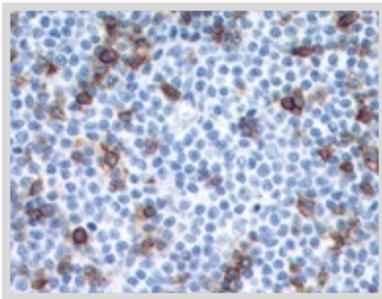
- LNH Marginale splenico, stadio IVA, refrattario a 5 x R-CVP (Maggio-Settembre 2022)
- Esposizione a HBV in terapia di profilassi con Laviduvina (pos HbcAb, HBV-DNA negativo)

Stile di vita:

- fumatore
- alleva animali
- distante da ospedale
- no macchina
- no caregiver

DIAGNOSTICA DI ESORDIO

- **BOM:** infiltrazione pari a circa 60% di linfociti di piccola e media taglia a distribuzione interstiziale e diffusa CD20+/CD5-, ciclina D1-.

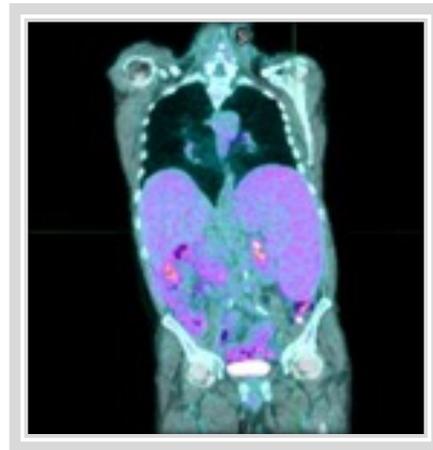


CD5- lymphoma cells with
scattered T cells CD5+

TAC senza e con mdc



18-FDG PET scan



Linfoma della zona Marginale splenico (sMZL)

M.E., uomo di anni 73 agricoltore

Settembre 2022:

- PS (ECOG) 2. Sintomi: astenia, calo ponderale (7 kg in ca 40 giorni), lievi sudorazioni notturne, febbricola serotina episodica. Ingombro addominale.
- Emocromo: Hb 9.8 g/dL; PLT 86.000/mmc; WBC 4.230/mmc (Ly 48%)
- E.O. generale: importante splenomegalia (fossa iliaca sx) consistenza lignea, non dolente. Epatomegalia (8 cm dall'emiarcata costale dx).
- Lab: LDH 196 U/L, B2M 3.61 mg/L, creatinina 1.43 mg/dL, Indici di flogosi aumentati.



Inizia Ibrutinib

M.E., uomo di anni 73 agricoltore

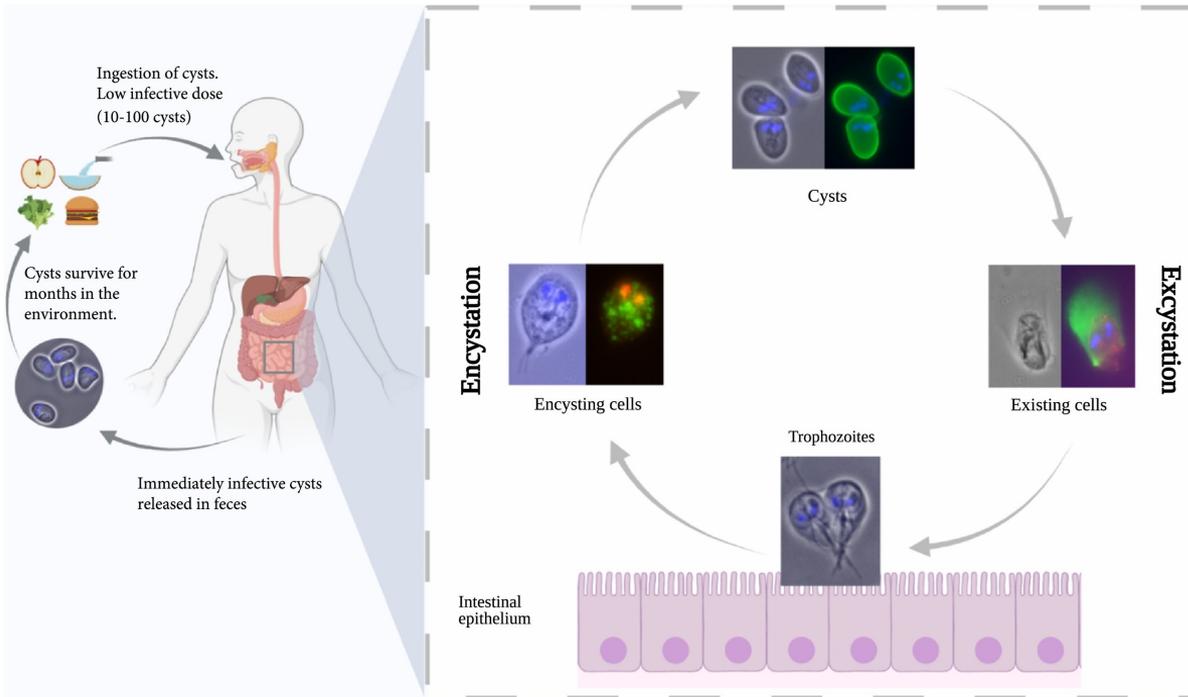
Gennaio 2023:

- Diarrea (grado 1) non responsiva a terapia antidismicrobica
- Coprocoltura (lab esterno) negativa → natura iatrogena
- Peggioramento della diarrea (grado 2) e del quadro clinico (dolore addominale)
- Ospedalizzazione: disidratazione, squilibrio elettrolitico (diarrea profusa)
- Ipotensione e Tachiaritmia ... (1° episodio risoluzione spontanea: dsidratazione? BTKi?)



Ibrutinib

Giardia duodenalis life cycle



- Metronidazolo 250 mg (1x3 cpr)
→ per 14 giorni + 7gg
- Terapia Idratante ed elettrolitica
- Terapia di supporto

M.E., uomo di anni 73 agricoltore

Marzo 2023:

- Risoluzione della diarrea e delle alterazioni connesse
- Negativizzazione coprocoltura
- Miglioramento delle condizioni generali
- Ritmo sinusale (nulla osta al consulto cardiologico)



Ibrutinib

Maggio 2023:

- Episodi di Tachicardia/Tachiaritmia



Ibrutinib

Luglio 2023:

- Risoluzione episodi di Tachiaritmia:
 - spontanei e cardioversione elettrica...
 - intrapresa terapia con Beta-bloccante



Ibrutinib
dosaggio ridotto

REPUBBLICA ITALIANA
Regione SicilianaASSESSORATO DELLA SALUTE
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica
Servizio 7 Farmaceutica
Centro Regionale di FarmacovigilanzaProf. n. 59464Palermo, 26-11-2023Oggetto: **Aggiornamento n. 86** del Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Regione Sicilia

Ai Commissari Straordinari delle Aziende Sanitarie

Ai Servizi di Farmacia delle Aziende Sanitarie

All'AIOP

A Federfarma Sicilia

e p.c. Al Referente Tecnico della C.U.C.

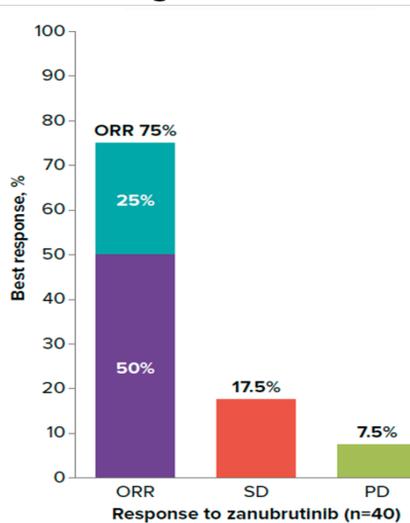
LORO SEDI

Nelle more della predisposizione del provvedimento di aggiornamento del PTORS, dopo aver esaminato la documentazione pervenuta a supporto dei farmaci candidati all'inserimento nel PTORS ed effettuato il controllo circa la valenza economica ed organizzativa degli stessi ai sensi del D.A. 1733/19 art. 2, si stabilisce quanto segue:

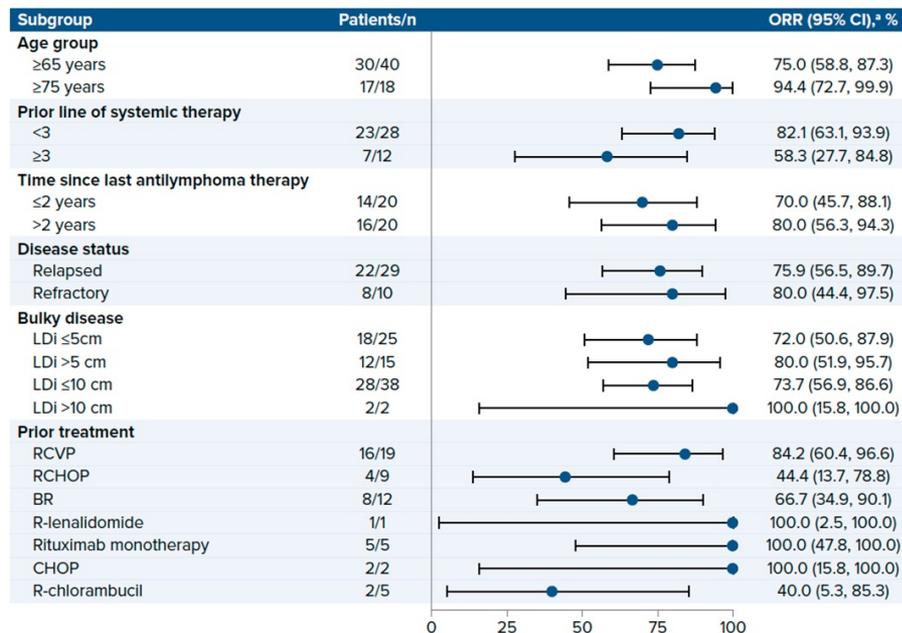
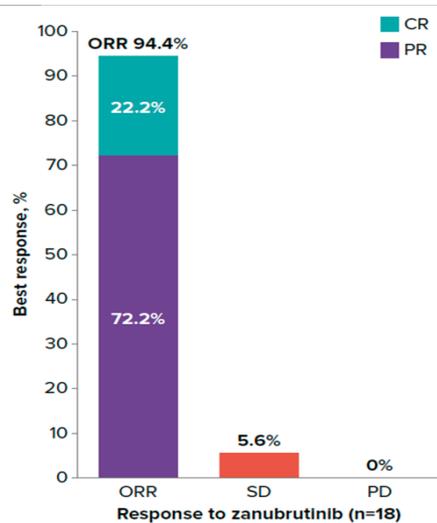
ATC	Principio attivo	
		competenza infettivologica identificato dal CIO. Per le compresse, distribuzione diretta da parte del Centro Prescrittore.
D05AX52	Calcipotriolo + Betametasona dipropionato	Inserito in Prontuario per il: " <i>trattamento topico della psoriasi volgare da lieve a moderata, inclusa la psoriasi del cuoio capelluto, negli adulti</i> ". Prescrizione da parte delle UU.OO. di Dermatologia delle Aziende Sanitarie.
L01EL03	Zanubrutinib	Vengono approvate le seguenti estensioni delle indicazioni: <ul style="list-style-type: none"> • "<i>in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma della zona marginale (MZL) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia a base di anticorpi anti-CD20</i>"; • "<i>in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC)</i>". Registro AIFA. Prescrizione da parte dei Centri di cui all'allegato 3 del DA 1766/11 e s.m.i.

MAGNOLIA Phase 2 Study: Older Patients Subgroup Analysis

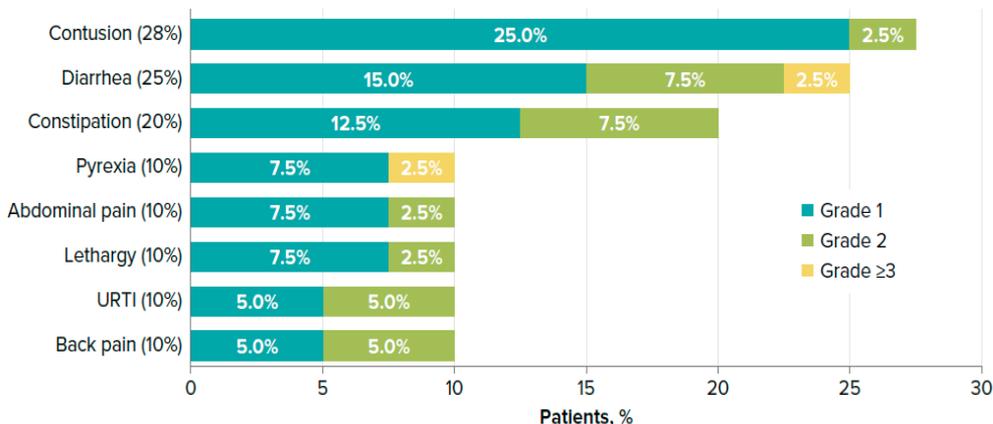
Aged ≥65 Years



Aged ≥75 Years



MAGNOLIA study: Safety Summary in Older Patients



TEAEs, n (%)	N=40
Patients with ≥1 TEAE	37 (92.5)
Grade ≥3	18 (45.0)
Serious TEAE	16 (40.0)
Leading to dose interruption	13 (32.5)
Leading to study drug discontinuation	2 (5.0) ^a
Leading to death	2 (5.0) ^a
Leading to dose reduction	0

TEAE of interest	All grade (N=40)	Grade ≥3 (N=40)
Patients with ≥1 TEAE of interest	30 (75.0)	10 (25.0)
Hemorrhage	19 (47.5)	0
Infection ^a	18 (45.0)	5 (12.5)
Diarrhea	10 (25.0)	1 (2.5)
Thrombocytopenia ^b	5 (12.5)	1 (2.5)
Neutropenia ^c	5 (15.2)	3 (7.5)
Second primary malignancy ^d	3 (7.5)	1 (2.5)
Atrial fibrillation/flutter ^e	2 (5.0)	1 (2.5)
Hypertension ^f	2 (5.0)	1 (2.5)
Anemia	1 (2.5)	0
Major hemorrhage	0	0

Data cutoff: 18 January 2021

M.E., uomo di anni 73 agricoltore

Novembre 2023:

- PS (ECOG) 1. Sintomatologia: astenia, turbe dispeptiche, artralgie. Assenti sintomi B
- Emocromo: Hb 12.0 g/dL; PLT 128.000/mmc; WBC 7300/mmc; N 43%; Ly 52%
- E.O.generale: modesta riduzione volumetrica splenomegalia rispetto ad esordio (consistenza lignea). Persiste epatomegalia.

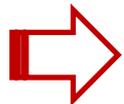


Inizia Zanubrutinib 160 mg BID

M.E., uomo di anni 73 agricoltore

Novembre 2023:

- PS (ECOG) 1. Sintomatologia: astenia, turbe dispeptiche, artralgie. Assenti sintomi B
- Emocromo: Hb 12.0 g/dL; PLT 128.000/mmc; WBC 7300/mmc; N 43%; Ly 52%
- E.O.generale: modesta riduzione volumetrica splenomegalia rispetto ad esordio (consistenza lignea). Persiste epatomegalia.



Inizia Zanubrutinib 160 mg BID

Gennaio 2024 (rivalutazione):

- PS (ECOG) 1. Miglioramento sintomatologia (soprattutto fatigue). Non più eventi tachi-aritmici
- Emocromo: Hb 10.6 g/dL; PLT 110.000/mmc; WBC 3740/mmc; N 38%; Ly 54%
- E.O.generale: significativa riduzione volumetrica splenomegalia

Zanubrutinib and Cardiovascular Toxicity

Cardiovascular disorders, n (%)	BGB-3111-214	Pooled analysis B-cell malignancies ^c	
	Zanubrutinib (n=68)	Zanubrutinib (N=1550)	Ibrutinib (N=422)
Median treatment duration, months	24	26.64	19.96
Any cardiovascular medical history			
Atrial fibrillation/flutter	8 (11.7)	101 (6.5)	26 (6.2)
Ventricular arrhythmia ^a	0	14 (0.9)	1 (0.2)
Hypertension ^b	21 (30.9)	669 (43.2)	206 (48.8)
Any cardiovascular AE			
Atrial fibrillation/flutter	2 (3)	60 (3.9)	60 (14.2)
EAIR: 0.13 vs 0.82 person-month ($p < 0.0001$)			
Ventricular arrhythmia (grade ≥ 2) ^a	1 (1.5)	11 (0.7)	6 (1.4)
Hypertension ^b	3 (4)	225 (14.5)	85 (20.1)

Data cutoff date: 04 May 2022.

EAIR=exposure-adjusted incidence rate

M.E., uomo di anni 74 agricoltore

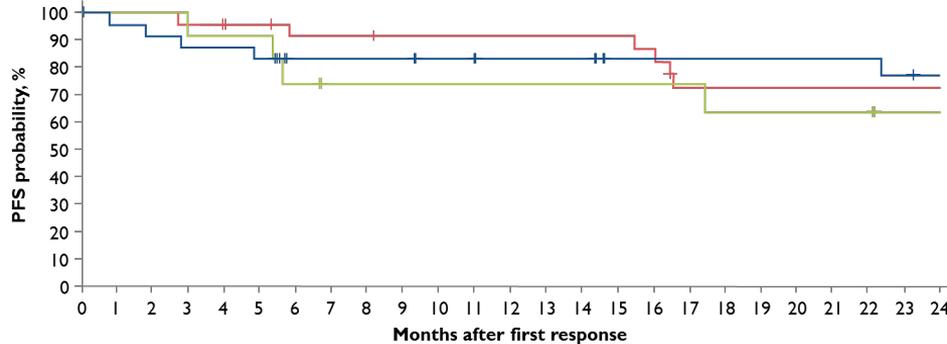
Febbraio-Marzo 2024:

- Dolore addominale (accesso in PS)... addome globoso
- Peggioramento delle condizioni generali (ECOG 2)
- Sintomi: astenia, febbre, sudorazioni, diarrea
- E.O.generale: aumento della splenomegalia (4 cm sotto OT)
- TAC: comparsa di plurime linfadenopatie addominali (max 15-20 mm). Epato-splenomegalia
- Emocromo: Hb 12.3 g/dL; PLT 133.000/mmc; WBC 6800/mmc; N 45%; Ly 50%
- Aumento indici di flogosi e di LDH



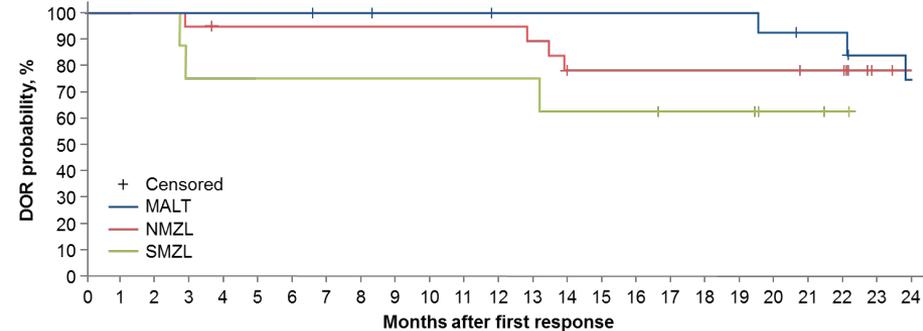
MAGNOLIA study Final Analysis: PFS and DOR by MZL Subtypes

Median study follow-up: 28 months (range, 1.6-32.9)



No. at risk

MALT	25	23	22	21	21	20	18	18	18	18	17	17	16	16	16	14	14	14	14	14	14	14	13	12
NMZL	25	25	25	24	24	23	21	21	21	20	20	20	20	20	20	19	15	15	15	15	15	15	15	15
SMZL	12	12	12	11	11	11	8	7	7	7	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	6	6	4	4



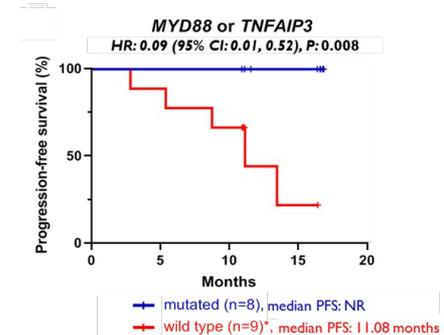
No. at risk

MALT	16	16	16	16	16	16	16	16	15	15	14	14	14	14	13	13	13	13	13	13	13	13	12	11	11	9	8
NMZL	19	19	19	18	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	16	13	13	13	13	13	13	12	11	7	6
SMZL	8	8	8	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5	5	5	4	4	4	2	2	1	0	

Molecular Correlates Sub-Study¹

(Australasian Leukaemia and Lymphoma Group)

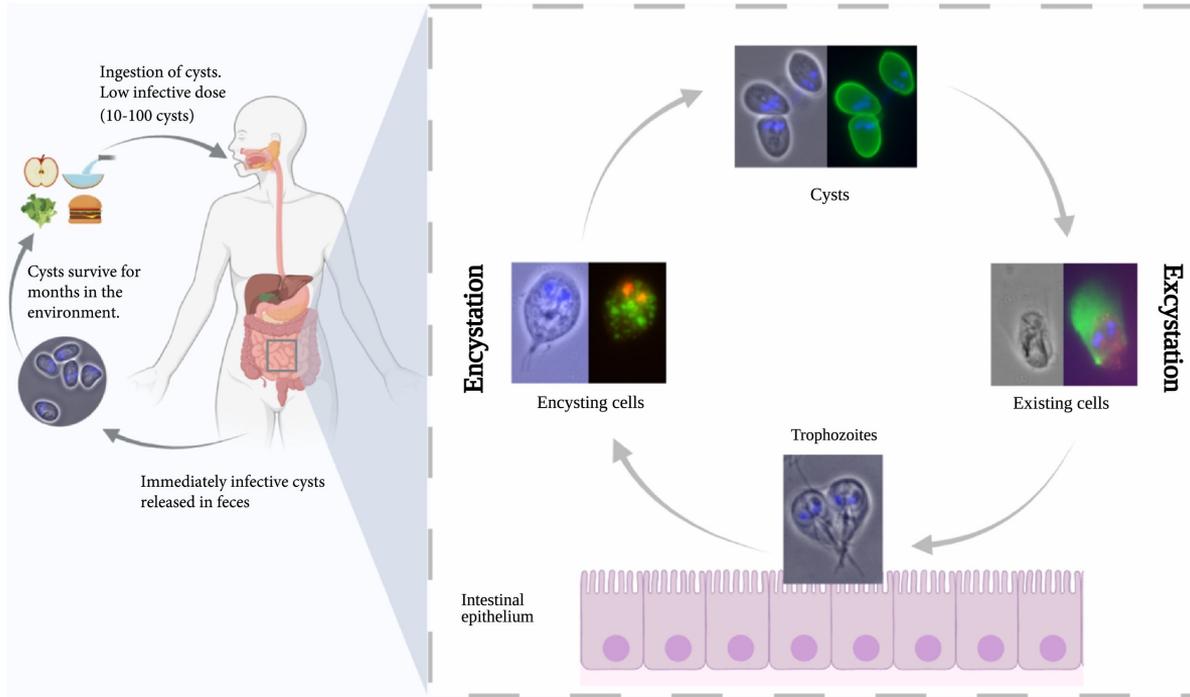
- Baseline WES on 17 patients focusing on 48 common mutated genes in MZL
- More than 1 mutations were found in 16/17 (94%) patients
- *MYD88* or *TNFAIP3* mutations were associated with improved PFS
- Similar observation was reported by Noy et al with ibrutinib²



NUOVO WORK UP DIAGNOSTICO



Giardia duodenalis life cycle

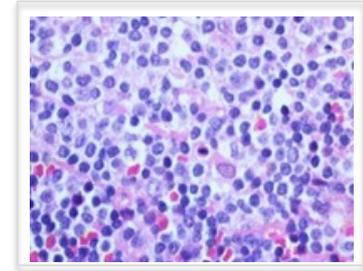


Nel frattempo il paziente veniva ospedalizzato: nuovo episodio di infestazione → avviato a terapia antiparassitaria con miglioramento clinico, sintomatologico e anche radiologico (riduzione milza e LN)

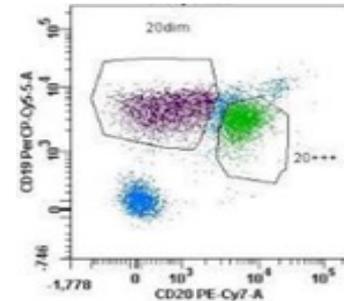
NUOVO WORK UP DIAGNOSTICO

- **BOM:** infiltrazione di linfociti di media taglia a distribuzione interstiziale e diffusa CD20+, CD5-, ciclina D1-. Lievi turbe maturative aspecifiche delle tre linee emopoietiche. Presenza di piccolo aggregato plasmocitoide. Lieve fibrosi reticolinica focale.

- **Tipizzazione da PB e BM:** popolazione B linfocitaria CD19+, CD20+, CD5-, CD23-, CD22+, CD79b+, FMC7+/-, CD200-, CD305-, CD10-, catene di tipo k

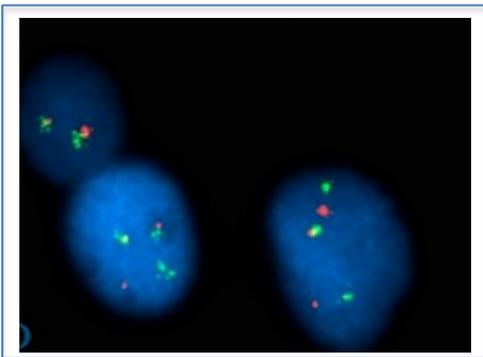


abundant clear cytoplasm
and monocytoid
morphology



DIAGNOSTICA MOLECOLARE

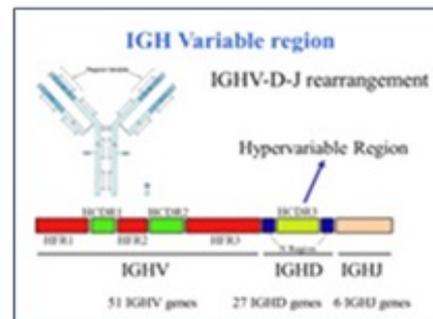
FISH



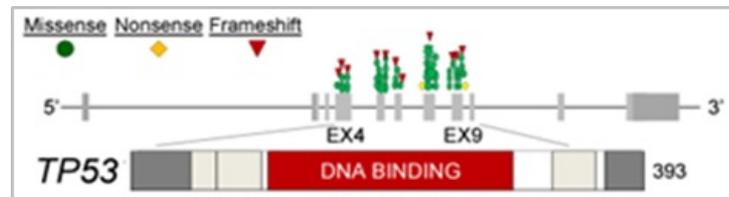
Rottura cromosoma 14 (14q32) nel 30%
Traslocazione IGH/CCND1 t(11;14) nel 34%

•Diagnostica molecolare integrativa: **SOX11-**,
MYD88-, **BRAF-**, **BCL2 +**, **cMYC +/-**

Analisi Mutazionale



IGHV mutato

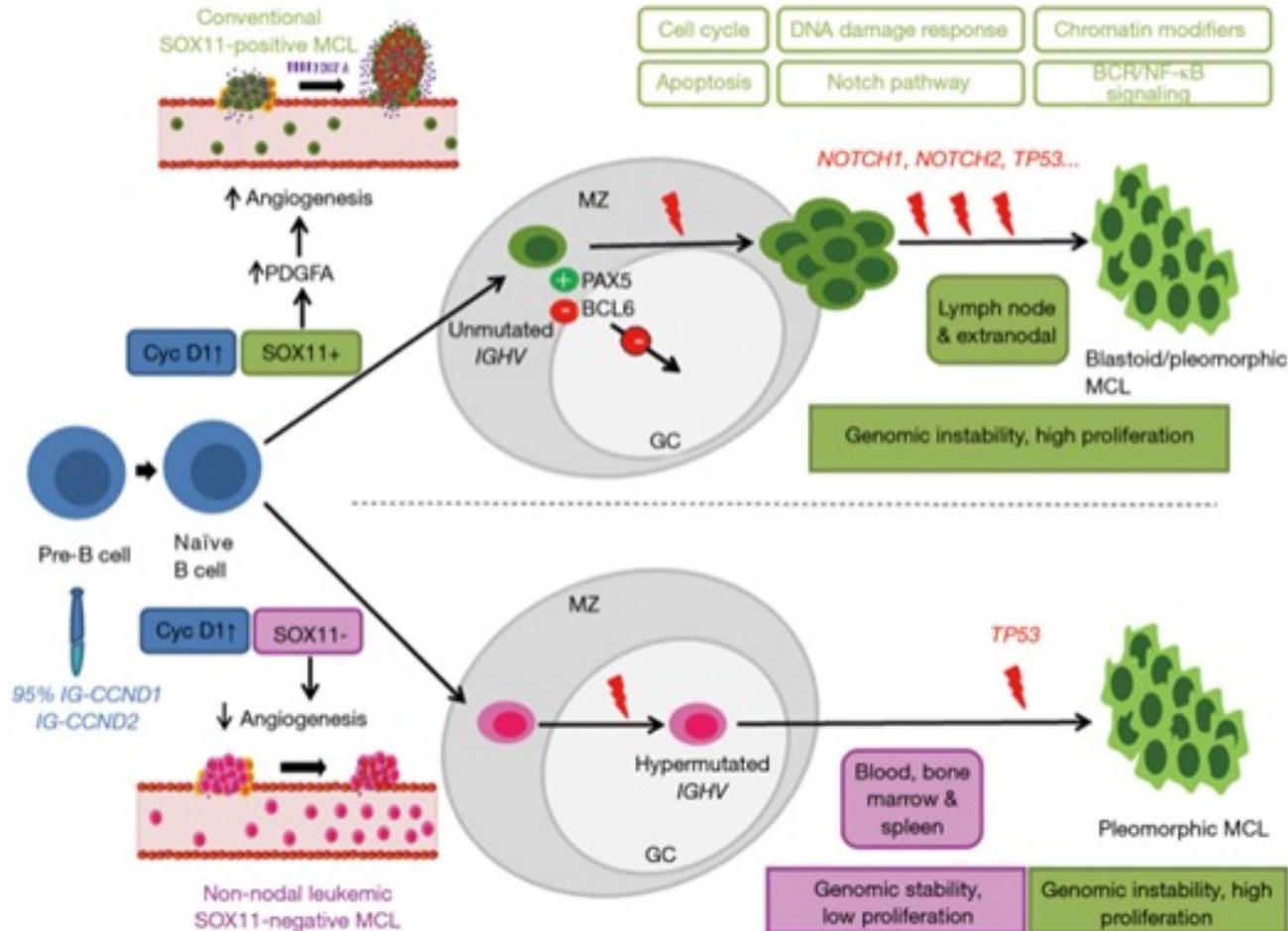


Evidenza di mutazioni nel 96%
(c.749C>T, p.P250L)

NUOVO WORK UP DIAGNOSTICO...

Mantle cell lymphoma (MCL)

- “leukemic non nodal” variant (lnnMCL)
- “Marginal Zone like” cytological variant
- CD5 negative variant



The non nodal leukemic MCL (nnMCL) are SOX11-negative, harbor somatic hypermutation of IGHV. Clinically present with leukemic disease, spleen, and bone marrow involvement. The clinical course may be indolent for long periods although eventually some tumors progress with more aggressive behavior acquired cytogenetic aberrations, such as TP53 mutation, MYC rearrangement, and complex karyotype, are the mediators of these progression.

MCL: Histological Variants

There are 3 architectural patterns in MCL, especially in lymph nodes: mantle zone (mzMCL), nodular and diffuse patterns. MCL has not only different architectural patterns, but also 5 cytological variants that are recognized in the 2017 WHO classification (Swerdlow et al., 2017):

1. Classic or typical MCL
2. Blastoid variant
3. Pleomorphic variant
4. Small cell variant
5. Marginal Zone like variant

Marginal zone-like MCL: In a small number of MCL cases, the lymphoid cells have a monocytoid (abundant pale cytoplasm) cytology, mimicking marginal zone lymphoma. Occasional MCL may have plasmacytic differentiation, a feature often observed in marginal zone lymphoma. The differential diagnosis relies on the immunophenotype and detection of CCND1 rearrangement.

Considerazioni finali (sul caso presentato)

- ◆ Zanubrutinib si è dimostrato efficace nel controllo della malattia e dei sintomi (Best Response at 3 months: PR)
 - dati MAIC su Zanubrutinib vs Ibrutinib mostrano benefici in ORR e PFS a favore di Zanubrutinib
- ◆ Zanubrutinib è stato ben tollerato dal paziente (no riduzione di dose) e non si sono registrati eventi CV rispetto al precedente trattamento con ibrutinib
 - dati comparativi (studio MAGNOLIA e altri studi): ridotta incidenza aritmie con Zanu vs Ibrutinib
- ◆ Il nuovo inquadramento diagnostico del caso: SMZL → MCL (AIFA → uso compassionevole? Altra terapia?)
 - dati in monoterapia dimostrano efficacia di Zanubrutinib in pazienti con R/R MCL

Phase 2 Study of Zanubrutinib in R/R MCL

Phase 2

Study Identifier: BGB-3111-206,
NCT03206970Primary Endpoint: ORR[†] assessed by IRC using PET-based imaging per the Lugano criteria⁴

Key Secondary Endpoints: investigator-assessed ORR, PFS, DOR, time-to-response, safety

Key eligibility criteria

- Central pathologically confirmed MCL with measurable disease
- Relapse or failure to achieve at least partial response to last regimen
- ≥1 but <5 prior lines of therapy
- ECOG PS 0–2
- An absolute neutrophil count of at least $1 \times 10^9/L$ and a platelet count of at least $75 \times 10^9/L$ *

Treatment

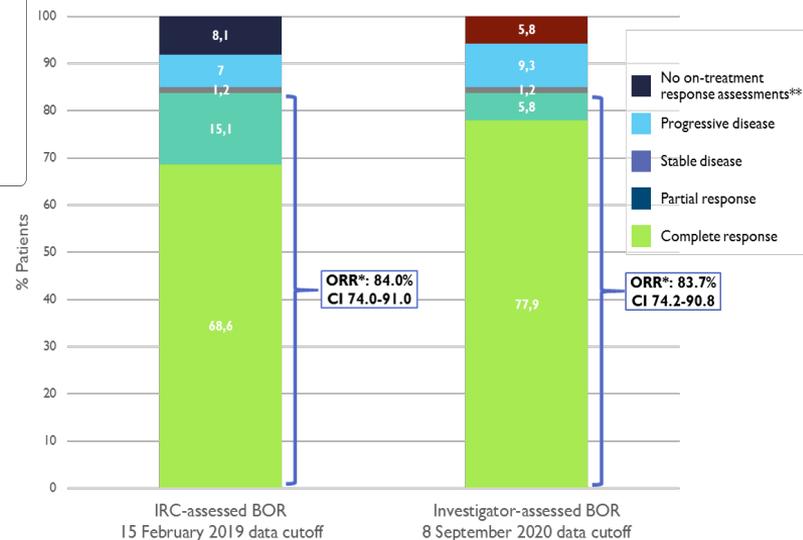
Up to 3 years

Zanubrutinib 160 mg PO BID
(N=86)

Treatment until unacceptable toxicity, disease progression, or end of study

IRC-assessed efficacy variable ¹ (15 February 2019 data cutoff)	N=86
Median time to response, months (range)	2.7 (2.5–16.6)
Median duration of response, months (95% CI)	19.5 (0.9–19.5)
Event-at risk free rate at 12 months, % (95% CI)	78.3 (67.0–86.0)

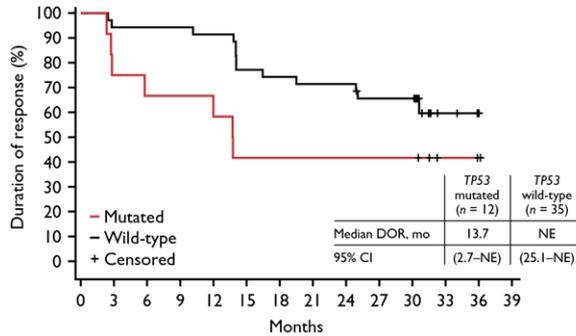
Median follow-up (range): 35.3 months (0.3–41.6)
Median duration of exposure (range): 27.6 months (0.2–41.6)



Phase 2 Study of Zanubrutinib in R/R MCL (BGB-3111-206)

TP53 mutation status sub-analysis

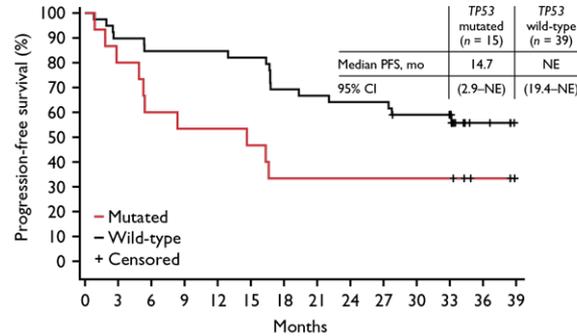
Duration of Response



No. of patients at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
M	12	9	8	8	7	5	5	5	5	5	5	2	1	0
WT	35	33	33	33	32	27	26	25	25	22	22	5	1	0

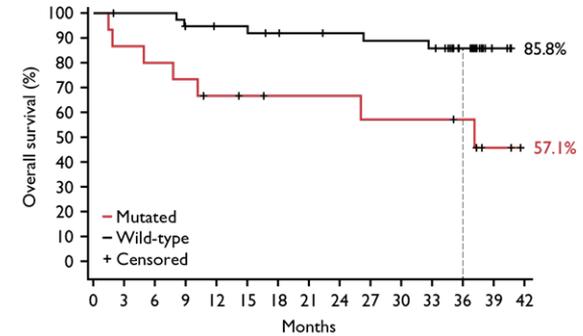
Progression-Free Survival



No. of patients at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
M	15	12	9	8	8	7	5	5	5	5	5	5	2	0
WT	39	35	33	33	33	32	27	26	25	25	22	21	5	0

Overall Survival



No. of patients at risk

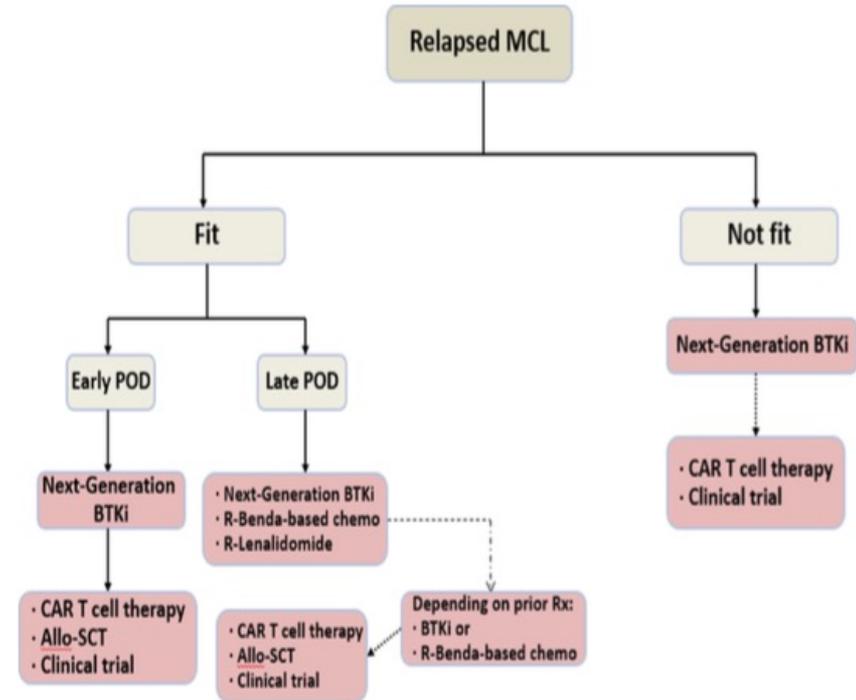
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
M	15	13	12	11	9	8	7	7	7	6	6	6	5	2	0
WT	39	38	38	35	34	34	32	31	30	29	29	28	20	5	0

- Median PFS was 14.7 months (95% CI, 2.9–NE) and not reached (95% CI, 19.4–NE) in patients with mutated and wild-type *TP53* respectively
- Overall survival higher in patients with wild-type *TP53* (85.8% at 36 months) than in patients with mutated *TP53* (57.1% at 36 months). Median OS was 37.1 months (95% CI, 4.9–NE) and not reached (95% CI, NE–NE) respectively

Salvage Strategies after Ibrutinib exposure in MCL (elderly)

- ◆ No standard (participation in clinical trials)
- ◆ The salvage regimen used depends upon:
 - patient comorbidities
 - safety profile of the selected regimen
 - prior therapies
 - clinical situation
 - goal of therapy

→ Zanubrutinib 2nd o 3rd generation BTKi?



GRAZIE PER L'ATTENZIONE