

MEET THE **EXPERT** *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa



Caso clinico n. 1-2

Nilla Maschio

Oncoematologia - Istituto Oncologico Veneto

Disclosures NILLA MASCHIO

[illegible]

MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Caso clinico 1 I. L. Donna di 70 aa

Anamnesi fisiologica:

Ex impiegata in azienda sanitaria, sposata, una figlia, ex modica fumatrice, non alcolici, non allergie note
Terapia in cronico: plaunac, alendronato, dibase

Anamnesi patologica remota:

Ipertensione arteriosa. Osteoporosi. Sdr di Gilbert
Pregressi interventi di ernia inguinale sn, alluce valgo, tunnel carpale, colecistectomia

Anamnesi patologica prossima:

Settembre 2023: diagnosi di **CLL/linfoma linfocitico** (lieve linfocitosi B monoclonale CD5+/CD23+, restante emocromo nella norma, linfadenopatie superficiali e profonde sovra e sottodiaframmatiche max di 2-3 cm), **stadio I Rai, stadio B Binet**.
Avviato follow-up

Gennaio 2024: linfadenopatie LC, sovraclaveari ed ascellari in rapido accrescimento (max 5-6 cm)



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025
Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Caso clinico 1 Indagini di ristadiiazione

➤ Esami ematochimici:

GB 8.320/mm³ (Ly 4.640/mm³), Hb 137 g/L, PLTS 272.000/mm³
LDH 273 U/L. Beta 2 microglobulina 2.48 mg/dL
Nella norma funzionalità epatica e renale, protidogramma ed IgG
Sierologia HBV, HCV, HIV e Quantiferon negativi

➤ PET/CT:

patologia linfoproliferativa ad interessamento nodale sovra e sottodiaframmatico, senza aspetti di trasformazione in istologia di alto grado

➤ Biopsia linfonodo LC dx:

CLL/linfoma a piccoli linfociti istologicamente aggressiva

➤ Caratterizzazione biologica di malattia:

TP53WT, in FISH trisomia 12 e del (13q), no cariotipo complesso, IGHV unmutated (senza stereotipie del BCR)



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Caso clinico 1 Fattori decisionali per la scelta terapeutica

Conclusioni diagnostiche:

LLC/linfoma linfocitico istologicamente aggressiva stadio I sec. Rai e B sec. Binet, in paziente sintomatica con malattia attiva (linfadenopatia progressiva causa di discomfort), profilo di rischio intermedio

Quale terapia?

- ❖ Età e fitness della pz, assenza di significative comorbidità (indagini cardiologiche nei limiti di norma)
- ❖ Classe di rischio intermedio (IGHV non mutato)
- ❖ Preferenza della paziente

Regime terapeutico di prima linea: terapia di durata fissa (15 mesi) con la combinazione **Ibrutinib+Venetoclax**



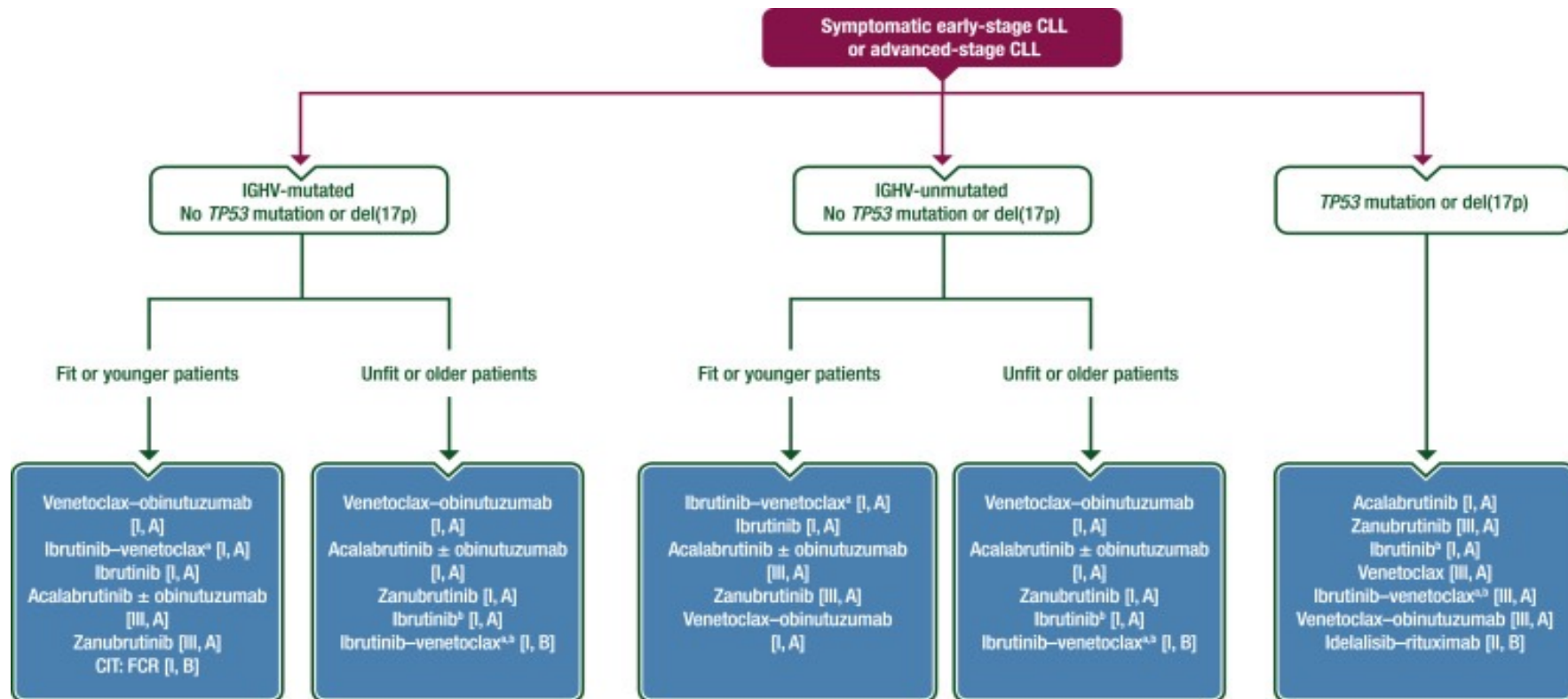
MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025
Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first-line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia

Published online: 3 July 2024 - *Annals of Oncology*

Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Final Analysis of Fixed-Duration Ibrutinib + Venetoclax for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma in the Phase 2 CAPTIVATE Study

William G. Wierda et al.

European Hematology Association (EHA) Hybrid Congress; June 12–15, 2025; Milan, Italy

- ❖ Trial di fase 2, arruolati pz adulti con CLL/SLL < 70 aa anche con malattia ad alto rischio, in I linea di terapia
- ❖ Due coorti di pz: una assegnata a trattamento definito in base al risultato della MRD, l'altra a terapia a durata fissa (FD)
- ❖ Ad una precedente analisi, con un follow-up fino a 5,5 anni, anche nella coorte FD la PFS è risultata prolungata e mantenuta a lungo termine, anche nei pz con caratteristiche ad alto rischio
- ❖ In questa analisi finale vengono riportati i risultati riguardanti i pz trattati con terapia ibrutinib + venetoclax a durata fissa nella coorte FD e nella coorte MRD arm placebo, con un follow-up fino a 7 anni (mediana 5.75 anni)



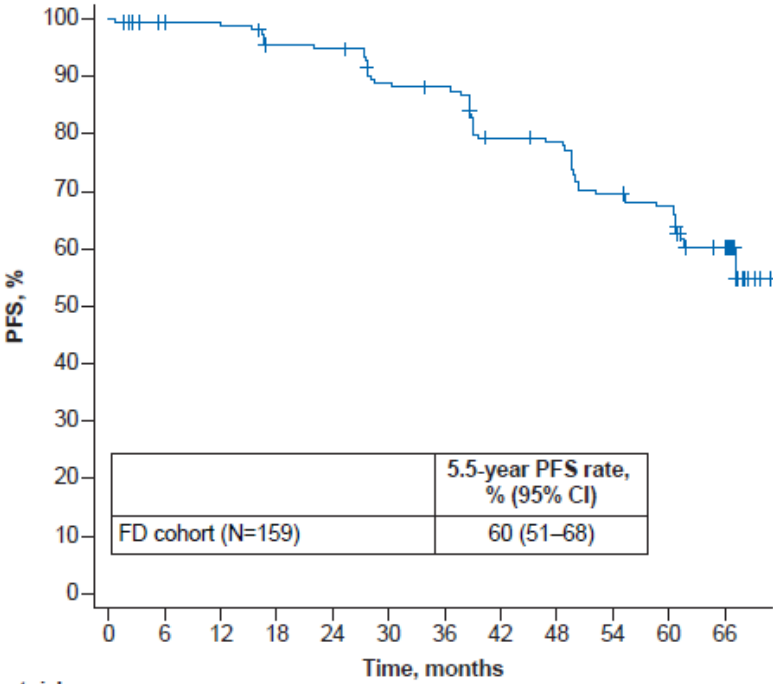
MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

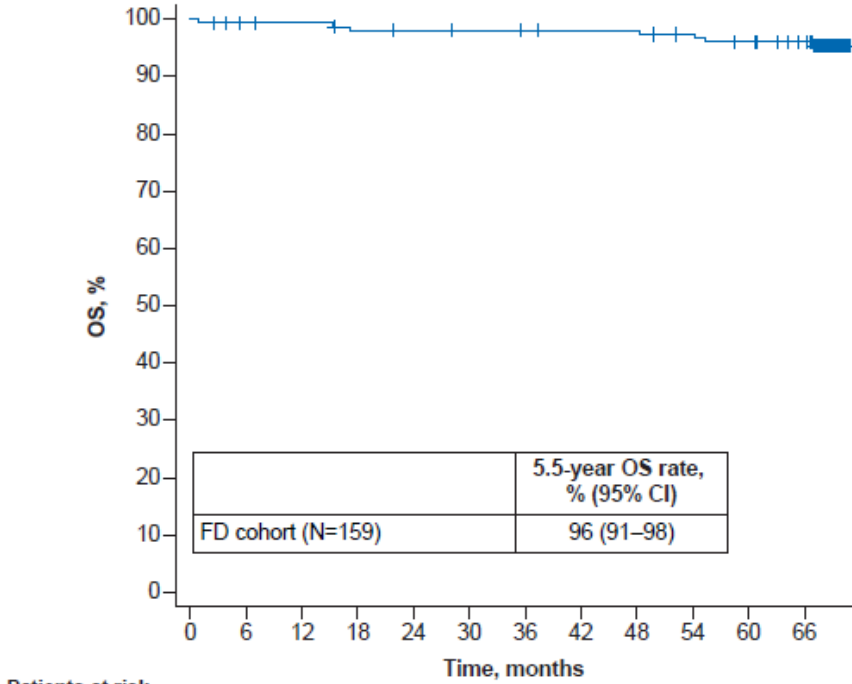
Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

PFS and OS in the FD Cohort

PFS (FD Cohort only)



OS (FD Cohort only)

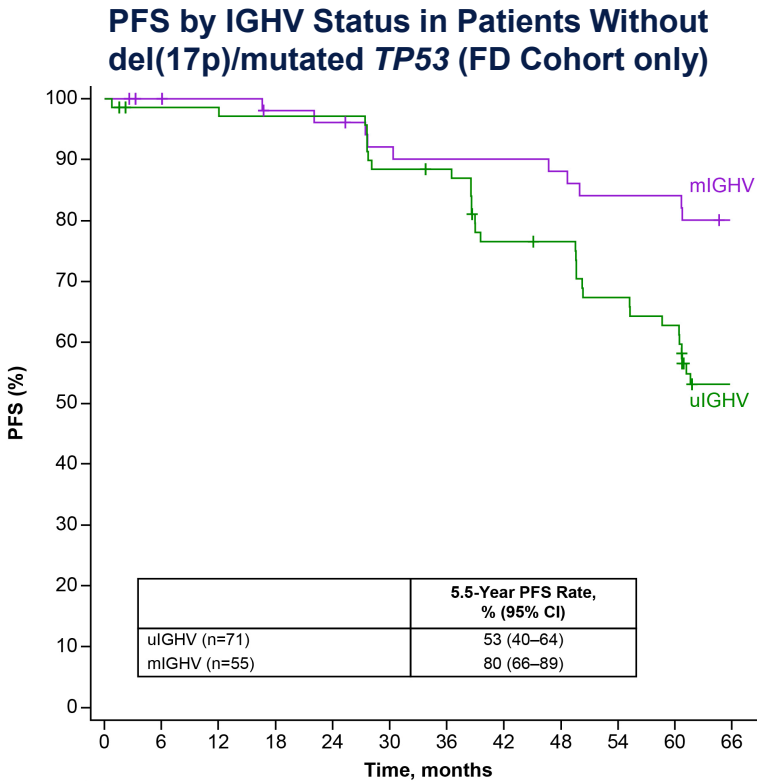
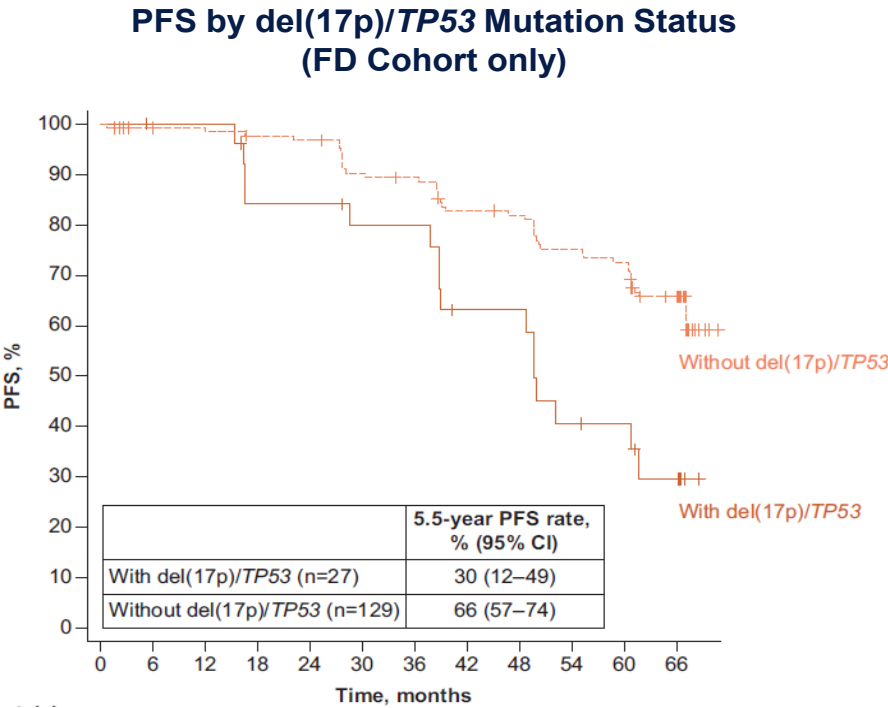


MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Impact of del(17p)/mutated TP53 and IGHV Status On Long-Term PFS (FD Cohort)



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025
Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Caso clinico 1

- **Aprile 2024:** avvio di terapia **Ibrutinib 420 mg/die**
- Terapia dei primi tre mesi con Ibrutinib ben tollerata (pressochè non più apprezzabili le linfadenopatie superficiali LC, sovraclaveari ed ascellari già dopo un mese dall'inizio della terapia)
- **Dal 28/06/24 avviato ramp-up di Venetoclax** (portato a termine senza complicanze)
- **Termine trattamento:** fine giugno 2025



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Caso clinico 1

Decorso clinico durante il periodo di trattamento:

- **Non eventi infettivi di rilievo**
- **Ad inizio VI ciclo:**
neutropenia G3 (supporto G-CSF; in atto profilassi con aciclovir e bactrim)
Necessità di mantenere supporto G-CSF un fiala/settimana nei mesi successivi di terapia
- **Ad inizio VII ciclo:**
mialgie G2 (sospesa per una settimana terapia con Ibrutinib + terapia antidolorifica e steroidea; proseguiva venetoclax 400 mg/die). Alla risoluzione completa delle mialgie veniva ripreso ibrutinib a dosaggio pieno di 420 mg/die, mantenuto a dosaggio invariato nei cicli successivi
- **Dall’XII ciclo:** per **insorgenza di sintomi gastrointestinali** (diarrea, nausea e vomito), che la pz metteva in relazione all’assunzione di venetoclax, il dosaggio del farmaco è stato ridotto a 200 mg/die, con risoluzione della sintomatologia. Proseguiva Ibrutinib a dosaggio pieno di 420 mg/die.



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Considerazioni finali

- **Linee guida ESMO:** suggeriscono che, quando ugualmente efficaci, sono da preferire le terapie di durata fissa, al fine di limitare l'incidenza di eventi avversi, la spesa sanitaria e l'insorgenza di resistenze ai trattamenti
- **Nella scelta del regime terapeutico il principale fattore decisionale è stata la durata della terapia, in linea con la preferenza della paziente**
- **La pz presenta una forma istologicamente aggressiva (a prognosi più sfavorevole): sarebbe da considerare migliore in questo caso una strategia terapeutica con un BTKi continuativo di II generazione?**
Al momento non vi sono indicazioni definite sul trattamento di questo particolare sottogruppo di pazienti
- **Studio Captivate:** nella coorte FD lo schema I+V è in grado di offrire PFS e OS durature nel tempo, anche nei pz con caratteristiche di alto rischio
- **Studio europeo Ghia et al:** analisi dei dati aggregati degli studi Glow e Captivate: nei pz trattati in prima linea con terapia di durata fissa I+V l'OS è comparabile con quella della popolazione generale europea abbinata per età



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Caso clinico 2 C.A. Uomo di 50 aa

Anamnesi fisiologica:

impiegato, no fumo né potus, ex rugbista, non allergie note, nessuna terapia in cronico

Anamnesi patologica remota:

trait talassemico

asmatico (ventolin al bisogno)

non fattori di rischio cardiovascolare



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Caso clinico 2

Anamnesi patologica prossima:

- **Marzo 2022:** primo accesso in ambulatorio ematologico per comparsa da due-tre mesi di linfadenopatie superficiali diffuse
- Emocromo: GB 41.760/mm³ (**Ly 33.830/mm³**); anemia **Hb 115 g/L** MCV 62 fL; **PLTS 130.000/mm³**
- Non sintomi sistemici B; PS ECOG 0
- EO: linfadenopatie LC, sovraclaveari, ascellari ed inguinali max di 3 cm, milza debordante 3-4 cm dall'arco costale



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Caso clinico 2

Indagini di inquadramento diagnostico e di stadiazione

- **Immunofenotipo sangue periferico:** linfocitosi B con restrizione clonale k e con fenotipo CD5+/CD19+/CD23+/CD20+dim/CD43+/CD200+ con debole espressione delle Smlg
- **TAC total body con mdc:** linfadenopatie sovra e sottodiaframmatiche max di 3 cm, splenomegalia 14 x 10 x 17 cm
- **Caratterizzazione biologica di malattia:**
 - TP53WT
 - FISH trisomia 12 e del (13q)
 - Cariotipo complesso con 5 alterazioni cromosomiche (comprese trisoma 12 e del 13q)
 - IGHV unmutated (senza stereotipie del BCR)



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Caso clinico 2

➤ Maggio 2022 rivalutazione:

- **Emocromo:**

GB 81.980/mm³ (**Ly 75.180/mm³**); Hb **75 g/L** MCV 64.7 fL, PLTS 134.000/mm³

- **Restanti esami ematochimici:**

- ✓ Nella norma LDH, indici di emolisi, folati, vit.B12, assetto marziale, funzionalità epatica e renale, uricemia, IgG e protidogramma
- ✓ Beta 2 microglobulina sierica 2.8 mg/L
- ✓ Test di Coombs diretto ed indiretto negativo
- ✓ Sierologia HBV, HCV, HIV e Quantiferon negativi



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Caso clinico 2

Conclusioni diagnostiche:

- **Paziente di 50 aa con LLC all'esordio stadio III sec. Rai e stadio C sec. Binet**
- **Malattia attiva ed in rapida progressione** (severa anemia secondaria alla LLC con necessità di supporto trasfusionale; raddoppiamento della conta linfocitaria in < 3 mesi)
- **TP53WT; stato IGHV non mutato; cariotipo complesso**
- **PS ECOG 0; non comorbidità di rilievo**



MEET THE
EXPERT *in CLL*

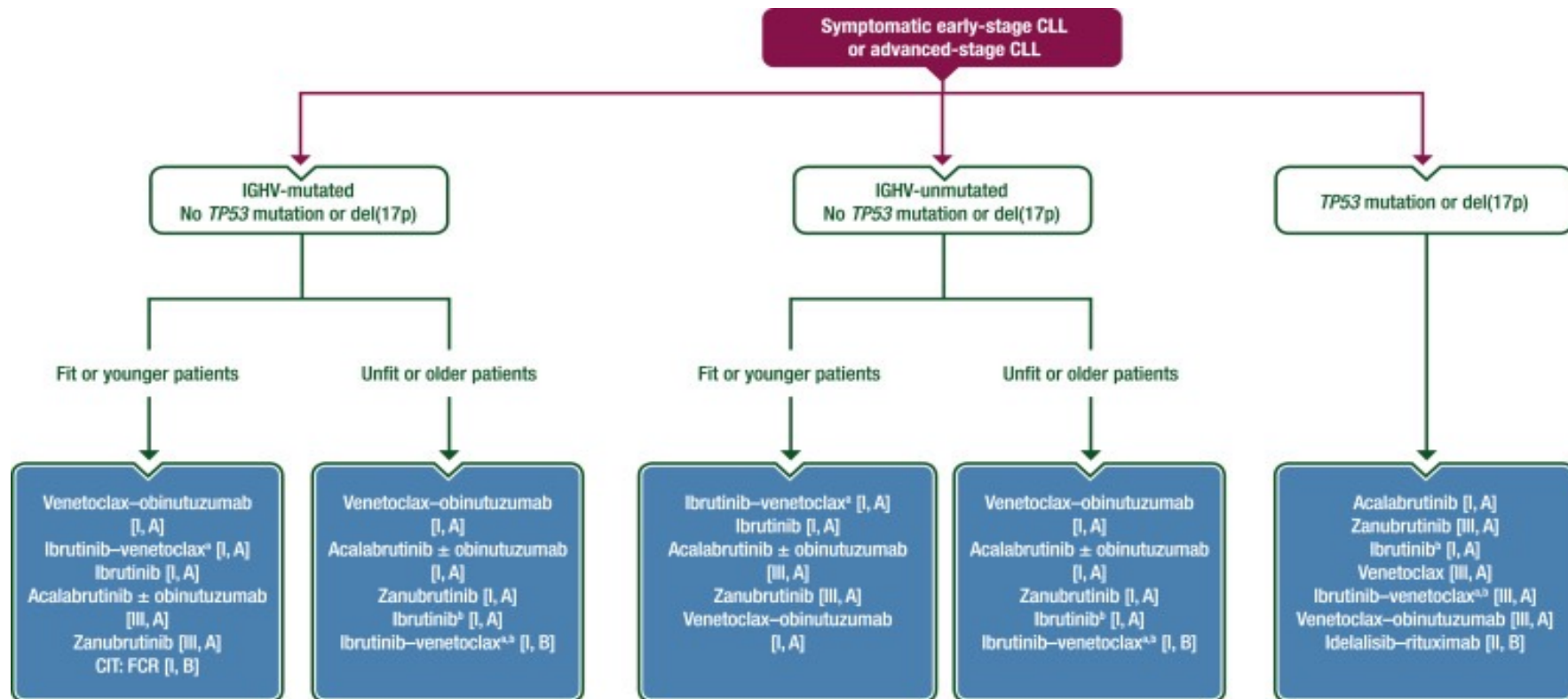
CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first-line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia

Published online: 3 July 2024 - *Annals of Oncology*

Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

PRO

CONTRO

Terapia continuativa (BTKi)	• Facilità di somministrazione (solo terapia per os) • Limitati accessi ambulatoriali • Controllo continuo della malattia • Lunghezza del follow-up degli studi clinici	• Tossicità da esposizione continuativa al farmaco (FA, sdr emorragica, ipertensione, mialgie/artralgie, cefalea, infezioni) • Maggiore Impatto psicologico e lavorativo sul paziente • Maggior rischio di mutazioni e resistenze
Terapia di durata definita (Ven-O)	• Periodo libero dalla terapia • Eventi avversi limitati nel tempo • Minore impatto psicologico e lavorativo sul paziente • Minore rischio di mutazioni e resistenze	• Reazioni infusionali • Sindrome da lisi tumorale • Neutropenia • Frequenti accessi ambulatoriali nelle prime 8 settimane



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Caso clinico 2

- **Luglio 2022:** avvio di terapia di prima linea a durata fissa secondo schema **Venetoclax+Obinutuzumab**
- Nella scelta della strategia terapeutica si è tenuto conto della **preferenza del paziente**, dopo valutazione/discussione dei “pro” e “contro” di una terapia a durata fissa vs una terapia continuativa
- Reazione infusionale durante la somministrazione della prima dose di Obinutuzumab (edema delle labbra, lieve dispnea soggettiva, episodio di emesi alimentare, PV nei limiti). Regredita con la somministrazione di steroide
- Regolare ramp-up di Venetoclax, senza complicazioni (in particolare non sdr da lisi tumorale)
- Avviata terapia di profilassi con aciclovir e bactrim
- **Termine trattamento: giugno 2023**



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Caso clinico 2

Decorso clinico durante il periodo di trattamento:

- **Non eventi infettivi di rilievo/non neutropenia**
- **Ottima tolleranza alla terapia**
- **A tre mesi dall'avvio della terapia:**
 - Hb 129 g/L; Ly 2.640/mm³
 - EO: non più apprezzabili milza e linfonodi
- **Controllo ecografico a sei mesi:** non linfadenopatie, fegato e milza nei limiti
- **Rivalutazione a fine terapia (giugno 2023):**
 - alla TAC TB residuavano alcuni linfonodi rotondeggianti di circa 1 cm in sede interaortocavale inferiore e paraortica sn, milza e fegato nei limiti
 - Immunofenotipo SP: non evidenza di malattia
 - Emocromo: GB 4.820/mm³ (N 2.410/mm³, Ly 1.590/mm³), Hb 121 g/L, PLTS 187.000/mm³



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Caso clinico 2

Paziente avviato a stretto follow-up in considerazione del profilo biologico di malattia (IGHV unmutated e cariotipo complesso)

- Stabilità del quadro ematologico ai successivi controlli ambulatoriali (emocromo nella norma, obiettività nei limiti)
- **Giugno 2025 (a due anni dal termine della terapia):**
 - ✓ **Emocromo:** GB 9.130/mm³ (N 3.010/mm³, **Ly 5.390**), Hb 116 g/L, **PLTS 136.000/mm³**
 - ✓ **EO:** apprezzabili linfonodi LC di circa 1 cm, ascellari a dx di 2-3 cm e a sn di 1-2 cm, fegato e milza nei limiti
 - ✓ **Ecografia addome + total node:** milza con diametro bipolare di 13.5 cm, linfadenopatia interaortocavale di 22x18 mm ed in sede iliaca bilaterale max di 17 mm, linfonodi LC bilaterali max 18x6 mm, ascellari bilaterali a dx di 34x22 mm e a sn di 29x12 mm, linfonodi inguinali max di 11x16 mm.



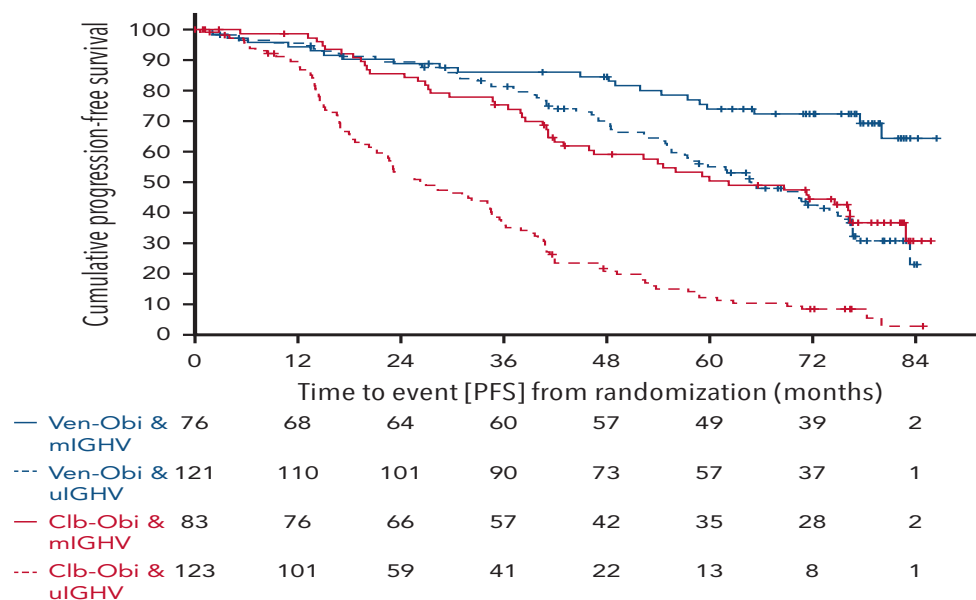
MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

6-year results of the phase 3 CLL 14 study: PFS by IGHV mutational status

Al Sawaf O. Blood 2024



Median PFS:
IGHV UM VO: 64.8 months
IGHV M VO: NR
Median FU: 76.4 months



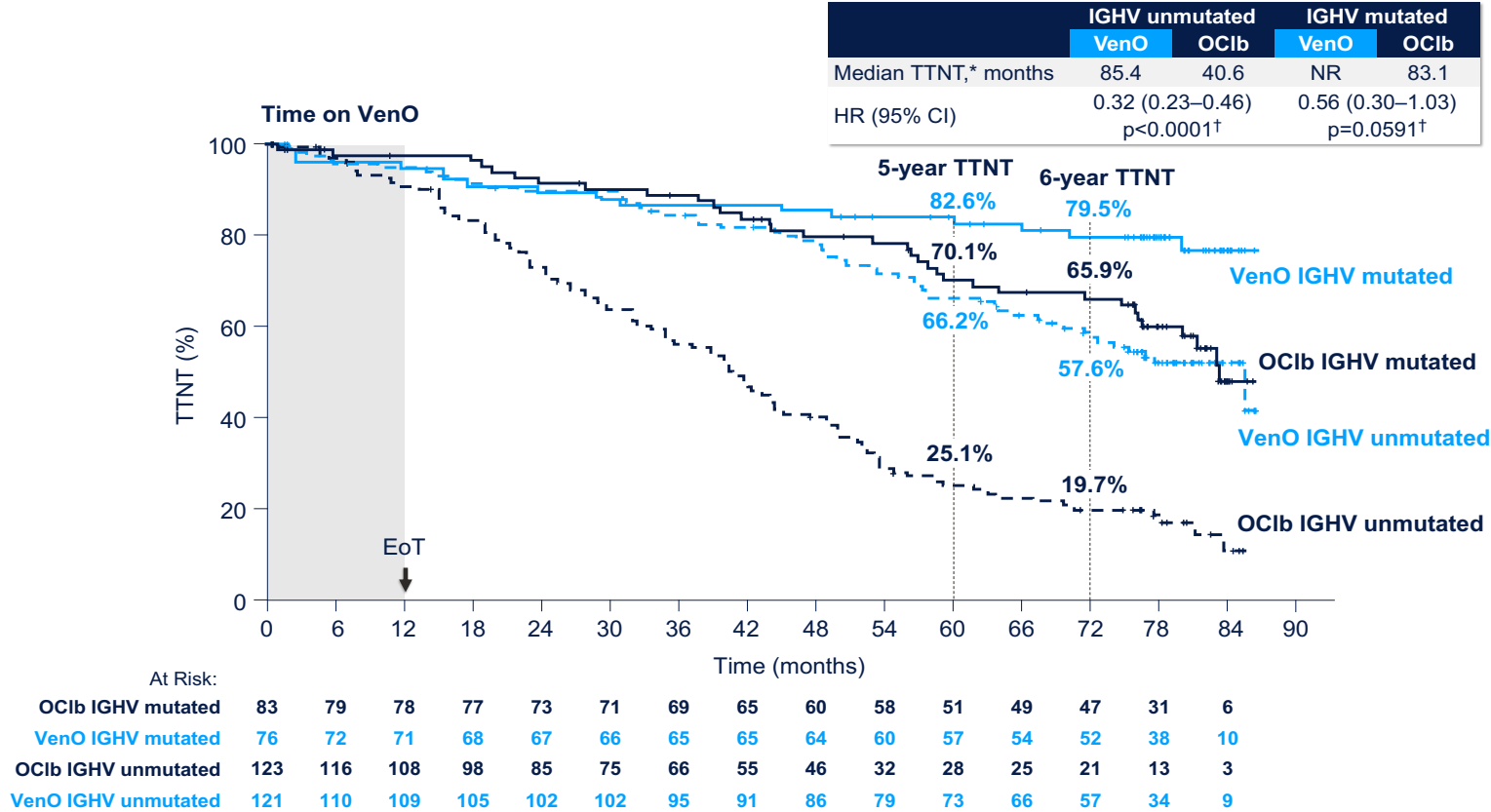
MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

6-year results of the phase 3 CLL 14 study: Time to next treatment (TTNT) by IGHV mutational status

Al Sawaf O. Blood 2024



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025
Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Considerazioni finali

- Nella scelta del regime terapeutico il principale fattore decisionale è stata la durata della terapia (V+O), in linea con la preferenza del paziente
- Al momento dell'avvio della terapia non era prescrivibile lo schema I+V (attualmente opzione di prima scelta come terapia a durata fissa in considerazione del cariotipo complesso e del sequencing terapeutico)
- Sequencing terapeutico alla progressione sintomatica di malattia:
 - BTKi covalente di seconda generazione
 - In base ai limiti AIFA attuali non può essere prescritto Venetoclax +/- Rituximab
 - Pirtobrutinib (BTKi non covalente): nel doppio refrattario (a BTKi e BCL2i); a breve rimborsabilità dopo BTKi (dalla seconda linea)
 - AlloSCT/Terapie sperimentali (BTK degraders; anticorpi bispecifici; CAR-T)



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Grazie per l'attenzione



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa