

MEET THE
EXPERT *in CLL*

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



Dr. Sartori Roberto, MD

UOSD Ematologia
Camposampiero ULSS 6 Euganea



Disclosures

| Company name | Research support | Employee | Consultant | Stockholder | Speakers bureau | Advisory board | Other |
|--------------|------------------|----------|------------|-------------|-----------------|----------------|-------|
| none | none | none | none | none | none | none | none |



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Caso clinico n.3

Paziente maschio di 55 aa

- 2 sorelle
- Giardiniere
- Ipertensione arteriosa in Olmesartan 40 mg 1 cp / die

Marzo 2022 Esordio di malattia:

- petecchie AAll in piastrinopenia immune non linfadenomegalie superficiali
- Leucociti 18.10 > x10E9/L Linfociti 12.89 > x10E3/uL Emoglobina 141 g/L Piastrine 3 < x 10E9/L
- Immunofenotipo periferico e midollare: linfociti B 55-81%, ristretti Kappa delle immunoglobuline di superficie, CD20 e CD22 ad intensità ridotta, sono positivi per CD5, CD23, CD79b, CD200, CD43, mentre risultano negativi per CD38, CD10, CD11c, CD103, CD95, CD34.
- Rx torace nella norma Eco addome: Milza 11 cm

Diagnosi: B CLL / SLL Stadio II sec RAI Non criteri di trattamento per B-CLL

- Ig ev e cortisonici con remissione delle piastrinopenia sospensione completa della terapia luglio 2022

Settembre 2022 recidiva di ITP, Piastrine 7.000/ul

comparsa di linfonodo ascellare

Iniziale terapia cortisonica Rituximab e.v. x 4 sett. remissione della piastrinopenia

prosegue follow-up



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

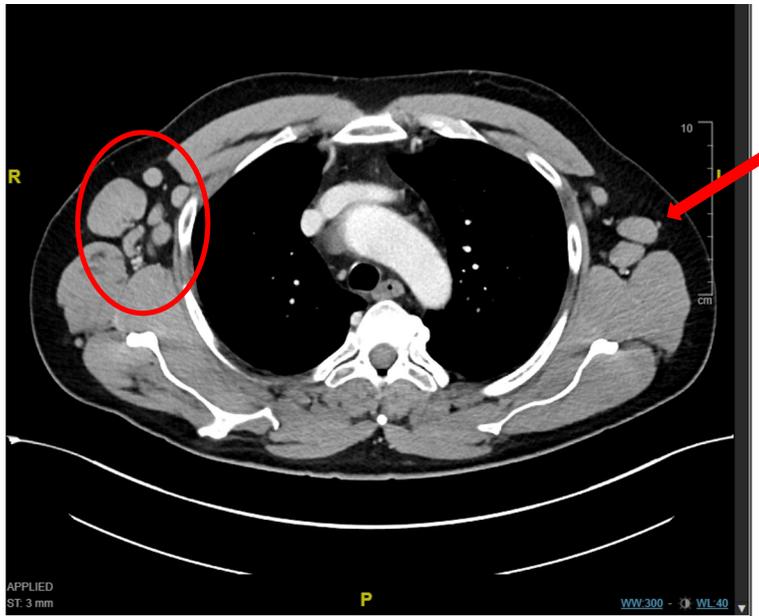
Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Febbraio 2023 Stabile ma si ripresenta piastrinopenia Biopsia linfonodo ascellare destro: Linfoma a piccoli linfociti/leucemia linfatica cronica (CLL/SLL sec. WHO 2017); si segnalano aspetti di espansione dei centri di proliferazione

- Emocromo GB 17000/mcl N 6700/mcl L 12340/mcl Hb 13.8 g/dl Piastrine 36.000/mcl
- TAC total body: Linfonodo ascellare a destra di 3 cm e sinistra di 3 cm e sede otturatoria destra 4 cm LFN retroperitoneali 4-5 cm conglomerato senso di gonfiore addominale

Fattori di rischio: (del11q; del17p; U-IGHV, TP53m es 8, NOTCH1 wt): High Risk

- Mutazioni di TP53 in B CLL Presenti nel 5–10% dei casi al momento della diagnosi, ma fino al 30–40% nei casi resistenti o recidivanti.



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Disponibilità **maggio 2023** prima linea Italia: R chemio, Ibrutinib, Acalabrutinib, O + Ven

| Trattamenti B CLL | | |
|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| Schema Terapeutico | Prescrivibilità Regione Veneto | Linea di Terapia |
| Obinutuzumab + Venetoclax | Decreto 95 del 06 luglio 2022 | 1° linea |
| Ibrutinib | Decreto n. 3 del 12.01.2016 | 1°linea, 2° linea |
| Acalabrutinib | Decreto n. 12 del 01.02.2022 | 1°linea, 2° linea |
| Zanubrutinib | Decreto n. 174 del 14.12.2023 | 1°linea, 2° linea |
| Ibrutinib + Venetoclax | Decreto n. 52 del 26.03.2024 | 1° linea |
| R-Venetoclax | Decreto n. 10 del 27.01.2020 | R/R almeno 1 precedente terapia |
| Pirtobrutinib | Decreto n. 177 del 19.12.2024 | R/R almeno 1 precedente terapia |



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

First line Tx in high-risk (TP53 aberrant, unmutIGHV), expectations from literature

In TP53 aberrant pts

In IGHV unmutated pts

| | | | | |
|-------------------|--|-------------------|---|---|
| BTKI start | >6yrs PFS* | BTKI start | >8yrs PFS* |  |
| V+O start | 51 mo PFS (TTNT 57 mo) | V+O start | 64.8 mo PFS (TTNT NR at 6 yrs) | |
| I+V start | 5 yra PFS 63% (FD)- 100% (uMRD) | I+V start | 4 yra PFS 73% (FD)- 83% (uMRD) | |

**according to the longest FU with ibrutinib*

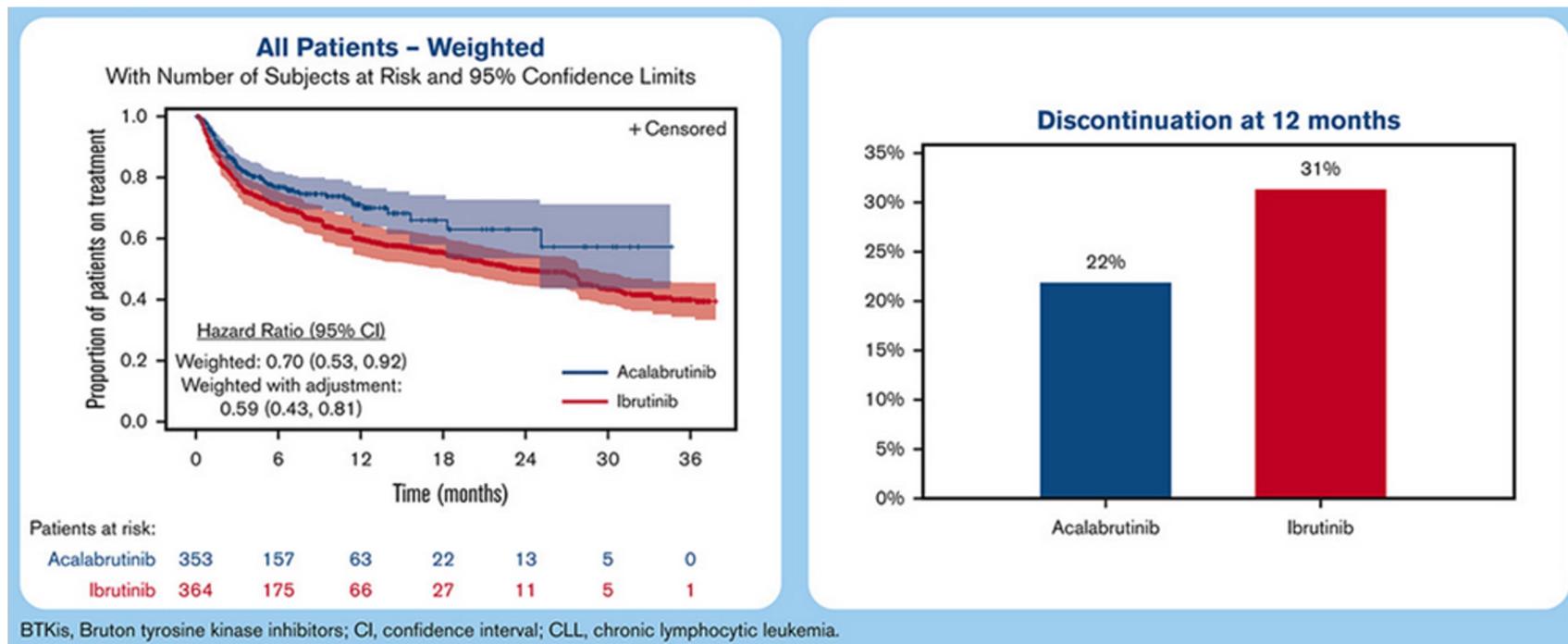


MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Acalabrutinib vs Ibrutinib in B CLL



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Decisione terapeutica (Maggio 2023): **Acalabrutinib**

- Terapia ben tollerata non side effects cardiologici
- Iniziale remissione clinica e recupero conte piastriniche riduzione delle linfadenomegalie superficiali e linfociti periferici in range di normalità
- Nov 2023 eco addome ed eco ascellare riduzione oltre 50% dei volumi linfonodali

Da **gennaio 2024** progressiva linfocitosi fino a giugno 2024 L 15.000/mcl con iniziale aumento del volume dei linfonodi periferici

Giugno 2024 Sintomatologia gonfiore addominale

- Emocromo GB 27.200/mcl N 4600/mcl L 19.000/mcl Hb 11.6 g/dl Piastrine 178.000/mcl
- TAC di rivalutazione giugno 2024: Progressione
- Eseguita PET che dimostra positività conglomerato addominale di SUV Max 14.2, medio 7.5
dubbia forma alto grado
- nuova biopsia su sede con SUV elevato: linfociti nucleolati di piccola/media taglia, nel cui contesto sono presenti blasti di grande taglia (anche sterbergoidi), conferma di B-CLL/SLL

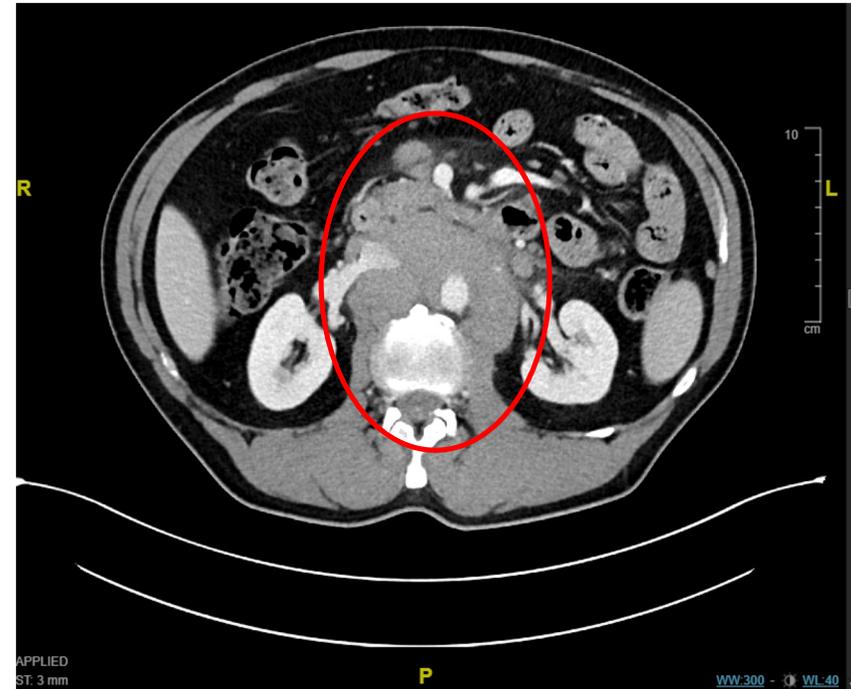
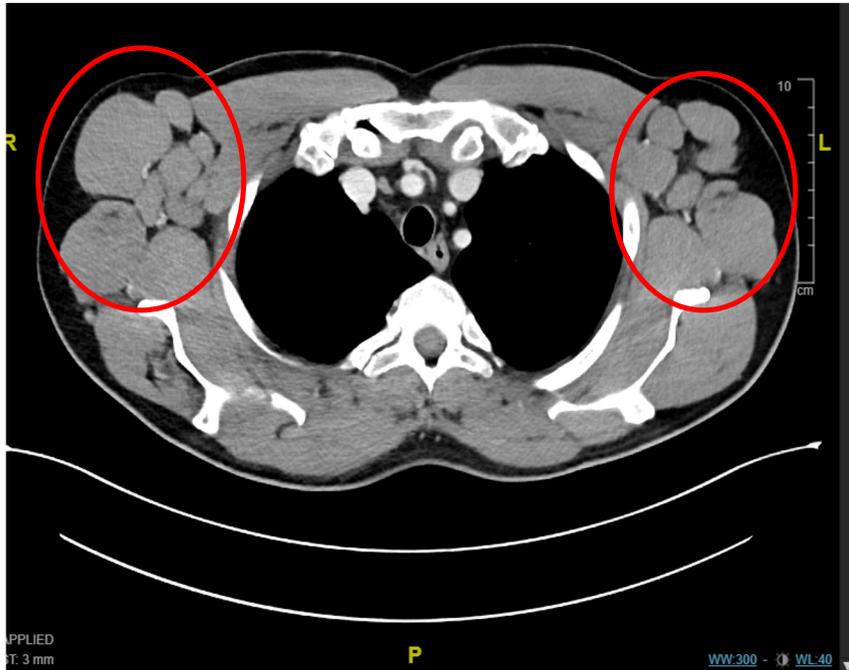


MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Giugno 2024 TAC: Progressione



Giugno 2024 Possibilità terapeutiche R/R luglio 2024: ibrutinib, BTK di II generazione, R Venetoclax

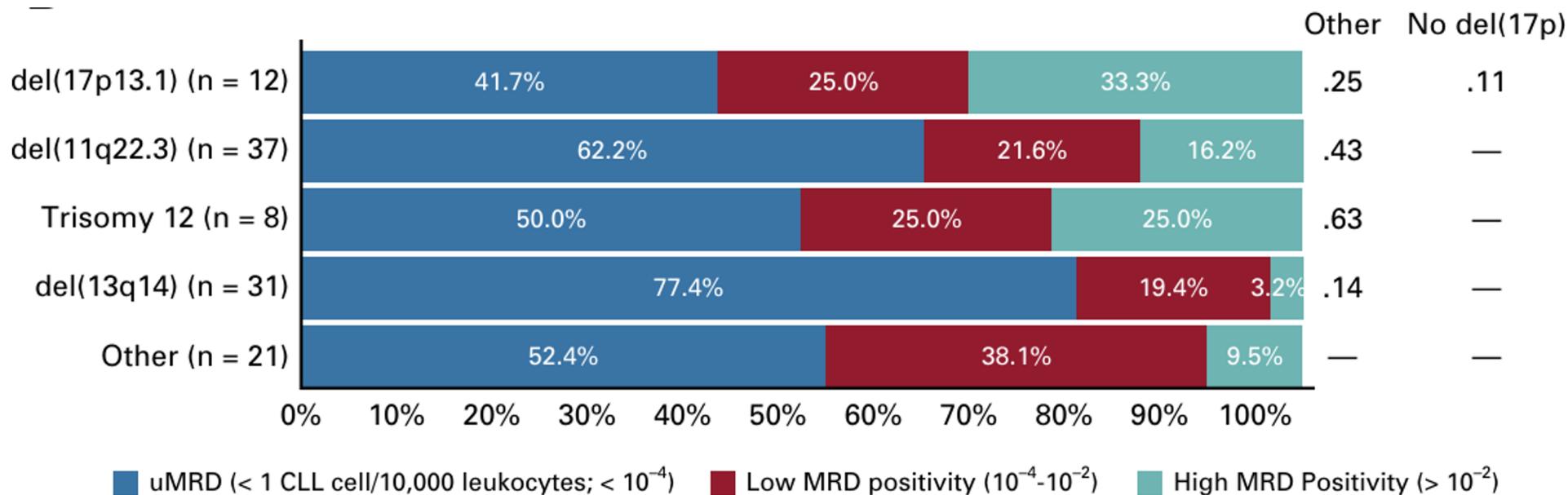


MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

MRD status at end of treatment according to major cytogenetic alterations Studio Murano



MEET THE
EXPERT *in CLL*

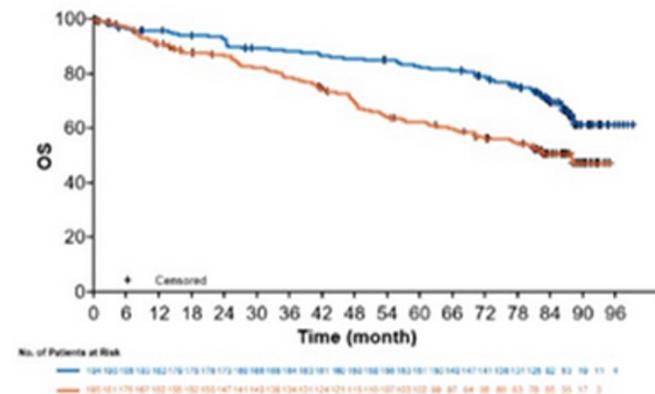
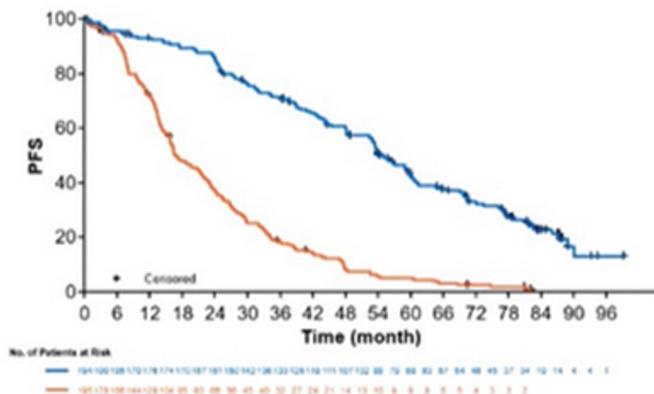
CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

PFS and OS benefits with VenR over BR were sustained at 7 years

| | Median PFS (95% CI), months | HR* (95% CI) | 7-year PFS (%) |
|--------------|--------------------------------|--|-------------------|
| VenR (n=194) | 54.7 (52.3–59.9) | 0.23 (0.18–0.29) Stratified P-value <0.0001 [†] | 23.0 |
| BR (n=195) | 17.0 (15.5–21.7) | | NE |

| | Median OS (95% CI), months | HR [†] (95% CI) | 7-year OS (%) |
|--------------|-------------------------------|--|------------------|
| VenR (n=194) | NE | 0.53 (0.37–0.74) Stratified P-value <0.0002 [†] | 69.6 |
| BR (n=195) | 87.8 (70.1–NE) | | 51.0 |



- Median follow up for efficacy (range) was 86.8 months (0.3–99.2) for VenR and 84.4 months (0.0–95.0) for BR
- No new safety signals were identified since the 5-year data cut,¹ with all patients outside of the AE reporting window[§]

*Stratified HR is presented, unstratified HR=0.25. [†]P-values are descriptive only. [‡]Stratified HR is presented, unstratified HR=0.54. [§]All AEs were reported until 28 days after the last dose of Ven or 90 days after last dose of R, whichever was longer. After this, only deaths, serious AEs, or AEs of concern that were believed to be Ven-related were reported. AE, adverse event; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NE, not estimable.

1. Seymour JF, et al. Blood 2022;140(8):839–50.



MEET THE
EXPERT in CLL

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

Scelta terapeutica: **R venetoclax**

Buona riduzione della linfocitosi

Febbraio 2025 ulteriore progressione linfonodale peritoneale e mesenterica

Possibilità terapeutiche di terza linea in Italia: Zanubrutinib (2 generazione cov.) Pirtobrutinib (non covalente)

Pirtobrutinib

- ha ridotto il rischio di progressione di malattia o di morte del 46% rispetto a IdelaR o BR (PFS mediana: 14,0 vs. 8,7 mesi).
- PFS consistenti nei sottogruppi analizzati, tra cui i pazienti trattati precedentemente con venetoclax e nei sottogruppi associati a prognosi sfavorevole, tra cui quelli con mutazione TP53 e/o delezione 17p, stato IGHV non mutato e cariotipo complesso

Decisione terapeutica: arruolato nel protocollo J2N-MC-JZNX (BRUIN 314) **A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Pirtobrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma**

Pirtobrutinib 60 mg 1 cp / die LFN superficiali in netta riduzione a breve prevista TAC di rivalutazione
Maggio 2025 emocromo GB 8670/mmc L 7190/mmc N 1210/mmc Hb 12.6 g/dl Piastrine 224.000/mmc



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

BRUIN CLL-321: Baseline characteristics

| Characteristics | Pirtobrutinib n=119 | IdelaR/BR n=119 |
|---|------------------------|--------------------|
| Median age, years (range) | 66 (42-90) | 68 (42-85) |
| Male, n (%) | 83 (70) | 83 (70) |
| Region, n (%) | | |
| North America | 24 (20) | 39 (33) |
| Europe | 76 (64) | 63 (53) |
| Asia | 14 (12) | 15 (13) |
| Australia | 5 (4) | 2 (2) |
| Histology, n (%) | | |
| CLL | 109 (92) | 108 (91) |
| SLL | 10 (8) | 11 (9) |
| ECOG PS, n (%) | | |
| 0-1 | 107 (90) | 114 (96) |
| 2 | 12 (10) | 5 (4) |
| Rai stage ^a , n (%) | | |
| 0-II | 58 (49) | 62 (52) |
| III-IV | 56 (47) | 54 (45) |
| High-risk molecular features (Central Lab), n/n available (%) | | |
| 17p deletion and/or TP53 mutation | 51/94 (54) | 53/98 (54) |
| IGHV unmutated | 90/97 (93) | 74/93 (80) |
| Complex karyotype ^b | 53/74 (72) | 44/75 (59) |
| Molecular Characteristics, n/n available (%) | | |
| BTK C481S | 37/99 (37) | 36/94 (38) |
| PLCy2 | 15/99 (15) | 11/94 (12) |

| Characteristics | Pirtobrutinib n=119 | IdelaR/BR n=119 |
|---|------------------------|--------------------|
| Median lines of prior systemic therapy, n (range) | 3 (1-13) | 3 (1-11) |
| Prior therapy, n (%) | | |
| cBTKi | 119 (100) | 119 (100) |
| Ibrutinib | 100 (84) | 106 (89) |
| Acalabrutinib | 17 (14) | 20 (17) |
| Zanubrutinib | 10 (8) | 7 (6) |
| Other ^c | 5 (4) | 3 (3) |
| >1 Prior cBTKi | 17 (14) | 18 (15) |
| BCL2 inhibitor ^d | 60 (50) | 62 (52) |
| Chemotherapy | 81 (68) | 83 (70) |
| Anti-CD20 Antibody | 86 (72) | 83 (70) |
| PI3K inhibitor | 11 (9) | 11 (9) |
| Immunomodulator | 2 (2) | 3 (3) |
| Autologous Stem Cell Transplant | 1 (1) | 0 (0) |
| Allogeneic Stem Cell Transplant | 2 (2) | 1 (1) |
| Reason for any prior cBTKi discontinuation ^e , n (%) | | |
| Disease progression | 85 (71) | 87 (73) |
| Toxicity | 20 (17) | 22 (18) |
| Other | 14 (12) | 8 (7) |

Poor prognosis (e.g., >50% del(17p) and/or TP53 mutation and complex karyotype) and heavily pre-treated population (e.g., 33% received ≥ 4 prior lines of therapy, ~50% received prior BCL2i)

Sharman J, ASH2024, abs #886 oral communication



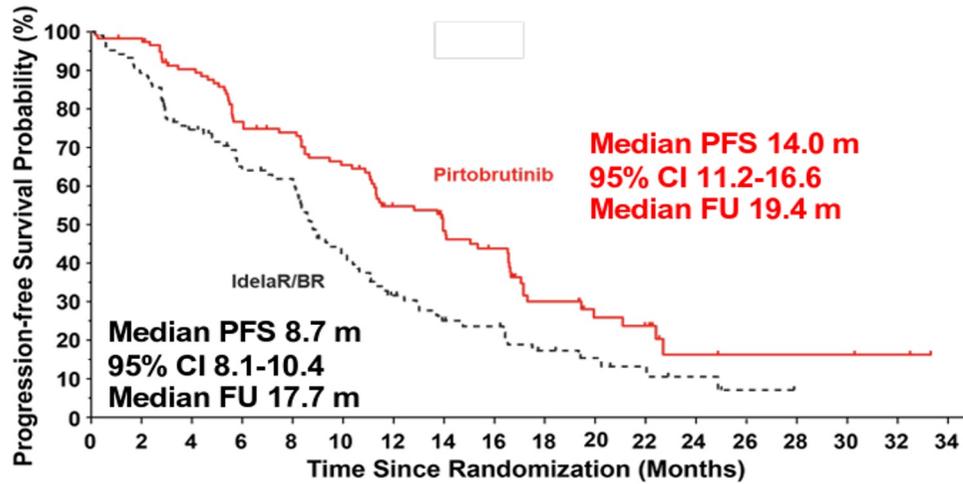
MEET THE
EXPERT in CLL

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

BRUIN CLL-321: IRC-Assessed PFS (Primary Endpoint) and TTNT or Death

IRC-Assessed PFS

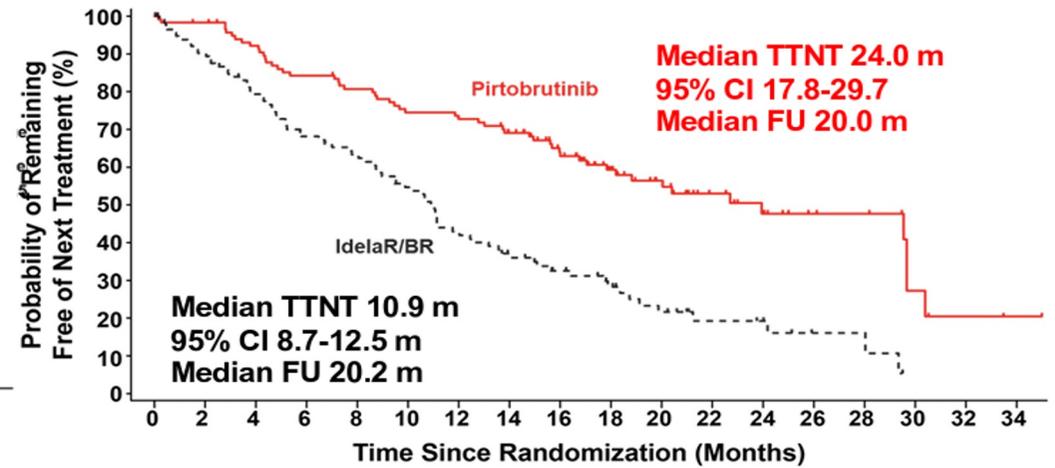


Number at Risk

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| — | 119 | 113 | 100 | 84 | 79 | 69 | 54 | 44 | 36 | 19 | 12 | 10 | 4 | 3 | 3 | 2 | 0 |
| - - - | 119 | 92 | 73 | 60 | 57 | 37 | 25 | 18 | 16 | 10 | 7 | 5 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 |

HR 0.54 (0.39-0.75), p = 0.0002

TTNT or Death



Number at Risk

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| — | 119 | 114 | 105 | 96 | 91 | 84 | 81 | 74 | 60 | 45 | 34 | 23 | 17 | 10 | 9 | 4 | 2 | 1 |
| - - - | 119 | 101 | 86 | 72 | 66 | 56 | 44 | 33 | 26 | 19 | 13 | 8 | 7 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 |

HR 0.37 (0.25-0.52), p < 0.0001

Cross-over rate: 50/66 (76%) → OS follow-up limited and confounded by high rate of post-progression crossover

Sharman J, ASH2024, abs #886 oral communication



MEET THE
EXPERT in CLL

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Considerazioni finali

- Oggi 2025 proporremo lo stesso percorso?
- La presenza alle istologie linfonodali di espansione dei centri di proliferazione e di elementi immaturi e stembergoidi, potrebbe avere un ruolo nella prognosi? Utile NGS (Most frequently mutated gene in RT DNMT3A, then TET2 and ASXL1)? Cariotipo?
- Alla diagnosi meglio terapia finita per poter utilizzare più linee di terapia oppure terapia continuativa date le PFS forse favorevoli per quest'ultima?
- Nonostante i grandi avanzamenti nella cura della di B-CLL/PLL una quota di pazienti rimane di gestione 'complessa'.
- Nei paziente refrattari, trattamenti con Car T anti CD19 (sperimentali) o TMO Allogenico, o altre terapie sperimentali ? In sequenza ?
- Oggi con che timing verso TMO allogenico, solo all'ottenimento di una remissione di malattia?



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa

Grazie dell'attenzione



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CASTELFRANCO VENETO (TV), 27 GIUGNO 2025

Ospedale San Giacomo Apostolo, Sala Scarpa