

MEET THE **EXPERT** *in CLL*

CREMA, 16 SETTEMBRE 2026

Sala Rotary, Ospedale Maggiore di Crema



Dott. Fabio Lorenzano

Ematologo

UO Oncologia – ASST Crema

CASI CLINICI A CONFRONTO CON L'ESPERTO

Disclosures Fabio Lorenzano

NOTHING TO DECLARE



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CREMA, 16 SETTEMBRE 2026
Sala Rotary, Ospedale Maggiore di Crema

CASO CLINICO 1 – VENETOCLAX IBRUTINIB



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CREMA, 16 SETTEMBRE 2026
Sala Rotary, Ospedale Maggiore di Crema

Caso clinico 1: Terapia di I linea

**Paziente
maschio, 65
anni, anamnesi
patologica
remota
sostanzialmente
muta**

Prima diagnosi - 2019

Componente monoclonale IgM-k nota dal 2017:
0,46 g/dL, in progressivo aumento fino a
0,8 g/dL nel 2019.

Valutazione midollare: infiltrato del 15%
da linfoma a piccoli linfociti B.

2019–2024

Osservazione clinico-laboratoristica
Assenza di sintomi B e citopenie
Componente monoclonale sostanzialmente stabile



Progressione e indicazione al trattamento

Malattia linfonodale sintomatica

Nel 2024, adenopatie in progressivo aumento e dolorose

Linfonodo ascellare fino a 4,4 cm all'ecografia

Splenomegalia palpabile a circa 3 cm

Comparsa di linfocitosi fino a circa 9.000/mm³

Biopsia linfonodale: SLL, Ki-67 circa 5%

Assenza di anemia, trombocitopenia e sintomi B

Conclusioni: Progressione di linfoma a piccoli linfociti B stadio Rai II, Binet B, per il quale si decideva di proporre un trattamento in ragione delle adenopatie in progressivo incremento e sintomatiche (come da criteri iwCLL).

Caratteristiche biologiche di malattia

IGHV	Non mutato
TP53	Wild-type
del(17p)	Assente



Proposta di ibrutinib–venetoclax

Elementi a favore della scelta

Paziente fit, 65 anni
IGHV non mutato
TP53 wild-type e del(17p) assente
Programma a durata definita

Valutazione cardiologica pretrattamento

Extrasistolia sopraventricolare e
ventricolare
Introduzione di bisoprololo 2,5 mg/die
Nessuna controindicazione rilevata
Monitoraggio cardiologico programmato



.....
cognome e nome
.....
data di nascita
.....
comune di residenza

In base alla sua condizione di salute o fattore di rischio, ha diritto, gratuitamente, a vaccinazioni che la proteggeranno da infezioni molto importanti.

- ☐ Nati dal 1952 o che compiono i 65 anni in corso d'anno (anche senza alcuna patologia)
- ☐ Persone in attesa di trapianto o splenectomia
- ☐ Persone politrastuse e emofiliche
- ☐ Persone emodializzate e uremiche croniche
- ☐ Persone con deficit del complemento
- ☐ Persone affette da patologie onco-ematologiche
- ☐ Persone con perdite di liquido cerebrospinale da traumi o interventi chirurgici
- ☐ Trapiantati (organi solidi)
- ☐ Trapiantati di midollo
- ☐ Persone affette da tossicodipendenza o alcolismo cronico
- ☐ Persone affette da immunodeficienze congenite o acquisite
- ☐ HIV +
- ☐ MSM (men who have sex with men)
- ☐ Persone aspleniche
- ☐ Persone affette da cardiopatia cronica
- ☐ Persone affette da diabete
- ☐ Persone affette da insufficienza renale con creatinina clearance < 30 ml/min
- ☐ Persone affette da epatopatia cronica inclusa la cirrosi epatica e le epatopatie croniche evolutive da alcool
- ☐ Persone affette da malattie polmonari croniche
- ☐ Persone affette da emoglobinopatie o talassemie
- ☐ Persone portatrici di impianto cocleare
- ☐ Donne in età fertile o in gravidanza
- ☐ **ALTRA PATOLOGIA O CONDIZIONE DI RISCHIO**

NOTE:

Nel ringraziarla per l'attenzione, la aspettiamo presso la nostra sede per ulteriori eventuali informazioni e per l'effettuazione delle vaccinazioni consigliate.

Timbro e firma del Medico

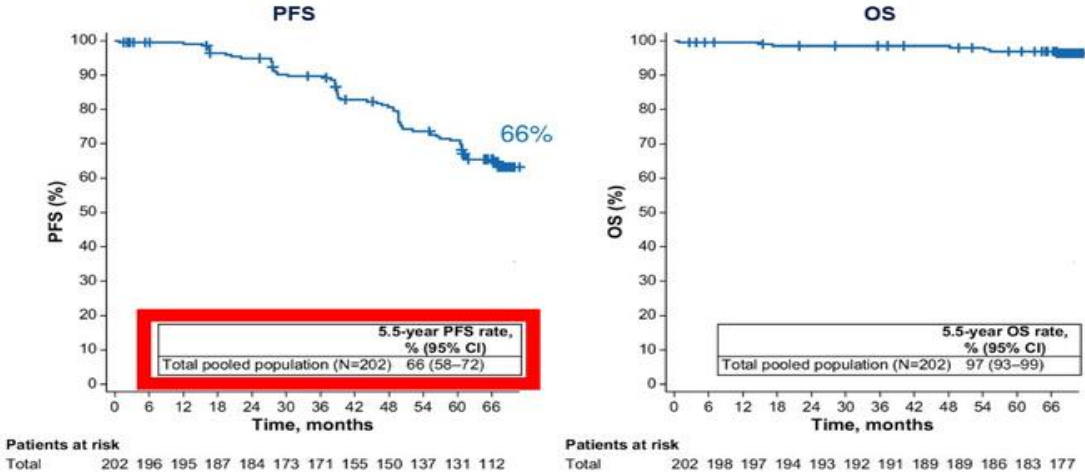
Effettuate vaccinazioni:

- S. pneumoniae
- Influenza
- anti-Varicella-Zoster virus ricombinante

1L FD V+I – Outcome and IGHV status

Ph2 CAPTIVATE-FD (n=159)

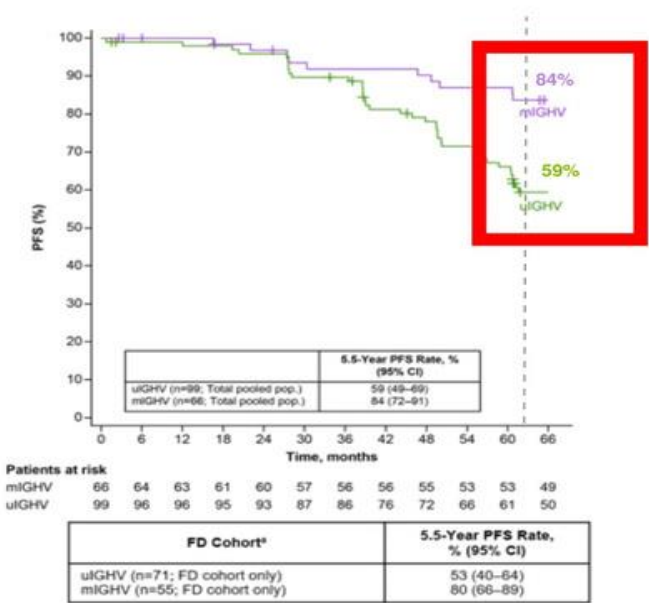
Overall Median PFS and OS Were Not Reached With Up to 7 Years of Follow-up (Total Pooled Population)



- Assessed in FD cohort patients only, 5.5-year PFS and OS rates were 60% (95% CI, 52–68) and 96% (95% CI, 91–98), respectively^a

^aSee Supplementary Information for details. OS, overall survival.

PFS by IGHV status in pts w/o TP53 alterations (total pooled population)



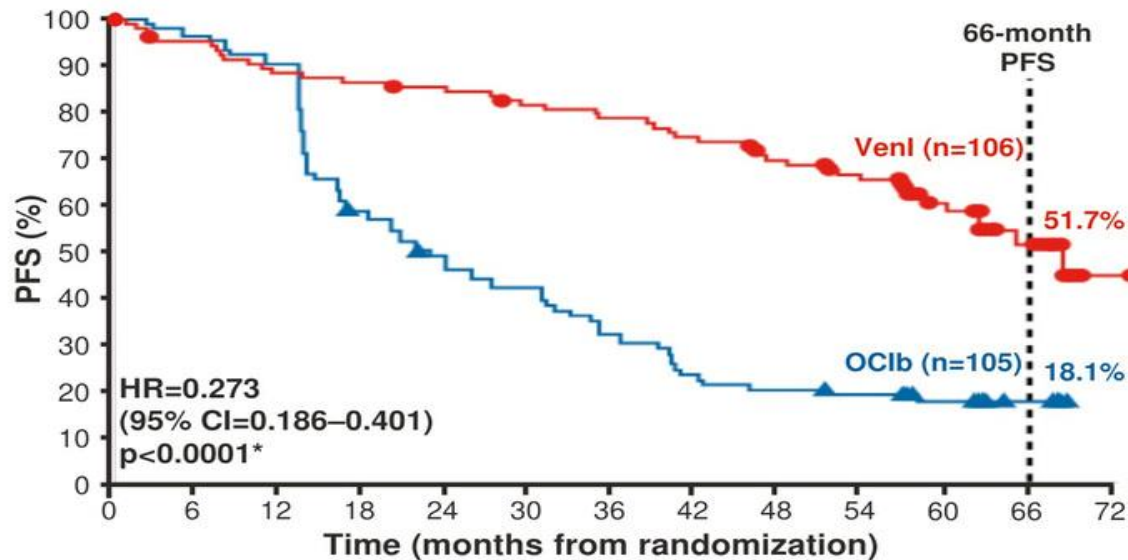
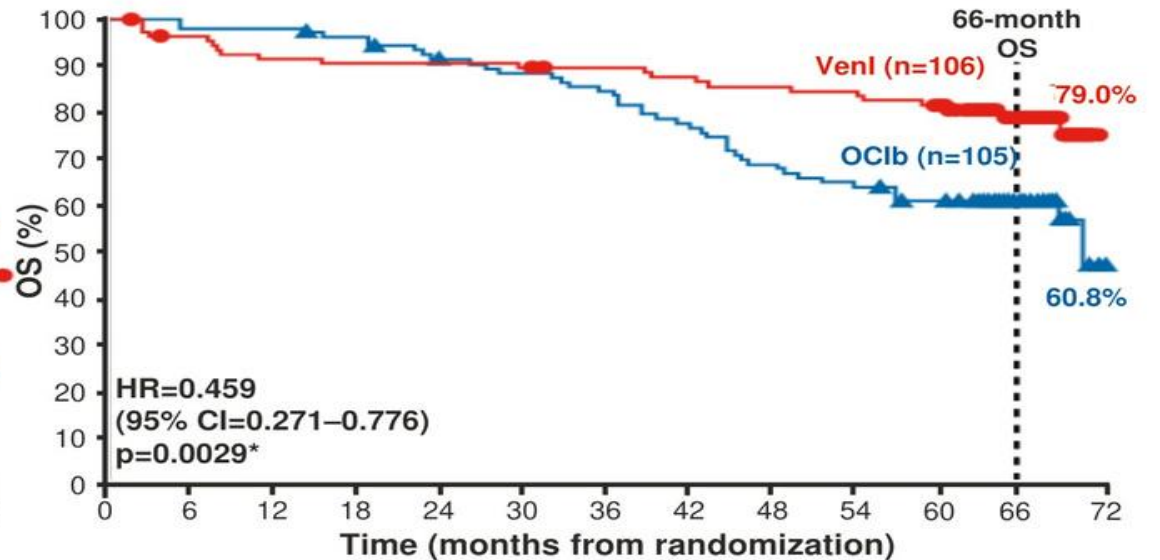
Ghia P et al. EHA 2025



MEET THE
EXPERT in CLL

CREMA, 16 SETTEMBRE 2026
Sala Rotary, Ospedale Maggiore di Crema

GLOW: Efficacy

PFS by INV assessment (ITT population)
(Median follow-up: 67 months)**OS (ITT population)**
(Median follow-up: 67 months)

With a median follow-up of 67 months, INV-assessed PFS for VenI was superior to OC1b and showed a sustained OS advantage

* Nominal p-value.
INV, investigator; ITT, intention to treat; OC1b, obinutuzumab + chlorambucil; VenI, venetoclax + ibrutinib.

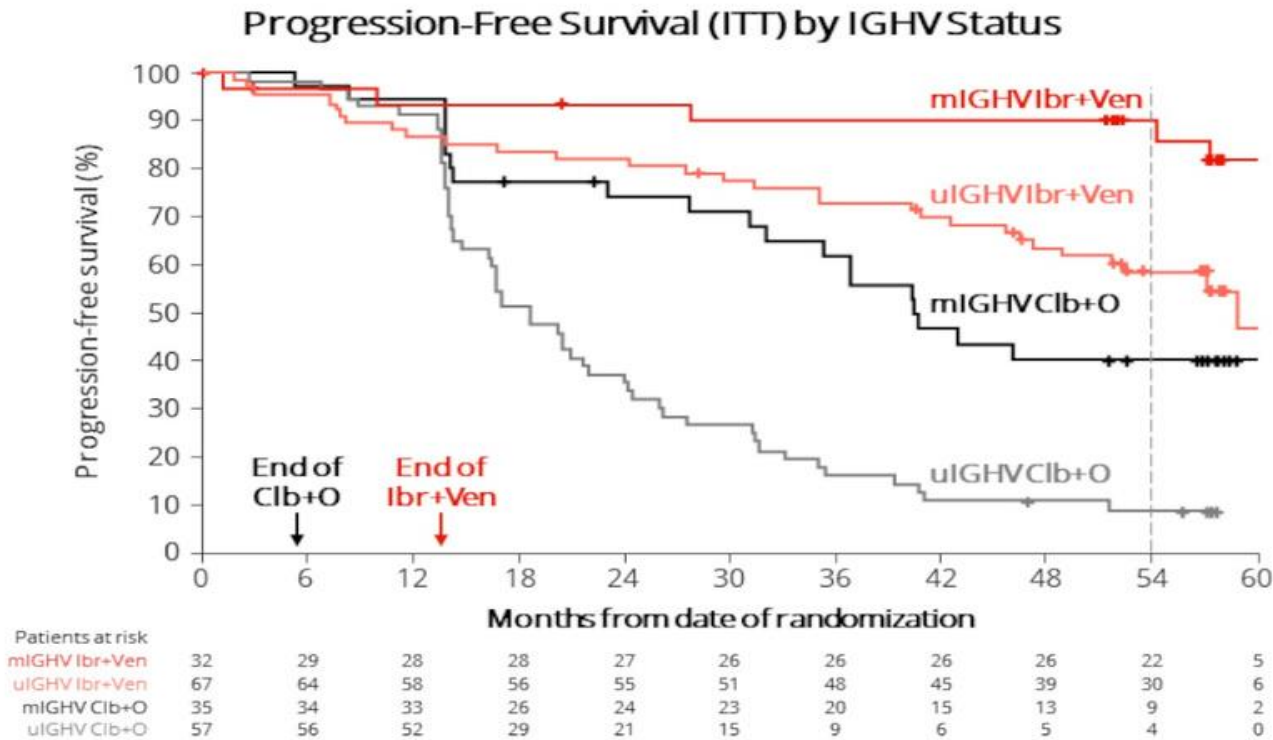
Niemann CU, *et al.* ASH 2024. Abstract 1871 (Poster).



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CREMA, 16 SETTEMBRE 2026
Sala Rotary, Ospedale Maggiore di Crema

GLOW: At 57 Months of Follow-up, Ibr+Ven Improved PFS Versus Clb+O Regardless of IGHV Status



Results based on updated IGHV reclassifications. Investigator-assessed progression-free survival was analyzed.

Presented by G. Follows at the 65th ASH Annual Meeting and Exposition; December 9-12, 2023; San Diego, CA, USA



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CREMA, 16 SETTEMBRE 2026
Sala Rotary, Ospedale Maggiore di Crema

Avvio della terapia e ramp-up

31 marzo 2025

Ibrutinib 420 mg/die
Tre cicli iniziali in monoterapia

Dal quarto ciclo

Introduzione di venetoclax
Incremento settimanale della dose

Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4	Settimana 5
20 mg/die	50 mg/die	100 mg/die	200 mg/die	400 mg/die

Profilassi con allopurinolo e monitoraggio clinico-laboratoristico
(paziente a basso rischio di sindrome da lisi tumorale)

Nessun episodio di sindrome da lisi tumorale documentato



Risposta durante il trattamento

Periodo	Risposta osservata
Metà aprile 2025 (meno di un mese dall'inizio di Ibrutinib)	Riduzione obiettiva delle adenopatie
Fine aprile 2025 (circa un mese dall'inizio di Ibrutinib)	Adenopatie superficiali e milza non più palpabili
Fine luglio 2025 (circa 4 mesi dall'inizio di Ibrutinib e durante ramp up venetoclax)	Normalizzazione della conta linfocitaria

Linfocitosi transitoria durante il lead-in con ibrutinib

Picco di circa 16.500/mm³, seguito da rapida riduzione dopo venetoclax



Tollerabilità e gestione degli eventi

Agosto–settembre 2025

Episodio di dolore retrosternale/epigastrico
ECG invariato, enzimi cardiaci negativi
Sospensione temporanea di ibrutinib
Ripresa senza ricomparsa del dolore

Controlli cardiologici di marzo 2026

FEVS 60%, test ergometrico negativo
per ischemia. Extrasistolia preesistente
sostanzialmente stabile all'Holter

Febbraio 2026

Neutropenia: ANC 970/mm³
Somministrazione di G-CSF
Prosecuzione di venetoclax a dose
invariata senza ulteriori episodi

Complicanze infettive verificatesi durante il trattamento

Nessuna



Conclusione della terapia e risposta finale

Terapia conclusa il 1° giugno 2026. Rivalutazione a luglio 2026

Risposta	Esito della rivalutazione
Clinica	Risoluzione di astenia e dolore, assenza di adenopatie palpabili
Radiologica	Assenza di adenopatie, milza di 9,2 cm
Midollare	Linfociti <5%, senza evidenza di cloni linfocitari
Laboratoristica	GB 3.370/mm ³ , ANC 1.620/mm ³ , linfociti 1.290/mm ³ , PLT 200.000/mm ³



CASO CLINICO 2 – VENETOCLAX RITUXIMAB



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CREMA, 16 SETTEMBRE 2026
Sala Rotary, Ospedale Maggiore di Crema

Caso clinico 2: Malattia refrattaria a cBTKi

Paziente femmina, 75 anni, anamnesi patologica remota positiva solo per malattia da reflusso gastroesofageo e spondilodiscoartrosi.

Prima diagnosi - 2022

Diagnosi mediante immunofenotipo su sangue periferico.
Lieve linfocitosi, intorno a $6.000/\text{mm}^3$.
Adenopatie diffuse, massa addominale 5×3 cm.
Splenomegalia di 14–15 cm.
Assenza di sintomi B e citopenie.

Dopo la diagnosi si proponeva inizialmente rivalutazione a 4 mesi.



Indicazione al trattamento

Linfocitosi in incremento

Febbraio 2023: linfociti 18.400/mm³, rispetto a 6.640/mm³ nell'ottobre 2022. Adenopatie diffuse e splenomegalia, senza citopenie.

Caratteristiche biologiche di malattia

IGHV	Mutato
TP53	Mutato, VAF 21,49%
del(17p)	Assente

Indicazione al trattamento per linfocitosi in incremento, malattia biologicamente sfavorevole e presenza di massa linfonodale addominale voluminosa.

Scelta di acalabrutinib nel contesto di TP53 mutato, con attenzione alla tollerabilità cardiovascolare.

Risposta iniziale e malattia residua

Riduzione di adenopatie e linfocitosi, con sostanziale risoluzione della splenomegalia. Residui: linfonodi mesenterici fino a 25 mm; adenopatie superficiali fino a 20–25 mm.



Progressione durante acalabrutinib

Per astenia ingravescente associata a dolore e discomfort addominale, nel novembre 2025 effettuata TC total body con mdc



- Massa adenopatica addominale di 11 × 15 cm
- Splenomegalia di 15 cm DBP
- Altre linfoadenopatie sovra e sottodiaframmatiche di minori dimensioni



Rivalutazione e proposta di Ven-R

PET

Numerose lesioni linfonodali con elevata attività metabolica (SUVmax 16,2)

Biopsia linfonodale

Assenza di trasformazione in istologia aggressiva

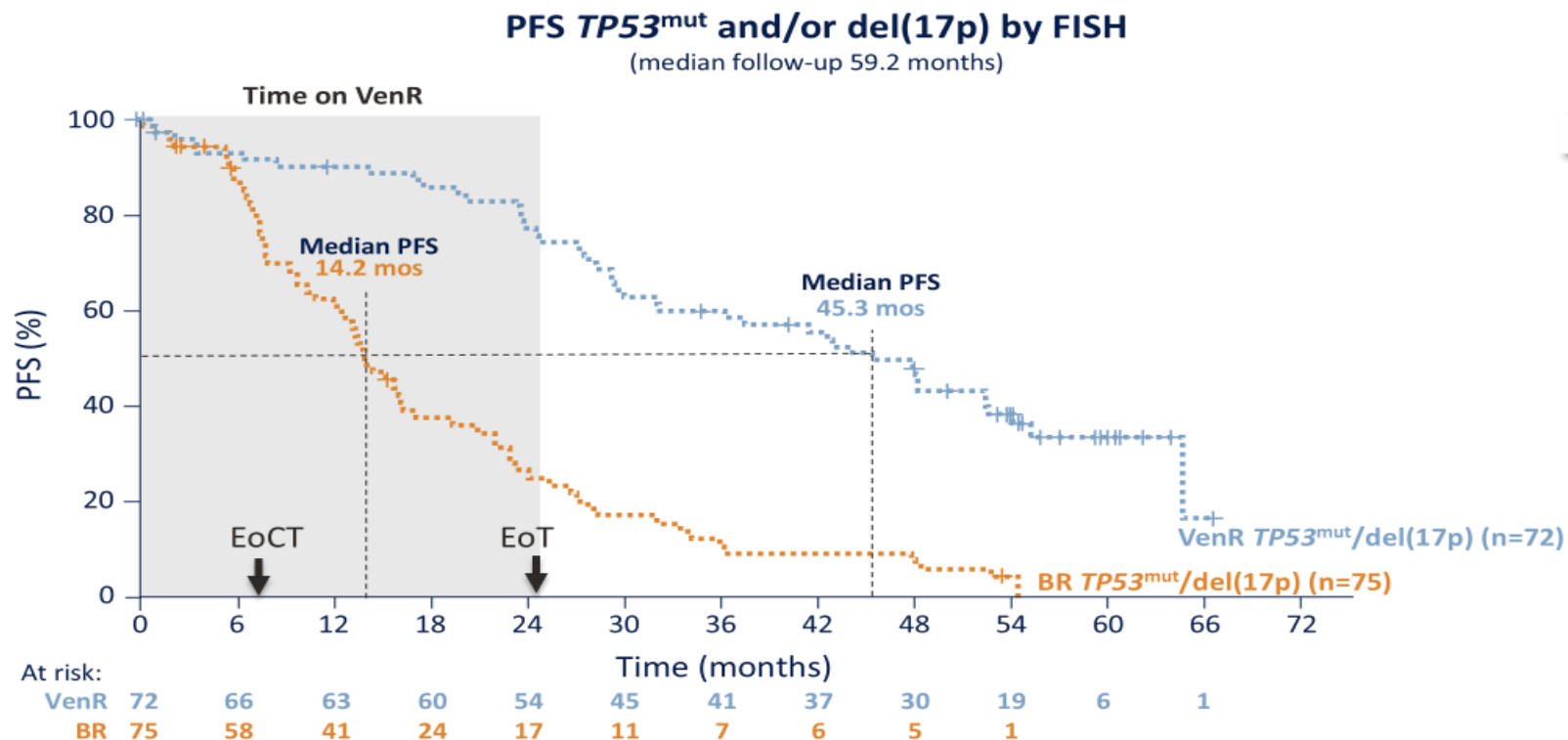
Esami ematici

Hb 13,2 g/dL; GB 6.900/mm³; N 4.090/mm³; L 1.880/mm³; PLT 198.000/mm³; funzione renale ed epatica conservate; LDH 419.

Leucemia linfatica cronica in rapida progressione linfonodale, refrattaria a trattamento con cBTKi.

Si proponeva pertanto II linea di terapia con Venetoclax-Rituximab.



PFS in patients with $TP53^{\text{mut}}$ and/or del(17p) 3 years after completion of treatment

	$TP53^{\text{mut}}$ and/or del(17p) by FISH	
	VenR	BR
HR (95% CI)	0.26 (0.17–0.38)	

PFS benefits were sustained 3 years after completing VenR in patients with $TP53^{\text{mut}}$ and/or del(17p) by FISH, with a 74% reduction in the risk of progression or death vs BR; 50% of VenR patients with $TP53^{\text{mut}}$ and/or del(17p) by FISH were without progression approximately 2 years after completion of treatment

B, bendamustine; EoCT, end of combination treatment; EoT, end of treatment; FISH, fluorescent *in situ* hybridization; FTD, fixed treatment duration; mos, months; R, rituximab; Ven, venetoclax; WT, wild type.

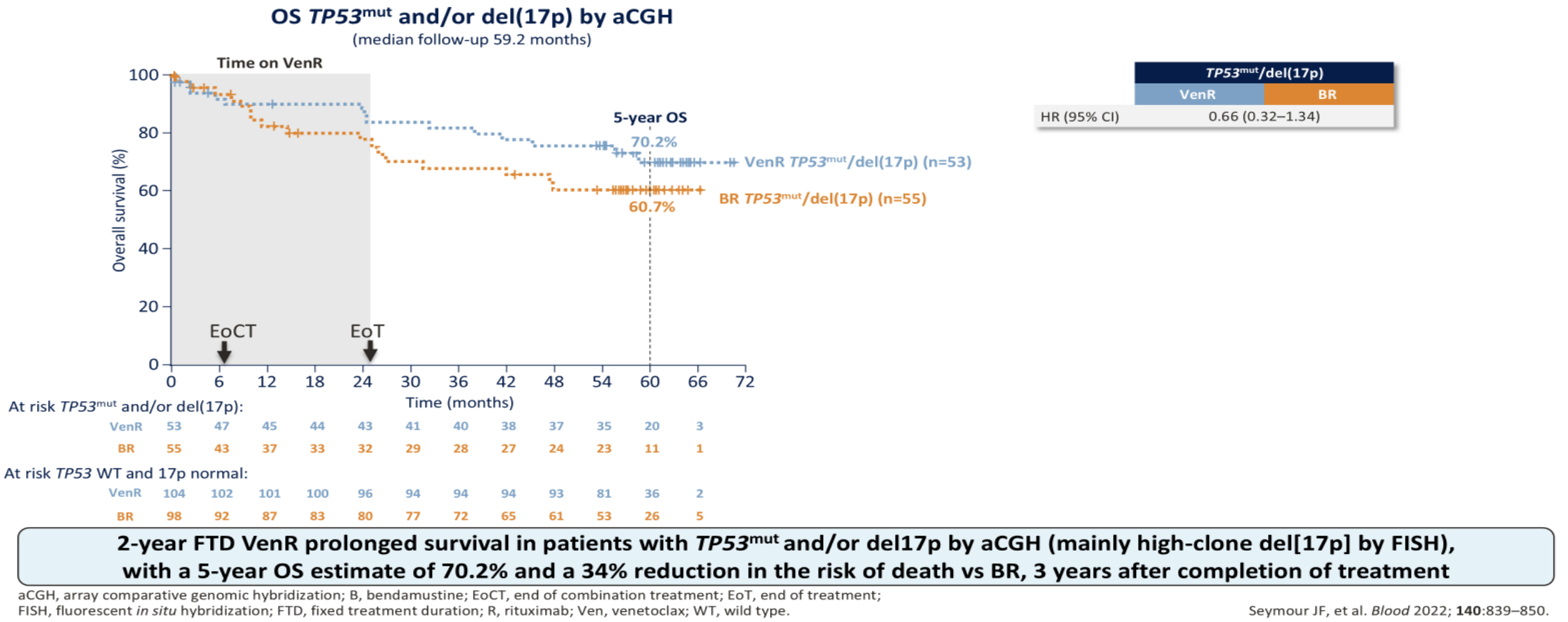
AbbVie. Data on File. ABVRRTI71439; Seymour JF, et al. *N Engl J Med* 2018; **378**:1107–1120 (incl. suppl.).



MEET THE
EXPERT in CLL

CREMA, 16 SETTEMBRE 2026
Sala Rotary, Ospedale Maggiore di Crema

OS in patients with *TP53* mutation and/or del(17p) 3 years after completion of treatment



RWE - 2L+ Venetoclax post cBTKi

RWE

CORE - Ghosh et al. 2024
Real-world retrospective observational study

Patients who received VEN-based therapies after discontinuation from cBTKi. * (N=205)

Reasons for discontinuation of cBTKi :

- Intolerance 42.9%;
- Disease Progression 37.1%

*Ibr 85.4%, Acala 6.8%, IR 2.9%.

		N	PFS	TTNT-D
			Median, mo (95% CI)	Median, mo (95% CI)
Overall (ven based)	Overall	205	44.1	44.2
	1L→2L	71	43.2	NR – 73,6% (18m)
	2L→3L	73	44.3	44.2
Post cBTKi - Intolerance	Overall	88	NR – 84,1% (18m)	NR – 79,3% (18m)
	1L→2L	36	39.5	39.5
	2L→3L	33	NR – 89,0% (18m)	NR – 87,2% (18m)
Post cBTKi – disease progression	Overall	76	30.1	30.4
	1L→2L	15	31.9	31.9
	2L→3L	30	31.8	37.4
Patients treated with V+R	Overall	64	39.5	37.4
	1L→2L	31	43.2	NR– 85,0% (18m)
	2L→3L	23	36.3	37.4

V+R 2L
(post BTKi)
43,2 m
mPFS

Ghosh N, et al. American Journal of Hematology, 2024; 0:1–5



MEET THE
EXPERT in CLL

CREMA, 16 SETTEMBRE 2026
Sala Rotary, Ospedale Maggiore di Crema

Avvio di Ven-R e gestione della TLS

Dicembre 2025

Massa linfonodale ≥ 10 cm: rischio TLS alto
Funzione renale ed epatica conservate

Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4	Settimana 5
20 mg/die	50 mg/die	100 mg/die	200 mg/die	400 mg/die

Idratazione e monitoraggio TLS
Rituximab dopo il ramp-up, per 6 cicli

**Nessuna TLS
laboratoristica o clinica**



Risposta e tollerabilità durante Ven–R

Periodo	Evoluzione clinica
Durante il ramp-up	Riduzione clinica delle adenopatie
Marzo 2026 (3 mesi dall'inizio del trattamento)	Adenopatie superficiali e massa addominale non più palpabili
Giugno 2026 (al termine delle 6 infusioni di rituximab previste)	Mantenimento della risposta clinica

Diarrea e nausea

Gestione con terapia sintomatica

Neutropenia lieve

ANC sempre $>1.000/\text{mm}^3$
Assenza di complicanze infettive



Rivalutazione di malattia

Luglio 2026 - dopo il termine delle infusioni di Rituximab

Radiologica

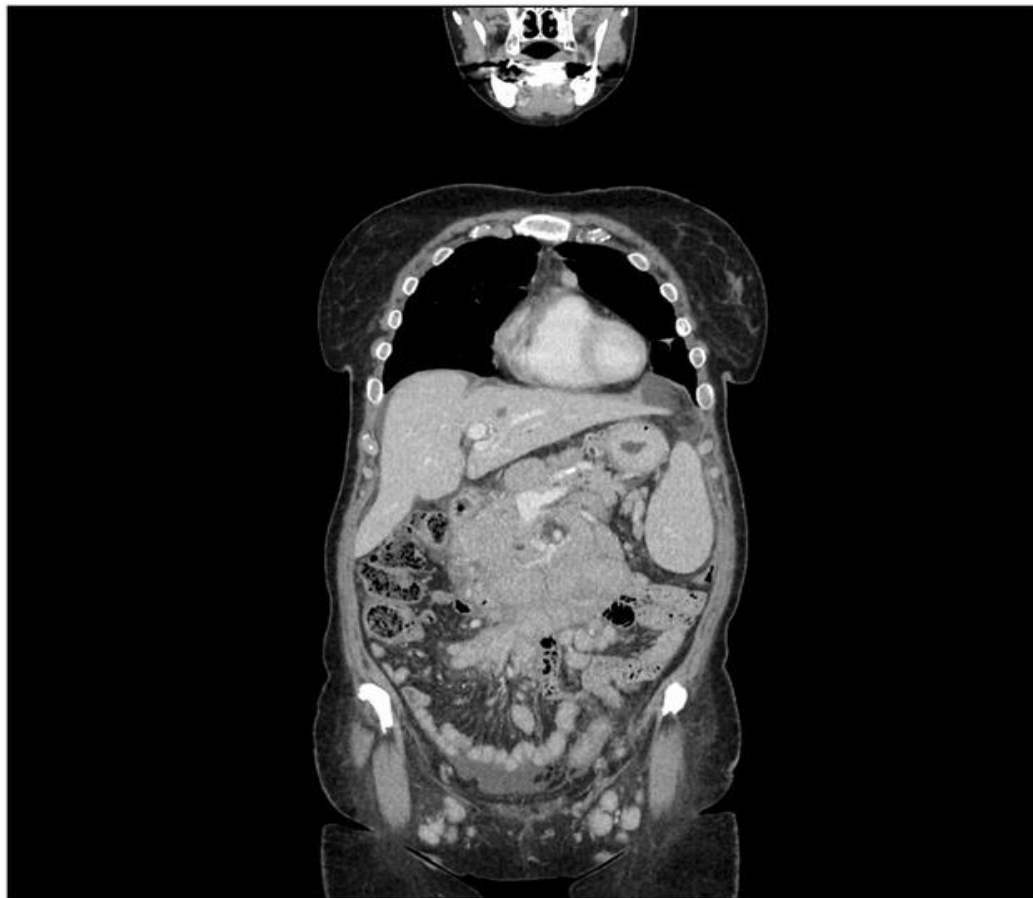
TC: risoluzione delle adenopatie
e normalizzazione della milza

Laboratoristica

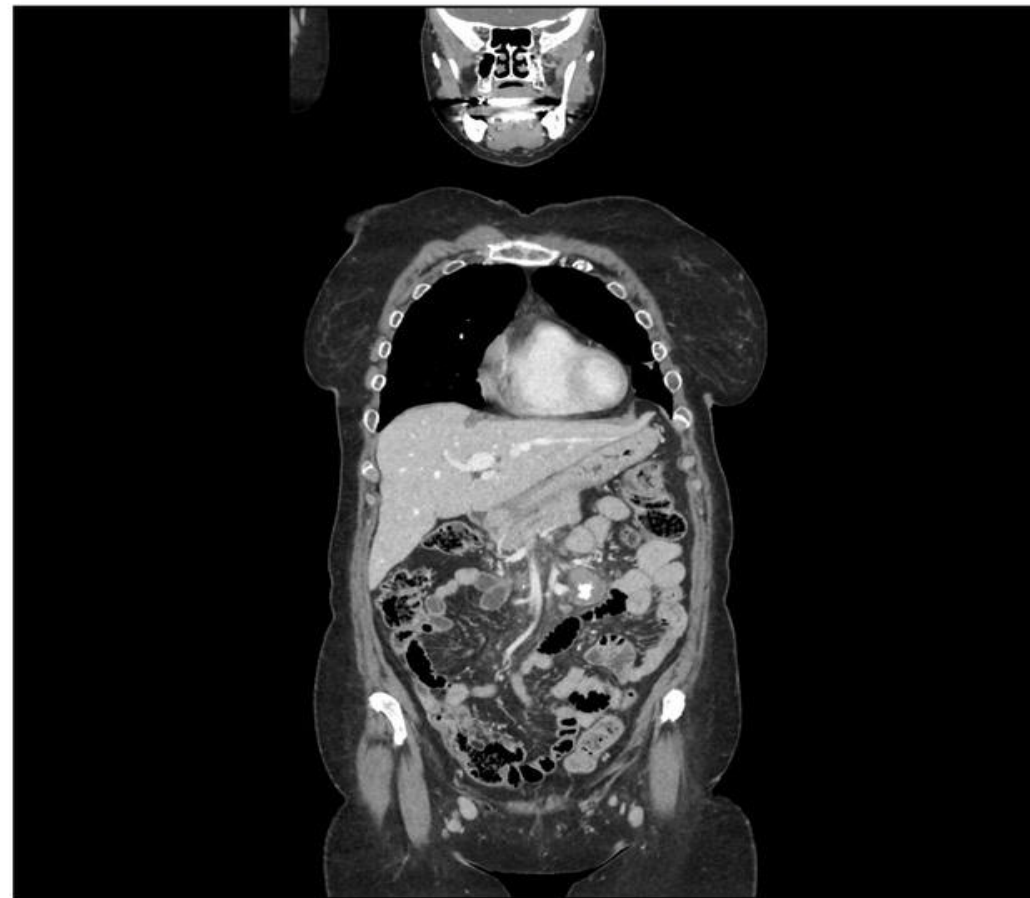
- Hb: 13 g/dL
- PLT: 200.000/mm³
- ANC: 4.280/mm³
- Linfociti: 1.900/mm³
- Creatinina: 0,79 mg/dL
- LDH: 206



Pre-terapia



Post-terapia



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CREMA, 16 SETTEMBRE 2026
Sala Rotary, Ospedale Maggiore di Crema

GRAZIE DELL'ATTENZIONE



MEET THE
EXPERT *in CLL*

CREMA, 16 SETTEMBRE 2026
Sala Rotary, Ospedale Maggiore di Crema