

## LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)

### **Setting 1: Leucemia linfatica cronica (LLC) -1° Linea di terapia - in assenza di mutazione TP53 o delezione 17p - pazienti UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina)**

**Trattamento:** venetoclax+ obinutuzumab

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), con o senza delezione 17p o mutazione *TP53*, non idonei a terapia a base di fludarabina, UNFIT o LESS FIT, **venetoclax in associazione a obinutuzumab**, in prima linea di terapia, **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

**Trattamento:** inibitori della tirosin chinasi di Bruton (ibrutinib o acalabrutinib)

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), senza delezione 17p o mutazione *TP53*, UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina), **un inibitore della tirosin chinasi di Bruton, ibrutinib o acalabrutinib in monoterapia**, in prima linea di terapia **potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

### **Accordo del Panel**

Poiché ai nuovi farmaci ibrutinib, acalabrutinib e venetoclax+obinutuzumab per il trattamento di prima linea della leucemia linfatica cronica nel setting di pazienti NON candidabili a fludarabina, LESS FIT/UNFIT e in assenza di delezione 17p o mutazione *TP53*, è stata attribuita la stessa raccomandazione positiva debole, il panel concorda che, **a parità di forza e verso delle raccomandazioni** e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento si debba tener conto, per l'uso prevalente, anche del **rapporto costo/opportunità**.

**Trattamento:** obinutuzumab + clorambucile

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), senza delezione 17p o mutazione *TP53*, UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina), **obinutuzumab in associazione a clorambucile** in prima linea di terapia **non deve essere utilizzato** (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione **NEGATIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **SFAVOREVOLE**.

**Trattamento:** clorambucile

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), senza delezione 17p o della mutazione *TP53*, non idonei a terapia a base di fludarabina, UNFIT o LESS FIT, clorambucile, in prima linea di terapia, **NON deve essere utilizzato**”

Raccomandazione **NEGATIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **SFAVOREVOLE**.

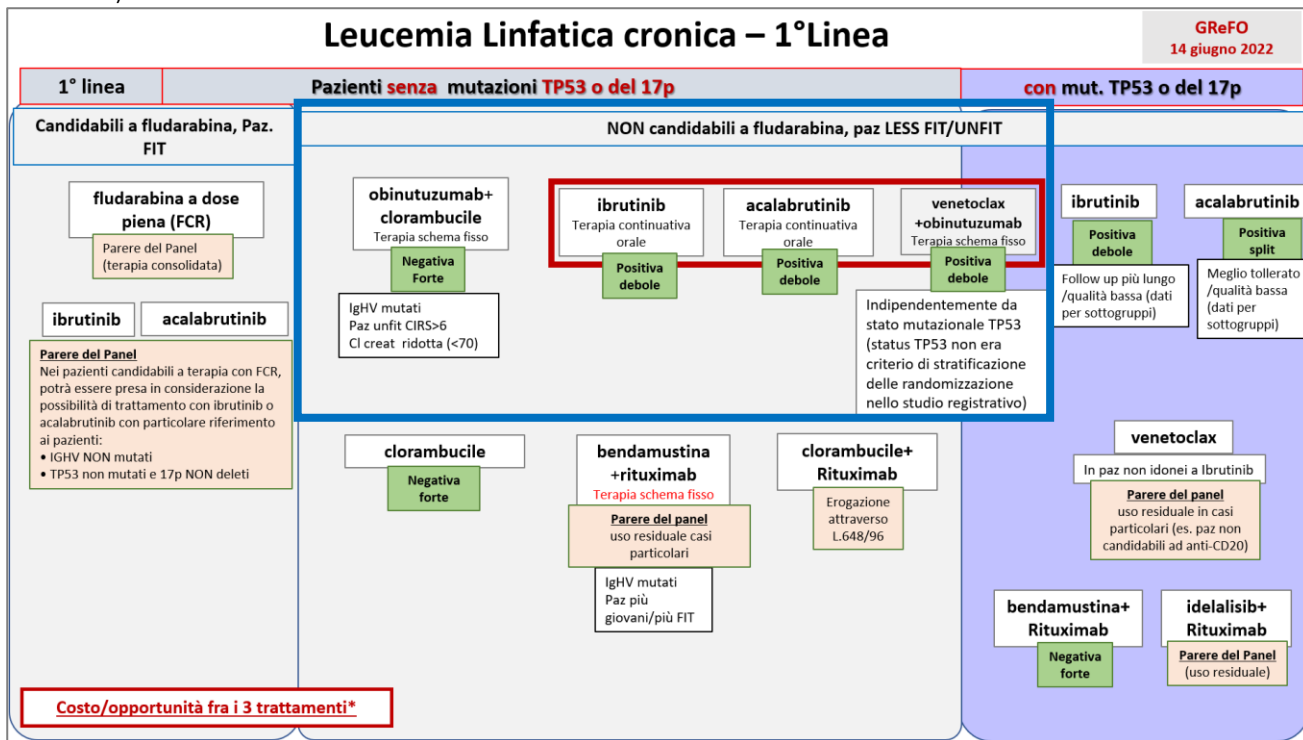
**Trattamento:** bendamustina+rituximab

**Parere del Panel**

Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), non precedentemente trattata, in assenza di delezione 17p o mutazione TP53, non idonei a terapia a base di fludarabina, UNFIT o LESS FIT, il panel concorda che l'utilizzo di **bendamustina+rituximab** possa essere considerato residuale.

**Figura 5.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia linfatica cronica.

Setting 1: 1° linea di terapia, in assenza di mutazione TP53 o delezione 17p - pazienti UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina)



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento.

\* in considerazione della casistiche studiate, il costo/opportunità per l'associazione venetoclax/obinutuzumab è applicabile ai pazienti UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina) in assenza di mutazione TP53 o delezione 17p

**Setting 2: Leucemia linfatica cronica (LLC) - 1° Linea di terapia - in presenza di mutazione TP53 o delezione 17p**

**Trattamento:** acalabrutinib

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53, **acalabrutinib in prima linea di terapia, potrebbe/deve essere utilizzato**”

Raccomandazione **POSITIVA (split fra debole e forte)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

**Trattamento:** ibrutinib

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53, **ibrutinib in prima linea di terapia, potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

**Trattamento bendamustina +rituximab**

**Raccomandazione:** “Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), non precedentemente trattata, in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53, Bendamustina in associazione a Rituximab **NON deve essere utilizzato**”

Raccomandazione **NEGATIVE FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **SFAVOREVOLE**.

**Trattamento:** venetoclax in monoterapia

**Parere del panel:** “Il panel concorda che l’utilizzo di venetoclax in monoterapia nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), in presenza di delezione 17p o mutazione TP53 e non idonei a ibrutinib, possa essere considerato residuale, da riservare in casi particolari (es. pazienti non candidabili ad anti-CD20)”.

**Trattamento:** idelalisib+rituximab

**Parere del Panel**

“Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), non precedentemente trattata, in presenza di delezione 17p o mutazione TP53, il Panel concorda che l’utilizzo di idelalisib+rituximab possa essere considerato residuale”.

**Setting 3: Leucemia linfatica cronica (LLC) - 1° Linea di terapia – pazienti FIT (candidabili a chemio-immunoterapia a base di fludarabina)**

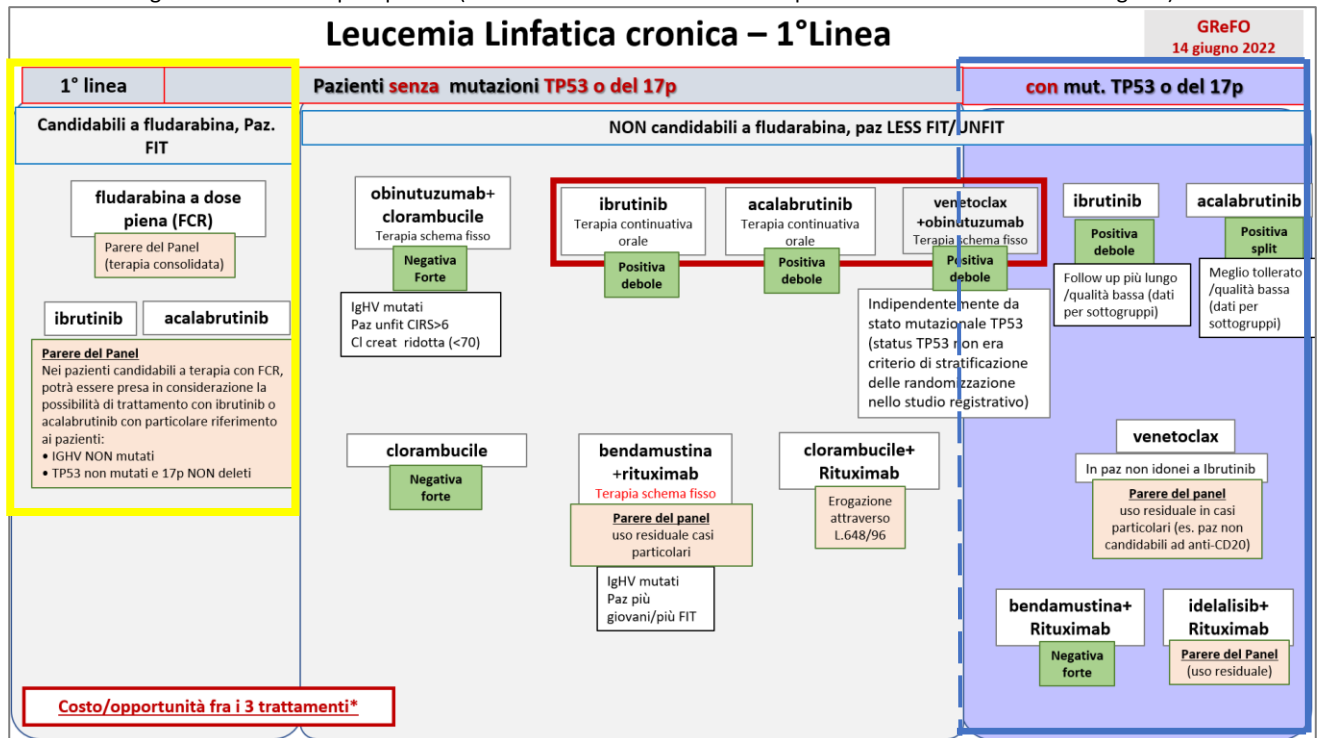
**Parere del Panel su acalabrutinib e ibrutinib**

In assenza di studi nel setting specifico dei pazienti candidabili a terapia a base di fludarabina (FCR), il panel non formula una raccomandazione formale, tuttavia, ritiene che nei pazienti candidabili a terapia con FCR, con particolare riferimento ai pazienti:

- IGHV NON mutati
- TP53 non mutati e 17p non deleti

potrà essere presa in considerazione la possibilità di trattamento con ibrutinib o acalabrutinib

**Figura 6.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia linfatica cronica- Focus su setting 2: 1°linea di terapia, in presenza di mutazione TP53 o delezione 17p (cornice blu)  
Focus su setting 3: 1° Linea di terapia - paz FIT (candidabili a chemio-immunoterapia a base di fludarabina-cornice gialla)



Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell’intero documento.

\* in considerazione della casistiche studiate, il costo/opportunità per l’associazione venetoclax/obinutuzumab è applicabile ai pazienti UNFIT o LESS FIT (non idonei a terapia a base di fludarabina) in assenza di mutazione TP53 o delezione 17

#### Setting 4: Leucemia linfatica cronica (LLC) recidivata refrattaria -2° Linea di terapia e successive

**Trattamento:** acalabrutinib

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, **acalabrutinib** dopo una precedente terapia deve essere utilizzato”.

Raccomandazione **POSITIVA FORTE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

**Trattamento:** ibrutinib

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, **ibrutinib** dopo una precedente terapia, potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

**Trattamento:** Venetoclax+rituximab

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, **venetoclax+rituximab**, dopo una precedente terapia, **deve/potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)”.

Raccomandazione **POSITIVA (split fra forte e debole)**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

**Trattamento:** Bendamustina +rituximab

**Parere del Panel:**

Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, il Panel concorda che l'utilizzo di **bendamustina in associazione a rituximab** possa essere considerato residuale.

**Trattamento:** idelalisib +rituximab

**Parere del Panel:**

“Alla luce dei trattamenti disponibili, nel setting di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, il Panel concorda che l'utilizzo di idelalisib+rituximab possa essere considerato residuale”

**Trattamento:** Venetoclax monoterapia (≥ 3°Linea)

**Raccomandazione:**

“Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidivata o refrattaria, in assenza di delezione 17p o mutazione TP53, che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B, venetoclax in monoterapia potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).”

Raccomandazione **POSITIVA DEBOLE**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **MODERATA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

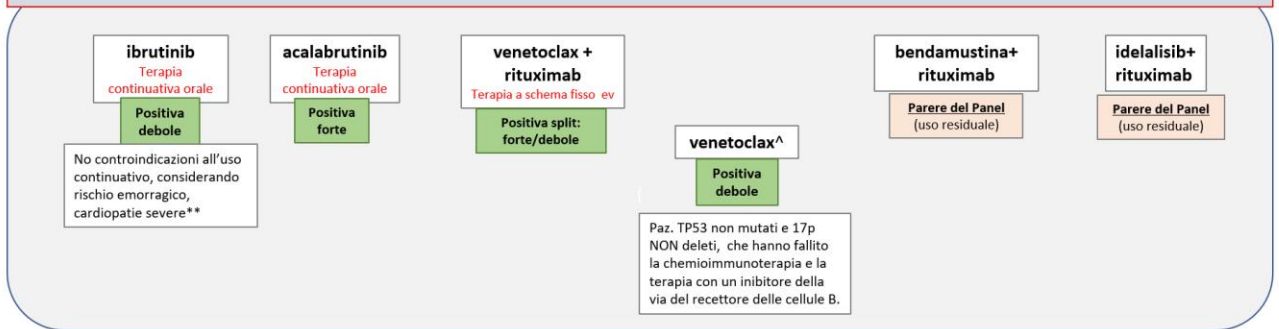
**Figura 7.** Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci per il trattamento della leucemia linfatica cronica- Setting 4: leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria- 2° Linea di terapia e successive

# Leucemia Linfatica Cronica- 2° linea e successive

GReFO  
14 giugno 2022

2° linea e successive

Pazienti **recidivati o refrattari**



\*\*cardiopatie severe (aritmie, ipertensione non contrallata), scompenso cardiaco refrattario, rischi di sanguinamento, trattamenti anticoagulanti in corso+ipertensione

<sup>^</sup> se non utilizzato precedentemente

Nota: Albero in fase di completamento, potrà subire piccole modifiche al momento della pubblicazione dell'intero documento.