

# SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE KRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE

April 23  
2016

Branimir Jakšić, Vlatko Pejša, Slobodanka Ostojić Kolonić, Ika Kardum-Skelin, Sandra Bašić Kinda, Božena Coha, Velka Gverić-Krečak, Radovan Vrhovac, Ozren Jakšić, Igor Aurer, Jasminka Sinčić-Petričević, Antica Duletić-Načinović, Damir Nemet  
za KROHEM KLL radnu skupinu

**KROHEM B-kLL  
v.1. 2016**

**OVAJ AMANDMAN JE KROHEM ODOBRILO 23-04-2016**

## 5.12 PRVA LINIJA LIJEČENJA KLL (KROHEM v1 2016) 23-04-2016

Stadij	% <sup>a</sup>	Opće stanje	%	Molekulska citogenetika	%	Prva linija liječenja	
						Standard <sup>b</sup>	Alternative <sup>c</sup>
Asimptomatski ; Binet:A-B ; Rai 0-II; TTM<9 (15)	33	Nevažno		Nevažno		Bez terapije (praćenje)	
Binet C, Rai III-IV; TTM>15; ili prisutni simptomi - (prisutna indikacija za terapiju)	67	Dobro	33	Bez del(17p)	30	FCR (1) Bendamustin + Rituksimab	
				Del(17p)	3	Ibrutinib Idelalisib + Rituksimab* → AlloSCT (elektivno)	
		Loše	67	Bez del(17p)	62	Klorambucil + Obinutuzumab (1) Klorambucil + Rituksimab Klorambucil + Ofatumumab Bendamustin + Rituksimab Ibrutinib (1)**	
				Del(17p)	5	Ibrutinib Idelalisib + Rituksimab*	

<sup>a</sup> Postoci se temelje na zbirnim podacima iz zapadnih zemalja i iz Hrvatske. Postoci bolesnika s različitim općim stanjem i citogenetikom odnose se na liječene bolesnike. Dobro opće stanje = manje od 70 godina i CIRS skor manji od 6. Mlađi bolesnici s CIRS skorom od 6 i više te bolesnici stariji od 70 godina neovisno o CIRS skoru = Loše opće stanje.

<sup>b</sup> Standardna liječenja poredana su prema preferenciji, sva su 2A prema NCCN konsenzusu, liječenje najvišeg stupnja označeno je s (1).

<sup>c</sup> Klinički pokusi se preporučuju, jer smatramo da oni povisuju razinu skrbi.

\*Ovisno o konačnoj odluci regulatora.

\*\*Ibrutinib je odobren u prvoj liniji od FDA, ali još ne od EMA.

FCR (fludarabin, ciklofosamid i rituksimab ); R = rituksimab; Allo SCT = alogena transplantacija matičnih stanica; HDMP (visoke doze metilprednisolona); CVP (ciklofosamid, ciklofosfamid, vinkristine, prednison); HD Klorambucil (visoke doze klorambucila kontinuirano).

### 5.13 LIJEČENJE RELAPSA/REFRAKTORNE KLL (KROHEM v1 2015) 07-05-2015

Relaps	% <sup>a</sup> (FCR)	Opće stanje	%	Molekulska citogenetika	%	Liječenje nakon prve linije	
						Standard <sup>b</sup>	Alternative <sup>c</sup>
Rani (< 3 godine) Refraktorna bolest (< 1 god)	30	Dobro	9	No del(17p)	7	Ibrutinib (1) Idelalisib + Rituksimab (1)* FCR (ako nije bio u prvoj liniji) Bendamustin + Rituksimab HDMP + Rituksimab Ofatumumab	CHOP + R DHAP + R OFAR Fludarabin + Alemtuzumab*** antiCD20 održavanje (2B)**** →AlloSCT
				Del(17p)	2	Ibrutinib Idelalisib + Rituksimab* HDMP + Rituksimab Alemtuzumab*** ± Rituksimab Venetoklaks**	→AlloSCT CHOP + R antiCD20 održavanje (2B)****
		Loše	21	No del(17p)	15	Ibrutinib (1) Idelalisib + Rituksimab* Bendamustin + Rituksimab FCR reduc Klorambucil + antiCD20 (koji nije priman u prvoj liniji) HDMP + Rituksimab	Fludarabin + Alemtuzumab*** CVP + Rituksimab antiCD20 održavanje (2B)****
				Del(17p)	6	Ibrutinib Idelalisib + Rituksimab* HDMP + Rituksimab Venetoklaks**	antiCD20 održavanje (2B)****
Kasni (> 3 godine)	70	Dobro & Loše	70			Ponoviti prvu liniju (ili izabrati između gornjih opcija)	Klinički pokus

Smjernice za liječenje u KLL relapsu su mnogo složenije nego u prvoj liniji, jer uz elemente koji su potrebni za prvu liniju liječenja treba voditi računa i o prethodno primljenoj terapiji (svaka terapije ima svoja obilježja) i o opaženom trajanju odgovora. Zbog toga kao operativna definicija ranog relapsa može uzeti PFS < očekivanog medijana za primijenjeno prethodno liječenje (Fludarabin = 12 mjeseci, Klorambucil+Rituksimab = 12 mjeseci, Klorambucil+Obinotuzumab = 24 mjeseca, FCR = 36 mjeseci).

<sup>a</sup> Postoci se temelje na najboljim publiciranim podacima FCR terapije (Tam CS et al, Blood 2014;124:3059). S manje efikasnim terapijama vjerojatnost relapsa u prve 3 godine se bitno povećava. Također se povećava udio bolesnika u lošem stanju i udio bolesnika s del(17p). Dobro opće stanje dobro = manje od 70 godina i CIRS skor manji od 6. Mlađi bolesnici s CIRS skorom od 6 i više te bolesnici stariji od 70 godina neovisno o CIRS skoru = Loše opće stanje. <sup>b</sup> Standardna liječenja poredana su prema preferenciji, sva su 2A prema NCCN konsenzusu, liječenje najvišeg stupnja označeno je s (1). <sup>c</sup> Klinički pokusi se preporučuju, jer smatramo da oni povisuju razinu skrbi.

\* Ovisno o konačnoj odluci regulatora; \*\*Venetoklaks je odobren u drugoj liniji od FDA, ali još ne od EMA; \*\*\*Alemtuzumab je povučen s tržišta, ali ga je moguće od proizvođača bez naknade, na posebno traženje; \*\*\*\*Ofatumumab vjerodostojno produljuje PFS u bolesnika koji su odgovorili u drugom ili trećem odgovoru na kemoterapiju, odobren od FDA.

FCR (fludarabin, ciklofosamid i rituksimab); R = rituksimab; Allo SCT = alogena transplantacija matičnih stanica; HDMP (visoke doze metilprednisolona); CHOP (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednison); DHAP (deksametazon, citarabin i cisplatin (CDDP)); HDDex (visoke doze deksametazona); OFAR (oksalipatin, fludarabin, citarabine, rituksimab); CVP (ciklofosamid, vinkristine, prednison); antiCD20 (ofatumumab ili obinotuzumab ili rituksimab).