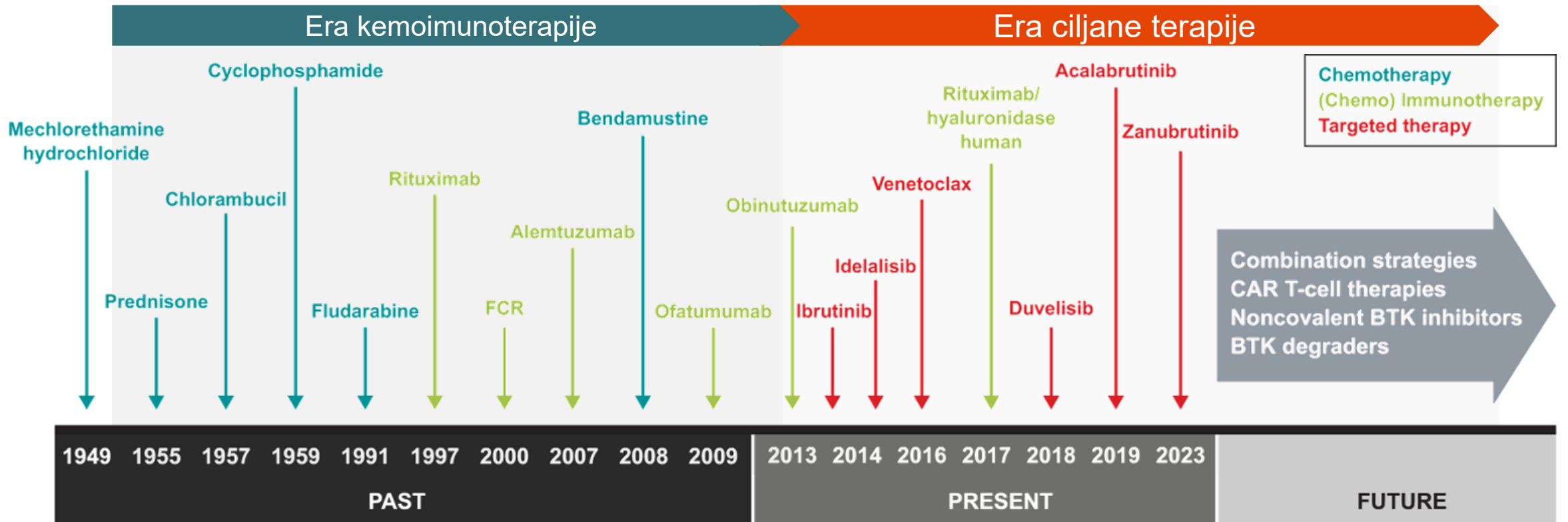


# Suvremeni terapijski pristupi u liječenju kronične limfocitne leukemije

Transformacija liječenja KLL u eri ciljanih molekularnih terapija

izv.prof.dr.sc. Vlatka Periša

# Napredak u mogućnosti liječenja KLL tijekom vremena

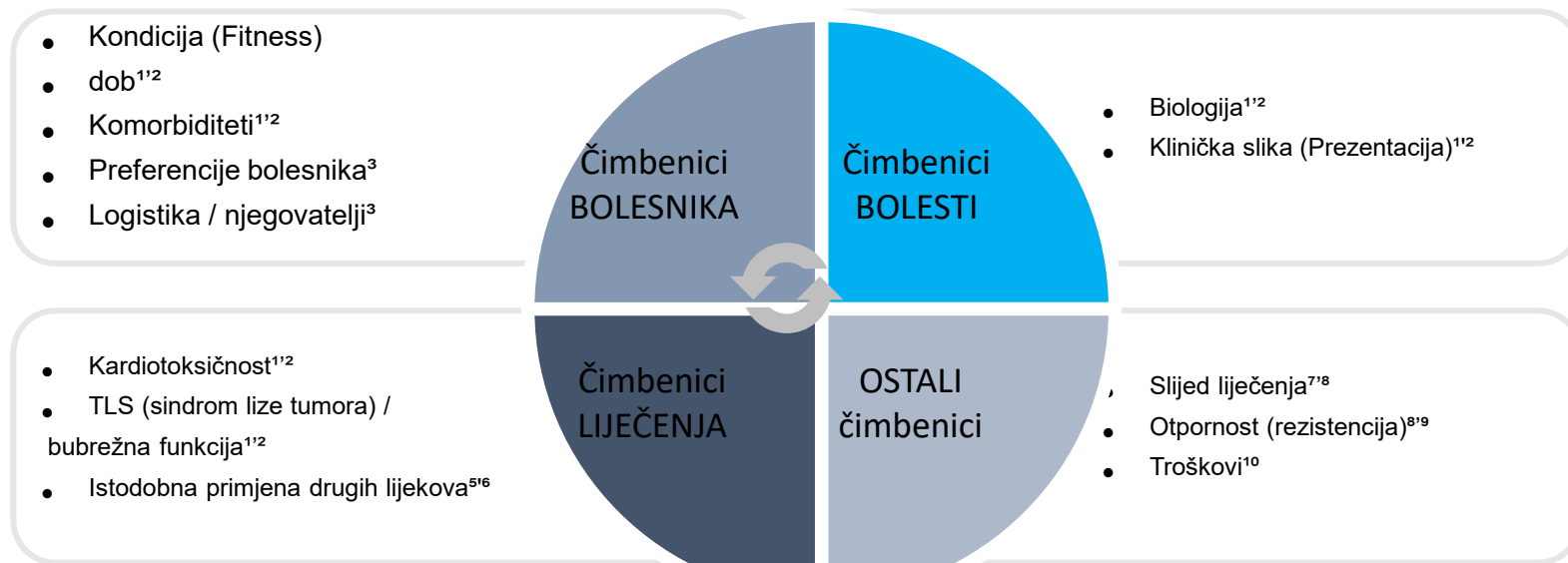


# IWCLL KRITERIJI

## Indikacije za početak liječenja

- **"Watch and wait" princip**
  - Rana dijagnoza KLL-a ne podrazumijeva nužno trenutni početak liječenja.
  - **Standard skrbi:** Aktivno praćenje asimptomatskih bolesnika.
- Liječenje se inicira isključivo kod pojave **simptomatske ili progresivne bolesti.**
- **1. Znakovi zatajenja koštane srži**
  - **Anemija:** Hgb < 100 g/L
  - **Trombocitopenija:** Tr < 100 10<sup>9</sup>
- **2. Progresivna limfocitoza**
  - Porast broja limfocita >50 % u dva mjeseca.
  - Vrijeme udvostručenja limfocita (LDT) < 6 mjeseci.
- **3. Organomegalija (Masivno povećanje)**
  - **Masivna splenomegalija:** Palpabilna slezena >6 cm ispod lijevog rebrenog luka.
  - **Masivna limfadenopatija:** Limfni čvorovi >10 cm promjera.
- **4. B-simptomi**
  - Gubitak težine
  - Febrilitet (povišena temperatura)
  - Teški umor
  - Noćno znojenje

# Čimbenici o kojima ovisi izbor terapije u KLL-u



\*When BTKi and BCL2i are not available or contraindicated.

- Hampel PJ and Parikh SA, *Blood Cancer Journal* 2022;**12**:161.
- Hallek M, et al. *Blood*. 2018;**131**:2745–60.
- Ravelo A, et al. ASH 2023. Abstract P3706 (Poster).
- Urso A, et al. *Cancers*. 2023;**15**(15):3859.
- Imbruvica (ibrutinib) SmPC. Accessed June 2024.
- Venclyxto (venetoclax) SmPC. Accessed June 2024.
- Bennett R and Seymour JF. *Blood Cancer J*. 2024;**14**(1):33.
- Tam CS and Thompson PA. *Blood Adv*. 2024;**8**(9):2300-2309.
- Bennett R, et al. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;**22**(11):795-804.
- Fakhri B, et al. *JCO Oncol Pract*. 2024;OP2300630.

ŠTO KAŽU SMJERNICE?

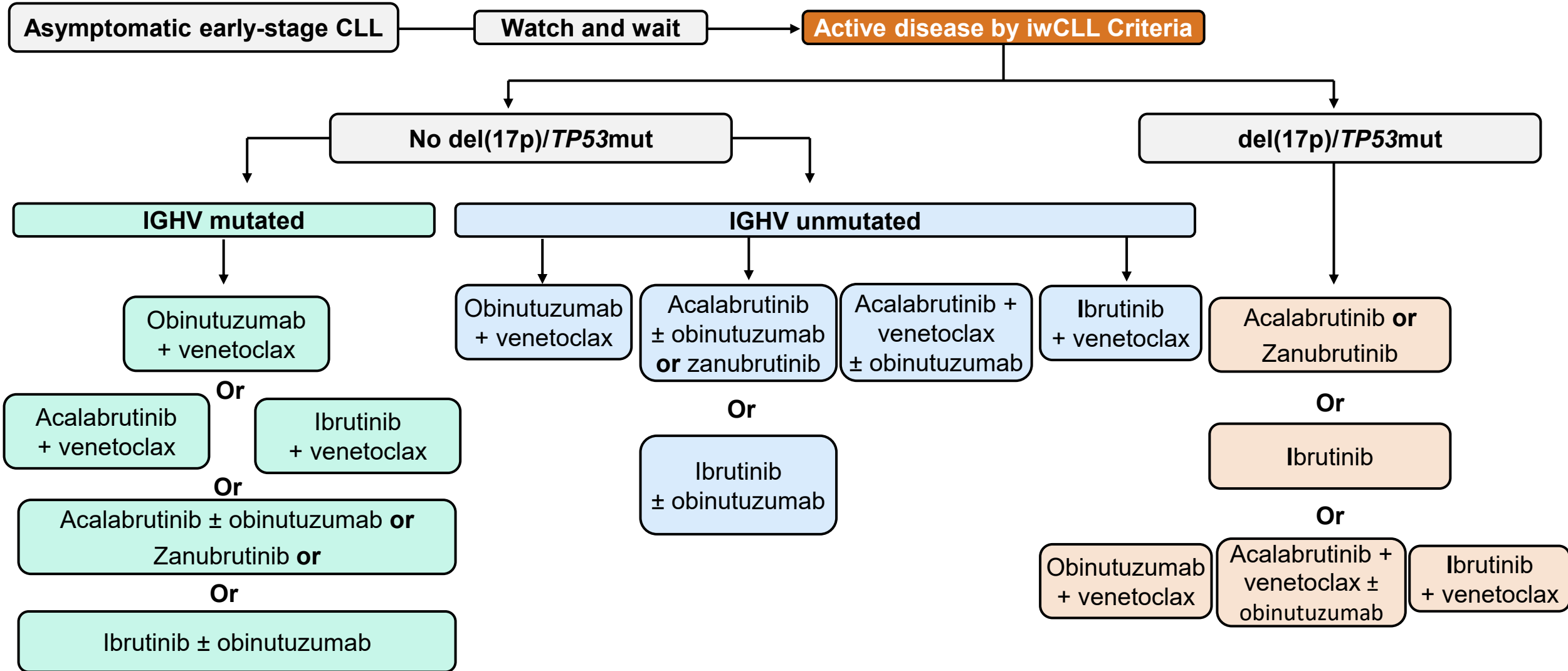
# KROHEM SMJERNICE 2025

## Prva linija liječenja KLL

Stadij	Svi bolesnici (%)	Bolesnici s indikacijom za liječenje (%)	Molekularna citogenetika	PRVA LINIJA LIJEČENJA <sup>a</sup>
Bez simptoma; Binet A-B; Rai: 0-II, TTM<15	33	0	nevažno	ništa (W&W)
Rai III + IV; Binet C; TTM>15 ili simptomatska bolest (indikacija za liječenje)	67	30	bez del17p/TP53mut; mutirani IgHV	Ven + O ili Acala+ Ven <sup>b</sup> , Ibrutinib + Veneto <sup>b</sup> ili cBTKi kont <sup>b</sup> : Acala ± O, Ibrutinib, Zanubrutinib
		58	bez del17p/TP53mut; nemutirani IgHV	Acala + Ven ± O <sup>b</sup> , Ibrutinib+Veneto <sup>b</sup> ili cBTKi kont <sup>b</sup> : Acala ± Obinu, Ibrutinib, Zanubrutinib ili Ven + O
		12	del17p/TP53mut	cBTKi kont <sup>b</sup> : Acala ± O, Ibrutinib, Zanubrutinib ili Ven kont ± R; ili Ibrutinib + Ven, Acala + Ven ± O, Ven + O

**Tablica 1. 1L liječenja a)** liječenja su poredana prema **poželjnom redosljedu** (osim gdje je naznačeno da se radi o jednakovrijednim opcijama), ali terapijska odluka treba za svakog pojedinog bolesnika biti donesena na temelju integracije kliničkih podataka i bolesnikovih preferencija **b)** Jednakovrijedne opcije, izbor prilagoditi komorbiditetima. *Kratice: O = obinutuzumab; Acala = akalabrutinib; R = rituksimab; cBTKi = kovalentni inhibitori Bruton-ove tirozin kinaze; Ven = venetoklaks, kont = kontinuirano*

# Onkopedia portal guidelines/German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) 1L Treatment



### SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a,b,c,d</sup>

#### CLL/SLL without del(17p)/TP53 Mutation (alphabetical by category)

##### FIRST-LINE THERAPY<sup>e,f,g</sup>

###### Preferred

- BCL2i-containing regimens
  - ▶ Venetoclax/Acalabrutinib<sup>j</sup> ± Obinutuzumab (fixed duration)<sup>h</sup> (category 1)
  - ▶ Venetoclax + Obinutuzumab (fixed duration) (category 1)
- cBTKi-based regimens<sup>i,j</sup>
  - ▶ Acalabrutinib (continuous) ± Obinutuzumab (category 1)
  - ▶ Zanubrutinib (continuous) (category 1)

###### Other Recommended

- BCL2i-containing regimen
  - ▶ Venetoclax/Ibrutinib<sup>j</sup> (category 1; fixed duration)<sup>k</sup>
  - ▶ Venetoclax/Ibrutinib<sup>j</sup> (category 1; MRD-guided)<sup>l</sup>

###### Useful in Certain Circumstances

- BCL2i-containing regimen
  - ▶ Venetoclax/Zanubrutinib<sup>j</sup> (MRD-guided)<sup>m</sup>
- cBTKi-based regimens<sup>i,j</sup>
  - ▶ Ibrutinib<sup>n</sup> (continuous) (category 1)
  - ▶ Ibrutinib (continuous) + anti-CD20 mAb (category 2B)<sup>o</sup>
- High-dose methylprednisolone (HDMP) + anti-CD20 mAb<sup>o</sup> (category 2B; category 3 for patients <65 y without significant comorbidities)
- Consider only when cBTKi and BCL2i are not available or not feasible
  - ▶ Bendamustine<sup>p</sup> + anti-CD20 mAb<sup>o,q</sup>
  - ▶ FC (Fludarabine/Cyclophosphamide)<sup>r,s,t</sup> + Rituximab
  - ▶ Chlorambucil<sup>u</sup> + Obinutuzumab
  - ▶ Obinutuzumab

#### CLL/SLL with del(17p)/TP53 Mutation (alphabetical by category)

##### FIRST-LINE THERAPY<sup>e,f,g</sup>

###### Preferred

- BCL2i-containing regimens
  - ▶ Venetoclax + Obinutuzumab (fixed duration)
  - ▶ Venetoclax/Acalabrutinib + Obinutuzumab (MRD-guided)<sup>v</sup>
  - ▶ Venetoclax/Zanubrutinib<sup>j</sup> (MRD-guided)<sup>m</sup>
- cBTKi-based regimens<sup>i,j</sup>
  - ▶ Acalabrutinib (continuous) ± Obinutuzumab
  - ▶ Zanubrutinib (continuous)

###### Other Recommended

- BCL2i-containing regimen
  - ▶ Venetoclax/Ibrutinib<sup>j,w</sup> (fixed duration)

###### Useful in Certain Circumstances

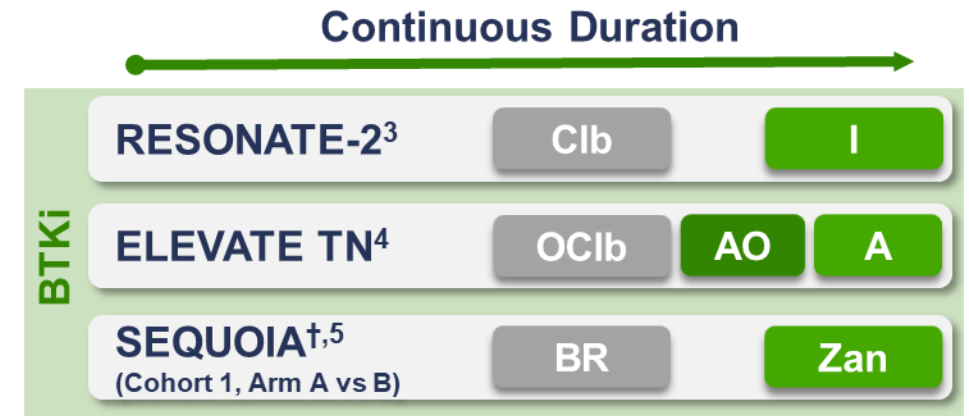
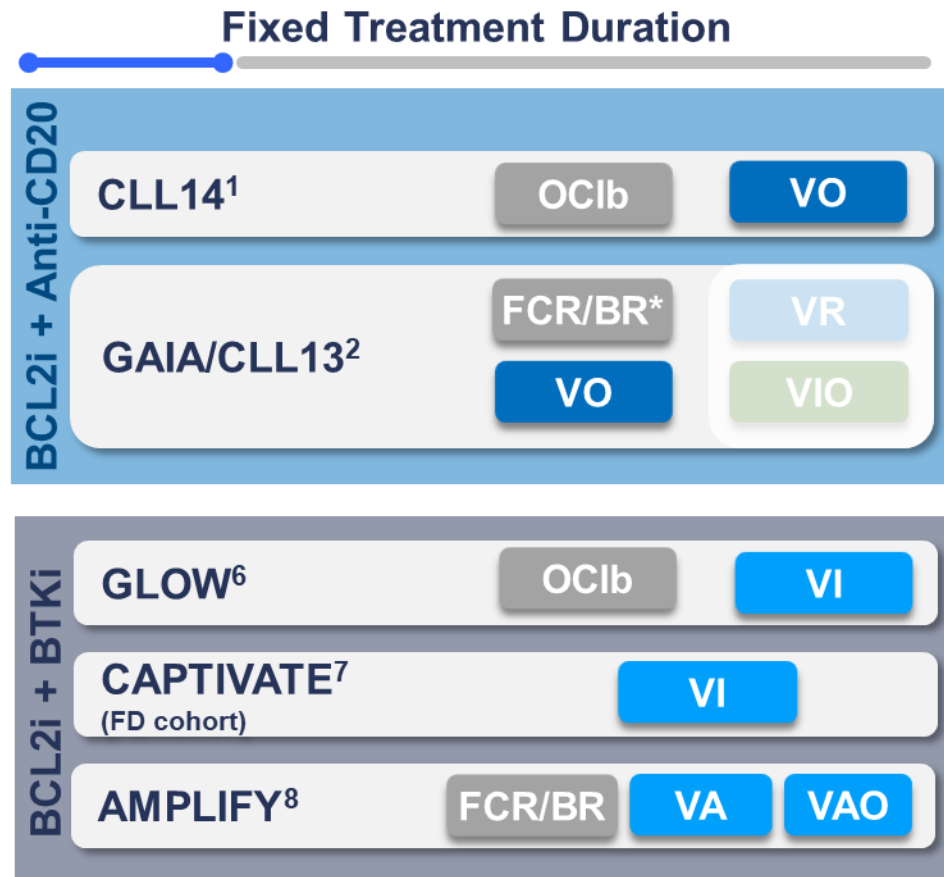
- cBTKi-based regimen<sup>i,j</sup>
  - ▶ Ibrutinib<sup>n</sup> (continuous)
- HDMP + anti-CD20 mAb<sup>o</sup>
- Consider only when cBTKi and BCL2i are not available or not feasible
  - ▶ Obinutuzumab

Suggested Regimens for Second-Line and Subsequent Therapy ([CSLL-D 2 of 5](#))  
Therapy for Relapsed or Refractory Disease After Prior BTKi-Based and BCL2i-Containing Regimens ([CSLL-D 2 of 5](#))

[Footnotes](#)  
[References](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

# Klinička ispitivanja na temelju kojih su donesene smjernice o liječenju KLL



1. Fischer K, et al. *N Engl J Med.* 2019;**380**:2225–2236. 2. Eichhorst B, et al. *N Engl J Med.* 2023; **388**(19):1739-54. 3. Burger JA, et al. *N Engl J Med.* 2015;**373**(25):2425–2437. 4. Sharman JP, et al. *Lancet.* 2020;**395**(10232):1278-1291. 5. Tam CS, et al. *Lancet Oncol.* 2022;**23**(8):1031-43.

# FARMAKODINAMIKA

## Mehanizmi djelovanja: Inhibitori BTK

**Ciljana inhibicija signalnog puta B-staničnog receptora (BCR)**

**BTK (Bruton kinaza)** je citoplazmatska kinaza ključna za prijenos signala s BCR-a.

Omogućuje **preživljenje, proliferaciju i migraciju** stanica KLL-a.

### 1G: Prva generacija (Ibrutinib)

- Kovalentno se veže za **cisteinski ostatak (C481)** na BTK.
- **Neselektivnost** – inhibicija drugih kinaza (**ITK, EGFR, TEC**).
- **Nuspojave:**
  - Fibrilacija atriya
  - Hipertenzija
  - Disfunkcija trombocita

### 2G: Druga generacija (Akalabrutinib, Zanubrutinib)

- **Veća selektivnost** za BTK.
- **Superiorna sigurnost:** Manje kardiovaskularnih toksičnosti.
- **Zanubrutinib:** Dokazano bolja stopa odgovora.

### **Redistribucijska limfocitoza – Ključan laboratorijski nalaz**

Blokada BTK prekida signale iz kemokinskih receptora (**CXCR4**).

**Posljedica:** Izlazak limfocita iz limfnih čvorova u krvotok.

**VAŽNO: ALC** (apsolutni broj limfocita) može naglo skočiti – to se **ne smije** interpretirati kao progresija bolesti!

# FARMAKODINAMIKA

## Mehanizmi djelovanja: Inhibitori BCL-2 i monoklonska antitijela

- **Inhibitori BCL-2 (Venetoklaks)**
- **Opis:** Peroralni, visoko selektivan inhibitor BCL-2.
- **Mehanizam djelovanja:**
  - Stanice KLL-a su "ovisne" o BCL-2.
  - Vezanjem venetoklaksa oslobađaju se **proapoptotički proteini (BIM)** koji aktiviraju kaspaze.
- **Ključna prednost:** \* Apoptoza **neovisno o p53 putu** – terapija je aktivna i kod **TP53 mutacija**.
- **Vremenski ograničena terapija**
  - Venetoklaks se u prvoj liniji primjenjuje u **fiksnom trajanju od 12 mjeseci** (u kombinaciji s obinutuzumabom, ibrutinibom ili akalabrutinibom).
- **Monoklonska antitijela (Obinutuzumab)**
  - Suvremena terapija rijetko koristi monoterapiju (uvijek u kombinaciji).
  - **Karakteristike:** Glikoinženjerirano antitijelo tipa II.
  - **Prednost:** Jača izravna stanična smrt i **ADCC** u odnosu na rituksimab.
  - Postao standard u kombinaciji s venetoklaksom.
- **Sinergija kombinacija**
  - **BTK inhibitori:** Mobiliziraju stanice iz tkiva u krvotok.
  - **BCL-2 inhibitori:** Induciraju apoptozu (programiranu smrt stanice).
  - **Anti-CD20:** Potencira imunološki odgovor.

# REZISTENCIJA NA TERAPIJU

## Molekularni mehanizmi rezistencije i njihova detekcija

- **Rezistencija na BTK inhibitore**
- **Mutacija C481S**
  - Najčešći mehanizam rezistencije na kovalentne BTK inhibitore.
- **Rezistencija na Venetoklaks**
- **Mutacija G101V**
  - Specifična mutacija u BCL2 genu koja smanjuje afinitet venetoklaksa.
  - **Učinak:** Smanjenje afiniteta za >100 puta.

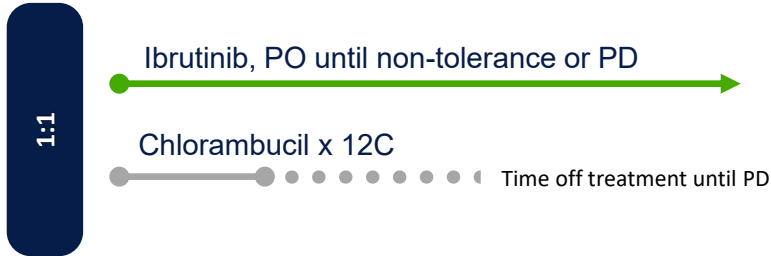
### Uloga medicinskog biokemičara

- Interpretacija molekularne rezistencije postaje ključna kompetencija.
- Razumijevanje mehanizama rezistencije omogućuje precizan odabir sljedeće linije terapije.

# 1 linija liječenja:Kontinuirana terapija

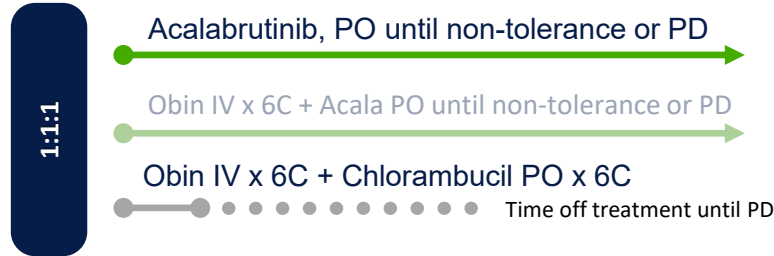
## Ph3 RESONATE-2 (N=269)<sup>1,2</sup> ≥65 years, ≥1 comorbidity if 65-70 years

Median Age: **74 (range 41-88)**<sup>2</sup>  
Median CIRS>6 : **31%**



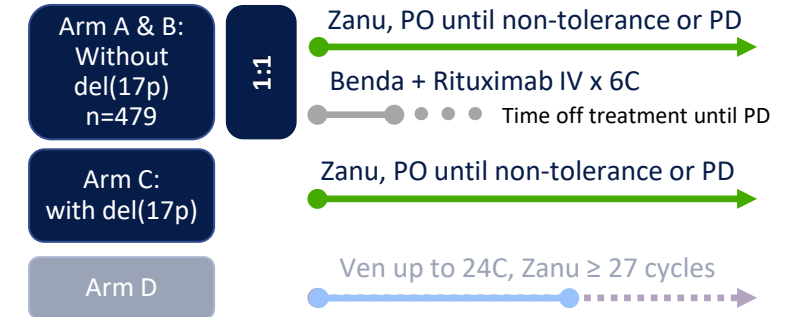
## Ph3 ELEVATE-TN (N=535)<sup>3,4</sup> Unfit: ≥65 years or <65 years with comorbidities

Median Age: **70 (range 41-91)**<sup>4</sup>  
Median CIRS-G : **6.0**



## Ph3 SEQUOIA (N=740)<sup>5,6</sup> Unsuitable for FCR

Median Age (Arm A): **70 (range 40-86)**<sup>6</sup>  
CIRS: >6



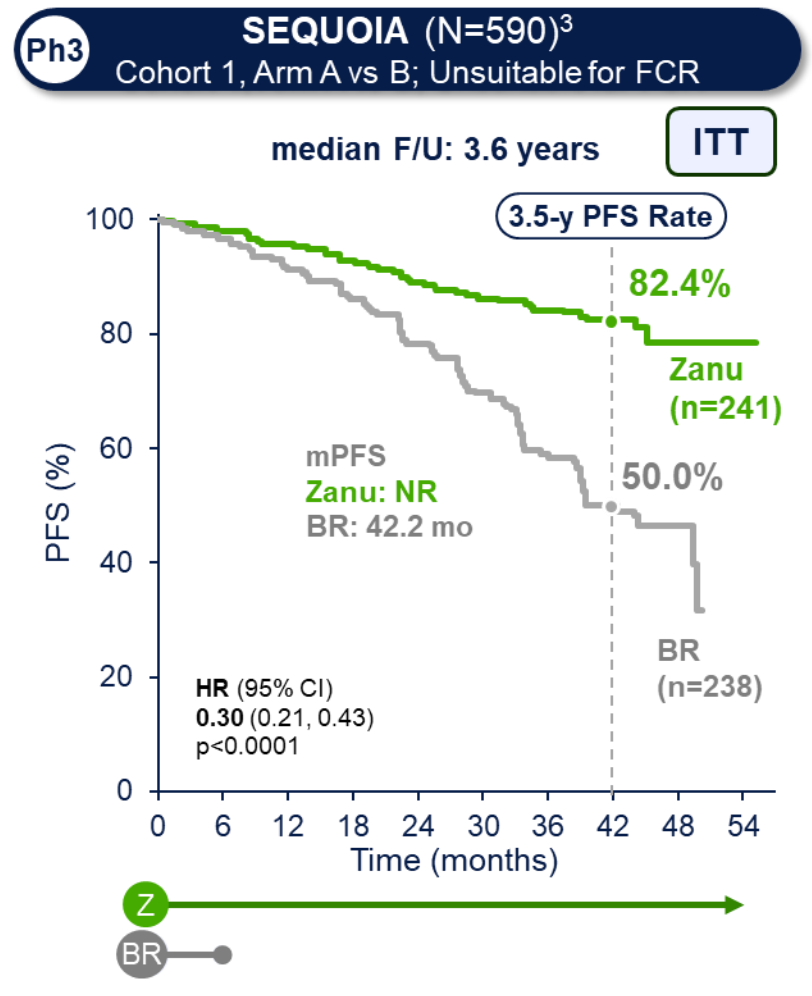
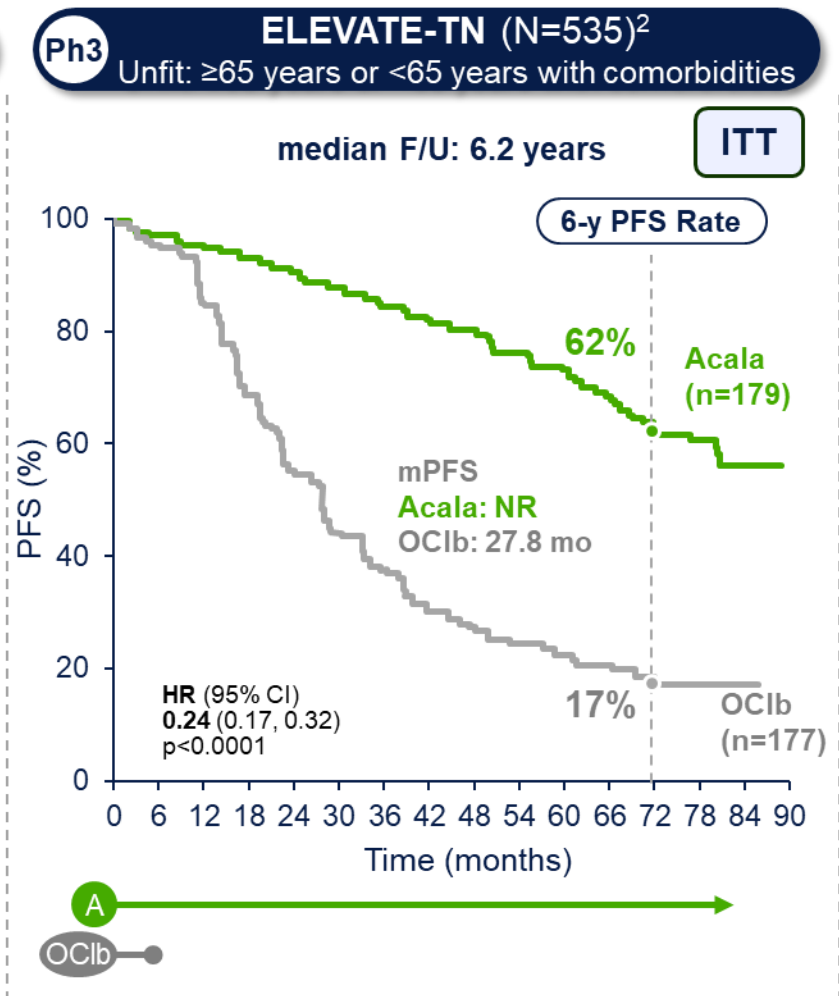
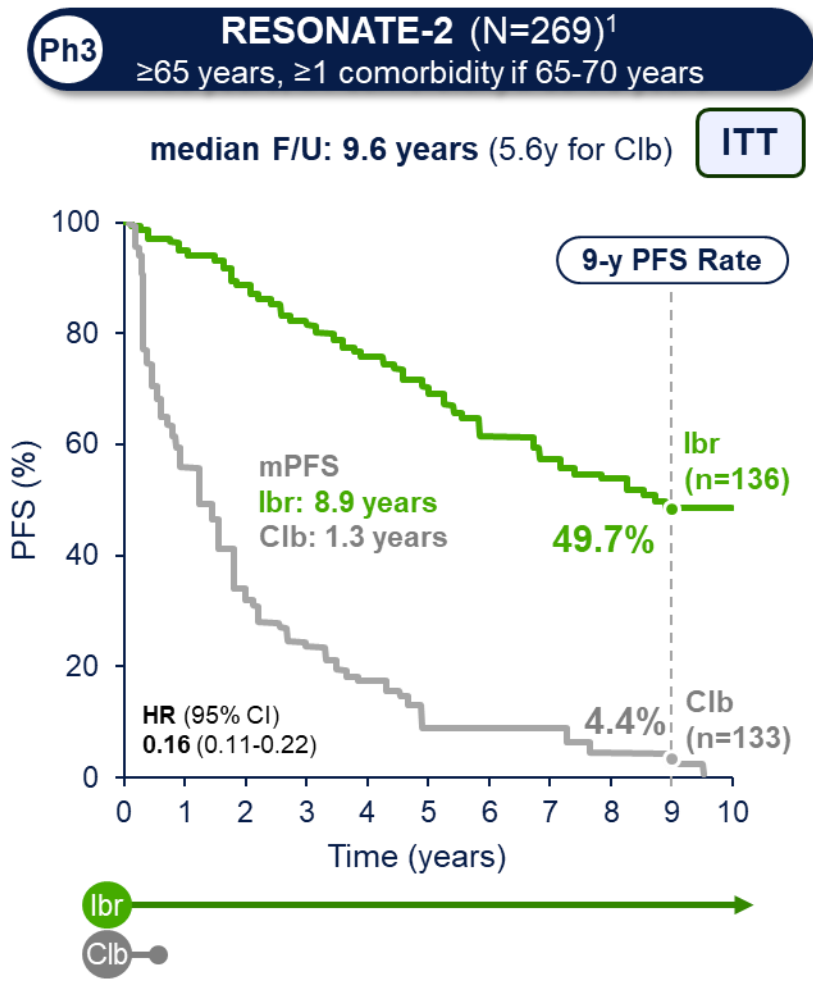
	mIGHV	No del(17p)	WT TP53
Ibr (n=136)	57%		90.3% <sup>†,2</sup>
Clb (n=133)	55%	100%	96.8% <sup>†,2</sup>

	mIGHV	No del(17p)	WT TP53
Acala (n=179)	33.5%	91.1%	89.4%
Acala+O (n=179)	42.5%	90.5%	88.3%
OClb (n=177)	34.5%	91.0%	88.1%

	mIGHV	No del(17p)	WT TP53
Zanu (n=241)	47%	99% <sup>§</sup>	94%
BR (n=238)	48%	100%	94%
Arm C Zanu (n=111*)	40%	0%*	57%

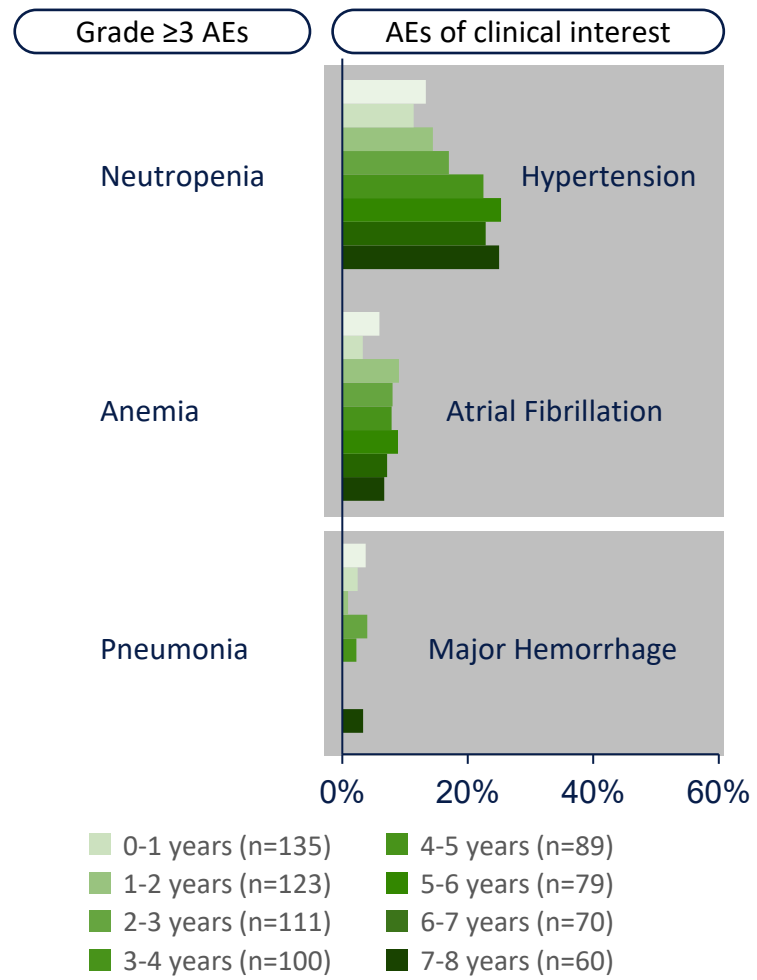
1. Burger JA, et al, *N Engl J Med.* 2015;**373**(25): 2425-37. 2. Burger JA, et al. *Leukemia* 2020; 34:787-798. 3. Sharman JP, et al, *Lancet* 2020;**395**:1278-91. 4. Sharman JP, et al. *Leukemia.* 2022;**36**(4):1171-1175. 5. TamCE, et al, *Lancet Oncol* 2022;**23**(8):1031-1043. 6. Shadman M, et al. *J Clin Oncol.* 2025.

# PFS uz kontinuiranu primjenu cBTKi

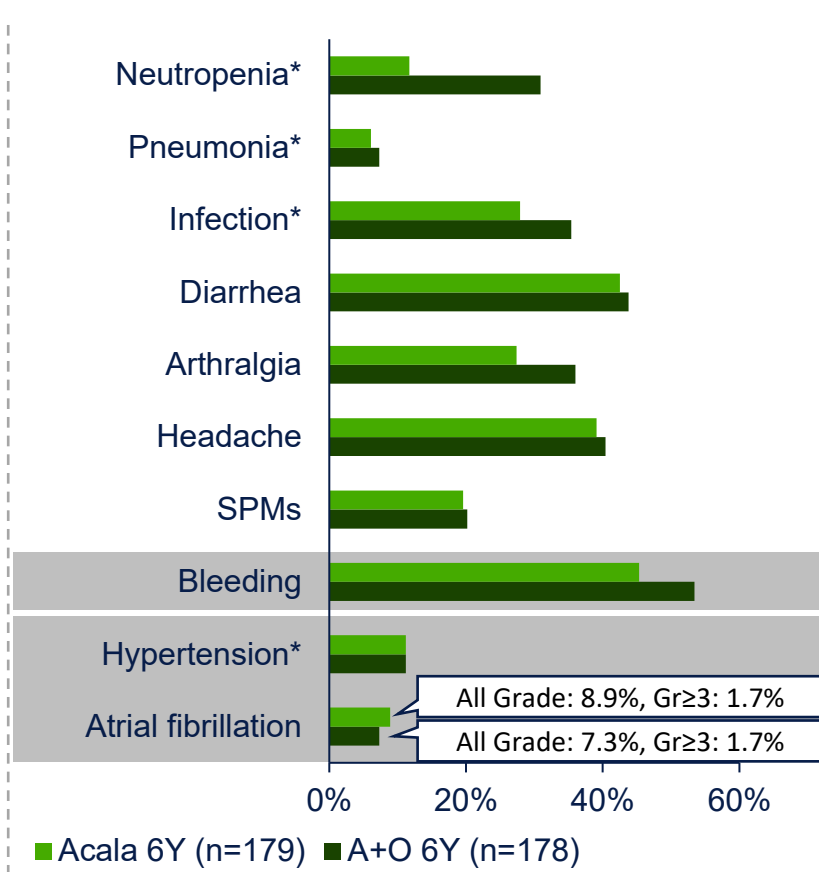


# Sigurnost uz kontinuranu terapiju cBTKi

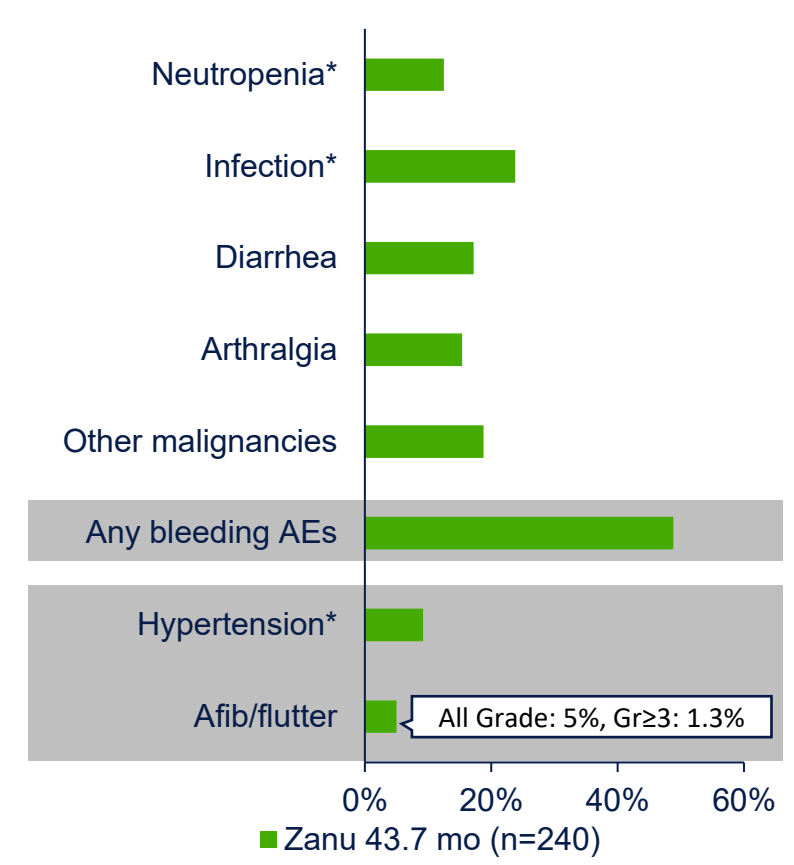
**Ph3 RESONATE-2 (Ibr arm)<sup>1</sup>**  
Median follow-up: 7.4 years



**Ph3 ELEVATE-TN (N=535)<sup>2</sup>**  
Median follow-up: 6.2 years



**Ph3 SEQUOIA (N=590)<sup>3</sup>**  
Median follow-up: 43.7 mo



**Discontinuation due to AEs, n (%)**

**I** : 44 (33%)

**A+O** : 32 (17.9%); **A** : 38 (21.2%)

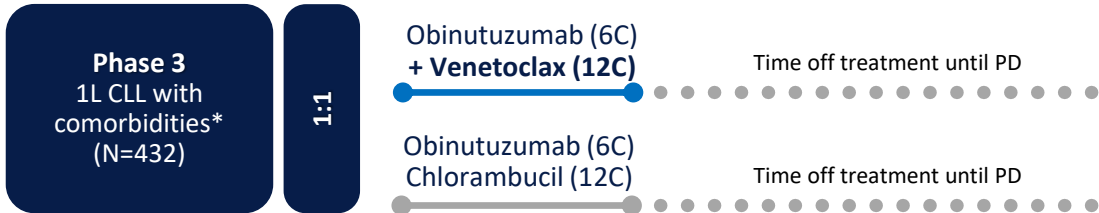
**Zanu** : 20 (8%)<sup>4†</sup>

1. Barr et al, Blood Adv. 2022; 6(11):3440-3450. 2. Sharman JP, et al. Blood 2025.3. Shadman M, et al. J Clin Oncol. 2025. 4. Tam CS, et al. Lancet Oncol. 2022;23(8):1031-43

# Prva linija liječenja: Fiksna terapija - Venetoklaks + Obinutuzumab

## Ph3 CLL14 (N=432)<sup>1</sup> Older / with comorbidities

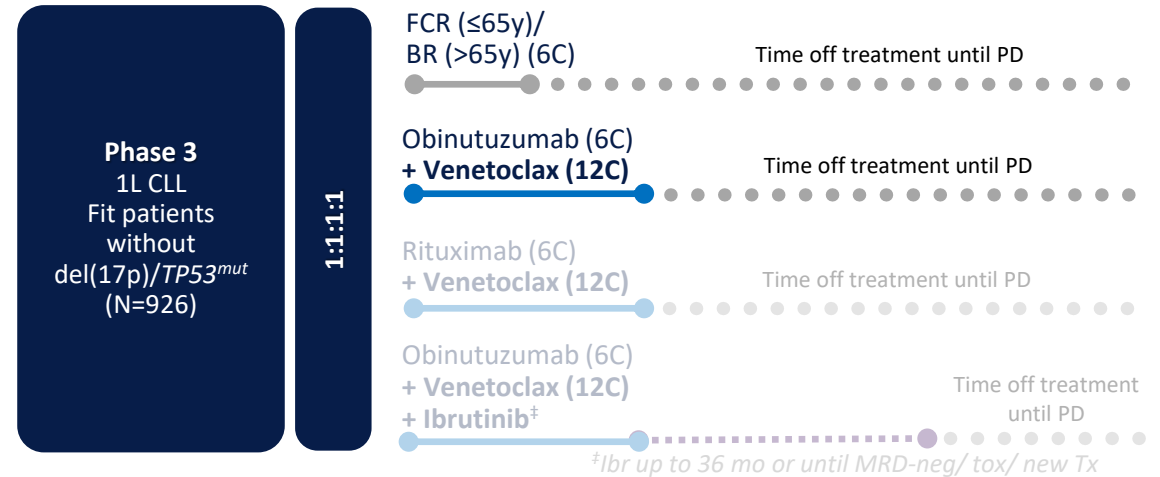
Median Age: **72** (range, 67-85)  
Median CIRS: **8**



\*CIRS score >6 and/or ClCr <70mL/min

## Ph3 CLL13 (N=926)<sup>2</sup> Fit, No del(17p)/TP53<sup>mut</sup>

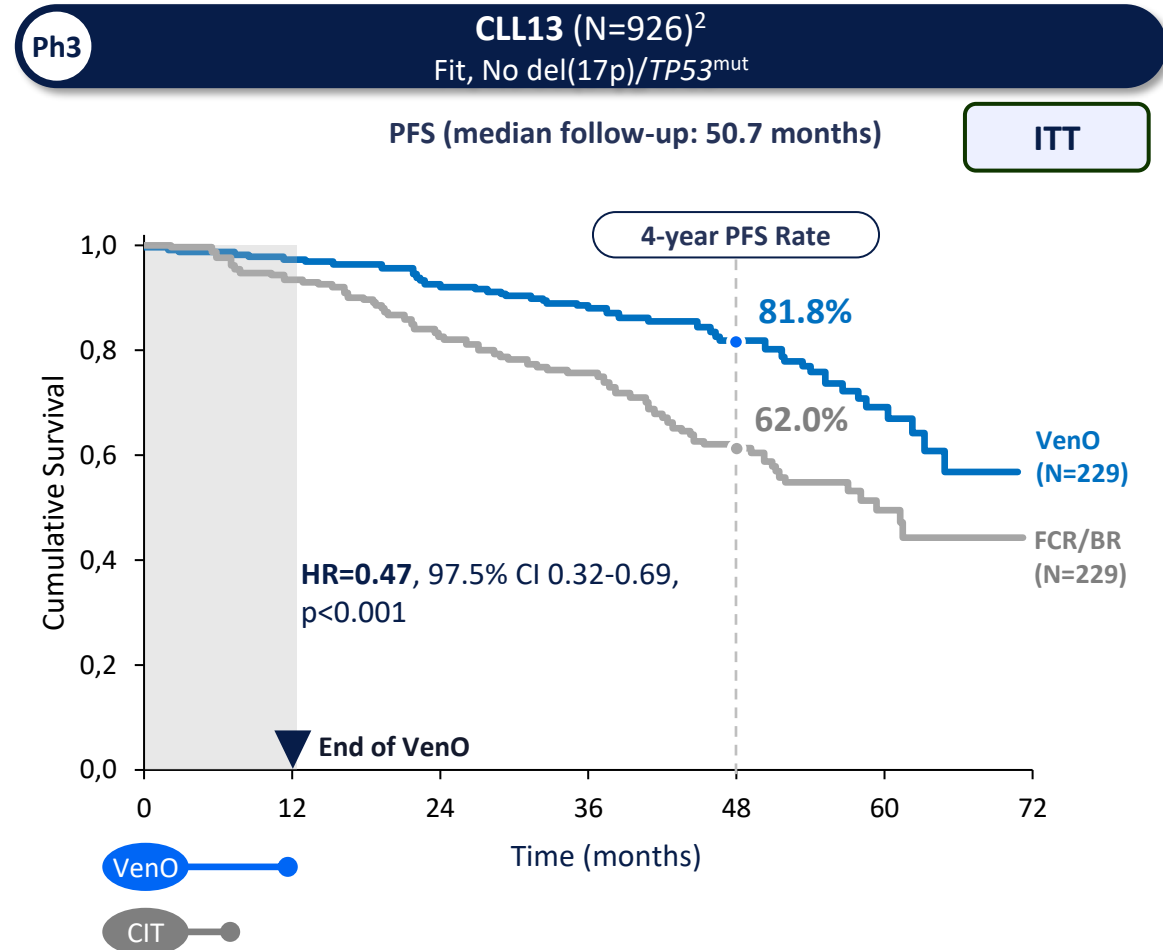
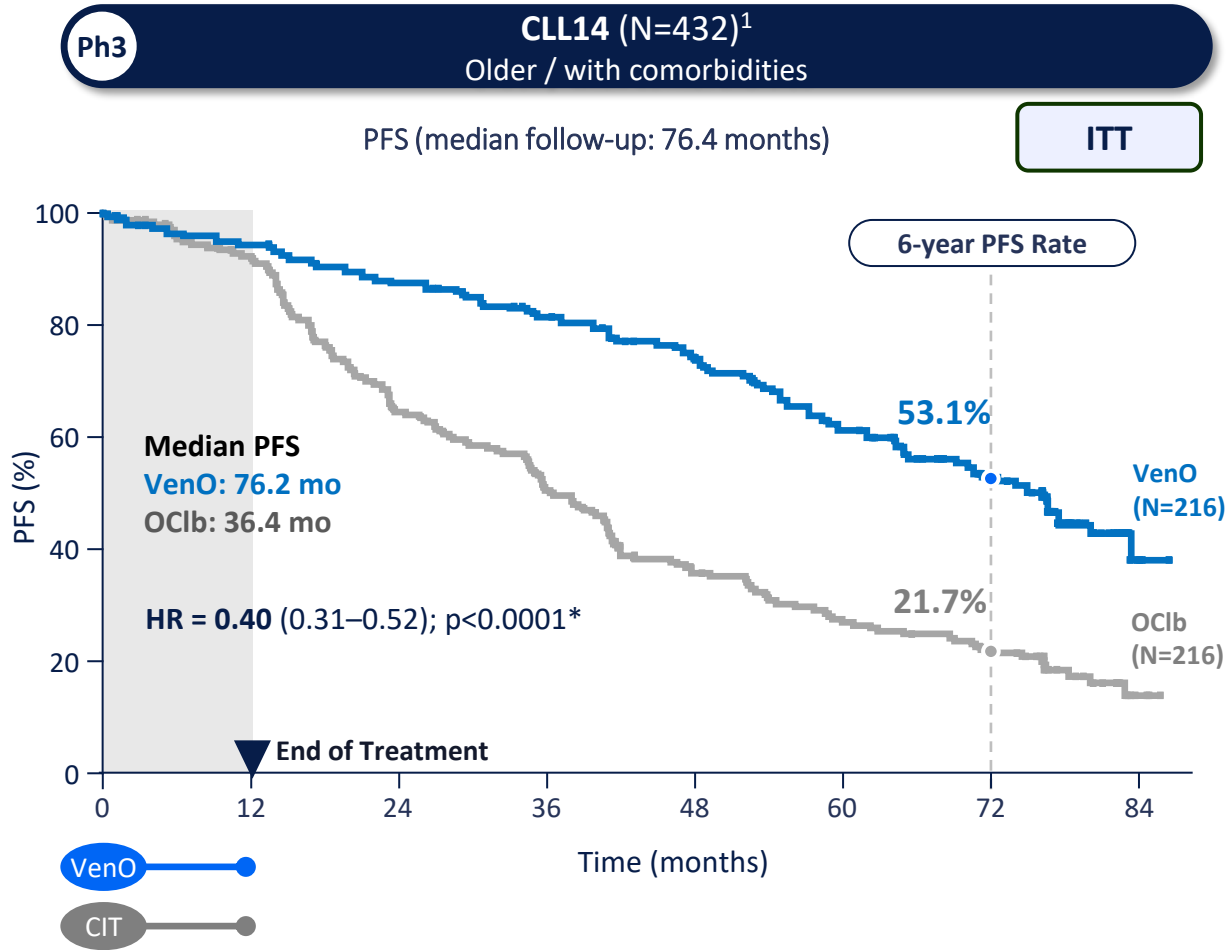
Median Age: **61** (range, 31-83)  
Median CIRS: **2**



	mIGHV	No del(17p)	WT TP53
VO (n=216)	38.0%	91.5%	88.9%
OClb (n=216)	39.9%	92.7%	91.7%

	mIGHV	No del(17p)	WT TP53
VO (n=229)	39.0%		
CIT (n=229)	41.5%	100%	100%

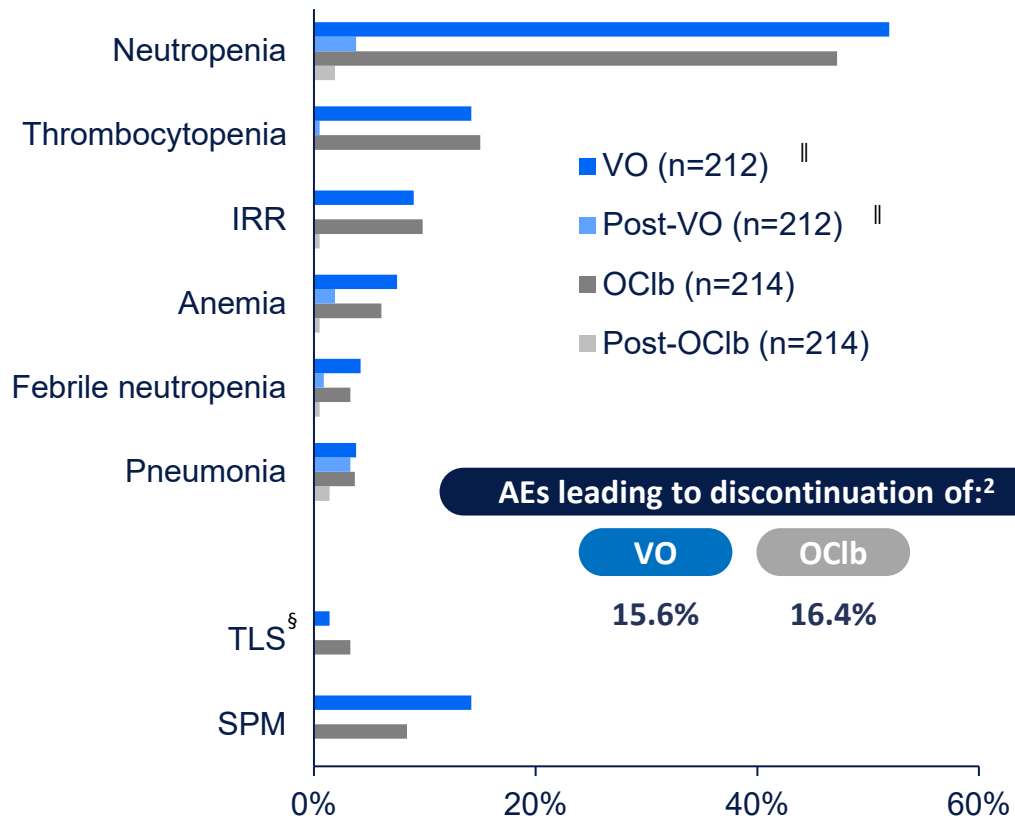
# Venetoklaks + Obinutuzumab: CLL14 i CLL13 Učinkovitost



# Venetoclax + Obinutuzumab: CLL14 i CLL13 Sigurnost

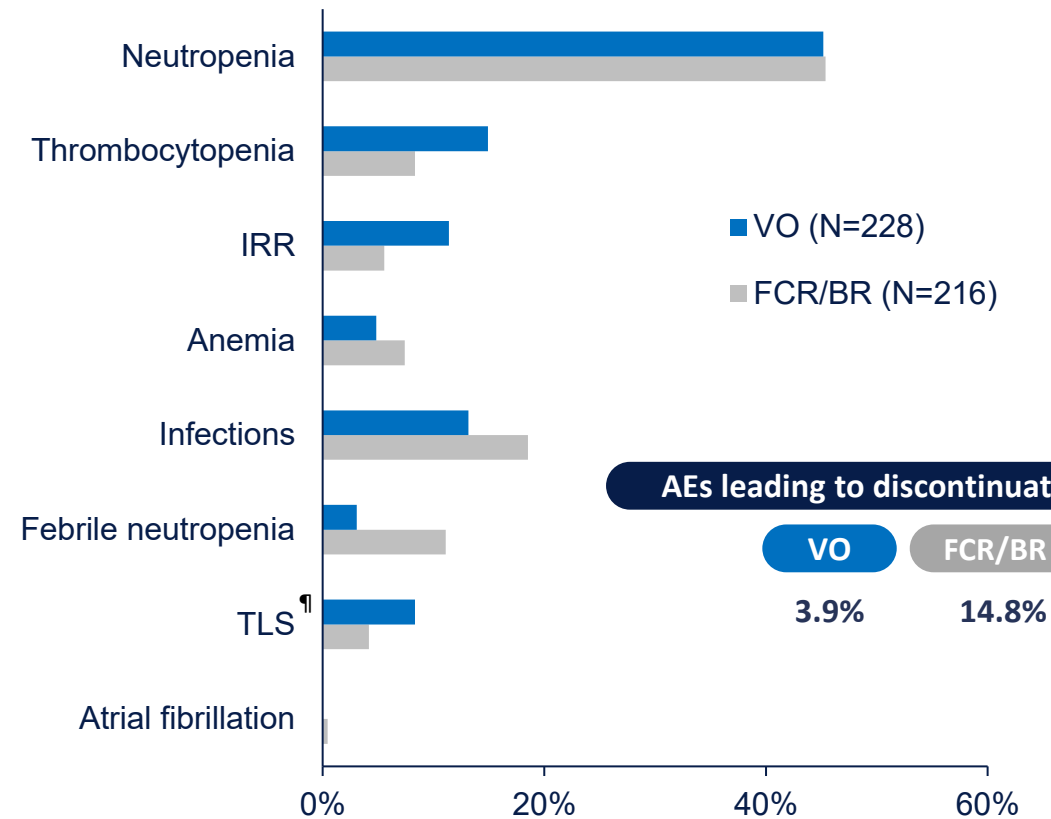
Ph3

**CLL14 (N=432)<sup>1</sup>**  
Older / with comorbidities



Ph3

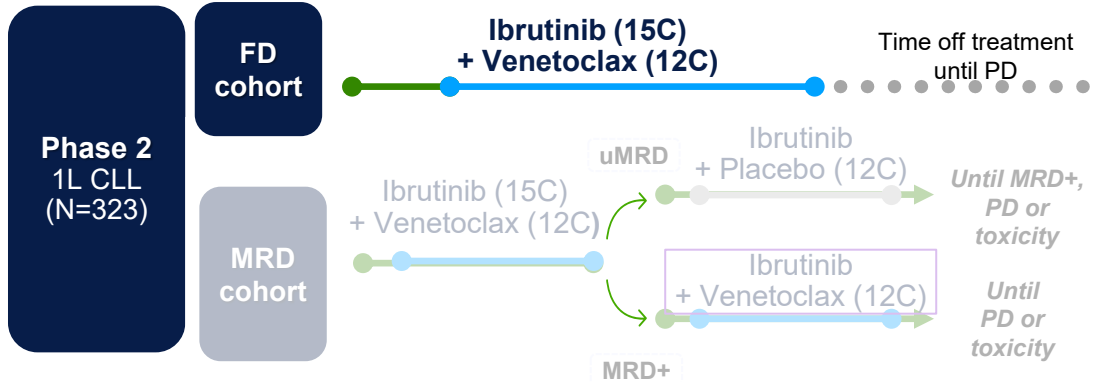
**CLL13 (N=926)<sup>3</sup>**  
Fit, No del(17p)/TP53<sup>mut</sup>



# Fiksna terapija: Venetoklaks + BTKi

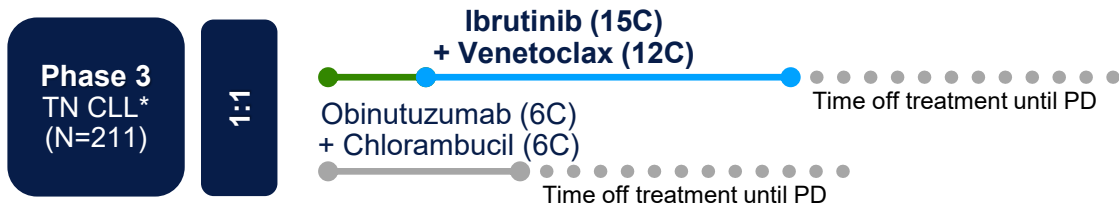
## Ph2 CAPTIVATE-FD (N=159)<sup>4</sup> Fit, includes del(17p)/TP53<sup>mut</sup>

Median Age: **60**  
Median CIRS: N/A



## Ph3 GLOW (N=211)<sup>3</sup> Unfit, No del(17p)/TP53<sup>mut</sup>

Median Age: **71**  
Median CIRS: **9 (VI); 8 (OC1b)**



\* Patients aged ≥ 65 or aged 18-64 with ≥ 1 comorbidities

## AMPLIFY (N=867) Previously untreated CLL without del(17p) or TP53<sup>mut</sup>

Median Age: **61** (range 26-86); Age > 65: **26.8%**  
ECOG PS≤1 : **91.8%**; uIGHV: **58.6%**

**Patients with TN CLL (N=867)**

**Inclusion:**

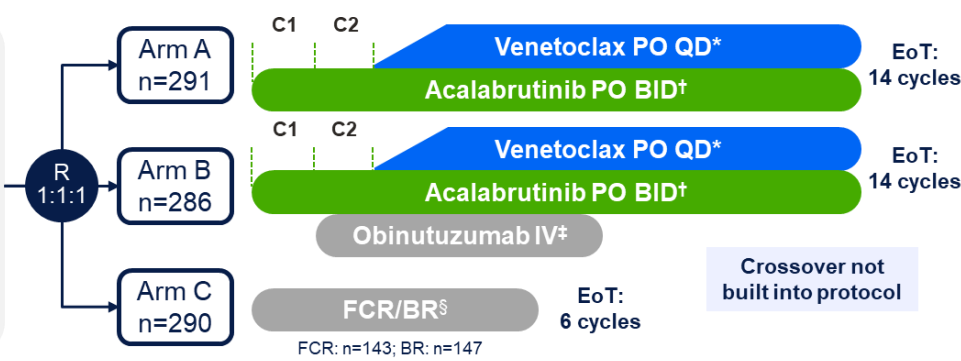
- ECOG PS ≤2
- No del(17p) or TP53 mutation

**Exclusion:**

- Total CIRS-Geriatric Score >6
- Significant cardiovascular disease

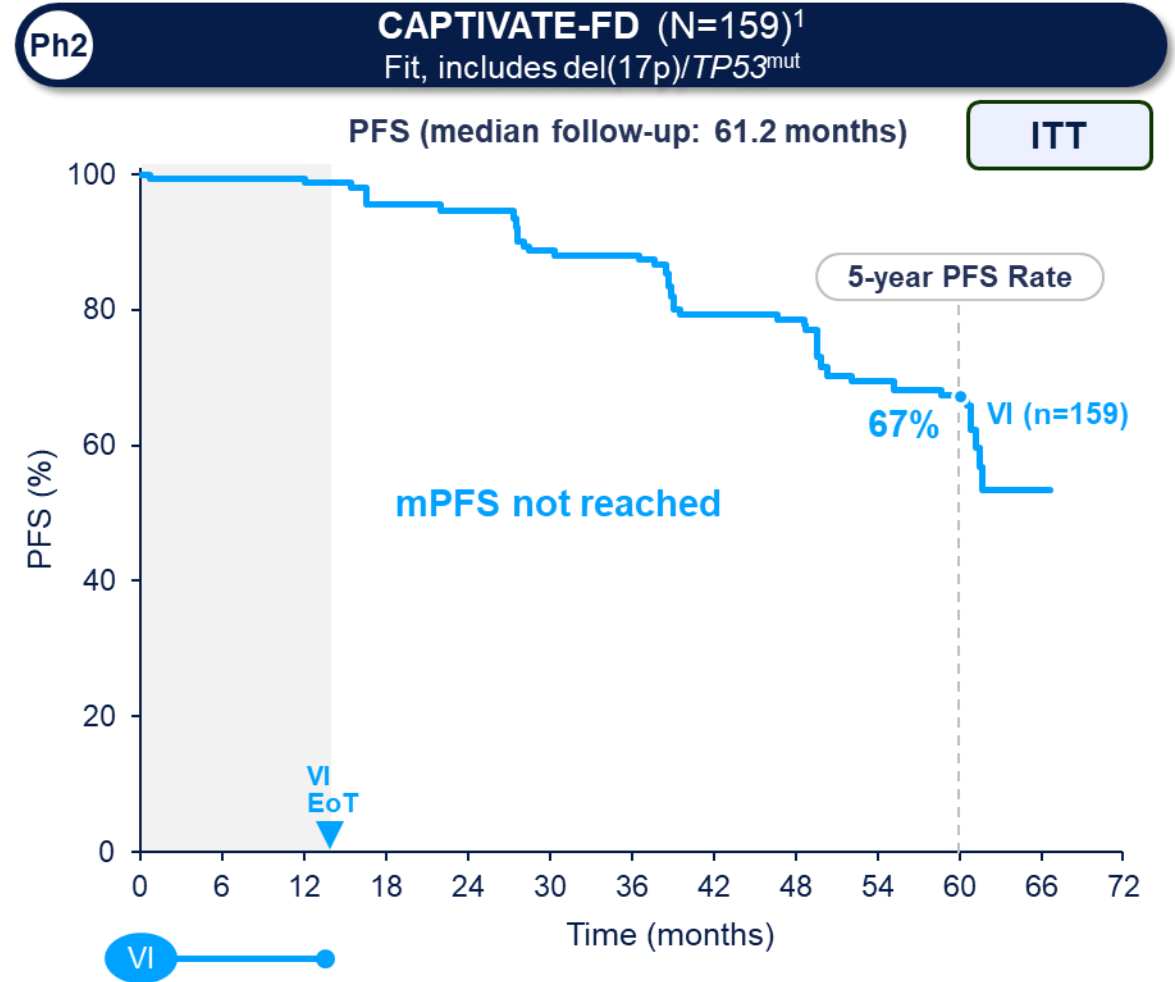
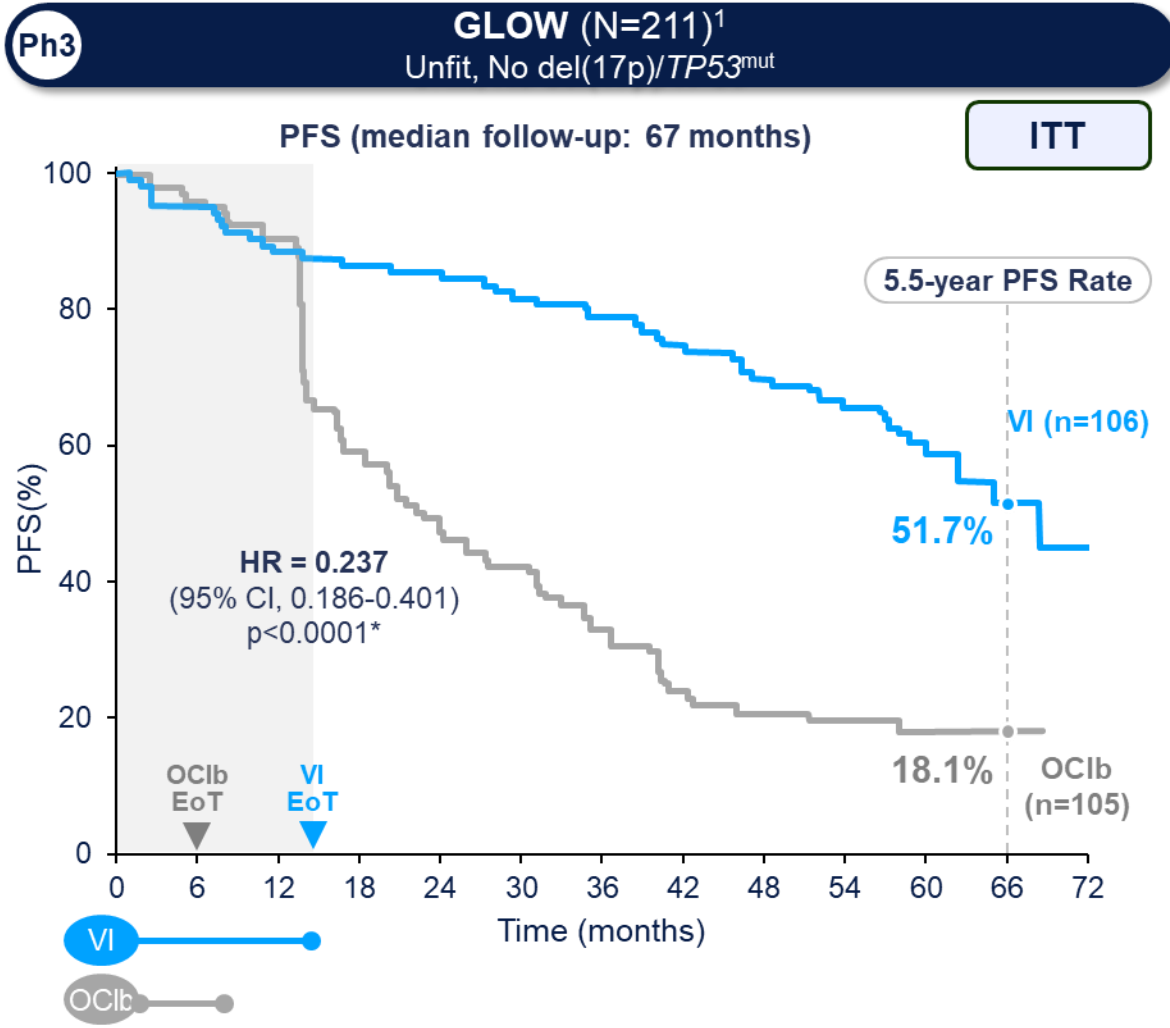
**Stratification:**

- Age >65 vs ≤65
- Rai stage ≥3 vs <3
- IGHV status
- Geographic region



1. Kater et al, *NEJM Evid* 2022; 1(7) (incl. suppl.). 2. Tam CS, et al. *Blood*. 2022;139:3278–3289.3. Brown JR, et al. *N Engl J Med*. 2025;392(8):748-762. .

# Ibrutinib + Venetoclax Učinkovitost



1. Kater et al, *NEJM Evid* 2022; 1(7) (incl. suppl.). 2. Tam CS, et al. *Blood*. 2022;139:3278–3289.

# Akalabrutinib + Venetoklaks Učinkovitost

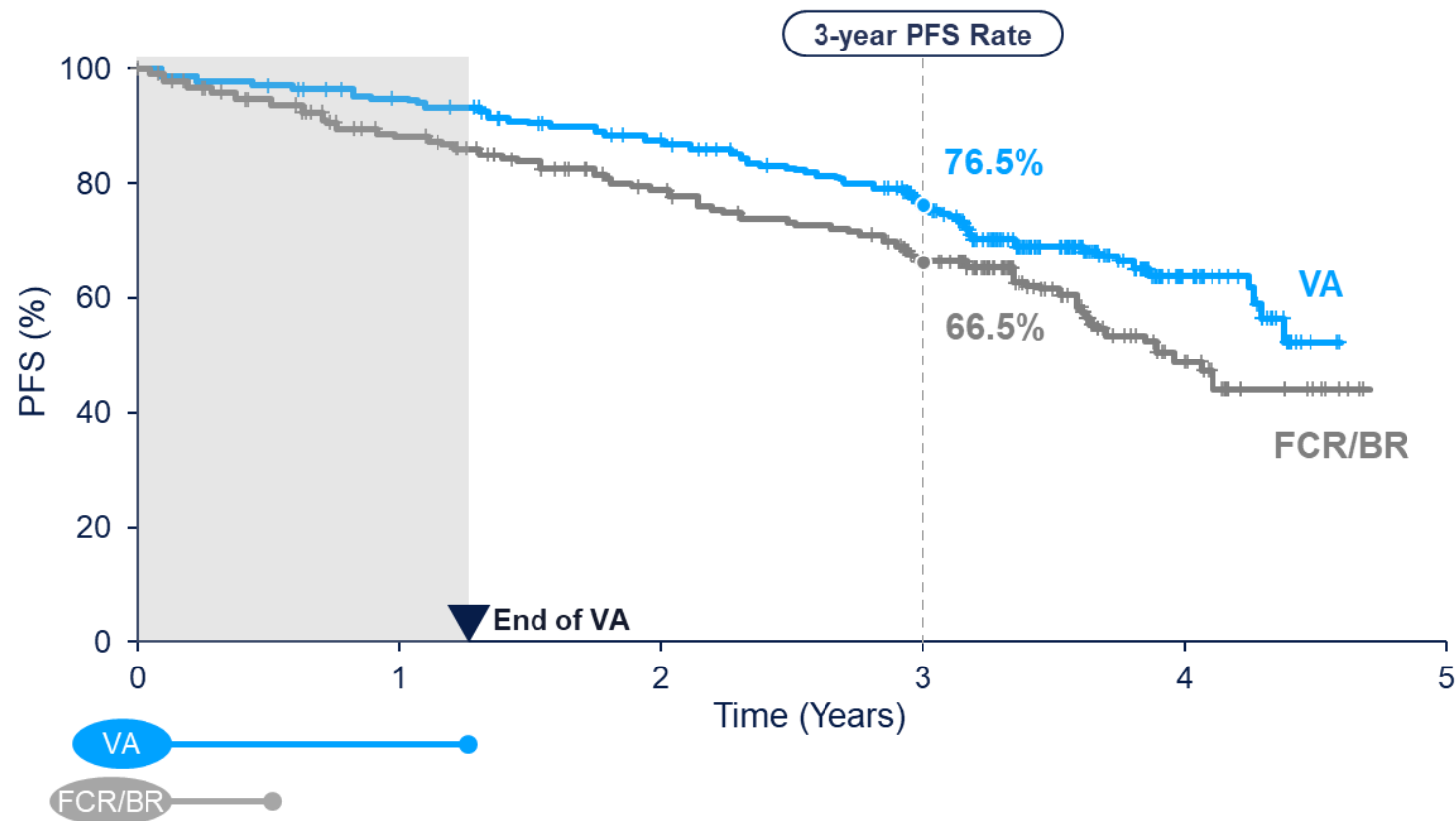
Ph3

**AMPLIFY (N=867)**

Previously untreated CLL without del(17p) or TP53<sup>mut</sup>

Median Age: **61** (range 26-86); Age > 65: **26.8%**  
 ECOG PS≤1 : **91.8%**; uIGHV: **58.6%**

**INTERIM ANALYSIS: BICR-assessed PFS (Primary Endpoint; Median Follow-up: 40.8 mo)**



	VA (N=291)	FCR/BR (N=290)
<b>Events</b>	89	95
<b>36-mo PFS (95% CI)</b>	76.5% (71.0-81.1)	66.5% (59.8-72.3)
<b>Median PFS</b>	NC	47.6 mo
<b>HR (95% CI) VA vs FCR/BR</b>	0.65 (0.49-0.87) P=0.004	

# Studije MURANO i BRUIN: Relaps i rezistencija

- **Studija MURANO (Relapsna bolest)**

- **Kombinacija:** Venetoklaks + rituksimab (24 mjeseca).
- **Populacija:** Bolesnici  $\geq 1$  prethodnom linijom terapije.
- **Ključni rezultat:** Bolesnici s uMRD (neutvrđena minimalna ostatna bolest) imaju izuzetno niske stope relapsa godinama nakon prekida.

- **Novi koncept:** Prijelaz od "doživotnog uzimanja" do "vremenski ograničene intervencije".

- **Studija BRUIN (Rješenje za rezistenciju)**

- **Lijek:** Pirtobrutinib – prvi nekovalentni BTK inhibitor.
- **Indikacija:** Bolesnici s rezistencijom na BTK inhibitore (**mutacija C481S**).
- **Učinkovitost:** Visoka učinkovitost kod bolesnika s prethodnom progresijom na BTK inhibitorima.
- **Mehanizam:** Nekovalentno vezivanje – ne zahtijeva **C481** za djelovanje.

Ove studije pokazuju da **personalizirani pristup** i razumijevanje mehanizama rezistencije omogućuju uspješno liječenje i u najzahtjevnijim kliničkim situacijama.

# ULOGA MEDICINSKOG BIOKEMIČARA U SUVREMENOM LIJEČENJU KLL

## 1. Stratifikacija rizika

- Analiza **TP53** aberacija
- Određivanje **IGHV** statusa
- Složeni **kariotip**

## 2. MRD analiza

- Standardizacija metoda
- Odluka o **prekidu terapije**
- Praćenje dubine odgovora

## 3. Prevencija toksičnosti

- Monitoring **TLS** (sindrom lize tumora)
- Praćenje kardiotoksičnosti
- Detekcija infekcija

## 4. Praćenje biomarkera

- Hematološki status
- Imunoglobulini
- Bubrežna funkcija

## 5. Interakcije lijekova

- **CYP3A4** metabolizam
- Polifarmacija (rizična stanja)
- Savjetovanje kliničarima

## 6. Interpretacija rezistencije

- Detekcija **C481S**
- Detekcija **G101V**

Kontinuirana edukacija i suradnja unutar multidisciplinarnog tima jedini su put ka potpunom ovladavanju ovom kompleksnom bolešću.

Medicinski biokemičar je **neraskidivi dio tima** koji osigurava uspjeh liječenja.

# ZAKLJUČAK

- **Glavne smjernice liječenja**

- **"Chemo-free" pristupi:** Postali su standard liječenja. Ciljana molekularna terapija zamijenila je neselektivnu kemoterapiju.
  - **Fiksno trajanje terapije:** Preferirani izbor za većinu pacijenata. Omogućuje postizanje **uMRD** i remisije bez terapije (**TFR**).
  - **TP53 mutacija:** Bolesnici s ovom mutacijom i dalje zahtijevaju posebnu pažnju; kontinuirana terapija za njih je još uvijek terapija izbora.

- **Pristup pacijentu**

- **Personalizirani pristup:** Usklađivanje profila bolesnika/bolesti s profilom lijeka. Odabir određuju genetski profil, komorbiditeti i preferencije.
- **Složenost liječenja:** Izazov je u odabiru pravog lijeka za određenog pacijenta, što zahtijeva duboko poznavanje farmakokinetike i interakcija.
- **Cilj liječenja:** Osigurati da bolesnici s KLL žive dulje i kvalitetnije – transformacija KLL-a u kontroliranu **kroničnu bolest**.

Hvala!