

Prospettive globali sulla terapia sequenziale nella LLC recidivante/refrattaria

Il trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) recidivata/refrattaria (R/R) è un ambito complesso e sfaccettato che tiene conto di numerosi fattori specifici del paziente e della malattia, tra cui i trattamenti precedenti, la risposta al trattamento (inclusa la durata della risposta), le comorbidità del paziente e le variabili prognostiche. Negli ultimi anni, l'introduzione degli inibitori covalenti di BTK (BTKi) di seconda generazione e, successivamente, degli inibitori non covalenti di BTK, ha ridefinito il trattamento in seconda linea e nelle fasi successive, rendendo al contempo più complessa la scelta del trattamento più appropriato. Le differenze di rimborso specifiche per ogni stato complicano ulteriormente il processo decisionale terapeutico, poiché le linee guida cliniche non sono sempre allineate e le autorizzazioni normative e le politiche di rimborso variano da un paese all'altro.

Nel 2026, cinque esperti mondiali di LLC hanno collaborato con Decera Clinical Education per sviluppare uno strumento interattivo di supporto alle decisioni terapeutiche, progettato per aiutare gli operatori sanitari (HCP) a orientarsi nelle decisioni terapeutiche sempre più complesse relative alla LLC recidivata/refrattaria (R/R). Lo strumento consente di inserire le caratteristiche principali del paziente e della malattia, selezionare una strategia di trattamento prevista e confrontare la propria decisione con le raccomandazioni di tutti e 5 gli esperti, corredate da risorse didattiche di supporto. È disponibile anche una versione complementare incentrata sulla gestione in prima linea della leucemia linfatica cronica (LLC).

In base alle conclusioni emerse dallo strumento di supporto decisionale per la LLC recidivata/refrattaria (R/R) e a una serie di workshop multidisciplinari tenuti a livello regionale, questo resoconto riunisce cinque esperti: Matthew S. Davids, MD, MMSc (Stati Uniti); Stephan Stilgenbauer, MD (Germania); Alessandra Tedeschi, MD (Italia); Javier Loscertales, MD, PhD (Spagna); e Stéphane Lepretre, MD (Francia), per discutere delle barriere comuni alla sequenza terapeutica nella LLC R/R, evidenziando sia i principi condivisi sia le differenze specifiche di ciascuna regione nella pratica clinica reale.

Qual è il fattore più importante da prendere in considerazione nella scelta della terapia dopo una precedente esposizione a un inibitore di BTK?

Stéphane Lepretre, MD:

Il fattore più importante è la modalità di somministrazione del precedente BTKi, oltre al motivo della sua interruzione. Se il BTKi è stato somministrato in modo continuativo e il paziente ha mostrato un peggioramento delle condizioni durante la terapia, questo rappresenta l'evento chiave da considerare. In tale contesto, non riprenderemmo la terapia con BTKi covalenti e le opzioni disponibili si ridurrebbero a BTKi non covalenti, terapia basata su inibitori di BCL2 o altre alternative non ancora disponibili in Francia, come i degrader di BTK, gli anticorpi bispecifici o la terapia con cellule CAR T.

Javier Loscertales, MD, PhD:

Il fattore più importante che prendo in considerazione nella scelta della terapia dopo una precedente esposizione agli inibitori di BTK è la sicurezza a lungo termine. Il motivo dell'interruzione del trattamento, la durata della risposta, il profilo di resistenza, i fattori relativi al paziente e l'accesso alle cure hanno tutti un ruolo nella scelta del trattamento. Tra i fattori elencati, le considerazioni specifiche del paziente, in particolare le comorbidità e le preferenze del paziente, rivestono un'importanza fondamentale.

Detto ciò, anche il motivo per cui è stato interrotto il trattamento con il cBTKi è fondamentale. Se il trattamento venisse interrotto a causa della progressione della malattia, prenderei maggiormente in considerazione un BTKi non covalente. Al contrario, se il paziente interrompe la terapia per motivi diversi dalla progressione della malattia, lo shift ad un inibitore covalente di BTK alternativo potrebbe comunque rappresentare un'opzione appropriata.

Matthew S. Davids, MD, MMSc:

Il motivo dell'interruzione è il fulcro dell'intero processo, perché determina tutte le fasi successive. Le mutazioni di resistenza che interessano il sito di legame C481 compromettono in modo significativo l'efficacia di un successivo ritrattamento con un inibitore covalente della BTKi; pertanto, un paziente che ha manifestato una progressione della malattia durante il trattamento con un inibitore covalente della BTKi necessita di un cambiamento terapeutico basato su un meccanismo d'azione diverso piuttosto che un altro inibitore covalente della BTKi. Se il paziente ha interrotto il trattamento a causa di tossicità potrebbe comunque trarre beneficio da un inibitore covalente del BTKi alternativo. Nella pratica, considero la distinzione tra intolleranza e vera progressione come il primo bivio, per poi aggiungere la durata della risposta, lo stato di TP53/del17p e l'accessibilità.

Alessandra Tedeschi, MD:

Il motivo dell'interruzione della terapia con l'inibitore covalente di BTK influenza certamente la scelta terapeutica. Qualora il trattamento fosse stato interrotto a causa di intolleranza, potrebbe essere preferibile passare a un altro inibitore covalente del BTK. Se invece la malattia progredisce durante il trattamento, la terapia deve essere modificata. In quest'ultimo caso, la scelta del trattamento dipende sia dalle caratteristiche biologiche della malattia sia dalle caratteristiche individuali del paziente.

In che modo gli inibitori non covalenti di BTK e i test sui biomarcatori emergenti hanno influenzato il vostro approccio alla sequenza di trattamento nella LLC recidivante/refrattaria, e come prevedete che queste strategie si evolveranno nei prossimi anni?

Stéphane Lepretre, MD:

Purtroppo, in Francia (a giugno 2026) siamo ancora in attesa del rimborso degli inibitori non covalenti della BTK. Una volta che questo processo normativo sarà portato avanti, prevedo il loro utilizzo nella LLC doppiamente refrattaria (progressione dopo il trattamento sia con un inibitore covalente di BTK che con un inibitore di BCL2). In Francia, raccomandiamo di effettuare test per la ricerca di mutazioni di resistenza agli inibitori di BTK, agli inibitori di BCL2 e al gene TP53 ad ogni recidiva. Non siamo limitati ai tipi di test che possiamo eseguire. I trattamenti successivi terranno sistematicamente conto di questi risultati.

Javier Loscertales, MD, PhD:

La disponibilità di BTKi non covalenti ha cambiato la mia strategia di sequenziamento nella LLC recidivata/refrattaria. Ora disponiamo di questa alternativa in qualsiasi scenario di trattamento di pazienti con LLC recidivata/refrattaria che abbiano precedentemente fallito una terapia con un inibitore covalente di BTK, con o senza precedente trattamento con venetoclax. Penso che inizialmente la nicchia principale potrebbe essere quella dei cosiddetti pazienti con doppia refrattarietà, ma nei prossimi anni mi aspetto che, per la maggior parte dei pazienti con l'indicazione rimborsata, questa possa diventare l'opzione preferibile. Quando disponibili, ritengo inoltre che i test di resistenza siano uno strumento prezioso, poiché l'identificazione delle mutazioni di resistenza può aiutare a orientare le decisioni relative al sequenziamento. Tuttavia, da un punto di vista pratico, non ritengo che i test sui biomarcatori siano obbligatori nella pratica clinica di routine.

Matthew S. Davids, MD, MMSc:

Il pirtobrutinib mi ha offerto un modo per estendere i benefici della via di segnalazione BTK dopo il fallimento della terapia covalente con BTKi, anziché abbandonare il bersaglio. La sua piena approvazione da parte della FDA per la leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria e il linfoma linfocitico a piccole cellule (SLL) dopo un inibitore covalente di BTK, basato su BRUIN LLC-321, consente agli operatori sanitari di rimanere all'interno del percorso terapeutico della inibizione del BTK, preservando al contempo altre classi terapeutiche per le successive linee di terapia. I test dei biomarcatori rivestono un ruolo importante in due momenti decisionali chiave della mia pratica clinica: confermare una mutazione BTK C481 o PLCG2 prima di considerare una nuova somministrazione di un inibitore covalente di BTK e valutare lo stato di TP53/del17p per identificare i pazienti più giovani che potrebbero beneficiare di approcci più aggressivi, come le terapie cellulari. Sebbene questi risultati rendano i test sui biomarcatori utilizzabili in determinate situazioni, non ritengo che le prove attuali supportino il sequenziamento di routine guidato dai biomarcatori tra gli inibitori non covalenti di BTK, i degrader di BTK o le terapie a base di venetoclax. Guardando al futuro, mi aspetto che il sequenziamento diventi ancora più dinamico con l'emergere dei dati di prima linea dello studio BRUIN LLC-313/314, lo sviluppo di farmaci in grado di degradare la BTK e il crescente utilizzo di regimi a tripla combinazione come pirtobrutinib più venetoclax e rituximab a seguito dello studio BRUIN LLC-322.

Dottor Stephen Stilgenbauer:

Gli inibitori non covalenti della BTK hanno ampliato il panorama terapeutico. In precedenza, quando i pazienti mostravano progressione della malattia durante il trattamento con un inibitore covalente di BTK (ibrutinib, acalabrutinib o zanubrutinib), la principale opzione di trattamento di seconda linea era il passaggio a venetoclax. Oggi, il pirtobrutinib rappresenta un'importante terapia di salvataggio alternativa. L'analisi delle mutazioni di resistenza può fornire ulteriori indicazioni sulle decisioni relative al sequenziamento del DNA dopo la progressione della malattia in seguito al trattamento con inibitori di BTK o BCL2. Ad esempio, le mutazioni di BCL2 generalmente favoriscono l'abbandono di venetoclax, le mutazioni di BTK C481 supportano l'evitare gli inibitori covalenti di BTK e le mutazioni di BTK come T474, L528 o V416 possono indirizzare gli operatori sanitari verso terapie alternative a pirtobrutinib. Guardando al futuro, mi interessa particolarmente visionare i dati sul ruolo del pirtobrutinib in prima linea.

Alessandra Tedeschi, MD:

Gli inibitori non covalenti di BTK offrono un'importante opzione aggiuntiva per la sequenza terapeutica, consentendo ai pazienti precedentemente trattati con un inibitore covalente di BTK di ricevere una terapia in grado di superare la resistenza indotta dalle mutazioni di BTK. Sono efficaci nei pazienti ad alto rischio e offrono il vantaggio di un approccio terapeutico familiare con somministrazione orale e terapia continuativa. Sebbene i test di resistenza siano di notevole interesse scientifico, non ritengo che debbano essere eseguiti di routine nella pratica clinica al momento. Al contrario, integrare i test di resistenza negli studi clinici è essenziale per definire meglio la loro utilità clinica e determinarne l'impatto sulla sequenza del trattamento.

In che modo la tempistica della ricaduta influenza la successiva scelta terapeutica?

Javier Loscertales, MD, PhD:

Talvolta i confini tra intolleranza e resistenza possono sfumare. Inoltre, il limite temporale di 2 o 3 anni, considerato sufficiente per raccomandare un potenziale ritrattamento con gli stessi farmaci utilizzati in prima linea, è a mio avviso arbitrario. In assenza di dati migliori, cercherei di evitare strategie di ritrattamento nei casi in cui la durata della risposta sia chiaramente inferiore alla mediana nota, che è certamente superiore a 3 anni per le nostre attuali terapie mirate.

Matthew S. Davids, MD, MMSc:

È difficile decidere come valutare il momento della ricaduta: Prove sempre più numerose suggeriscono che i pazienti con recidiva tardiva oltre i 2 anni dalla terapia a durata fissa potrebbero trarre beneficio da un nuovo trattamento, mentre un cambio di classe di farmaci è preferibile in coloro che presentano remissioni di breve durata o progressione della malattia durante la terapia continua. I pazienti con doppia refrattarietà, ovvero quelli trattati sia con BTKi covalente che con venetoclax, rappresentano ancora un'esigenza clinica insoddisfatta, ed è proprio in questo ambito che cerco più spesso studi clinici.

Alessandra Tedeschi, MD:

Ad oggi, mancano dati da studi clinici che forniscano una chiara definizione di recidiva precoce rispetto a quella tardiva dopo un trattamento di durata fissa, e ciò rappresenta un'importante lacuna di conoscenza che deve essere colmata. Per alcune terapie, sono disponibili dati di sequenziamento provenienti da studi retrospettivi condotti nella pratica clinica reale, ma queste analisi sono intrinsecamente soggette a molteplici fonti di distorsione.

Come possiamo migliorare l'educazione del paziente man mano che i percorsi terapeutici diventano sempre più complessi?

Stéphane Lepretre, MD:

In Francia abbiamo un'eccellente associazione di pazienti, ELLYE, che si occupa di informare i pazienti. Questa associazione si tiene costantemente aggiornata su tutte le ultime novità in materia di leucemia linfatica cronica (conferenze, revisioni della letteratura e discussioni con esperti).

Matthew S. Davids, MD, MMSc:

Poiché le vie terapeutiche si ramificano in BTKi covalenti, BTKi non covalenti, degrader di BTK e opzioni basate su inibitori di BCL2, trovo più efficace inquadrare le decisioni in base al percorso terapeutico del paziente – “ecco cosa stiamo usando ora, cosa stiamo riservando per dopo e perché” – piuttosto che elencare i dati dei singoli farmaci. L'utilizzo di supporti visivi per la sequenza delle fasi del trattamento, spiegazioni semplici della differenza tra intolleranza e resistenza e una discussione esplicita sulla differenza tra trattamento a durata fissa e trattamento continuativo aiutano i pazienti a partecipare in modo significativo. Rinforzare questo aspetto in ogni fase di transizione e coinvolgere le risorse di supporto per i pazienti affetti da LLC riduce il divario man mano che i regimi terapeutici si moltiplicano.

Alessandra Tedeschi, MD:

Per i pazienti, sarebbe utile poter partecipare a incontri di gruppo di persona con operatori sanitari in grado di fornire informazioni approfondite sulla malattia e sul suo trattamento. L'interazione diretta consente lo scambio di punti di vista, offre l'opportunità di porre domande e permette di ottenere chiarimenti e indicazioni immediate.

Le tue opinioni

In che modo la disponibilità di nuove opzioni terapeutiche ha influenzato l'approccio alla terapia sequenziale nella LLC recidivata/refrattaria? I test sui biomarcatori, le preferenze dei pazienti o l'accesso agli inibitori non covalenti della BTK hanno influenzato il processo decisionale clinico? Condividi le tue esperienze e partecipa alla conversazione lasciando un commento qui sotto.

E ricorda di chiedere consigli terapeutici da parte di esperti per i tuoi pazienti affetti da LLC! Visita i nostri strumenti dedicati alla LLC in fase iniziale e alla LLC recidivata/refrattaria e rispondi ad alcune brevi domande sul tuo paziente, reale o ipotetico. In seguito, mostreremo come il tuo approccio si confronta con quello del gruppo di esperti. Hai in mente un paziente? Invia subito la tua proposta.