Richtlijn Chronische Lymfatische Leukemie/ kleincellig lymfocytair lymfoom

Versiedatum: 27-09-2019

Inhoud

### Module 1: Diagnose CLL

### Module 2: Stadiering CLL

### Module 3: Diagnostiek voor start behandeling

### Module 4: 1e lijns behandeling

### Module 5: Recidief behandeling

### Module 6: Overwegingen voor allogene stamceltransplantatie

### Module 7: Therapieschema’s

### Module 8: Supportive care bij doelgerichte therapie en chemo-immunotherapie

### Module 9: Behandeling van CLL-gerelateerde complicaties

### Module 10: Follow-up en responsbeoordeling

Module 3 Diagnostiek voor start behandeling

## **Welk onderzoek is nodig voor start van behandeling?**

### Aanbevelingen

Anamnese: niveau van functioneren (‘WHO performance’-score), koorts, gewichtsverlies, nachtzweten en infecties

Lichamelijk onderzoek: vastleggen van grootte van lymfklieren, lever en milt

Bloedonderzoek:

 Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie

Nierfunctie, leverfunctie, immuunglobulines, directe antiglobuline-test, beta2- microglobuline

Serologie hepatitis B, hepatitis C, HIV

Cytogenetica (FISH of Comparative genomic hybridization (CGH)-array): 17p-deletie

Moleculair onderzoek aanwezigheid TP53-mutatie (aanwezigheid is: OF mutatie aangetoond met Sanger sequencing OF mutaties > 10% met next generation sequencing)

IGHV mutatiestatus (eventueel achterwege laten indien geen consequentie voor therapie-keuze)

Beenmergonderzoek indien trombocytopenie of anemie (vraagstelling: verdringing of auto-immuun afbraak)

Beeldvorming:

CT hals, thorax, abdomen volgens Cheson criteria beoordelen (achterwege laten indien geen consequenties voor inschatten van tumorlyse risico of voor respons evaluatie)

 (SORT C)

### Onderbouwing

#### Achtergrond-informatie diagnostiek voor start van behandeling

*Aanvullend onderzoek is erop gericht om stadium van de ziekte vast te stellen, complicaties van de ziekte in kaart te brengen (hemolyse, auto-immuun trombocytopenie, hypogammaglobulinemie) en eventuele actieve of chronische infecties (hepatitis B, C, HIV), die kunnen verergeren door de behandeling te diagnosticeren. Daarnaast dienen 17p-deletie, TP53-mutatie en IGHV mutatiestatus bepaald te worden om een inschatting te maken over prognose en (on)gevoeligheid voor chemo-immunotherapie. Ongeveer 50% van de CLL-patiënten heeft bij presentatie een ongemuteerde IGVH-status. CLL-cellen met een 17p-deletie, een TP53-mutatie of een ongemuteerde IGHV-status zijn genetisch instabieler met een hoger risico om ongunstige genetische mutaties te verwerven. Overleving en responsduur op chemo-immunotherapie zijn significant korter in deze groep. De IGHV mutatie status dient bepaald te worden in ERIC-gecertificeerd centrum, zie hiervoor: http://www.ericll.org/ighv-gene-mutational-analysis-certification/ Een ongemuteerde IGHV status is gedefinieerd als ≥ 98% sequence homology ten opzichte van de dichtstbijzijnde germ line gen.*

*Beenmergonderzoek kan geïndiceerd zijn ter differentiatie van anemie of trombocytopenie als gevolg van beenmerg-verdringing of door auto-immuun afbraak. In de dagelijkse praktijk kan radiologische beeldvorming zeer beperkt blijven indien bij lichamelijk onderzoek lymfadenopathie en lever- en miltgrootte goed vast te leggen zijn. CT hals, thorax, abdomen maakt nauwkeurige respons-evaluatie mogelijk en maakt het mogelijk een inschatting te maken van de kans op tumorlyse syndroom.*

***Expert opinion werkgroep:*** *CLL-IPI risico score combineert genetische, biochemische en klinische parameters in een prognostisch model, waardoor 4 prognostische groepen kunnen worden onderscheiden. Deze risico-score maakt gebruik van moderne prognostische factoren en is ook getest bij patiënten die behandeld worden met de nieuwere doelgerichte therapieën, zoals ibrutinib en venetoclax.3 Aangezien de score vooralsnog geen invloed heeft op therapiekeuze, is het niet noodzakelijk deze te bepalen.*

Stadiëring volgens CLL-IPI score (tabel 5)

**Tabel 5: CLL-IPI risico score3**

|  |  |
| --- | --- |
| **Variabele**  | **Punten** |
| TP53-mutatie en/of 17p deletie | 4 |
| IGHV ongemuteerde status | 2 |
| Beta2-microglobuline > 3,5 mg/L | 2 |
| Binet stadium B/C of Rai stadium I-IV | 1 |
| Leeftijd > 65 jaar | 1 |
| **Prognostische score**  | **5-jrs OS, %** |
| Laag, 0-1 | 93,2 |
| Intermediair, 2-3 | 79,4 |
| Hoog, 4-6 | 63,6 |
| Zeer hoog, 7-10 | 23,3 |

#### Literatuurverantwoording

*Er is gebruik gemaakt van de onderstaande richtlijn zonder aanvullende systematische literatuur-analyse:*

*1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL Blood 2018;* *131(25):2745-2760.*

*3. CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2016;May*

Module 4 1e lijns behandeling



**Open/geplande HOVON-studies**

<http://www.hovon.nl/studies/studies-per-ziektebeeld/cll.html>

## **Wat is de 1e lijns behandeling bij patiënten zonder 17p-deletie of TP53-mutatie met gemuteerde IGHV-status?**

### Aanbevelingen

Fitte patiënten, ≤ 65-70 jaar:

Fludarabine-cyclofosfamide-rituximab (FCR) (SORT A)

Fitte patiënten, > 65-70 jaar:

 Bendamustine-rituximab (BR) (SORT A)

Niet fitte patiënten:

1e keus: Chlorambucil-obinutuzumab (Chl-O) (SORT A)

2e keus: Chloorambucil-rituximab (Chl-R) (SORT B)

3e keus: Ibrutinib òf venetoclax-obinutuzumab (Ven-O) (SORT A)

*Voor patiënten > 65 jaar of niet fit zie PATIENT+ keuzehulp:* <https://www.keuzehulp.info/pp/cll/intro>

--- Deze medicatie kan op dit moment nog niet voorgeschreven worden, omdat het ófwel nog niet vergoed wordt ófwel nog geen “indicatie” heeft gekregen.

### Onderbouwing

***Achtergrond-informatie 1e lijns behandeling bij patiënten zonder 17p-deletie of TP53-mutatie met gemuteerde IGHV-status***

#### Er is vooralsnog geen voordeel aangetoond van ibrutinib boven chemo-immunotherapie voor patiënten met laag risico ziekte, gedefinieerd als afwezigheid van 17p-deletie en TP53-mutatie en met gemuteerde IGHV status. Voor jonge, fitte patiënten is FCR de standaard behandeling.Bendamustine-rituximab moet overwogen worden bij fitte patiënten boven 65 jaar, vanwege minder risico op infecties en secundaire beenmergpathologie vergeleken met FCR. Voor patiënten met significante comorbiditeit is chloorambucil-obinutuzumab eerste keus behandeling. Indien patiënt een contra-indicatie heeft voor behandeling met anti-CD20 is ibrutinib monotherapie een goede optie.

*Samenvatting bendamustine-rituximab versus chloorambucil-rituximab (Michallet et al)5*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **BR** | **Chl-R** | **Uitleg** |
| PFS | **+** | **-** | Mediane PFS BR: 39,6 mndn, Chl-R: 29,9 mndn |
| OS | **+/-** | **+/-** | mediane OS BR: 43,8 mndn, Chl-R: niet bereikt |
| Toxiciteit | **-** | **+** | Meer gr 3-5 toxiciteit bij BR, BR: 75% vs Chl-R: 64%, met name door meer infecties, BR: 19% vs Chl-R: 8% |
| Behandelduur | **+** | **+** | Beide: 6 maanden |
| Behandelzwaarte | i.v. elke 4 weken,  | i.v. elke 4 weken |  |
| Comorbiditeit |  |  | Bij meer comorbiditeit voorkeur voor Chl-R gezien minder toxiciteit |

*Samenvatting chloorambucil-obinutuzumab versus chloorambucil-rituximab (Goede et al)6*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Chl-O** | **Chl-R** | **Uitleg** |
| PFS | **+** | **-** | Mediane PFS Chl-O: 26 mndn, Chl-R: 16 mndn |
| OS | **+** | **-** | Follow-up 5 jr: mediane OS Chl-O: niet bereikt, Chl-R: 6 jaar |
| TTNT | **+** | **-** | Mediane TTNT Chl-O: 56,4 mndn vs Chl-R: 34,9 mndn |
| Toxiciteit | **+/-** | **+** | Infusie-gerelateerde reacties: Chl-O: 21%, Chl-R: 4%. Overige toxiciteit, mn infecties gelijk  |
| Behandelduur | **+** | **+** | Beide: 6 maanden |
| Behandelzwaarte | i.v. elke 4 weken, maar 1e cyclus: 3x extra | i.v. elke 4 weken |  |
| Comorbiditeit |  |  | Bij meer comorbiditeit voorkeur voor Chl-R gezien minder toxiciteit |

***Expert opinion werkgroep voor de jonge, fitte patiënt, ≤ 65 jaar:*** *FCR laat goede responses zien in patiënten met gemuteerde IGVH-status met een mediane PFS en OS die niet bereikt werd na 8 jaar. Er is geen bewijs voor verbetering van progressie vrije overleving (PFS) en overall survival (OS) in vergelijking met ibrutinib.7 Er kunnen langdurige remissies optreden, FCR is waarschijnlijk curatief in ongeveer 50% van de patiënten met gemuteerde IGVH-status.Na een remissie van 6 jaar, treden er nog nauwelijks recidieven op. FCR is daarom een valide optie bij jonge fitte patiënten met een gemuteerde IGHV gemuteerde status.*

***Expert opinion werkgroep voor de oudere patiënt > 65 jaar:*** *Bendamustine-rituximab is niet direct vergeleken met chloorambucil-obinutuzumab, maar wel met chloorambucil-rituximab, en laat een betere PFS zien.5 Indirect vergelijk van gerandomiseerde studies met inclusie van patiënten die wat betreft leeftijd, WHO-performance status en moleculaire afwijkingen vergelijkbaar is geeft bendamustine-rituximab een betere progressie vrije overleving (PFS) (gemiddeld 3,3- 3,75 jaar) dan chloorambucil-obinutuzumab (gemiddeld 1,6-2,4 jaar),8,9 Een Chloorambucil-bevattend schema wordt wel beter verdragen met kans op infecties bij chloorambucil-obinutuzumab van 5% versus 15-19% bij bendamustine-rituximab. Bij patiënten > 65 jaar dient een individuele afweging gemaakt te worden waarbij het nastreven van een zo lang mogelijke progressie vrije overleving wordt afgezet tegen het zo veel mogelijk beperken van de toxiciteit van de behandeling.*

***Literatuurverantwoording***

*Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de CLL-werkgroep en de richtlijn:*

*4. Eichorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*

*5. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. Haematologica 2018 Apr;103(4):698-706*

*6. Goede V, Fischer K, Dye MJS, et al. Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: final survival analysis of the CLL11 study. EHA abstract 2018;June15:215923;S151.*

*7. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab of Chemoimmunotherapy for Chronic Lymophocytic Leukemia. N Engl J Med 2019;381:432-43.*

*8. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med 2018 Dec;379:2517-28.*

*9. Moreno C, Greil R, Demirkan, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomized, open-lab, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019 Dec;20:43-56.*

## **Wat is de 1e lijns behandeling bij patiënten zonder 17p-deletie of TP53-mutatie met ongemuteerde IGHV-status?**

### Aanbevelingen

Fitte patiënten, ≤ 65-70 jaar:

Fludarabine-cyclofosfamide-rituximab (FCR) òf ibrutinib (SORT B)

Fitte patiënten, > 65-70 jaar:

 Bendamustine-rituximab (BR) òf ibrutinib(SORT B)

Niet fitte patiënten:

1e keus: Chloorambucil + obinutuzumab (Chl-O) òf ibrutinib òf venetoclax- obinutuzumab (Ven-O) (SORT B)

2e keus: Chloorambucil + rituximab (Chl-R) (SORT B)

--- Deze medicatie kan op dit moment nog niet voorgeschreven worden, omdat het ófwel nog niet vergoed wordt ófwel nog geen “indicatie” heeft gekregen.

*Voor patiënten > 65 jaar of niet fit zie PATIENT+ keuzehulp:* <https://www.keuzehulp.info/pp/cll/intro>

### Onderbouwing

***Achtergrond-informatie 1e lijns behandeling bij patiënten zonder 17p-deletie of TP53-mutatie met ongemuteerde IGHV-status***

*Behandeling tot aan progressie met ibrutinib geeft langere progressie vrije overleving dan behandeling met chemo-immunotherapie (FCR, bendamustine-rituximab of chloorambucil-obinutuzumab). De optimale duur van ibrutinib therapie is nog niet vastgesteld en het is nog onduidelijk of er overlevings voordeel is. Bij de keuze van behandeling dienen patiënt gerelateerde factoren zoals co-medicatie, comorbiditeit, patiënt voorkeuren en verwachte therapietrouw meegenomen te worden. Een afweging over het risico op lange termijn complicaties van chemo-immunotherapie zoals secundaire maligniteiten, leukemie/MDS en infecties dient meegewogen te worden. Vooraf aan start ibrutinib dient een inschatting gemaakt te worden van het risico op cardiovasculaire complicaties, bloedingscomplicaties en mogelijkheid van co-medicatie bij ibrutinib. Een voordeel van venetoclax-obinutuzumab is de gelimiteerde behandelduur van 12 maanden vergeleken met behandeling tot aan progessie bij ibrutinib en daarnaast geeft het net zoals ibrutinib een langere progressie vrije overleving in vergelijking met chloorambucil-obinutuzumab. Echter, bijwerkingen zoals nierfunctiestoornissen, tumorlyse syndroom en intensiteit van controle bij ramp-up dienen meegewogen te worden.3*

*Samenvatting FCR versus ibrutinb (Shanafelt)7*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **FCR** | **Ibrutinib** | **Uitleg** |
| PFS | **-** | **+** | 3-jrs PFS: 62.5% (FCR) vs 90.7% (ibrutinib) |
| OS | **+/-** | **+** | OS voordeel voor ibrutinib, echter geen switch naar ibrutinib mogelijk na FCR  |
| Toxiciteit | **-** | **+/-** | Gelijke gr 3-5 toxiciteit (FCR79.8% vs ibrutinib: 79.8%), maar minder infecties (FCR: 20% vs ibrutinib: 10%) en meer atriumfibrilleren (FCR: 3% vs ibrutinib: 7%) en hypertensie (FCR: 8.2% vs ibrutinib: 18%) |
| Behandelduur | **+** | **-** | FCR: 6 maanden en ibrutinib dagelijks tot aan progressie |
| Behandelzwaarte | i.v. elke 4 weken | oraal dagelijks |  |
| Comorbiditeit |  | Cardiale VGAnticoagulantia | Relatieve contra-indicatie voor ibrutinib in geval van: cardiale voorgeschiedenis, anticoagulantia en CYP3A4 remmers |

#### Samenvatting Bendamustine-rituximab versus ibrutinb (Woyach et al)8

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **BR** | **Ibrutinib** | **Uitleg** |
| PFS | **-** | **+** | 2-jrs PFS: ~73% (BR) vs ~88% (ibrutinib) |
| OS | **+/-** | **+/-** | (nog) geen OS voordeel aangetoond |
| Toxiciteit | **+/-** | **+/-** | Totale toxiciteit is gelijk. Meer gr 3-4 hematologische toxiciteit bij BR vs ibrutinib: 61% vs 41%, maar minder gr 3-4 non-hematologische toxiciteit bij BR vs ibrutinib: 63 vs 74%. Kans op infecties gelijk: BR: 15% vs ibrutinib: 20% |
| Behandelduur | **+** | **-** | BR: 6 maanden en ibrutinib dagelijks tot aan progressie |
| Behandelzwaarte | i.v. elke 4 weken | oraal dagelijks |  |
| Comorbiditeit |  | Cardiale VGAnticoagulantia | Relatieve contra-indicatie voor ibrutinib in geval van: cardiale voorgeschiedenis, anticoagulantia en CYP3A4 remmers |

*Samenvatting chlorambucil-obinutuzumab versus ibrutinb (Moreno et al)9*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Chl-O** | **Ibrutinib** | **Uitleg** |
| PFS | **-** | **+** | 2-jrs PFS: ~45% (Chl-O) vs ~88% (ibrutinib) |
| OS | **+/-** | **+/-** | (nog) geen OS voordeel aangetoond |
| TTNT | **-** | **+** | TTNT na 31,3 mndn: 44% (Chl-O) en 4% (ibrutinib) |
| Toxiciteit | **+/-** | **+/-** | Alle gr 3-4 toxiciteit is gelijk: 70% (Chl-O) vs 68% (ibrutinib). Kanas op gr 3-4 infecties gelijk: 5% (Chl-O) vs 10% (ibrutinib). Ibrutinib geeft meer non-hematologische toxiciteit (atriumfibrilleren en hypertensie) |
| Behandelduur | **+** | **-** | BR: 6 maanden en ibrutinib dagelijks tot aan progressie |
| Behandelzwaarte | i.v. elke 4 weken | oraal dagelijks |  |
| Comorbiditeit |  | Cardiale VGAnticoagulantia | Relatieve contra-indicatie voor ibrutinib in geval van: cardiale voorgeschiedenis, anticoagulantia en CYP3A4 remmers |

*Samenvatting chloorambucil-obinutuzumab versus venetoclax-obintuzumab (Fischer et al)10*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Chl-O** | **Ven-O** | **Uitleg** |
| PFS | **-** | **+** | 2-jrs PFS: ~50% (Chl-O) vs ~90% (Ven-O) |
| OS | **+/-** | **+/-** | (nog) geen OS voordeel aangetoond |
| Toxiciteit | **+/-** | **+/-** | Alle gr 3-5 toxiciteit is gelijk: 77% (Chl-O) vs 79% (Ven-O). Kans op gr 3-5 infecties gelijk: 15% (Chl-O) vs 17% (Ven-O). |
| Behandelduur | **+** | **+** | BR: 6 maanden en ibrutinib dagelijks tot aan progressie |
| Behandelzwaarte | i.v. elke 4 weken | 1e 5 weken frequente controles en mogelijk opname ivm TLS. i.v. elke 4 weken en oraal |  |
| Comorbiditeit |  | Nierfunctiestoornissen | Contra-indicatie voor Ven-O in geval van klaring < 30 ml/min.  |

***Literatuurverantwoording***

*Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de CLL-werkgroep en de richtlijn:*

*3. Eichorst B, Robak T, Montserrat E.Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*

*7. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab of Chemoimmunotherapy for Chronic Lymophocytic Leukemia. N Engl J Med 2019;381:432-43.*

*8. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med 2018 Dec;379:2517-28.*

*9. Moreno C, Greil R, Demirkan, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomized, open-lab, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019 Dec;20:43-56.*

*10. Fischer K, Al-Sawa O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med 2019 June;380:2225-2236.*

**Wat is de 1e lijns behandeling bij patiënten met 17p-deletie of TP53-mutatie?**

### Aanbevelingen

1e  keus: Ibrutinib (SORT A)

2e keus: Venetoclax continue òf Venetoclax-obinutuzumab (Ven-O) (SORT B)

3e keus: Idelalisib-rituximab (SORT B)

--- Deze medicatie kan op dit moment nog niet voorgeschreven worden, omdat het ófwel nog niet vergoed wordt ófwel nog geen “indicatie” heeft gekregen.

####

### Onderbouwing

***Achtergrond-informatie 1e lijns behandeling bij patiënten met 17p-deletie en/ of TP53-mutatie***

*Patiënten met een 17p-deletie en/of TP53-mutatie dienen eerste lijns behandeling te krijgen met ibrutinib. Chemo-immunotherapie is niet geïndiceerd vanwege de zeer korte respons op deze therapie. In geval van een (relatieve) contraindicatie voor ibrutinib, zoals bijvoorbeeld het gebruik van antistolling, cardiovasculaire voorgeschiedenis en/of een sterke CYP3A4 remmer, kan gekozen worden voor venetoclax of idelalisib gecombineed met rituximab.*

***Literatuurverantwoording***

*Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de CLL-werkgroep en de richtlijn:*

*3. Eichorst B, Robak T, Montserrat E.Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*

Module 5 recidief behandeling



\*CIT = chemo-immunotherapie

**Wat is de behandeling bij patiënten met een laat recidief zonder 17p-deletie en/of TP53-mutatie?**

### Aanbevelingen

Fitte patiënten, ≤ 65-70 jaar, met behandelindicatie ten minste 4-6 jaar na FCR:

1e keus: Venetoclax-rituximab (Ven-R) (SORT A)

2e keus: Chemo-immunotherapie (FCR, BR, Chl-R) (SORT C)

 3e keus: Ibrutinib (SORT C)

Niet-fitte patiënten, met behandelindicatie ten minste 3 jaar na bendamustine-rituximab of ten minste 12 maanden na chloorambucil bevattende therapie:

1e keus: Ibrutinib (SORT B) òf venetoclax-rituximab (Ven-R) (SORT A)

 2e keus: Bendamustine-rituximab (BR), Chl-R

--- Deze medicatie kan op dit moment nog niet voorgeschreven worden, omdat het ófwel nog niet vergoed wordt ófwel nog geen “indicatie” heeft gekregen.

*Samenvatting bendamustine-rituximab (BR) versus venetoclax-rituximab (Ven-R) (Seymour et al)11*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **BR** | **Ven-R** | **Uitleg** |
| PFS | **-** | **+** | Mediane PFS BR: 17 mndn, Ven-R: niet bereikt |
| OS | **-** | **+** | 4-jrs OS BR: 88.6%, Ven-O: 85.3% |
| TTNT | **-** | **+** | 2-jrs TTNT BR: ~50%, Ven-R: ~90% |
| Toxiciteit | **+/-** | **+/-** | Alle toxiciteit gelijk. Gr 3-4 neutropenie hoger in Ven-R: 57% vs 38% (BR), echter minder infecties: 17% (Ven-R) vs 21% (BR) en neutropene koorts: 3% (Ven-R) vs 8% (BR) |
| Behandelduur | **+** | **-** | BR: 6 maanden, Ven-R: 2 jaar |
| Behandelzwaarte | i.v. elke 4 weken | 1e 5 weken frequente controles en mogelijk opname ivm TLS i.v. elke 4 weken en oraal |  |
| Comorbiditeit |  |  | Contra-indicatie voor venetoclax, indien klaring < 30 ml/min |

**Wat is de behandeling bij patiënten met een vroeg recidief, refractiare ziekte of 17p-deletie, TP53-mutatie of na doelgerichte therapie (kinaseremmer of BCL2-remmer)**

### Aanbevelingen

1e keus: Ibrutinib òf venetoclax-rituximab (Ven-R) (SORT B)

2e keus: Idelalisib-rituximab

Overweeg allogene stamceltransplantatie (SORT C)

### Onderbouwing

***Achtergrond-informatie recidief behandeling***

### *Net als bij eerste lijns behandeling dient de recidief behandeling pas te starten in symptomatische patiënten. Bij patiënten met een laat-recidief zijn zowel opties met nieuwe doelgerichte therapie of herhalen van chemo-immunotherapie mogelijk. Bij de keuze tussen deze behandelmodaliteiten dienen de volgende aspecten overwogen te worden: (1) behandelduur: 6 maanden (chemo-immunotherapie), 24 maanden (Ven-R), tot aan progressie (ibrutinib), (2) behandelzwaarte, (3) therapietrouw (oraal of iv), (4) comorbiditeit en bijwerkingen (bloedingsrisico, cardiovasculaire comorbiditeit bij ibrutinib vs verminderde nierfunctie bij venetoclax) en (6) respons en bijwerkingen van eerdere therapie. Opnieuw behandelen met FCR heeft verhoogd risico op toxiciteit waaronder met name secundaire MDS en acute leukemie. Een respons na eerdere bendamustine-rituximab dient in ieder geval 3 jaar geduurd te hebben om nogmaals te herhalen. Bij een vroeg recidief of een 17p-deletie en/of TP53-mutatie is chemo-immunotherapie geen optie. In geval van recidief of progressie na ibrutinib of idelalisib moet geswitched worden naar venetoclax.*

***Expert opinion werkgroep in geval van recidief na venetoclax-rituximab:*** *De vervolgbehandeling hangt af van de duur van respons op venetoclax-rituximab. Opnieuw behandelen kan overwogen worden bij een langdurige respons. Effectiviteit van ibrutinib na Ven-R is niet bekend.*

***Literatuurverantwoording***

*Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de CLL-werkgroep en de richtlijn:*

*3. Eichorst B, Robak T, Montserrat E.Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*

*11. Seymour JF, Kipps TJ, Eicchorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2018;378:1107-20.*

Module 6 Overwegingen voor allogene stamceltransplantatie



## **Welke patiënt komt in aanmerking voor allogene stamceltransplantatie (alloSCT)?**

1. Een patiënt met: lage kans op 2-jaar NRM en aanwezigheid van 3 ziekte kenmerken:

a. del (17p) en/of TP53-mutatie (SORT C)

1. recidief of refractair na chemo-immunotherapie

c. respons op een kinaseremmer (ibrutinib of idelalisib) of venetoclax

*Een lage kans op 2-jaar NRM (factoren die dit beïnvloeden zijn hogere leeftijd, slechte ‘WHO performance’-score, geen 10/10 HLA-gematchte donor en vrouwelijke donor voor mannelijke patiënt en comorbiditeit)*

*alloSCT kan ook later in het behandeltraject overwogen worden, waarbij de kans op het verkrijgen van een remissie vòòr alloSCT en de effectiviteit van alloSCT lager wordt*

*ingeschat.*

2. Een patiënt met aanwezigheid van 2 ziekte kenmerken (SORT C)

* 1. recidief of refractaire na chemo-immunotherapie
	2. refractair op een kinaseremmer (ibrutinib, idelalisib) of venetoclax

3. Een patiënt die refractair is op zowel een kinaseremmer (ibruitnib, idelalisib) als venetoclax (SORT C)

4. Een patiënt met een Richterse transformatie (SORT C)

### Onderbouwing

#### Achtergrond-informatie behandeling met allogene stamceltransplantatie

*Allogene stamceltransplantatie dient te worden overwogen in de volgende gevallen: (1): patiënten die refractair zijn op chemo-immunotherapie, met een 17p-deletie en/of TP53-mutatie, en nu responsief op nieuwe doelgerichte therapie, (2): patiënten die refractair zijn op chemo-immunotherapie en op nieuwe doelgerichte therapie en (3): patiënten met een Richterse transformatie die klonaal gerelateerd is aan CLL. In het eerste geval dient een allogene stamceltransplantatie overwogen te worden en besproken te worden met de patiënt als een curatieve optie indien het risico op ‘non-relapse mortality’(NRM) laag is. Richterse transformatie, transformatie van CLL naar diffuus grootcellig B-cellymfoom, heeft een slechte prognose, te meer als DLBCL klonaal gerelateerd is aan de CLL. Daarom is het belangrijk om de klonale relatie tussen DLBCL en CLL te onderzoeken middels IGHV sequences. Behandeling bestaat uit chemotherapie middels R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine en prednison) en gevolgd door een allogene stamceltransplantatie in geval van een klonaal gerelateerde DLBCL uit CLL. Als DLBCL niet klonaal gerelateerd is aan CLL, dient de ziekte als de novo DLBCL behandeld te worden. Transformatie van CLL naar Hodgkin is een andere entiteit met een veel betere prognose en dient behandeld te worden als een de novo Hodgkin.*

***Expert opinion werkgroep voor inductie-therapie vooraf aan allogene stamceltransplantatie*** *Indien een allogene stamceltransplantatie overwogen wordt is het bereiken van partiële of complete remissie met een kinaseremmer of BCL2 remmer aan te bevelen, en bij refractaire ziekte op zowel een kinase- als BCL2 remmer is R-DHAP een effectieve inductie, ook voor patiënten met een 17p-deletie en/of TP53-mutatie.*

***Expert opinion werkgroep voor chemo-immunotherapie na nieuwe doelgerichte therapie.*** *Indien er een recidief is na 2 lijnen van nieuwe doelgerichte therapie (venetoclax en ibrutinib) en er geen sprake is van een 17p-deletie en/of TP53-mutatie kan chemo-immunotherapie overwogen worden. Effectiviteit van chemo-immunotherapie na nieuwe doel-gerichte therapie is niet bekend.*

#### Literatuurverantwoording

*Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de CLL-werkgroep en de richtlijn:*

*3. Eichorst B, Robak T, Montserrat E.Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*

*12. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. Blood 2018;132:892-902*