

# Richtlijn Chronische Lymfatische Leukemie/ kleincellig lymfocytair lymfoom

---

Versiedatum: 03-11-2019

---

# Inhoud

**Module 1: Diagnose CLL**

**Module 2: Stadiering CLL**

**Module 3: Diagnostiek voor start behandeling**

**Module 4: 1<sup>e</sup> lijns behandeling**

**Module 5: Recidief behandeling**

**Module 6: Overwegingen voor allogene stamceltransplantatie**

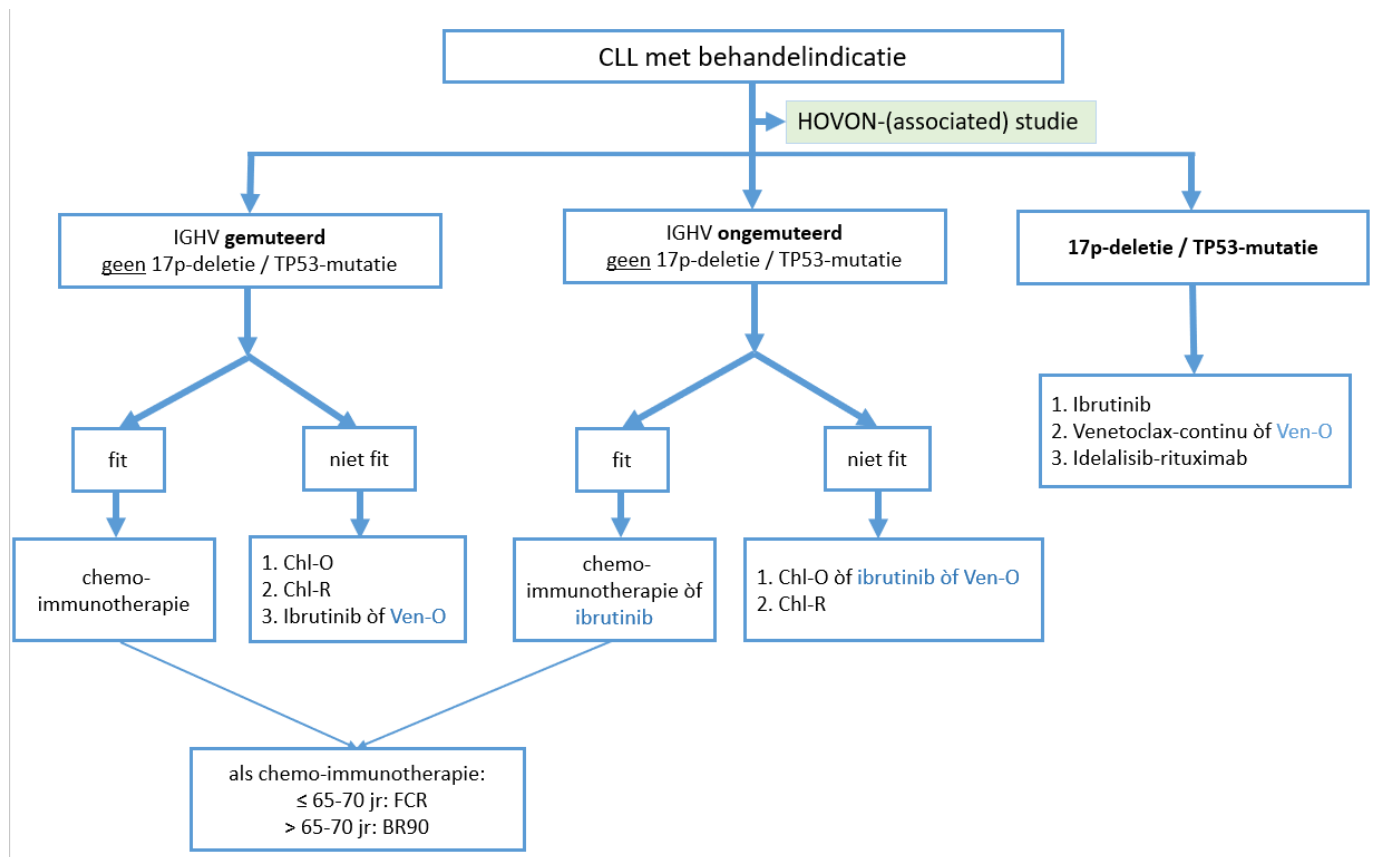
**Module 7: Therapieschema's**

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

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

**Module 10: Follow-up en responsbeoordeling**

# Module 4 1<sup>e</sup> lijns behandeling



## Open/geplande HOVON-studies

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

## Wat is de 1<sup>e</sup> 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 (BR90) (SORT A)

#### Niet fitte patiënten:

1<sup>e</sup> keus: Chlorambucil-obinutuzumab (Chl-O) (SORT A)

2<sup>e</sup> keus: Chloorambucil-rituximab (Chl-R) (SORT B)

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. Chloorambucil-rituximab (Chl-R) lijkt een goed alternatief, omdat in de studie die Chl-O vergeleek met Chl-R de dosering chloorambucil lager is dan de dosering chloorambucil in andere studies die een langere PFS lieten zien voor Chl-R (dosering chloorambucil: 0,5 mg/kg dag 1 en dag 15 à 4 weken versus chloorambucil 10 mg/m<sup>2</sup> dag 1-7 à 4 weken). Daarbij was ook de dosis anti-CD20 in milligram verschillend (obinutuzumab 1,5x hoger gedoseerd dan rituximab). 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)<sup>5</sup>*

	BR90	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

+ = voordeel, - = nadeel, +/- = geen voordeel en geen nadeel

#### *Samenvatting chloorambucil-obinutuzumab versus chloorambucil-rituximab (Goede et al)<sup>6</sup>*

	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

+ = voordeel, - = nadeel, +/- = geen voordeel en geen nadeel

**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. Het is non-inferieur aan ibrutinib wat betreft progressie vrije overleving (PFS) en overall survival (OS).<sup>7</sup> Er kunnen langdurige remissies optreden, FCR is mogelijk 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.<sup>5</sup> 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)<sup>8,9</sup> 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 Lymphocytic 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 1<sup>e</sup> 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 (BR90) òf **ibrutinib** (SORT B)

Niet fitte patiënten:

1<sup>e</sup> keus: Chloorambucil + obinutuzumab (Chl-O) òf **ibrutinib òf venetoclax-obinutuzumab (Ven-O)** (SORT B)

2<sup>e</sup> 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 overlevingsvoordeel 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 medicijn-interacties bij ibrutinib. Een voordeel van venetoclax-obinutuzumab is de gelimiteerde behandelduur van 12 maanden vergeleken met behandeling tot aan progressie bij ibrutinib en daarnaast geeft het net zoals ibrutinib een langere progressie vrije overleving in vergelijking met chloorambucil-

obinutuzumab. Echter, bijwerkingen zoals nierfunctiestoornissen, tumorlysis syndroom en intensiteit van controle bij ramp-up dienen meegewogen te worden.<sup>3</sup>

*Samenvatting FCR versus ibrutinib-rituximab (Shanafelt)<sup>7</sup>*

	<b>FCR</b>	<b>Ibrutinib-R</b>	<b>Uitleg</b>
PFS	-	+	3-jrs PFS: 62.5% (FCR) vs 90.7% (ibrutinib)
OS	+/-	+	OS voordeel voor ibrutinib, <u>in de studie</u> geen switch naar ibrutinib mogelijk na FCR
Toxiciteit	-	+/-	Gelijke gr 3-5 toxiciteit (FCR 79.8% 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 VG Anticoagulantia	Relatieve contra-indicatie voor ibrutinib in geval van: cardiale voorgeschiedenis, anticoagulantia en CYP3A4 remmers

+ = voordeel, - = nadeel, +/- = geen voordeel en geen nadeel

*Samenvatting Bendamustine-rituximab versus ibrutinib (Woyach et al)<sup>8</sup>*

	<b>BR</b>	<b>Ibrutinib</b>	<b>Uitleg</b>
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 VG Anticoagulantia	Relatieve contra-indicatie voor ibrutinib in geval van: cardiale voorgeschiedenis, anticoagulantia en CYP3A4 remmers

+ = voordeel, - = nadeel, +/- = geen voordeel en geen nadeel

*Samenvatting chlorambucil-obinutuzumab versus ibrutinib-obinutuzumab (Moreno et al)<sup>9</sup>*

	<b>ChI-O</b>	<b>Ibrutinib-O</b>	<b>Uitleg</b>
PFS	-	+	2-jrs PFS: ~45% (ChI-O) vs ~88% (ibrutinib)
OS	+/-	+/-	(nog) geen OS voordeel aangetoond
TTNT	-	+	TTNT na 31,3 mndn: 44% (ChI-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	+	-	Chl-O: 6 maanden en ibrutinib dagelijks tot aan progressie
Behandelzwaarte	i.v. elke 4 weken	oraal dagelijks	
Comorbiditeit		Cardiale VG Anticoagulantia	Relatieve contra-indicatie voor ibrutinib in geval van: cardiale voorgeschiedenis, anticoagulantia en CYP3A4 remmers

+ = voordeel, - = nadeel, +/- = geen voordeel en geen nadeel

#### *Samenvatting chloorambucil-obinutuzumab versus venetoclax-obintuzumab (Fischer et al)<sup>10</sup>*

	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	+	+	Chl-O: 6 maanden en Ven-O: 1 jaar
Behandelzwaarte	i.v. elke 4 weken	1 <sup>e</sup> 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.

+ = voordeel, - = nadeel, +/- = geen voordeel en geen nadeel

**Expert opinion werkgroep voor ibrutinib monotherapie.** Ibrutinib gecombineerd met rituximab (Ibrutinib-R) geeft geen langere progressie vrije overleving in vergelijking met ibrutinib monotherapie.<sup>8</sup> Daarom is er geen indicatie voor ibrutinib gecombineerd met anti-CD20 en heeft de werkgroep de voorkeur voor ibrutinib monotherapie.

#### **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 Lymphocytic 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 1<sup>e</sup> lijns behandeling bij patiënten met 17p-deletie of TP53-mutatie?

### Aanbevelingen

1 <sup>e</sup> keus: Ibrutinib	(SORT A)
2 <sup>e</sup> keus: Venetoclax continu òf Venetoclax-obinutuzumab (Ven-O)	(SORT B)
3 <sup>e</sup> 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**

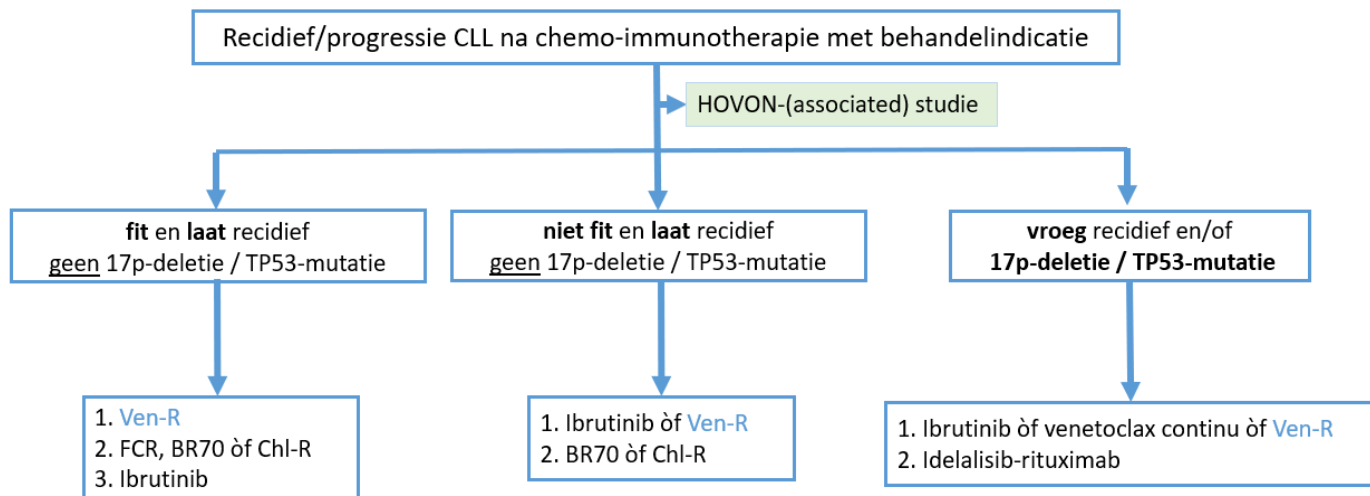
Patiënten met een 17p-deletie en/of TP53-mutatie dienen eerste lijns behandeling te krijgen met ibrutinib. Chemo-immunotherapie is niet geïndiceerd vanwege de zeer korte respons op deze therapie. In geval van een (relatieve) contra-indicatie voor ibrutinib, zoals bijvoorbeeld het gebruik van antistolling, cardiovasculaire voorgeschiedenis en/of een sterke CYP3A4 remmer, kan gekozen worden voor venetoclax of idelalisib gecombineerd met rituximab (NB idelalisib kent een hoog risico op immuun-gemedieerde toxiciteit in de 1<sup>e</sup> lijn, met name colitis en hepatitis, dus dit heeft niet de voorkeur).

#### **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



## 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:

- 1<sup>e</sup> keus: Venetoclax-rituximab (Ven-R) (SORT A)
- 2<sup>e</sup> keus: Chemo-immunotherapie (FCR, BR70, Chl-R) (SORT C)
- 3<sup>e</sup> 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:

- 1<sup>e</sup> keus: Ibrutinib (SORT B) òf venetoclax-rituximab (Ven-R) (SORT A)
- 2<sup>e</sup> keus: Bendamustine-rituximab (BR70), Chl-R (SORT C)

--- 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)<sup>11</sup>

	BR70	Ven-R	Uitleg
PFS	-	+	Mediane PFS BR: 17 mndn, Ven-R: niet bereikt
OS	-	+	3-jrs OS BR: 79.5%, Ven-O: 87.9%
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	1 <sup>e</sup> 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

+ = voordeel, - = nadeel, +/- = geen voordeel en geen nadeel

## Wat is de behandeling bij patiënten met een vroeg recidief, refractaire ziekte of 17p-deletie, TP53-mutatie

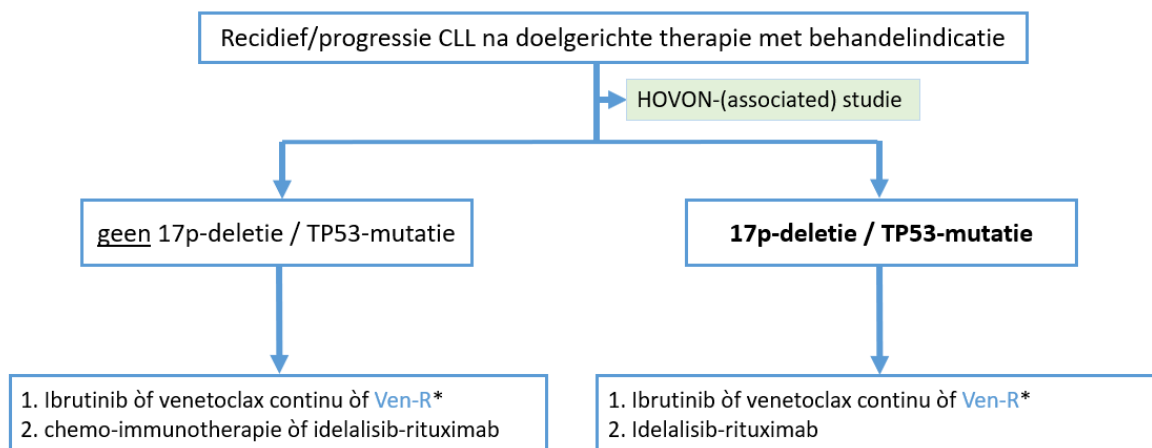
### Aanbevelingen

1<sup>e</sup> keus: Ibrutinib òf venetoclax continue òf venetoclax-rituximab (Ven-R)  
(SORT B)

2<sup>e</sup> keus: Idelalisib-rituximab

Overweeg allogene stamceltransplantatie (SORT C)

## Wat is de behandeling bij patiënten met een recidief of refractaire ziekte na doelgerichte therapie (kinaseremmer of BCL2-remmer)



\* switch naar andere doelgerichte therapie. Dus indien recidief/progressie na ibrutinib switch naar venetoclax(-rituximab). Indien recidief/progressie na venetoclax switch naar ibrutinib. Indien langdurige respons op tijdelijke therapie met Ven-R kan herhalen van Ven-R overwogen worden

## Aanbevelingen

1<sup>e</sup> keus: Ibrutinib òf venetoclax continue òf venetoclax-rituximab (Ven-R)

(SORT B)

2<sup>e</sup> keus: chemo-immunotherapie (geen 17p-deletie / TP53-mutatie) òf idelalisib-rituximab

(SORT C)

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 (5) 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 na chemo-immunotherapie of een 17p-deletie en/of TP53-mutatie is chemo-immunotherapie geen optie. In geval van recidief of progressie na ibrutinib moet geswitched worden naar venetoclax. Switch naar idelalisib is ook een optie, maar dit geeft mindere respons-percentages dan venetoclax.<sup>12</sup>

**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.

**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. Bij een eerste recidief na ibrutinib heeft switch naar venetoclax de voorkeur en bij een recidief na venetoclax heeft switch naar ibrutinib de voorkeur boven switch naar chemo-immunotherapie.<sup>12</sup> 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

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

12. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and ventoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Annals of Oncology* 2017;28:1050-56.