

# Richtlijn Chronische Lymfatische Leukemie/ kleincellig lymfocytair lymfoom

---

Versiedatum: 12-09-2022

Autorisatie: Nederlandse Vereniging voor Hematologie

Autorisatiedatum: 28-09-2022

---

**INITIATIEF:** HOVON-CLL-werkgroep

**IN SAMENWERKING MET:** Nederlandse Vereniging voor Hematologie

---

## **Colofon**

RICHTLIJN CHRONISCH LYMFATISCHE LEUKEMIE

© 2022

Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)

HOVON centraal bureau

VU medisch centrum

PK 5X 172

Postbus 7057 MB Amsterdam

Tel: 020 44 42958

[www.hovon.nl](http://www.hovon.nl)

[RaaD@zgv.nl](mailto:RaaD@zgv.nl)

---

# Samenstelling Werkgroep

---

**Organisatie:** HOVON-CLL-werkgroep

**Namen werkgroepleden richtlijn:** M.van Gelder, A.P. Kater, S. Kersting, M.D. Levin, R. Mous, H.M. van der Straaten, M.R. Nijziel, E. vd Spek, E.F.M. Posthuma, H. Visser, M. van der Klift, K. de Heer, M. Bellido, J.K. Doorduijn, A.H.W. Bruns, R.A.P. Raijmakers, G.D. te Raa

Belangenconflict: De HOVON-CLL-werkgroep verricht studies met financiële ondersteuning van de volgende firma's: Abbvie, Astra Zeneca, Janssen

M.van Gelder: Vergoedingen voor consulting van Advisory Board: Janssen, Roche, Gilead, Celgene, Abbvie

Vergoeding voor consulting: Mundipharma

Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium: Janssen, Roche, Gilead, Celgene

Ontvangen researchgelden: Celgene, Roche

A.P.Kater: Vergoedingen voor consulting van Advisory Board: Janssen, Roche, Abbvie, BMS, Astra Zeneca. Vergoeding voor spreken symposium: Janssen, Roche, Abbvie, Astra Zeneca

Ontvangen researchgelden: Roche, Abbvie, Janssen, Astra Zeneca, BMS

S.Kersting: vergoeding voor bijwonen/spreken congres: Celgene. Ontvangen research gelden: Roche, Abbvie, Janssen

M.D.Levin: Vergoedingen voor consulting van Advisory Board: Roche, Amgen, Janssen, Abbvie

Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium: Janssen, Roche, Abbvie

R. Mous: Vergoeding voor consulting van Advisory Board: Janssen, Celgene, Gilead, BMS

Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium: Janssen, Gilead

H.M.van der Straaten:

M.R. Nijziel: geen

E. van der Spek: Vergoeding voor onderwijs Amgen

E.F.M. Posthuma:

H. Visser:

M. van der Klift:

K. de Heer:

M. Bellido:

J.K. Doorduijn: vergoeding congresbezoek: Celgene en Roche. Vergoeding voor consulting van Advisory Board: Lilly

A.H.W. Bruns:

R.A.P. Raijmakers:

G.D. te Raa: Vergoedingen voor consulting van Advisory Board: Abbvie

---

# Inhoud

<b>Samenstelling werkgroep.....</b>	<b>2</b>
<b>Inleiding.....</b>	<b>4</b>
<b>Samenvatting aanbevelingen.....</b>	<b>4</b>
<b>Module 1: Diagnose CLL.....</b>	<b>11</b>
<b>Module 2: Stadiëring CLL.....</b>	<b>13</b>
<b>Module 3: Diagnostiek voor start behandeling.....</b>	<b>15</b>
<b>Module 4: 1<sup>e</sup> lijns behandeling.....</b>	<b>17</b>
<b>Module 5: Recidief behandeling.....</b>	<b>27</b>
<b>Module 6: Overwegingen voor allogene stamceltransplantatie.....</b>	<b>32</b>
<b>Module 7: Therapieschema's.....</b>	<b>35</b>
<b>Module 8: Supportive care bij doelgerichte therapie en chemo Immunotherapie.....</b>	<b>37</b>
<b>Module 9: Behandeling van CLL-gerelateerde complicaties.....</b>	<b>43</b>
<b>Module 10: Follow-up en responsbeoordeling.....</b>	<b>46</b>
<b>Implementatie.....</b>	<b>48</b>
<b>Sorting.....</b>	<b>48</b>
<b>Kwaliteitsindicatoren.....</b>	<b>49</b>
<b>Literatuur.....</b>	<b>50</b>

# Inleiding

Chronische lymfatische leukemie (CLL) is de meest voorkomende leukemie in Nederland, met elk jaar ongeveer 600 nieuwe patiënten. De ziekte komt vooral voor bij oudere mensen, vaker bij mannen dan bij vrouwen. De behoefte aan uniform beleid in Nederland, de snelle ontwikkelingen in diagnostiek en behandelingsmogelijkheden, de stijgende kosten van de behandeling (vooral van de nieuwe middelen), maken een breed gedragen richtlijn noodzakelijk, waardoor een update nodig was van de richtlijn van 2020. Uitgangspunten bij het maken van behandelkeuzes in deze richtlijn waren: bewijs vanuit goed opgezette studies (bij voorkeur: gerandomiseerde gepubliceerde studies), effectiviteit (progressie vrije overleving (PFS) en overleving (OS), toxiciteit, behandelduur en behandelzwaarte. In de meeste studies bij CLL is het primaire eindpunt progressie vrije overleving. Het is echter twijfelachtig of dit relevant is voor de overleving. Over kwaliteit van leven ontbreken vaak data, en die er zijn tonen geen correlatie met PFS of time-to next treatment. Wel hebben verschillende behandelopties een verschil in behandelduur en een ander bijwerkingen profiel. Er is niet altijd een “beste” behandeloptie, en de werkgroep geeft in de onderbouwing een toelichting op de verschillende opties.

**Doelgroep:** Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met CLL, zoals internist-hematologen, internist-oncologen en verpleegkundig specialisten

**Doelstelling:** Deze richtlijn is bedoeld ter optimalisering van diagnostiek, behandeling en follow-up van CLL en toepasbaar in alle Nederlandse ziekenhuizen. (Geen echelonering van toepassing)

**Actualisatie:** 2021

---

## Samenvatting aanbevelingen

### Module 1: Diagnose CLL

#### Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie  
Immunofenotypering (zie tabel 1)

### Module 2: Stadiëring CLL

Stadiëring volgens Rai en Binet (tabel 2)  
Vaststellen actieve ziekte (tabel 3)

Vaststellen behandelindicatie (tabel 4)

### **Module 3: Diagnostiek voor start behandeling**

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), koorts, gewichtsverlies, nachtzweeten 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)

Stadiëring volgens CLL-IPI score (tabel 5)

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

**Open/geplande HOVON-studies**

<https://hovon.nl/nl>

Voor de gehele richtlijn geldt, indien gelijkwaardige alternatieven zijn middelen op alfabetische op volgorde weergegeven

**1<sup>e</sup> lijns behandeling patiënten zonder 17p-deletie of TP53-mutatie met gemuteerde IGHV-status**

Fitte patiënten, ≤ 65 jaar:

Fludarabine-cyclofosfamide-rituximab (FCR)

Fitte patiënten, > 65 jaar:

Bendamustine-rituximab (BR90)

Niet fitte patiënten:

1<sup>e</sup> keus: Chloorambucil-obinutuzumab (ChI-O)

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

3<sup>e</sup> keus: Acalabrutinib òf ibrutinib òf venetoclax-obinutuzumab (Ven-O)

### **1<sup>e</sup> lijns behandeling patiënten zonder 17p-deletie of TP53-mutatie met ongemuteerde IGHV-status**

Fitte patiënten, ≤ 65 jaar:

Fludarabine-cyclofosfamide-rituximab (FCR) òf ibrutinib

Fitte patiënten, > 65 jaar:

Bendamustine-rituximab (BR90) òf ibrutinib

Niet fitte patiënten:

1<sup>e</sup> keus: Acalabrutinib òf chloorambucil-obinutuzumab (Chl-O) òf ibrutinib òf venetoclax-obinutuzumab (Ven-O)

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

### **1<sup>e</sup> lijns behandeling patiënten met del (17p) of TP53**

1<sup>e</sup> keus: Acalabrutinib òf Ibrutinib

2<sup>e</sup> keus: Venetoclax continue òf venetoclax-obinutuzumab (Ven-O)

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

## **Module 5: Recidief behandeling**

### **Open/geplande HOVON-studies**

<https://hovon.nl/nl>

### **Recidief behandeling bij patiënten met een laat recidief zonder del (17p) of TP53**

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

1<sup>e</sup> keus: Venetoclax-rituximab (Ven-R)

2<sup>e</sup> keus: Chemo-immunotherapie (FCR, BR70)

3<sup>e</sup> keus: Acalabrutinib òf ibrutinib

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: Venetoclax-rituximab (Ven-R)

2<sup>e</sup> keus: Bendamustine-rituximab (BR70), chloorambucil-rituximab (Chl -R)

3<sup>e</sup> keus: Acalabrutinib òf ibrutinib

### **Behandeling vroeg recidief, refractaire ziekte of recidief met del (17p) of TP53-mutatie**

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

2<sup>e</sup> keus: Duvelisib òf idelalisib-rituximab òf venetoclax continue

Overweeg allogene stamceltransplantatie

### **Behandeling recidief of refractaire ziekte na doelgerichte therapie (ibrutinib, venetoclax of idelalisib)**

1<sup>e</sup> keus: Acalabrutinib òf ibrutinib òf venetoclax continu òf venetoclax-rituximab (Ven-R)

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

Overweeg allogene stamceltransplantatie

## **Module 6: Overwegingen voor allogene stamceltransplantatie**

1. Een patiënt met:
  - a. 17p-deletie en/of TP53-mutatie
  - b. recidief of refractair na chemo-immunotherapie én recidief of refractair na een kinaseremmer (acalabrutinib, ibrutinib of idelalisib) of venetoclax
2. Een patiënt met: lage kans op 2-jaar NRM en:
  - a. recidief of refractair na chemo-immunotherapie én recidief of refractair na een kinaseremmer (acalabrutinib, ibrutinib of idelalisib) of venetoclax
3. Een patiënt met: lage kans op 2-jaar NRM en:
  - a. 17p-deletie en/of TP53-mutatie
  - b. recidief of refractair na een kinaseremmer (acalabrutinib, ibrutinib of idelalisib) of venetoclax
4. Een patiënt die refractair is op zowel een kinaseremmer (acalabrutinib, ibrutinib, idelalisib) als venetoclax
5. Een patiënt met een klonaal gerelateerde Richterse transformatie naar DLBCL

## **Module 7: Therapieschema's**

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

### **Venetoclax:**

#### Tumorlyse-preventie bij venetoclax

Bereken tumorlyse risico volgens tabel 7

Neem voorzorgsmaatregelen ter preventie van tumorlyse volgens tabel 8

Volg ramp-up in dosering van venetoclax volgens tabel 6

Waarborg controle van laboratorium uitslagen volgens tabel 8

#### Neutropenie bij venetoclax:

Stop venetoclax of G-CSF volgens figuur 1

#### Omgaan ten aanzien van CYP3A4 remmers en inductoren bij Venetoclax:

Absolute contra-indicatie voor sterke CYP3A4 remmers, zoals ketaconazol  
Relatieve contra-indicatie voor CYP3A4 remmers, zoals verapamil, diltiazem, amiodarone, voriconazol en itraconazol en P-glyco-proteïnesubstraten zoals digoxine.  
Overweeg dosisreductie van venetoclax bij vermoede toxiciteit van venetoclax

### **BIK remmer (BTKi; acalabrutinib en ibrutinib)**

#### Verhoogd bloedingsrisico bij ibrutinib:

Absolute contra-indicatie voor BTKi indien gebruik van vitamine-K-antagonist of DOAC in combinatie met een trombocytenuaggregatieremmer of indien dubbele trombocytenuaggregatieremmers

Switch bij voorkeur vitamine-K-antagonisten naar een DOAC

Staa BTKi, 3-7 dagen, rondom invasieve ingrepen

Staa BTKi bij een ernstige bloeding en dien trombocytenuaggregatieremmers toe

BTKi dient afgebouwd te worden bij patiënten die recent gestart zijn (<6 maanden na start), om flare-up van CLL te voorkomen

#### Atriumfibrilleren bij BTKi:

BTKi kan gecontinueerd worden bij atriumfibrilleren

Gebruik bij voorkeur een beta-blokker als anti-aritmica (gezien interactie van andere anti-aritmica en ibrutinib)

Start bij voorkeur een DOAC als antistolling noodzakelijk is

#### Hypertensie bij BTKi:

Controleer bij elk polibezoek de bloeddruk en behandel zo nodig met een anti-hypertensivum

#### Omgaan ten aanzien van CYP3A4 remmers en inductoren bij BTKi:

Absolute contra-indicatie voor sterke CYP3A4 remmers, zoals ketaconazol

Relatieve contra-indicatie voor CYP3A4 remmers, zoals verapamil, diltiazem, amiodarone, voriconazol en itraconazol en P-glyco-proteïnesubstraten zoals digoxine.

Overweeg dosisreductie van BTKi bij vermoede toxiciteit van BTKi

#### Infecties bij BTKi:

Overweeg tijdens een ernstige infectie BTKi tijdelijk te staken (pas op voor flare-up bij recent starten van BTKi, zie hierboven)

### **PI3Ki (Idelalisib en duvelisib):**

#### Diarree en pneumonitis bij PI3Ki:

Staa PI3Ki bij gr 1-2 diarree, die langer dan 3 dagen aanhoudt en bij gr 3-4 diarree.

Staa PI3Ki zo nodig bij longklachten en hoge resolutie CT afwijkingen niet passend bij lobaire pneumonie.

Dien zo nodig corticosteroiden toe

#### Transaminitis bij PI3Ki:



Monitor frequent ASAT en ALAT, met name in de 1<sup>e</sup> 3 maanden  
Staak zo nodig PI3Ki of dien corticosteroiden toe

### **Algemeen:**

#### Infectie-preventie:

PJP profylaxe met cotrimoxazol 1 dd 480 mg, tot 6 maanden na FCR, bendamustine-rituximab, idelalisib-rituximab en duvelisib

Herpesprofylaxe op indicatie volgens lokale protocol

Geen standaard PJP-, herpes- en anti-schimmel profylaxe bij BTKi en venetoclax

Monitoring CMV-infectie bij PI3Ki, bijvoorbeeld 1x per maand

#### Bestraalde bloedproducten tot 1 jaar na FCR

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

### **Behandeling complicaties**

#### Warmte auto-immuun anemie of trombocytopenie:

Prednison 1 mg/kg

Indien geen respons op prednison: Rituximab 4 x 375 mg/m<sup>2</sup> a 1 week (alternatief splenectomie)

Indien geen respons op rituximab: CLL-behandeling (alternatief splenectomie)

#### Koude antistoffen hemolytische anemie:

Rituximab 4 x 375 mg/m<sup>2</sup> a 1 week

Indien geen respons op Rituximab: CLL-behandeling

#### Immuun cytopenie na purine-analogen:

Staken purine-analogen, start prednison 1 mg/kg

Indien geen verbetering: overweeg ciclosporine toevoegen

#### Recidiverende luchtweg infecties

Bij recidiverende infecties wordt naast diagnostiek allereerst antibiotica on demand aanbevolen. In het geval van  $\geq 3$  infecties per jaar is profylactisch antibiotica aangewezen: cotrimoxazol 1 dd 960 mg, azitromycine 3 keer per week 250mg of doxycycline 1 dd 100 mg (figuur 3)

#### Hypogammaglobulinemie:

Overweeg immunoglobuline suppletie bij:

- hypogammaglobulinemie en recidiverende infecties  $\geq 3$ x per jaar ondanks profylactische antibiotica (figuur 3).
- hypogammaglobulinemie en complicaties van recidiverende infecties zoals longschade (bronchiëctasieën) of gehoorschade.

Dosering immuunglobulines: 200-400mg/kg/week per 3-4 weken. Intraveneuze toediening of subcutane toediening is mogelijk. Streef een dalspiegel in geval van recidiverende infecties  $> 6$  g/L of bij aanhoudende infecties en/of bij structurele schade (bronchiëctasieën)  $> 8$  g/L.

Therapie evaluatie: Het effect van Immuunglobuline suppletie na 6 maanden tot 1 jaar evalueren. Indien de infecties onder controle zijn kan een dosisverlaging of op proef staken overwogen worden. Bij patiënten met complicaties is levenslange immuunglobuline suppletie geïndiceerd.

Vaccinaties:

Zie voor aanbevolen vaccinaties, richtlijn RIVM

Symptomatische lymfadenopathie bij patiënt met contra-indicatie voor systemische therapie:

Radiotherapie 2x2 Gy

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

### **Follow-up bij rustige CLL**

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), koorts, gewichtsverlies, nachtzweeten en infecties.

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

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie

### **Follow-up CLL met behandeling**

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), koorts, gewichtsverlies, nachtzweeten en infecties.

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

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie

Beenmergonderzoek:

Indien cytopenie of indien consequenties bij complete remissie of minimale restziekte (zoals in studies)

Beeldvorming:

CT hals, thorax, abdomen volgens Cheson-criteria beoordelen (achterwegen laten indien geen consequenties)

---

# Module 1 Diagnose CLL

## Welk onderzoek is nodig om de diagnose CLL te stellen?

### Aanbevelingen

#### Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie

Immunofenotypering (zie tabel 1)

(SORT C)

Tabel 1: Immunofenotypering bij CLL<sup>1</sup>

Minimaal vereist	
CD19	positief
CD20	doorgaans zwakke expressie
CD5	positief
CD23	positief
Kappa, Lambda	Zwakke expressie, afwijkende ratio
Additionele markers	
CD200	positief
CD43	positief
CD79b	zwak tot negatief

### Onderbouwing

#### **Achtergrond- informatie diagnostiek bij diagnose<sup>1,2</sup>**

*Bij CLL is er sprake van lymfocytose met in de morfologie van het perifere bloed kapot gestreken lymfocyten en kleine lymfocyten met grumelée kernstructuur.*

*Voor de diagnose CLL moet bij immunofenotypering het aantal circulerende monoklonale B-cellen  $>5 \times 10^9/l$  zijn en de immunofenotypering passend bij CLL (o.a. CD19-positief, CD5-positief, CD23-positief).*

*De diagnose kleincellig lymfocytair lymfoom ('small lymphocytic lymphoma' = SLL) kan gesteld worden, wanneer er lymfadenopathie en/of splenomegalie is, het aantal circulerende monoklonale B-cellen  $<5 \times 10^9/l$  is en in de lymfklier een celbeeld met lymfoïde cellen met grumelée kernstructuur in combinatie met bij CLL/SLL passende immunofenotypering gezien wordt.*

*Indien het aantal circulerende monoklonale B-cellen  $<5 \times 10^9/l$  is, er geen lymfadenopathie of organomegalie is, er geen cytopenie en geen ziektegerelateerde symptomen zijn, dan is er sprake van monoklonale B-lymfocytose.*

#### **Literatuurverantwoording**

*Er is gebruik gemaakt van de ondergenoemde richtlijnen 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.*

2. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: an European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94(1): 121-128.

# Module 2 Stadiëring CLL

## Hoe moeten patiënten gestadieerd worden?

### Aanbevelingen

Stadiëring volgens Rai of Binet (tabel 2)

Vaststellen actieve ziekte (tabel 3)

Vaststellen behandel indicatie (tabel 4)

**Tabel 2: Gereviseerde stadiering volgens Rai en Binet<sup>1</sup>**

Stadium	Definitie
<b>Rai</b>	
Laag risico	
Rai 0	Lymfocytose > 5 x 10 <sup>9</sup> /l
Intermediair risico	
Rai I	Lymfocytose en lymfadenopathie
Rai II	Lymfocytose en hepato/splenomegalie met/zonder lymfadenopathie
Hoog risico	
Rai III	Lymfocytose en Hb <6,9 mmol/l* met/zonder lymfadenopathie/organomegalie
Rai IV	Lymfocytose en trombocytopenie <100 x 10 <sup>9</sup> /l* met/zonder lymfadenopathie/organomegalie
<b>Binet</b>	
Binet A	Hb ≥6,2 mmol/L, trombocyten ≥100 x 10 <sup>9</sup> /l, <3 lymfklierstations
Binet B	Hb ≥6,2 mmol/l, trombocyten ≥100 x 10 <sup>9</sup> /l, ≥3 lymfklierstations
Binet C	Hb <6,2 mmol/l, trombocyten <100 x 10 <sup>9</sup> /l*

\* indien anemie en trombocytopenie niet veroorzaakt wordt door autoantistoffen

**Tabel 3: Criteria voor actieve ziekte<sup>1</sup>**

Minstens 1 van de volgende criteria dient aanwezig te zijn:

1.	Minstens 1 van de volgende ziektegerelateerde symptomen: <ol style="list-style-type: none"> <li>Gewichtsverlies ≥10% in voorafgaande 6 maanden</li> <li>Extreme vermoeidheid ('WHO performance status' ≥2)</li> <li>Koorts ≥38,6 °C gedurende ≥2 weken, in afwezigheid van infecties</li> <li>Nachtzweeten gedurende meer dan een maand zonder aanwijzing voor infectie</li> </ol>
2.	Toenemend beenmergfalen, zich uitend in ontwikkeling van of verergering van anemie en/of trombocytopenie
3.	Auto-immuun anemie en/of trombocytopenie die slecht reageert op behandeling met steroïden
4.	Massale (>6 cm onder linker ribbenboog) of progressieve splenomegalie
5.	Massale klieren of pakketten (>10 cm in grootste diameter) of progressieve lymfadenopathie

6.	Progressieve lymfocytose met een stijging > 50% binnen 2 maanden, of een geanticipeerde verdubbelingstijd van minder dan 6 maanden
----	--

**Tabel 4: Indicaties voor start behandeling<sup>1</sup>**

Behandeling Rai 0 of Binet A	Nee
Behandeling Rai I/II of Binet B	Mogelijk (indien actieve ziekte; zie tabel 3)
Behandeling Rai III/IV of Binet C	Ja

## Onderbouwing

### **Achtergrond-informatie stadiëring<sup>1</sup>**

*Het klinisch stadium volgens Rai en Binet, waarbij het ziekte-stadium wordt gebaseerd op aan- of afwezigheid en uitgebreidheid van lymfadenopathie, spleno- en/of hepatomegalie en beenmergverdringing, wordt nog steeds gebruikt om mediane overleving te voorspellen en indicatie voor behandeling vast te stellen.<sup>1</sup> Bij uitgebreid ziektestadium is er altijd een behandelindicatie. Bij vroeg stadium ziekte is er alleen behandelindicatie, indien er actieve ziekte aanwezig is. De criteria voor actieve ziekte bestaan uit ziekte-gerelateerde symptomen, beenmergfalen, refractaire auto-immuun anemie of trombocytopenie en de mate en progressie van splenomegalie, lymfadenopathie en lymfocytose. Voor het berekenen van progressieve lymfocytose is een uitgangswaarde vanaf  $30 \times 10^9/L$  een goede grens. Grenswaardes voor anemie  $<6,2 \text{ mmol/l}$  of trombocytopenie  $<100 \times 10^9/l$  kunnen aangehouden worden voor beenmergfalen, maar indien trombocytopenie stabiel is gedurende langere tijd hoeft dit niet automatisch te leiden tot behandelindicatie.*

### **Literatuurverantwoording**

*Er is gebruik gemaakt van de onderstaande richtlijn zonder aanvullende systematische literatuuranalyse:*

*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.*

# Module 3 Diagnostiek voor start behandeling

## Welk onderzoek is nodig voor start van behandeling?

### Aanbevelingen

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), koorts, gewichtsverlies, nachtzweeten 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<sup>1</sup>**

*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 IGHV-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. TP53-mutatie en IGHV mutatie status dienen bepaald te worden in een ERIC-gecertificeerd centrum, zie hiervoor: <http://www.ericll.org/certifiedcentres-netherlands/> en <http://www.ericll.org/ighv-gene-mutational-analysis-certification/>. Een ongemuteerde IGHV status is gedefinieerd als  $\geq 98\%$  sequence homology ten opzichte van de germ line.

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.<sup>3</sup> Aangezien de score vooralsnog geen invloed heeft op therapiekeuze, is het niet noodzakelijk deze te bepalen buiten studie.

Stadiëring volgens CLL-IPI score (tabel 5)

**Tabel 5: CLL-IPI risico score<sup>3</sup>**

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
<b>Prognostische score</b>	<b>5-jrs OS, %</b>
Laag, 0-1	93,2
Intermediair, 2-3	79,4
Hoog, 4-6	63,6
Zeer hoog, 7-10	23,3

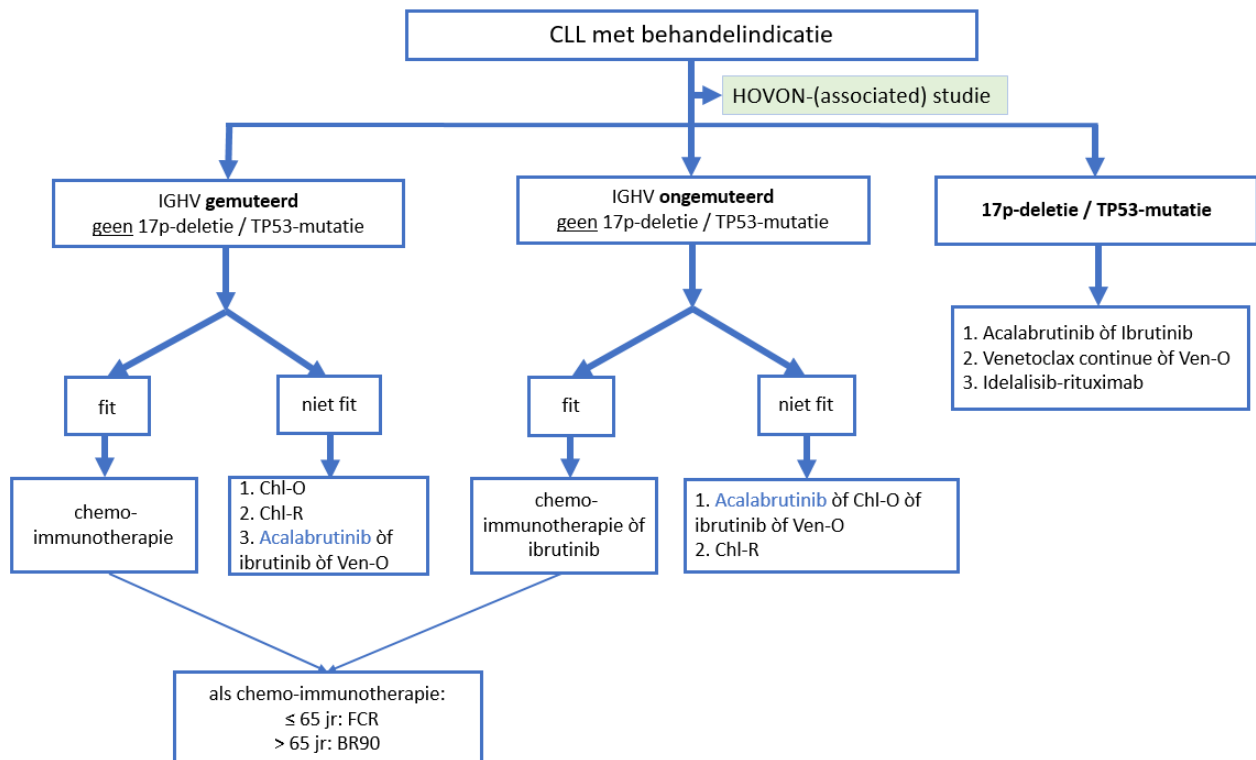
### Literatuurverantwoording

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

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 1<sup>e</sup> lijns behandeling



Deze medicatie kan op dit moment niet voorgeschreven worden, omdat het niet vergoed wordt

Indien gelijkwaardige alternatieven zijn middelen op alfabetische volgorde weergegeven

## Open/geplande HOVON-studies

<https://hovon.nl/nl>

## 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 jaar:

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

#### Fitte patiënten, > 65 jaar:

Bendamustine-rituximab (BR90) (SORT A)

#### Niet fitte patiënten:

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

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

3<sup>e</sup> keus: Acalabrutinib òf ibrutinib òf venetoclax-obinutuzumab (Ven-O) (SORT A)

--- Deze medicatie kan op dit moment niet voorgeschreven worden, omdat het niet vergoed wordt

Indien gelijkwaardige alternatieven zijn middelen in alfabetische volgorde geplaatst

## Onderbouwing

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

*Er is geen voordeel aangetoond van ibrutinib, acalabrutinib en Ven-O, 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, met verwachte mogelijkheid tot curatie bij 50% van de patiënten. Bendamustine-rituximab wordt geadviseerd bij fitte patiënten boven 65 jaar, vanwege minder risico op infecties, secundaire beenmergpathologie (tMDS/AML) en secundaire maligniteiten 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). Voor niet fitte patiënten is acalabrutinib, ibrutinib of Ven-O (nieuwe middelen) een optie in specifieke gevallen, als derde optie na chemo-immunotherapie. Acalabrutinib wordt bij niet fitte patiënten zonder 17p-deletie of TP53 mutatie op dit moment alleen vergoed in geval van contra-indicatie voor anti-CD20 therapie of als anti-CD20 therapie meer nadelen van voordelen biedt voor de patiënt (farmacotherapeutisch kompas).*

**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. FCR wordt niet geadviseerd bij fitte patiënten > 65 jaar, vanwege een hogere mortaliteit, welke voornamelijk veroorzaakt wordt door overlijden ten gevolge van infecties, secundaire maligniteiten en secundaire beenmergpathologie (tMDS/AML).<sup>10</sup> Kans op solide maligniteiten na FCR is: 16,3% (> 65 jaar) en 6,2% (≤ 65 jaar) en op tMDS/AML na FCR is: 7.0 (> 65 jaar) en 1,6% (≤ 65 jaar).<sup>10</sup> Een alternatieve optie voor fitte patiënten tussen 65 en 70 jaar is FCR in een gereduceerde dosering (fludarabine: 50%, cyclofosfamide: 60%), waarbij dit schema beter getolereerd wordt met minder infecties dan FCR100%. Echter de lange termijn complicaties, waaronder secundaire maligniteiten en tMDS-AML zijn onbekend.<sup>11</sup> 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.*

**Expert opinion werkgroep voor nieuwe middelen (acalabrutinib, ibrutinib en Ven-O) bij niet fitte patiënten**

*Er is geen voordeel aangetoond van nieuwe middelen (acalabrutinib, ibrutinib en Ven-O) ten opzichte van chemo-immunotherapie, de effectiviteit is gelijk (PFS en OS), gr 3-5 toxiciteit is gelijk, en voordeel van chemo-immunotherapie is de beperkte behandelduur (6 maanden). Daarnaast is de mediane follow-up in de studies nog relatief kort (mediaan: 28,1-38 maanden), is er onbekendheid van salvage therapie na nieuwe middelen, en zijn de kosten van chemo-immunotherapie waarschijnlijk lager (disclaimer: de ware kosten zijn niet bekend en bij de totale kosten moeten ook vervolgbehandeling meegerekend worden). Dit maakt dat de CLL WG van mening is dat er alleen plaats is voor nieuwe middelen in specifieke gevallen als derde optie. In Nederland wordt acalabrutinib bij niet fitte patiënten zonder 17p-deletie of TP53 mutatie op dit moment alleen vergoed in geval van contra-indicatie voor anti-CD20 therapie of als anti-CD20 therapie meer nadelen van voordelen biedt voor de patiënt (farmacotherapeutisch kompas).*

**Samenvatting bendamustine-rituximab versus chloorambucil-rituximab (Michallet et al)<sup>5</sup>**

	<b>BR90</b>	<b>Chl-R</b>	<b>Uitleg</b>
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>**

	<b>Chl-O</b>	<b>Chl-R</b>	<b>Uitleg</b>
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

### 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. *Annals of Oncology* 2021 Jan;32(1):23-33
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.
10. Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, et al. Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). *HemaSphere* 2020;4:1.
11. Smolej L, Brychtová Y, Cmunt E, et al. Low-dose fludarabine and cyclophosphamide combined with rituximab in the first-line treatment of elderly/comorbid patients with chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): long-term results of project Q-lite by the Czech CLL Study Group. *Br J Haematol* 2021.

## 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 jaar:

Fludarabine-cyclofosfamide-rituximab (FCR) òf ibrutinib

(SORT B)

### Fitte patiënten, > 65 jaar:

Bendamustine-rituximab (BR90) òf ibrutinib (SORT B)

### Niet fitte patiënten:

1<sup>e</sup> keus: 1<sup>e</sup> keus: Acalabrutinib òf 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 nog niet vergoed wordt

Indien gelijkwaardige alternatieven zijn middelen in alfabetische volgorde geplaatst

## 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). Bij niet fitte patiënten geeft naast behandeling tot aan progressie met ibrutinib, ook behandeling tot aan progressie met acalabrutinib, en ook beperkte duur behandeling van 1 jaar met venetoclax-obinutuzumab, een langere progressie vrije overleving dan behandeling met chemo-immunotherapie (chloorambucil-obinutuzumab). Overall survival voordeel is tot op heden niet aangetoond in de studies. De studie van Shanafelt (FCR vs ibrutinib-R) laat als enige wel een OS voordeel zien, maar in deze studie was geen switch mogelijk naar ibrutinib na FCR. Het OS voordeel in deze studie is hierdoor zeer waarschijnlijk veroorzaakt (4/5 patiënten die zijn overleden aan progressie hebben geen adequate salvage therapie gehad).*

### **Expert opinion werkgroep ten aanzien van keus tussen acalabrutinib of ibrutinib**

*Acalabrutinib heeft waarschijnlijk een iets gunstiger toxiciteitsprofiel dan ibrutinib met significant minder bijwerkingen van gr I-II voor: diarree: 34,5% v 46,5%, arthralgieën: 15,8% vs 22,9%, atriumfibrilleren: 9% vs 15,6%, bloedingen: 38% vs 51,3%. Maar ten kostte van meer hoofdpijn van gr I-II: 34,6% vs 20,2%. Minder patiënten met acalabrutinib moesten hun medicatie staken vanwege bijwerkingen, namelijk: 14,9% vs 22,3%<sup>35</sup>.*

### **Expert opinion werkgroep ten aanzien van afweging chemo-immunotherapie versus nieuwe middelen.**

*Bij de afweging tussen keus nieuwe middelen en chemo-immunotherapie dienen een aantal aspecten meegenomen te worden. Progressie vrije overleving is verlengd bij nieuwe middelen ten opzichte van chemo-immunotherapie, maar mogelijk is verlenging van progressie niet altijd van direct klinisch belang bij een chronische ziekte als CLL (verlenging van PFS is niet geassocieerd met verbetering van kwaliteit van leven bij CLL), maar het kan ook zijn dat de follow-up in de gepubliceerde studies nog te kort is (mediaan: 28.1 - 38 maanden), en een langere follow-up nodig is, om een overlevingsvoordeel aan te tonen. Daarnaast is het percentage graad 3-5 toxiciteit tussen de nieuwe middelen (acalabrutinib, ibrutinib en Ven-O) en chemo-immunotherapie gelijk. Een voordeel van chemo-*

immunotherapie is de beperkte behandelduur (6 maanden). Daarnaast is de mediane follow-up in de studies nog relatief kort (mediaan: 28,1-38 maanden), is er onbekendheid van salvage therapie na nieuwe middelen, en zijn de kosten van chemo-immunotherapie waarschijnlijk lager (disclaimer: de ware kosten zijn niet bekend en bij de totale kosten moeten ook vervolgbehandeling meegerekend worden). Een nadeel van chemo-immunotherapie is het risico op lange-termijn complicaties zoals secundaire leukemie en MDS (tMDS/AML rond 2% bij FCR < 65jr). Daarnaast moet in ogenschouw worden genomen dat de lange-termijn complicaties van de nieuwe middelen nog onbekend zijn en er voornamelijk ook cardiale toxische effecten (6,5% gr 3-5 toxiciteit) en sudden deaths door ventriculaire arrhythmieën (1%) worden gemeld na ibrutinib.<sup>7,12</sup> In verband met bovenstaande argumenten is de CLL WG van mening dat chemo-immunotherapie en nieuwe middelen gelijkwaardige alternatieven zijn, waarbij de werkgroep een voorkeur heeft voor time-limited therapie.

Bij de keuze tussen de verschillende behandelmodaliteiten dienen samenvattend de volgende aspecten meegenomen te worden (zie ook afweging bij expert opinion): (1) behandelduur: 6 maanden (chemo-immunotherapie), 12 maanden (Ven-O), tot aan progressie (ibrutinib en acalabrutinib), (2) behandelzwaarte, (3) therapietrouw (oraal of iv), (4) comorbiditeit en bijwerkingen (bloedingsrisico, cardiovasculaire comorbiditeit en mogelijkheid van medicijn-interacties bij ibrutinib en acalabrutinib vs verminderde nierfunctie bij venetoclax-obinutuzumab), (5) lange-termijn complicaties (tAML/MDS na FCR, cardiale toxische effecten na ibrutinib, onbekendheid lange-termijn complicaties na venetoclax/ibrutinib) en (6) onbekendheid van salvage therapie na start met nieuwe middelen.

#### **Expert opinion werkgroep ten aanzien van lange termijn complicaties.**

Lange-termijn complicaties op secundaire maligniteiten en tAML/MDS na chemo-immunotherapie lijkt met name geassocieerd door CLL zelf en door FCR chemotherapie.<sup>13</sup> Het risico op secundaire maligniteiten en tAML/MDS na FCR is voornamelijk fors verhoogd bij patiënten > 65 jaar. Kans op solide maligniteiten na FCR is: 16,3% (> 65 jaar) en 6,2% (≤ 65 jaar) en op tMDS/AML na FCR is: 7,0% (> 65 jaar) en 1,6% (≤ 65 jaar).<sup>10</sup> Kans op tAML/MDS na FCR varieert in de verschillende studies, er worden percentages gerapporteerd variërend van: 1,6% ibrutinib<sup>10</sup>, 1,9%<sup>14</sup>, 2%<sup>15</sup>, 3,8%<sup>13</sup>, 5,1%<sup>16</sup> en 11%.<sup>17</sup> Waarbij moet worden opgemerkt dat de laatste 2 studies die hoge percentages rapporteren<sup>16,17</sup>, retrospectieve studies uit de USA zijn met andere FCR schema's (FCR3), er geen leeftijd gemeld wordt en er een mogelijke rol is voor rituximab, danwel GM-CSF als oorzaak van de hoge percentages tAML/MDS. De CLL WG is van mening dat de lange-termijn complicaties na FCR bij fitte jonge patiënten < 65 jaar acceptabel is (ong 2% kans op tAML/MDS). Daarbij moet ook in ogenschouw worden genomen dat de lange termijn complicaties van de nieuwe middelen nog onbekend zijn. Cardiale toxische effecten (6,5% gr 3-5 toxiciteit) en sudden deaths door ventriculaire arrhythmieën (1%) worden gemeld na ibrutinib.<sup>7,12</sup>

**Expert opinion werkgroep voor acalabrutinib en 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. Acalabrutinib gecombineerd met obinutuzumab geeft geen langere progressie vrije overleving in vergelijking met acalabrutinib monotherapie.<sup>19</sup> Daarom is er geen indicatie voor acalabrutinib gecombineerd met anti-CD20 en heeft de werkgroep de voorkeur voor acalabrutinib monotherapie.

*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, maar <u>in de studie</u> geen switch naar ibrutinib mogelijk na FCR, welke dit OS voordeel waarschijnlijk heeft veroorzaakt (4/5 patiënten die zijn overleden aan progressie, geen adequate salvage therapie gehad)
Toxiciteit	+/-	+/-	Gelijke gr 3-5 toxiciteit (FCR 79.8% vs ibrutinib: 79.8%), gelijke infecties (FCR: 9.6% vs ibrutinib: 9.4%), maar minder neutropene koorts (FCR: 15.8% vs ibrutinib: 2.3%) 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 voordeelen 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	+/-	+/-	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 voordeelen en geen nadeel

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

	<b>Chl-O</b>	<b>Ibrutinib-O</b>	<b>Uitleg</b>
PFS	-	+	2-jrs PFS: ~45% (Chl-O) vs ~88% (ibrutinib)
OS	+/-	+/-	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% (ChI-O) vs 68% (ibrutinib). Kans op gr 3-4 infecties gelijk: 5% (ChI-O) vs 10% (ibrutinib). Ibrutinib geeft meer non-hematologische toxiciteit (atriumfibrilleren en hypertensie)
Behandelduur	+	-	ChI-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>18</sup>*

	ChI-O	Ven-O	Uitleg
PFS	-	+	2-jrs PFS: ~50% (ChI-O) vs ~90% (Ven-O)
OS	+/-	+/-	geen OS voordeel aangetoond
Toxiciteit	+/-	+/-	Alle gr 3-5 toxiciteit is gelijk: 77% (ChI-O) vs 79% (Ven-O). Kans op gr 3-5 infecties gelijk: 15% (ChI-O) vs 17% (Ven-O).
Behandelduur	+	+	ChI-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 voordeelen en geen nadeel

*Samenvatting chloorambucil-obinutuzumab versus acalabrutinib (Sharman et al)<sup>19</sup>*

	ChI-O	Acalabrutinib (A)	Uitleg
PFS	-	+	2-jrs PFS: 47% (ChI-O) vs 87% (A)
OS	+/-	+/-	geen OS voordeel aangetoond
Toxiciteit	+/-	+/-	Alle gr 3-5 toxiciteit is gelijk: 69.8% (ChI-O) vs 49.7% (A). Kans op gr 3-5 infecties gelijk: 8.3% (ChI-O) vs 14% (A). Kans op atriumfibrilleren gr 1-5: 0% (ChI-O) vs 3.9% (A) en kans op hypertensie gr 1-5: 3.6% (ChI-O) vs 4.5% (A).
Behandelduur	+	-	ChI-O: 6 maanden en acalabrutinib dagelijks tot aan progressie
Behandelzwaarte	i.v. elke 4 weken	oraal dagelijks	



Comorbiditeit		Cardiale VG Anticoagulantia	Relatieve contra-indicatie voor acalabrutinib in geval van: cardiale voorgeschiedenis, anticoagulantia en CYP3A4 remmers
---------------	--	-----------------------------	--

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

### Literatuurverantwoording

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

4. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021 Jan;32(1):23-33
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. Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, et al. Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). *HemaSphere* 2020;4:1.
12. Lamson BL, Yu L, Glynn RJ, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood* 2017;18:2581-2584.
13. Cunha-Bang C, Rostgaard K, Andersen M.A., et al. Risk of new malignancies among patients with CLL treated with chemotherapy: results of a Danish population-based study. *BJH* 2021.
14. Zou Y, Tang G, Medeiros LJ, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) treatment in patients with chronic lymphocytic
15. Fischer K, Bahlo J, Fink A.M., et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016;127(2) leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Modern Pathology* 2012;25:237-245
16. Benjamini O, Jain P, Trinh L, et al. Second cancers in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia who received frontline FCR therapy – Distribution and clinical outcomes. *Leuk Lymphoma* 2015 June;56(6):1643-1650.
17. Short NJ, Keating MJ, Wierda WG., et al. Fludarabine, Cyclophosphamide, and Multiple-Dose Rituximab as Frontline Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer* 2015 Nov;121(21):3869-3876.
18. 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.
19. Sharman, JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1278-91.
35. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021 Nov;1;39(31):3441-3452.

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

## Aanbevelingen

- |   |          |
|---|----------|
| 1 <sup>e</sup> keus: Acalabrutinib òf Ibrutinib                             | (SORT A) |
| 2 <sup>e</sup> keus: Venetoclax continue òf venetoclax-obinutuzumab (Ven-O) | (SORT B) |
| 3 <sup>e</sup> keus: Idelalisib-rituximab                                   | (SORT B) |

Indien gelijkwaardige alternatieven zijn middelen in alfabetische volgorde geplaatst

## 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 één van de nieuwe middelen, te weten: acalabrutinib, ibrutinib of venetoclax+/- obinutuzumab. Chemo-immunotherapie is niet geïndiceerd vanwege de zeer korte respons op deze therapie.*

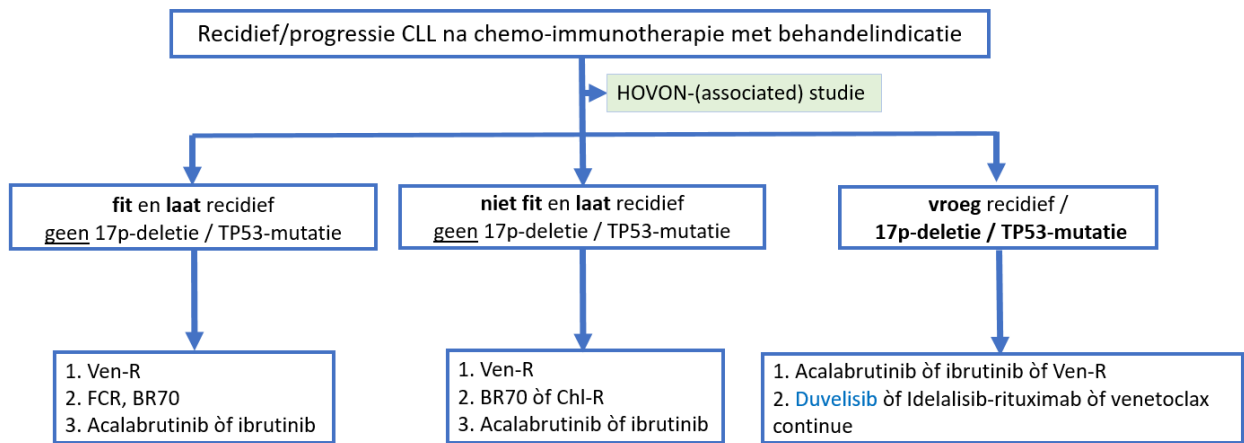
**Expert opinion ten aanzien van ibrutinib als eerste keus.** De CLL WG heeft een voorkeur voor ibrutinib in deze categorie, omdat in deze patiëntencategorie meer studies zijn verricht met ibrutinib met een langere follow-up. Ibrutinib en venetoclax-gebaseerde therapie zijn niet direct met elkaar vergeleken. 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 +/- obinutuzumab 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). Een voordeel van venetoclax-obinutuzumab is de tijdelijke therapie van 1 jaar.

### **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. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021 Jan;32(1):23-33

# Module 5 recidief behandeling



Laat recidief is: > 4-6 jaar na FCR, > 3 jaar na Bendamustine-rituximab, > 1 jaar na chloorambucil-bevattende therapie

Deze medicatie kan op dit moment niet voorgeschreven worden, omdat het niet vergoed wordt

Indien gelijkwaardige alternatieven zijn middelen in alfabetische volgorde geplaatst

## 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) (SORT C)
- 3<sup>e</sup> keus: Acalabrutinib òf 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: Venetoclax-rituximab (Ven-R) (SORT A)
- 2<sup>e</sup> keus: Bendamustine-rituximab (BR70), Chl-R (SORT C)
- 3<sup>e</sup> keus: Acalabrutinib òf ibrutinib (SORT C)

Indien gelijkwaardige alternatieven zijn middelen in alfabetische volgorde geplaatst

Samenvatting bendamustine-rituximab (BR) versus venetoclax-rituximab (Ven-R) (Seymour et al)<sup>20</sup>

	BR70	Ven-R	Uitleg
PFS	-	+	Mediane PFS BR: 17 mndn, Ven-R: niet bereikt

OS	-	+	3-jrs OS BR: 79.5%, Ven-R: 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		Nierfunctiestoornissen	Contra-indicatie voor venetoclax, indien klaring < 30 ml/min

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

#### Samenvatting Idelalisib-rituximab(IdR)/Bendamustine-rituximab(BR) vs acalabrutinib (Ghia et al)<sup>21</sup>

	IdR/BR	Acalabrutinib (A)	Uitleg
PFS	-	+	mediane PFS: 16.5 maanden (IdR/BR) vs NR (A)
OS	+/-	+/-	(nog) geen OS voordeel aangetoond
Toxiciteit	+/-	+/-	Alle gr 3-5 toxiciteit is gelijk tussen BR en A: 43% (BR) vs 45% (A) en 86% (IdR). Kans op gr 3-5 pneumonieën gelijk: 8% (IdR), 3% (BR) vs 5% (A). Atriumfibrilleren gr 0-5: 3% (IdR/BR) vs 5% (A), gr -5 hypertensie: 4% (IdR), 0% (BR) vs 3% (A), gr 0-5 bloedingen: 7% (IdR/BR) vs 26% (A)
Behandelduur	+	-	IdR/BR: 6 maanden en acalabrutinib dagelijks tot aan progressie
Behandelzwaarte	i.v. elke 4 weken	oraal dagelijks	
Comorbiditeit		Cardiale VG Anticoagulantia	Relatieve contra-indicatie voor acalabrutinib in geval van: cardiale voorgeschiedenis, anticoagulantia en CYP3A4 remmers

+ = voordeel, - = nadeel, +/- = geen voordeelen geen nadeel, NR = not reached

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

### Aanbevelingen

1<sup>e</sup> keus: Acalabrutinib òf Ibrutinib òf Venetoclax-rituximab (Ven-R) (SORT A)

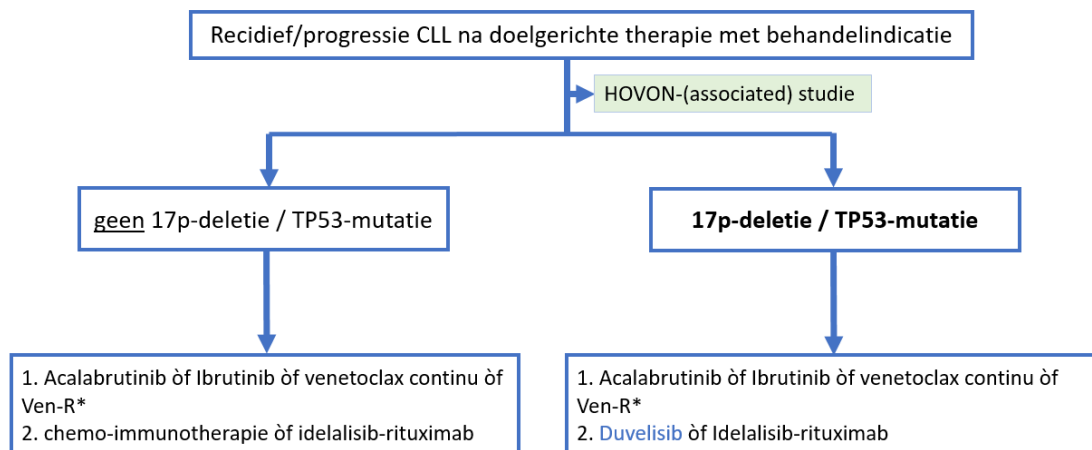
2<sup>e</sup> keus: Duvelisib òf idelalisib-rituximab òf venetoclax continue (SORTC)

Overweeg allogene stamceltransplantatie

--- Deze medicatie kan op dit moment nog niet voorgeschreven worden, omdat het nog niet vergoed wordt

Indien gelijkwaardige alternatieven zijn middelen in alfabetische volgorde geplaatst

## Wat is de behandeling bij patiënten met een recidief of refractaire ziekte na doelgerichte therapie (acalabrutinib, ibrutinib, venetoclax, idelalisib of duvelisib)



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

### Aanbevelingen

- 1<sup>e</sup> keus: Acalabrutinib òf ibrutinib òf venetoclax continu òf venetoclax-rituximab (Ven-R) (SORT B)
- 2<sup>e</sup> keus: chemo-immunotherapie (geen 17p-deletie / TP53-mutatie) òf duvelisib òf idelalisib-rituximab (SORT C)
- Overweeg allogene stamceltransplantatie (SORT C)

--- Deze medicatie kan op dit moment nog niet voorgeschreven worden, omdat het nog niet vergoed wordt

Indien gelijkwaardige alternatieven zijn middelen in alfabetische volgorde geplaatst

### 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 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. 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>22</sup> Naast idelalisib is duvelisib een mogelijkheid in de recidief setting. Echter hiervoor is matige evidence beschikbaar<sup>36</sup>.

**Expert opinion werkgroep ten aanzien van keus tussen verschillende middelen.** De CLL werkgroep is van mening dat de eerste keus in geval van recidief Venetoclax-rituximab (Ven-R) is, omdat Ven-R een betere PFS en OS heeft laten zien ten opzichte van Bendamustine-Rituximab in de recidief setting.<sup>20</sup> Daarnaast is het voordeel van Ven-R een tijdelijke behandeling van 2 jaar. Herhalen van chemo-immunotherapie dient alleen overwogen te worden indien er een zeer langdurige respons was op voorgaande chemo-immunotherapie (> 4-6 jaar na FCR, > 3 jaar na bendamustine-rituximab en > 1 jaar na chloorambucil-bevattende therapie) en indien eerdere chemo-immunotherapie goed getolereerd werd. In geval van 17p-deletie en/of TP53 mutatie heeft de CLL werkgroep een voorkeur voor een BTKi (acalabrutinib of ibrutinib). Alhoewel Ven-R en BTKi in de recidief-setting niet head-to-head met elkaar vergeleken zijn in deze situatie, zijn er aanwijzingen dat PFS mogelijk langer is in geval van 17p-deletie en/of TP53 mutatie.<sup>37</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. Ibrutinib na venetoclax is ook effectief.<sup>22</sup>

**Expert opinion werkgroep voor chemo-immunotherapie na nieuwe doelgerichte therapie.** Indien er een recidief is na 2 lijnen van nieuwe doelgerichte therapie (venetoclax en acalabrutinib/ibrutinib) en er geen sprake is van een 17p-deletie en/of TP53-mutatie kan chemo-immunotherapie overwogen worden. Bij een eerste recidief na acalabrutinib/ibrutinib heeft switch naar venetoclax de voorkeur en bij een recidief na venetoclax heeft switch naar acalabrutinib/ibrutinib de voorkeur boven switch naar chemo-immunotherapie.<sup>22</sup> Effectiviteit van chemo-immunotherapie na nieuwe doelgerichte therapie is niet bekend.

#### **Literatuurverantwoording**

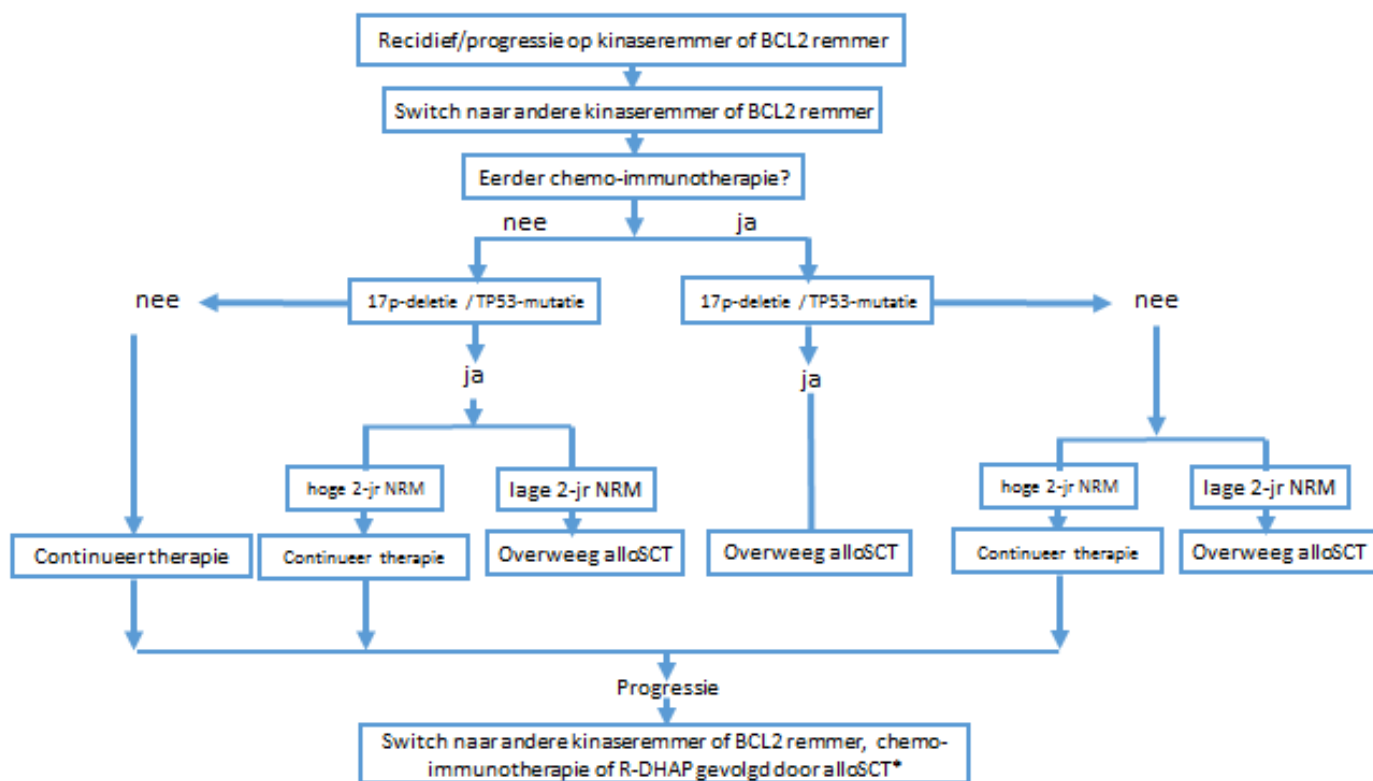
Er is geen systematische literatuur-analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de CLL-werkgroep en de richtlijn:

4. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021 Jan;32(1):23-33

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

21. *Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol 2020;38.*
22. *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.*
36. *Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed refractory CLL/SLL. Blood 2018;132(23):2446-2455.*
37. *Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. Blood 2019;133(19):2023-42.*

# Module 6 Overwegingen voor allogene stamceltransplantatie



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

1. Een patiënt met: (SORT C)
  - a. 17p-deletie en/of TP53-mutatie
  - b. recidief of refractair na chemo-immunotherapie én recidief of refractair na een kinaseremmer (ibrutinib of idelalisib) of venetoclax
  
2. Een patiënt met: lage kans op 2-jaar NRM\* en: (SORT C)
  - a. recidief of refractair na chemo-immunotherapie én recidief of refractair na een kinaseremmer (ibrutinib of idelalisib) of venetoclax
  
3. Een patiënt met: lage kans op 2-jaar NRM\* en: (SORT C)



- a. 17p-deletie en/of TP53-mutatie
- b. recidief of refractair na een kinaseremmer (ibrutinib of idelalisib) of venetoclax

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

5. Een patiënt met een klonaal gerelateerde Richterse transformatie naar DLBCL (SORT C)

*\*Een lage kans op 2-jaar Non-relapse mortality (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*

**Expert opinion werkgroep ten aanzien van timing alloSCT:**

*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.*

## Onderbouwing

**Achtergrond-informatie behandeling met allogene stamceltransplantatie (alloSCT)<sup>4,23,24</sup>**

*AlloSCT dient te worden overwogen in de volgende gevallen: (1): patiënten die refractair zijn op chemo-immunotherapie én op een kinaseremmer of venetoclax, met een 17p-deletie en/of TP53-mutatie, en nu responsief op een kinaseremmer of venetoclax, (2): patiënten die refractair zijn op chemo-immunotherapie en op een kinaseremmer of venetoclax met een lage kans op 2-jaar NRM, (3): patiënten die refractair zijn op een kinaseremmer of venetoclax met een lage kans op 2-jaar NRM, (4): patiënten die zowel refractair zijn op een kinaseremmer en op venetoclax en (5): patiënten een met een Richterse transformatie die klonaal gerelateerd is aan CLL. In het tweede en derde geval dient een alloSCT overwogen te worden en besproken te worden met de patiënt als een curatieve optie indien het risico op NRM laag is. Richterse transformatie, transformatie van CLL naar diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), 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 sequencing. Behandeling bestaat uit chemotherapie middels R-CHOP (rituximab, cyclofosfamide, vincristine, doxorubicine en prednison) gevolgd door een alloSCT 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 indicatie alloSCT bij patiënten zonder 17p-deletie en TP53-mutatie met een recidief na ibrutinib of venetoclax-gebaseerde therapie in de eerste lijn.**

*Er worden (nu in studieverband en binnenkort buiten studieverband) steeds meer patiënten zonder 17p-deletie of TP53-mutatie in de eerste lijn behandeld met een kinase remmer of venetoclax. Het is bij deze groep patiënten onbekend of zij eventueel nog gevoelig zijn voor chemo-immunotherapie. Als*

*deze patiënten refractair zijn op of intolerant voor een kinaseremmer of venetoclax dient opnieuw de gevoeligheid voor chemotherapie (17p-deletie/TP53-mutatie) te worden bepaald. Zijn deze afwijkingen niet aanwezig en zijn er daarnaast geen ongunstige kenmerken (zoals een complex karyotype), dan moet er van uit worden gegaan dat zij in theorie nog chemotherapie-gevoelige ziekte hebben. Chemo-immunotherapie zou daarmee nog een optie kunnen zijn mochten zij falen op 2<sup>e</sup> lijns behandeling met een kinase remmer of venetoclax (er zijn echter geen data die dit ondersteunen). Op basis van dit argument hebben zij dan nog geen indicatie voor een allogene stamceltransplantatie.*

#### **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 venetoclax aan te bevelen. Bij refractaire ziekte op zowel een kinaseremmer als venetoclax is R-DHAP een mogelijk effectieve inductie, deze is bij kinaseremmer en venetoclax naïve patiënten ook effectief bij patiënten met een 17p-deletie en/of TP53-mutatie. Bij kinaseremmer en/of venetoclax voorbehandelde patiënten is de effectiviteit van R-DHAP niet bekend. Een alternatieve mogelijkheid voor inductie is een schema volgens Castro met hoge dosis methylprednisolon in combinatie met rituximab.<sup>25</sup>*

#### **Literatuurverantwoording**

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

4. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021 Jan;32(1):23-33

23. 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

24. Gribben JG, How and when I do allogeneic transplant in CLL. *Blood* 2018;132(1):31-39

25. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2008;22(11):2048-53.

# Module 7 Therapieschema's

**Tabel 6: kuurschema's**

FCR, streef 6 cycli	Fludarabine 40 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1-3, a 4 weken óf Fludarabine 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 1-3, a 4 weken
	Cyclofosfamide 250 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1-3, a 4 weken
	Rituximab: eerste infusie 375 mg/m <sup>2</sup> dag 1, daarna 500 mg/m <sup>2</sup> dag 1, a 4 weken
Bendamustine-Rituximab (BR90), streef 6 cycli, 1 <sup>e</sup> lijn	Bendamustine 90 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 1-2, a 4 weken
	Rituximab: eerste infusie 375 mg/m <sup>2</sup> dag 1, daarna 500 mg/m <sup>2</sup> dag 1, a 4 weken
Bendamustine-Rituximab (BR70), streef 4-6 cycli, 2 <sup>e</sup> lijn	Bendamustine 70 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 1-2, a 4 weken
	Rituximab: eerste infusie 375 mg/m <sup>2</sup> dag 1, daarna 500 mg/m <sup>2</sup> dag 1, a 4 weken
Chloorambucil voorkeurschema, streef 6 cycli	chloorambucil 10 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1-7, a 4 weken
Chloorambucil alternatieve schema's	chloorambucil 0,1-0,15 mg/kg/d per os continu, tot maximale respons, maximaal 1 jaar
	chloorambucil 10 mg per os dag 1-14, a 4 weken
	chloorambucil 0,4 mg/kg per os dag 1-14, a 4 weken
	chloorambucil 20 mg dag per os, dag 1-5, a 4 weken
	chloorambucil 0,5 mg/kg per os, dag 1 en 15, a 4 weken
Anti-CD20 (in combinatie met chloorambucil), streef 6 cycli	Obinutuzumab, cyclus 1 eerste infusie 100 mg+ 900 mg dag 1,2, daarna 1000 mg dag 8 en 15, cyclus 2-6 1000 mg a 4 weken
	Rituximab: eerste infusie 375 mg/m <sup>2</sup> dag 1, daarna 500 mg/m <sup>2</sup> dag 1, a 4 weken
Ibrutinib	1 x daags 420 mg per os, continu tot aan progressie. (advies: 1 <sup>e</sup> 6 maanden 3x140mg, bij stabiel ingesteld 1x420mg)
Acalabrutinib	2 x daags 100 mg per os, continue tot aan progressie.
Venetoclax - Obinutuzumab (12 cycli)	Obinutuzumab, cyclus 1 eerste infusie 100 mg+ 900 mg dag 1,2, daarna 1000 mg dag 8 en 15, cyclus 2-6 1000 mg a 4 weken
	Venetoclax 20 mg 1 x daags (cyclus 1, dag 22-28) Venetoclax 50 mg 1 x daags (cyclus 2, dag 1-7) Venetoclax 100 mg 1 x daags (cyclus 2, dag 8-14) Venetoclax 200 mg 1 x daags (cyclus 2, dag 15-21) Venetoclax 400 mg 1 x daags (cyclus 2, dag 22-28) Venetoclax 400 mg 1 x daags (cyclus 3-12, dag 1-28)
Venetoclax - Rituximab (24 cycli)	Rituximab (dus pas starten na 5 weken dosis opbouw van venetoclax): eerste infusie 375 mg/m <sup>2</sup> (cyclus 1), daarna 500 mg/m <sup>2</sup> (in cyclus 2-6) dag 1, a 4 weken
	Venetoclax 20 mg 1 x daags (dosis opbouw, dag 1-7) Venetoclax 50 mg 1 x daags (dosis opbouw, dag 8-14)

	<p>Venetoclax 100 mg 1 x daags (dosis opbouw, dag 15-21)</p> <p>Venetoclax 200 mg 1 x daags (dosis opbouw, dag 22-28)</p> <p>Venetoclax 400 mg 1 x daags (dosis opbouw, dag 28-35)</p> <p>Venetoclax 400mg 1 x daag (cyclus 1-24, dag 1-28)</p>
Venetoclax monotherapie (tot aan progressie)	<p>Venetoclax 20 mg 1 x daags (dag 1-7)</p> <p>Venetoclax 50 mg 1 x daags (dag 8-14)</p> <p>Venetoclax 100 mg 1 x daags (dag 15-21)</p> <p>Venetoclax 200 mg 1 x daags (dag 22-28)</p> <p>Venetoclax 400 mg 1 x daags (vanaf dag 29 tot aan progressie)</p>
Idelalisib continu, Rituximab (max 8 keer)	2 keer daag 150 mg per os, continu tot aan progressie
	Rituximab week 1: 375 mg /m <sup>2</sup> dag 1, week 3, 5, 7, 9, 13, 17, 21: 500 mg /m <sup>2</sup> dag 1
R-DHAP, 1-3 kuren, streef ten minste PR	<p>Dexamethason 40 mg per os of i.v. dag 1-4, a 4 weken</p> <p>Cisplastin 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1</p> <p>Cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup> i.v. a 12 uur dag 2</p>
	Rituximab: eerste infusie 375 mg/m <sup>2</sup> , daarna 500 mg/m <sup>2</sup>
HD-methylprednisolon-rituximab (max 3 keer)	HD -methylprednisolon 1g/m <sup>2</sup> i.v. dag 1-5, a 4 weken
	Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> , dag 1, 3, 5, 8, 17 en 22 (cyclus 1), dag 1, 7, 14 en 21 (cyclus 2-3)
Duvelisib	2 x daags 25 mg per os, continue tot aan progressie.

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

**Welke maatregelen moeten genomen worden ter preventie en/of behandeling van bijwerkingen?**

## **Aanbevelingen**

### **Venetoclax:**

#### Tumorlyse-preventie bij venetoclax

Bereken tumorlyse risico volgens tabel 7

Neem voorzorgsmaatregelen ter preventie van tumorlyse volgens tabel 8

Volg dosis opbouw in dosering van venetoclax volgens tabel 6

Waarborg controle van laboratorium uitslagen volgens tabel 8 (SORT B)

#### Neutropenie bij venetoclax:

Stop venetoclax of G-CSF volgens figuur 1 (SORT C)

#### Omgaan ten aanzien van CYP3A4 remmers en inductoren bij Venetoclax: (SORC C)

Absolute contra-indicatie voor sterke CYP3A4 remmers, zoals ketaconazol

Relatieve contra-indicatie voor CYP3A4 remmers, zoals verapamil, diltiazem, amiodarone, voriconazol en itraconazol en P-glyco-proteïnesubstraten zoals digoxine.

Overweeg dosisreductie van venetoclax bij vermoede toxiciteit van venetoclax

### **BTKi (acalabrutinib/ibrutinib):**

#### Verhoogd bloedingsrisico bij BTKi:

Absolute contra-indicatie voor BTKi indien gebruik van vitamine-K-antagonist of DOAC in combinatie met een trombocytenuitstroomremmer of indien dubbele trombocytenuitstroomremmers

Switch bij voorkeur vitamine-K-antagonisten naar een DOAC

Stak BTKi, 3-7 dagen, rondom invasieve ingrepen

Stak BTKi bij een ernstige bloeding en dien trombocytenuitstroom toe

BTKi dient afgebouwd te worden bij patiënten die recent gestart zijn (<6 maanden na start), om flare-up van CLL te voorkomen (SORT C)

#### Atriumfibrilleren bij BTKi:

BTKi kan gecontinueerd worden bij atriumfibrilleren

Gebruik bij voorkeur een bèta-blokker als anti-arrhythmica (gezien interactie van andere arrhythmica en ibrutinib)

Start bij voorkeur een DOAC als antistolling noodzakelijk is (SORT C)

### Hypertensie bij BTKi:

Controleer bij elk polibezoek de bloeddruk en behandel zo nodig met een anti-hypertensivum (SORT C)

### Omgaan ten aanzien van CYP3A4 remmers en inductoren bij BTKi:

Absolute contra-indicatie voor sterke CYP3A4 remmers, zoals ketaconazol  
Relatieve contra-indicatie voor CYP3A4 remmers, zoals verapamil, diltiazem, amiodarone, voriconazol, itraconazol en P-glyco-proteïnesubstraten zoals digoxine  
Overweeg dosisreductie van ibrutinib (SORT C)

### Infecties bij BTKi:

Overweeg tijdens een ernstige infectie BTKi tijdelijk te staken (pas op voor flare-up bij recent starten van BTKi, zie hierboven) (SORT C)

### **PI3Ki (Idelalisib en duvelisib):**

#### Diarree en pneumonitis bij PI3Ki:

Stak PI3Ki bij gr 1-2 diarree, die langer dan 3 dagen aanhoudt en bij gr 3-4 diarree.

Stak PI3Ki zo nodig bij longklachten en hoge resolutie CT afwijkingen niet passend bij lobaire pneumonie.<sup>26</sup>

Dien zo nodig corticosteroiden toe. (SORT C)

#### Transaminitis bij PI3Ki:

Monitor frequent ASAT en ALAT, met name in de 1<sup>e</sup> 3 maanden

Stak zo nodig PI3Ki of dien corticosteroiden toe.<sup>26</sup> (SORT C)

### **Algemeen:**

#### Infectie-preventie:

PJP profylaxe met cotrimoxazol 1 dd 480 mg, tot 6 maanden na FCR, bendamustine-rituximab, idelalisib-rituximab en duvelisib

Herpesprofylaxe op indicatie volgens lokale protocol

Geen standaard PJP-, herpes- en anti-schimmel profylaxe bij BTKi en venetoclax

Monitoring CMV-infectie bij PI3Ki, bijvoorbeeld 1x per maand (SORT C)

Bestraalde bloedproducten tot 1 jaar na FCR (SORT C)

**Tabel 7: berekening tumorlyse risico bij venetoclax**

TLS risico categorie	grootste diameter van alle meetbare lymfeklieren		absolute lymphocyte count (ALC)		GFR
laag	< 5cm	EN	< 25 × 10 <sup>9</sup> /L	EN	> 50 ml/min

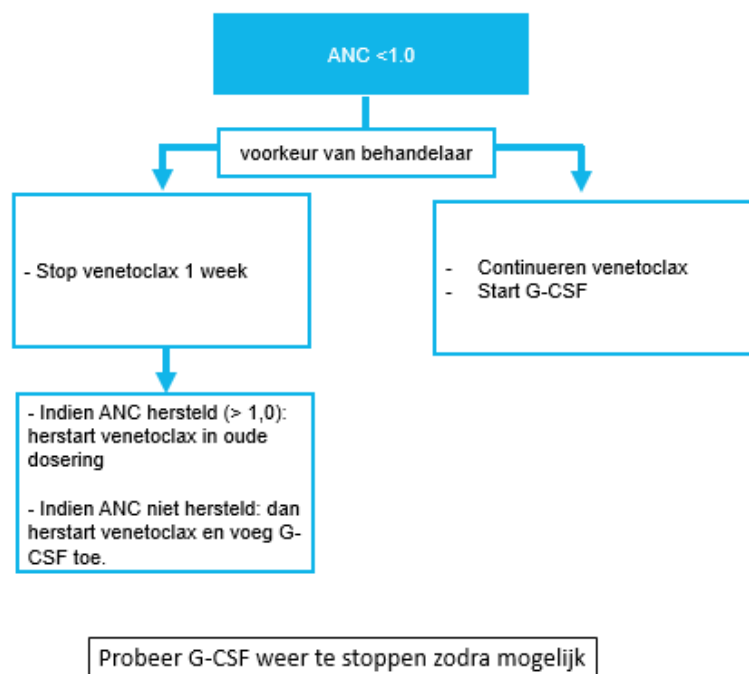
<b>Intermediair</b>	≥ 5 en < 10 cm	OF	≥ 25 × 10 <sup>9</sup> /L	EN	> 50 ml/min
<b>hoog</b>	≥ 5 en < 10 cm	EN	≥ 25 × 10 <sup>9</sup> /L	OF	30-50 ml/min
	> 10 cm		Irrelevant		

**Tabel 8: voorzorgsmaatregelen ter preventie van tumorlyse bij venetoclax**

<b>TLS risico categorie</b>	<b>Voorzorgsmaatregelen</b>		<b>Laboratorium bepaling***</b>
	Hydratie	Anti-hyperuricemics	Setting and frequentie van laboratorium bepalingen
<b>Laag</b>	Oraal (1.5-2 L)*	Allopurinol**	Poliklinisch: 1. Vòòr start én 6 tot 8 uur én 24 uur na 1 <sup>e</sup> gift van 20 mg en 50 mg 2. Alleen vòòr start bij 1 <sup>e</sup> gift van 100 mg, 200 mg, 300 mg en 400 mg
<b>Intermediair</b>	Oraal (1.5-2 L)* en overweeg intraveneus op dagen van start venetoclax en bij 1 <sup>e</sup> ophoging naar 50 mg venetoclax	Allopurinol**	Poliklinisch: 1. Vòòr start én 6 tot 8 uur én 24 uur na 1 <sup>e</sup> gift van 20 mg en 50 mg 2. Alleen vòòr start bij 1 <sup>e</sup> gift van 100 mg, 200 mg, 300 mg en 400 mg
<b>Hoog</b>	Oraal (1.5-2 L)* en intraveneus (100-200 mL/hr) tot in ieder geval 24 uur na 1 <sup>e</sup> gift van 20 mg en 50 mg	Allopurinol** Rasburicase wordt aanbevolen indien urinezuur is verhoogd**	Klinische opname bij start van 1 <sup>e</sup> gift van 20 mg en 50 mg 1. Vòòr start én 6 tot 8 uur én 24 uur na 1 <sup>e</sup> gift van 20 mg en 50 mg Poliklinisch bij start van subsequente doseringen met lab als bij 1

\*gedurende de gehele ramp-up periode. \*\*allopurinol moet niet worden gegeven op dagen van rasburicase.

\*\*\*De volgende laboratoriumbepalingen dienen bepaald te worden: vòòr start van elke ophoging in dosering: hemoglobine, leukocyten, lymfocyten, trombocyten, natrium, kalium, calcium, albumine, fosfaat, urinezuur, kreatinine en LDH. 6 tot 8 uur (én 24 uur) na elke 1<sup>e</sup> gift van opgehoogde dosering: kalium, calcium, fosfaat, urinezuur en kreatinine



**Figuur 1: G-CSF of tijdelijk staken venetoclax indien neutropenie bij venetoclax**

## Onderbouwing

### **Achtergrond-informatie maatregelen ter preventie en/of behandeling van bijwerkingen**

**Venetoclax.** Venetoclax geeft een verhoogd risico op tumorlysis syndroom, daarom is een speciaal opbouwschema en maatregelen ter voorkoming van tumorlysis syndroom noodzakelijk. Vanwege de hogere kans op tumorlyse en omdat venetoclax niet getest is bij nierfunctiestoornissen met een klaring < 30 ml/min geldt een relatieve contra-indicatie voor venetoclax. Neutropenie treedt vaak op, wat overigens meestal niet gepaard gaat met neutropene koorts. G-CSF, pegfilgrastim of filgrastim, of tijdelijk staken venetoclax (1 week) wordt geadviseerd in geval van neutropenie volgens figuur 1. Meestal volstaat pegfilgrastim 6 mg 1 keer per 4 weken of filgrastim 5 mg/kg 1-2x per week.

**BTKi (Acalabrutinib en Ibrutinib).** Ibrutinib geeft een verhoogde kans op ecchymoses en hematomen, de kans op ernstige bloedingen is echter klein. Vanwege het gebrek aan ervaring met vitamine-K-antagonisten is het advies om bij voorkeur te switchen naar een DOAC indien mogelijk. Er geldt geen absolute contra-indicatie voor ibrutinib bij gelijktijdig gebruik van vitamine-K-antagonisten of een DOAC, maar voorzichtigheid is geboden als er een alternatieve behandeling beschikbaar is. Gezien het verhoogde risico op bloedingen, bij het gebruik van zowel een vitamine-K-antagonist of een DOAC in



combinatie met een tromocytenaggregatieremmer en bij het gebruik van dubbele tromocytenaggregatieremmers is dit een contra-indicatie voor ibrutinib. Verder is het advies om ibrutinib, 3-7 dagen te staken rondom invasieve ingrepen. Het onderbreken van de behandeling voor 8-14 dagen lijkt veilig en beïnvloedt de PFS niet. Ibrutinib geeft een hogere kans op atriumfibrilleren, reeds bekend atriumfibrilleren is echter geen contra-indicatie voor ibrutinib, maar voorzichtigheid is geboden, temeer als er een alternatieve behandeling is. Alhoewel er geen overtuigend bewijs is wordt ook voorzichtigheid geboden in geval van het bestaan van andere cardiale arrhythmieën en/of bij significante cardiovasculaire comorbiditeit. Indien er een alternatieve anti-CLL therapie beschikbaar is, wordt deze geadviseerd. Ibrutinib geeft een verhoogde kans op infecties, met name opportunistische infecties zoals aspergillus. PJP-profylaxe wordt niet standaard geadviseerd, omdat het absolute risico laag is, maar alertheid op (opportunistische) infecties is nodig. Overweeg tijdens een ernstige infectie ibrutinib tijdelijk te staken. Acabrutinib is ook een BTKi en geeft dezelfde bijwerkingen als ibrutinib, alhoewel het een iets gunstiger bijwerkingenprofiel lijkt te hebben. Voorzorgsmaatregelen en adviezen die voor ibrutinib gelden, gelden ook voor acabrutinib.

**Idelalisib.** Idelalisib geeft meer toxiciteit dan ibrutinib en venetoclax. Dit betreft met name hepatitis en diarree. Bij idelalisib is er een verhoogde kans op ernstige infecties waaronder PJP- en CMV-activatie, en dient PJP profylaxe te worden voorgeschreven. Ook komen colitis, pneumonitis, transaminitis en huidtoxiciteit vaak voor. Management hiervan is elders beschreven.<sup>26,32</sup> Door de bijwerkingen is dit middel alleen geïndiceerd wanneer er een contra-indicatie is voor ibrutinib en venetoclax. Duvelisib is ook een PI3Ki en derhalve is het aannemelijk dat het hetzelfde bijwerkingenprofiel heeft als idelalisib.

**Expert opinion ten aanzien van onderbreken ibrutinib.** Indien ibrutinib onderbroken dient te worden, dient ibrutinib afgebouwd te worden bij patiënten die recent gestart zijn (<6 maanden na start), om flare-up van CLL te voorkomen (bij gebruik korter dan 6 maanden).

**Expert opinion ten aanzien van gebruik CYP3A4 remmers bij ibrutinib en venetoclax.** Ibrutinib en venetoclax worden gemetaboliseerd door CYP3A, daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4 remmers of inductoren, zoals bijvoorbeeld anti-aritmica (verapamil, diltiazem en amiodarone), anti-hypertensiva, of bepaalde antibiotica en/of anti-schimmel middelen. Voorzichtigheid is ook geboden met P-glycoproteïne-substraten, zoals digoxine (zie voor aanbevelingen FK kompas). Indien het noodzakelijk is om een anti-arrhythmicum voor te schrijven, zoals verapamil, diltiazem of amiodarone, of anti-schimmel-middelen, zoals voriconazol en itraconazol, overweeg verlaging van de dosering ibrutinib bij vermoede toxiciteit van ibrutinib. Doe dit indien mogelijk op geleide van bepaling van spiegels van ibrutinib. Farmacokinetische studies laten zien dat bij gelijktijdig gebruik van deze CYP3A4 remmers een reductie van ibrutinib naar 1 dd 140 mg een therapeutische spiegel van ibrutinib geeft.<sup>28,29</sup> Er is een absolute contra-indicatie voor sterke CYP3A4 remmers bij gebruik van ibrutinib en venetoclax, zoals ketaconazol.

**Expert opinion ten aanzien van verlaging van dosering bij ibrutinib** Er zijn data die laten zien dat verlaagde dosering van ibrutinib (280 mg of 140 mg) gepaard gaat met gelijke effectiviteit en mindere toxiciteit, verlaging van dosering kan daarom overwogen worden bij toxiciteit. Wel moet hierbij vermeld worden, dat dit niet uitgebreid onderzocht is. De grootste studie van Mato et al betreft een retrospectieve studie van 37 CLL patiënten met gereduceerde dosis ibrutinib die werd

vergeleken met 160 CLL patiënten met normale dosis ibrutinib. Dit betreft een studie met beperkte follow-up van gemiddeld 2 jaar.<sup>30</sup> Daarnaast laat Chen et al, prospectief onderzoek zien van 11 CLL patiënten met gereduceerde dosis ibrutinib met een follow-up van 1 jaar.<sup>31</sup>

### **Literatuurverantwoording**

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

4. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021 Jan;32(1):23-33
26. Weerdt I, Koopmans SM, Kater AP, et al. Bijwerkingen van ibrutinib en idelalisib: een praktijkgerichte aanpak. *Ned Tijdschr Hematol* 2018;15:3-14
27. Stephens DM, Byrd JC. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2019;133(12):1298-1307
28. De Jong J, Hellemans P, De Wilde S, et al. A drug-drug interaction study of ibrutinib with moderate/strong CYP3A inhibitors in patients with B-cell malignancies. *Leukemia & Lymph* 2018; 1042-8194
29. De Zwart L, Snoeys J, De Jong J, et al. Ibrutinib dosing strategies based on interaction potential of CYP3A4 perpetrators using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Clin Pharmacol Ther* 2016;100(5):548-557.
30. Mato AR, Timlin C, Ujjani C, et al. Comparable outcomes in chronic lymphocytic leukaemia (CLL) patients treated with reduced-dose ibrutinib: results from a multi-centre study. *Br J Haematol* 2018;181(2):259-61
31. Chen LS, Bose P, Cruz ND, et al. A pilot study of lower doses of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 18;132(21):2249-59
32. Coutre SE, Barrientos JC, Brown JR, et al. Management of adverse events of associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk&Lymphoma* 15;56(10):2779-2786

# Module 9 Behandeling van CLL-gerelateerde complicaties

## Welke complicaties kunnen optreden en wat is de behandeling?

### Aanbevelingen

#### Warmte auto-immuun anemie of trombocytopenie:

Prednison 1 mg/kg

Indien geen respons op prednison: Rituximab 4 x 375 mg/m<sup>2</sup> a 1 week (alternatief splenectomie) (SORT C)

Indien geen respons op rituximab: CLL-behandeling (alternatief splenectomie) (SORT C)

#### Koude antistoffen hemolytische anemie:

Rituximab 4 x 375 mg/m<sup>2</sup> a 1 week (SORT C)

Indien geen respons op Rituximab: CLL-behandeling (SORT C)

#### Immuun cytopenie na purine-analogen:

Staken purine-analogen, start prednison 1 mg/kg (SORT C)

Indien geen verbetering: overweeg ciclosporine toevoegen (SORT C)

#### Recidiverende luchtweg infecties

Bij recidiverende infecties wordt naast diagnostiek antibiotica on demand aanbevolen. In het geval van  $\geq 3$  infecties per jaar is profylactisch antibiotica aangewezen: cotrimoxazol 1 dd 960 mg, azitromycine 3 keer per week 250mg of doxycycline 1 dd 100 mg (figuur 3) (SORT A)

#### Hypogammaglobulinemie:

Overweeg immunoglobuline suppletie bij:

- hypogammaglobulinemie en recidiverende infecties  $\geq 3$ x per jaar ondanks profylactische antibiotica (figuur 3).
- hypogammaglobulinemie en complicaties van recidiverende infecties zoals longschade (bronchiëctasieën) (SORT B)

Dosering immuunglobulines: 100mg/kg/week of 200-400mg/kg per 3-4 weken. i.v. toediening of subcutane toediening is mogelijk. Streef een dalspiegel in geval van recidiverende infecties  $> 6$  g/L of bij aanhoudende infecties en/of bij structurele schade (bronchiëctasieën)  $> 8$  g/L. (SORT C)

Therapie evaluatie: Het effect van Immunglobuline suppletie na 6 maanden tot 1 jaar evalueren. Indien de infecties onder controle zijn kan een dosisverlaging of op proef staken overwogen worden. Bij patiënten met complicaties is levenslange immunglobuline suppletie geïndiceerd (SORT C)

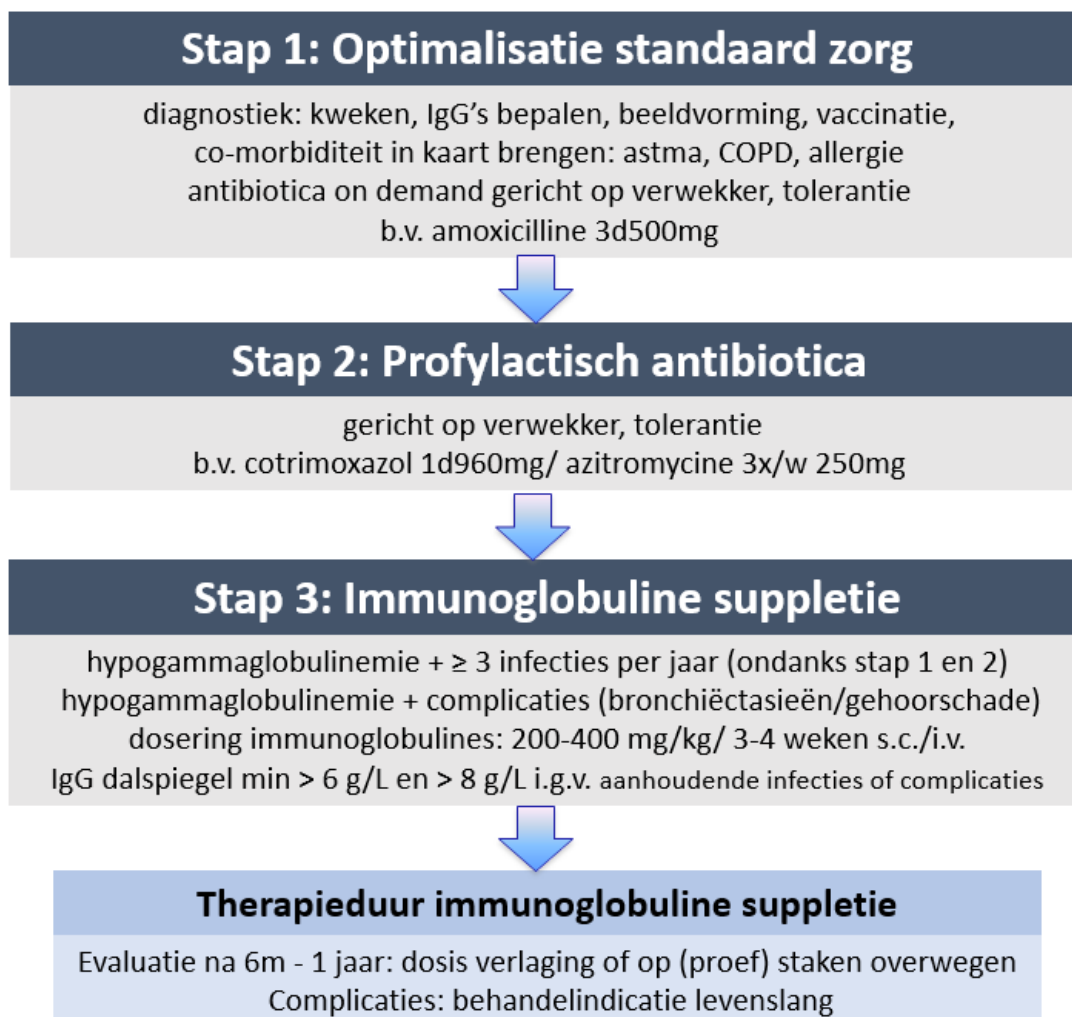
Vaccinaties:

Zie voor aanbevolen vaccinaties, richtlijn RIVM<sup>24</sup> (SORT C)

Symptomatische lymfadenopathie bij patiënt met contra-indicatie voor systemische therapie:

Radiotherapie 2x2 Gy (SORT C)

**Figuur 3: stappenplan behandeling recidiverende infecties**



## Onderbouwing

### **Achtergrond-informatie complicaties<sup>4</sup>**

Immunoglobuline suppletie heeft geen invloed op de overleving en moet alleen overwogen worden bij patiënten met recidiverende infecties en een hypogammaglobulinemie of patiënt met complicaties

van de recidiverende infecties zoals longschade (bronchiëctasieën).<sup>33</sup> Pneumococcon-vaccinatie en jaarlijkse griep-vaccinatie wordt aanbevolen bij vroeg stadium CLL.<sup>34</sup>

Wanneer lymfadenopathie grote klachten geeft bij patiënten met een contra-indicatie voor chemo-immunotherapie of kinaseremmers kan lage dosis radiotherapie palliatie geven.

**Expert opinion CLL werkgroep ten aanzien van immunoglobuline suppletie.** Een klinisch relevante hypogammaglobulinemie is in de praktijk veelal een totaal IgG  $\leq 5$  g/L. Bij suppletie dienen de volgende streefwaardes minimaal bereikt te worden: IgG dalspiegel  $> 6$  g/L en in geval van aanhoudende infecties of structurele schade  $> 8$  g/L. Op basis van extrapolatie van data van primaire immuundeficiënties zou een IgG dalspiegel van  $> 8$  g/L optimaal zijn, maar hiervoor is geen direct bewijs bij CLL patiënten.

#### **Literatuurverantwoording**

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

4. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021 Jan;32(1):23-33

33. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jun;125(6):1354-1360

34. RIVM richtlijn, vaccinaties

# Module 10 Follow-up en responsbeoordeling

## Hoe dient een patiënt vervolgd te worden tijdens wait and see en tijdens behandeling?

### Aanbevelingen bij wait and see

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), koorts, gewichtsverlies, nachtzweeten en infecties.

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

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie

### Aanbevelingen tijdens behandeling

Anamnese: niveau van functioneren ('WHO performance'-score), koorts, gewichtsverlies, nachtzweeten en infecties.

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

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie

Beenmergonderzoek:

Indien cytopenie of indien consequenties bij complete remissie of minimale rest ziekte (zoals in studies)

Beeldvorming:

CT hals, thorax, abdomen volgens Cheson criteria beoordelen (achterwegen laten indien geen consequenties) (SORT C)

## Onderbouwing

### **Achtergrond-informatie follow-up en responsbeoordeling<sup>1,4</sup>**

*Alle patiënten dienen levenslang follow-up te krijgen. Bij asymptomatische patiënten dient een bloedonderzoek en lichamelijk onderzoek te gebeuren elke 3-12 maanden afhankelijk van de dynamiek van de ziekte. CLL patiënten hebben een verhoogde risico op het ontwikkelen van secundaire maligniteiten. CT hals, thorax, abdomen maakt nauwkeurige respons-evaluatie mogelijk en moet beoordeeld worden volgens de Cheson-criteria.*

**Expert opinion ten aanzien van follow-up.** Eventueel kan patiënt met een rustige, stabiele CLL, met goede adviezen worden terugverwezen naar de huisarts voor follow-up.

Tabel 9: respons<sup>1</sup>

	Parameter	Complete remissie	Partiële remissie	Progressieve ziekte
	Respons definitie:	Alle criteria nodig	Ten minste 2 criteria van A plus 1 criterium van B (minimale duur van 2 maanden)	Ten minste 1 criterium
A	<b>Lymfadenopathie</b>	Afwezig (geen $\geq 1,5$ cm)	$\geq 50\%$ afname vanaf start, geen toename of nieuwe laesies	$\geq 50\%$ toename vanaf start of vanaf respons
	<b>Hepato/splenomegalie</b>	Miltgrootte $< 13$ cm	$\geq 50\%$ afname vanaf start	$\geq 50\%$ toename vanaf start of vanaf respons
	<b>B-symptomen</b>	Afwezig	Niet van toepassing	Niet van toepassing
	<b>Bloed lymfocyten</b>	Normaal, $< 4,0 \times 10^9/l$	$\geq 50\%$ afname vanaf start	$\geq 50\%$ toename vanaf start ( $\geq 5,0 \times 10^9/cellen$ )
B	<b>Trombocyten</b>	$\geq 100 \times 10^9/l$	$\geq 100 \times 10^9/l$ of $\geq 50\%$ toename vanaf start	$\geq 50\%$ afname vanaf start secundair aan CLL
	<b>Hemoglobine</b>	$> 6,8$ mmol/l	$> 6,8$ mmol/l of toename $\geq 50\%$ na start	Afname van $> 1,3$ mmol/l vanaf start secundair aan CLL
	<b>Beenmerg</b>	Normocellulair, geen CLL cellen, geen B-lymfoide nodi	Aanwezigheid van CLL cellen of B-lymfoide nodi, of niet verricht	$\geq 50\%$ toename van CLL cellen

**Literatuurverantwoording:**

Er is gebruik gemaakt van onderstaande richtlijn zonder aanvullende systematische literatuuranalyse:

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.
4. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2021 Jan;32(1):23-33

# Implementatie

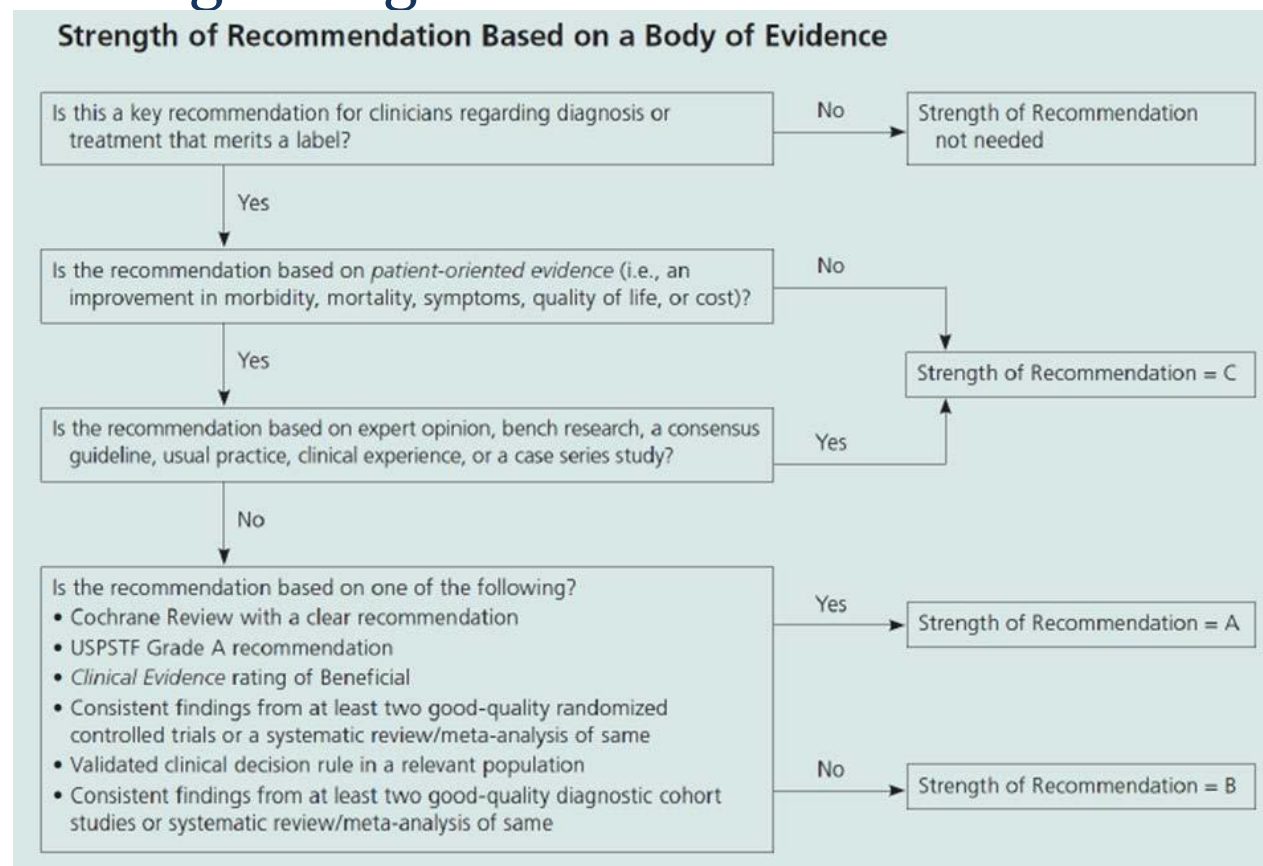
De conceptrichtlijn is voor commentaar aangeboden aan de leden van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH). Het commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de richtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Circa [5] respondenten maakten van deze mogelijkheid gebruik. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de werkgroep. De richtlijn werd op [01-09-2016] door de HOVON-CLL-werkgroep inhoudelijk vastgesteld. Ten slotte is de richtlijn ter autorisatie gestuurd naar de Nederlandse Vereniging voor Hematologie.

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt deze richtlijn verspreid onder de professionals van de bij de totstandkoming van deze richtlijn betrokken organisatie(s):

- Per mail naar de leden van de NVvH
- Publicatie (link naar) richtlijn op de websites van Stichting HOVON ([www.hovon.nl](http://www.hovon.nl)) en de NVvH ([www.hematologienederland.nl](http://www.hematologienederland.nl))
- Publicatie in Nederlands Tijdschrift voor Hematologie
- 

## SORT grading





# Kwaliteitsindicatoren

---

## **Kwaliteitsindicator diagnostiek bij diagnose**

Bloedonderzoek:

Hb, leukocyten, trombocyten, leukocytendifferentiatie

Immunofenotypering volgens richtlijn

## **Kwaliteitsindicator behandeling 1**

Behandelindicatie en behandelplan conform advies richtlijn

## **Kwaliteitsindicator behandeling 2**

Cytogenetica (FISH) 17p-deletie of TP53-mutatie verricht vooraf aan behandeling

---

# Literatuur

---

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.
2. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: an European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94(1): 121-128.
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
4. Eichhorst 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.
10. Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, et al. Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). *HemaSphere* 2020;4:1.
11. Smolej L, Brychtová Y, Cmunt E, et al. Low-dose fludarabine and cyclophosphamide combined with rituximab in the first-line treatment of elderly/comorbid patients with chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): long-term results of project Q-lite by the Czech CLL Study Group. *Br J Haematol* 2021.
12. Lamson BL, Yu L, Glynn RJ, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood* 2017;18:2581-2584.
13. Cunha-Bang C, Rostgaard K, Andersen M.A., et al. Risk of new malignancies among patients with CLL treated with chemotherapy: results of a Danish population-based study. *BJH* 2021.
14. Zou Y, Tang G, Medeiros LJ, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) treatment in patients with chronic lymphocytic
15. Fischer K, Bahlo J, Fink A.M., et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016;127(2) leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Modern Pathology* 2012;25:237-245
16. Benjamini O, Jain P, Trinh L, et al. Second cancers in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia who received frontline FCR therapy – Distribution and clinical outcomes. *Leuk Lymphoma* 2015 June;56(6):1643-1650.
17. Short NJ, Keating MJ, Wierda WG., et al. Fludarabine, Cyclophosphamide, and Multiple-Dose Rituximab as Frontline Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer* 2015 Nov;121(21):3869-3876.
18. 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.

19. Sharman, JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1278-91.
  20. 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.
  21. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2020;38.
  21. 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.
  23. 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
  24. Gribben JG, How and when I do allogeneic transplant in CLL. *Blood* 2018;132(1):31-39
  25. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2008;22(11):2048-53.
  26. Weerdt I, Koopmans SM, Kater AP, et al. Bijwerkingen van ibrutinib en idelalisib: een praktijkgerichte aanpak. *Ned Tijdschr Hematol* 2018;15:3-14
  27. Stephens DM, Byrd JC. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2019;133(12):1298-1307
  28. De Jong J, Hellemans P, De Wilde S, et al. A drug-drug interaction study of ibrutinib with moderate/strong CYP3A inhibitors in patients with B-cell malignancies. *Leukemia & Lymph* 2018; 1042-8194
  29. De Zwart L, Snoeys J, De Jong J, et al. Ibrutinib dosing strategies based on interaction potential of CYP3A4 perpetrators using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Clin Pharmacol Ther* 2016;100(5):548-557.
  30. Mato AR, Timlin C, Ujjani C, et al. Comparable outcomes in chronic lymphocytic leukaemia (CLL) patients treated with reduced-dose ibrutinib: results from a multi-centre study. *Br J Haematol* 2018;181(2):259-61
  31. Chen LS, Bose P, Cruz ND, et al. A pilot study of lower doses of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 18;132(21):2249-59
  32. Coutre SE, Barrientos JC, Brown JR, et al. Management of adverse events of associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk&Lymphoma* 15;56(10):2779-2786
  33. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jun;125(6):1354-1360
  34. RIVM richtlijn, vaccinaties
-