

Chronische Lymfatische Leukemie (CLL)

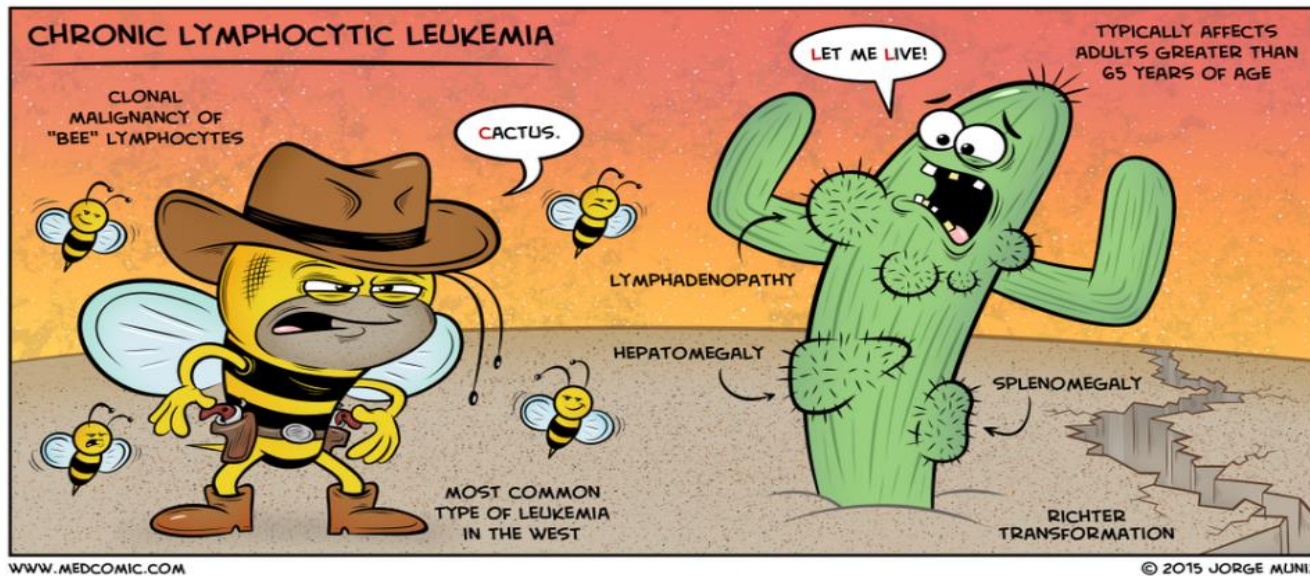
PROF. DR. ANN
JANSSENS

HEMATOLOGIE
UZ LEUVEN

voor patiënten

23-11-2024

LVV, Leuven





Deel 1:



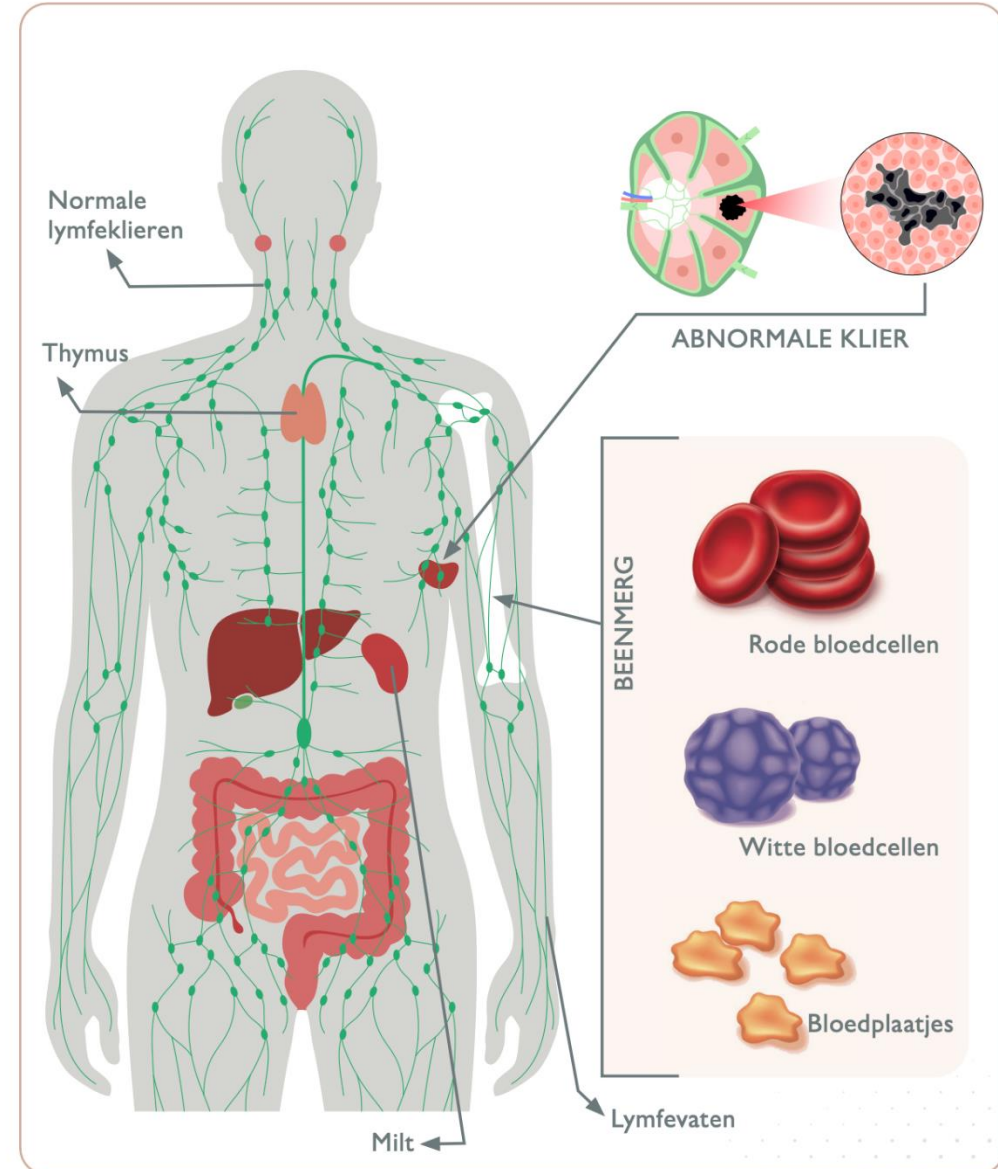
Wat is CLL?
Hoe gaan we de diagnose stellen?

CLL= Chronische Lymfatische leukemie

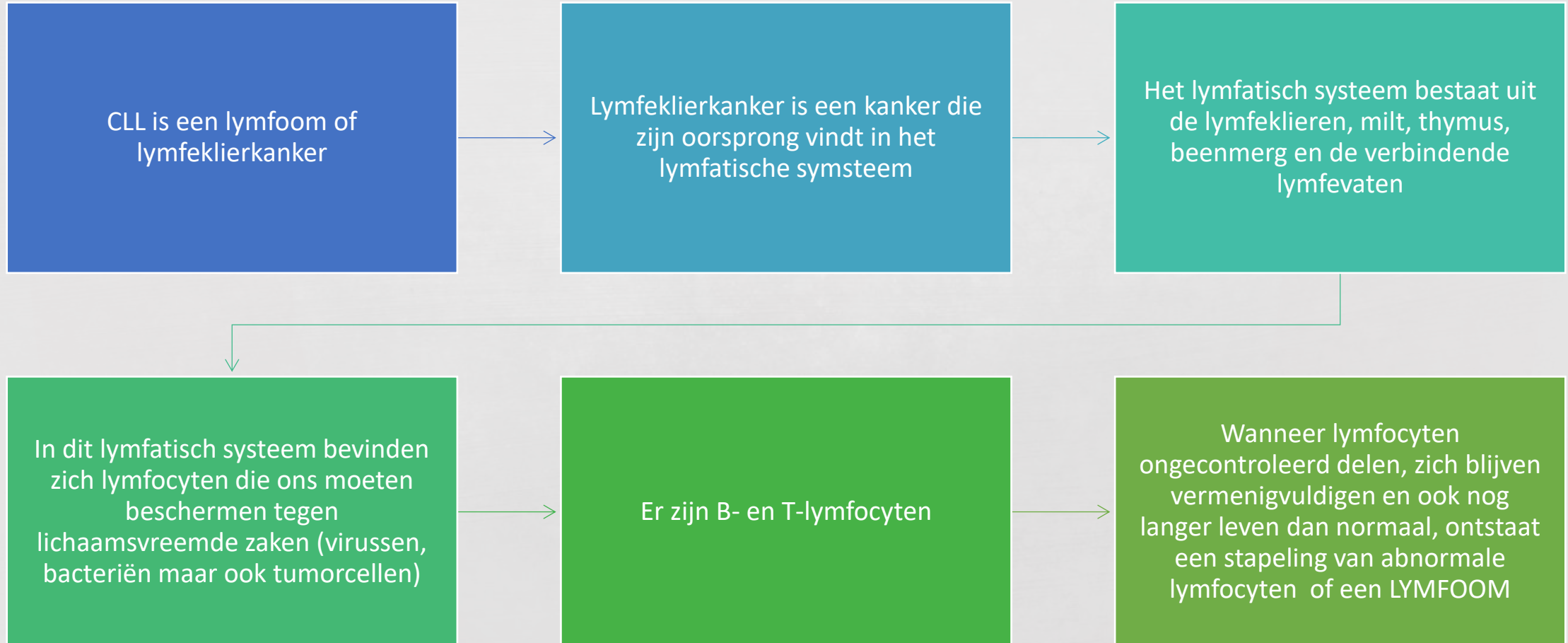
CLL is een lymfoom of lymfeklierkanker

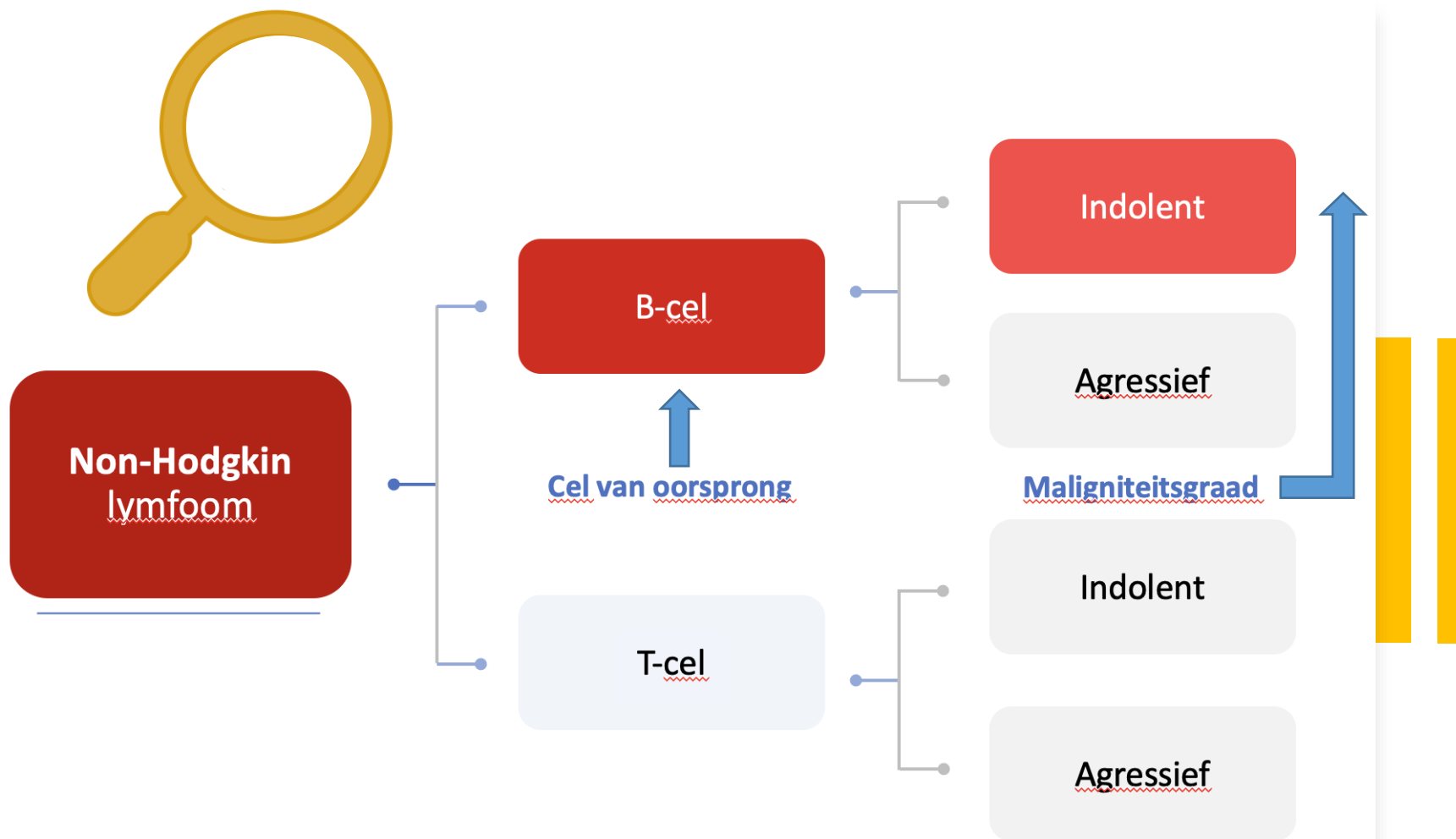
Lymfeklierkanker is een kanker die zijn oorsprong vindt in het lymfatische systeem

Het lymfatisch systeem bestaat uit de lymfeklieren, milt, thymus, beenmerg en de verbindende lymfevaten



CLL= Chronische Lymfatische leukemie





CLL
=
« indolent »
Non-
Hodgkin
lymfoom
ontstaan uit
B-cellen

Hoe frequent is CLL?

± 1% van alle nieuwe kankers



5%
van alle
kankers zijn
lymfomen

50%
van alle
bloedkankers
zijn
lymfomen

50%
van alle
lymfomen
zijn indolent

50%
van alle
indolente
lymfomen
zijn CLL

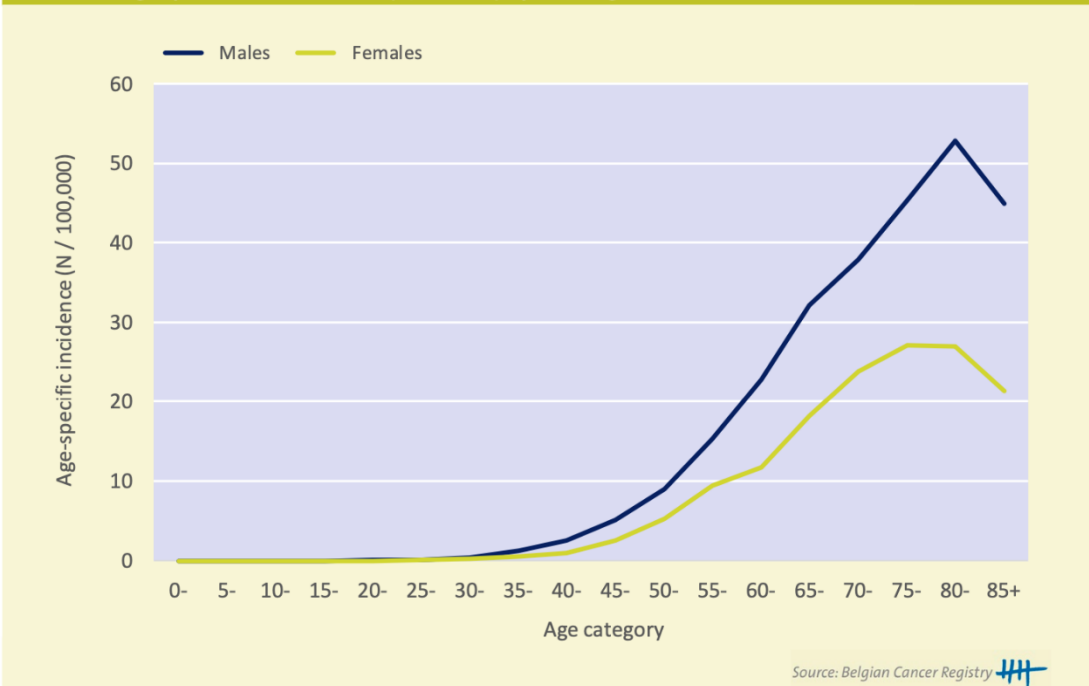
Incidentie CLL in Belgium 2013-2018

(aantal nieuwe diagnoses /jaar)



- 2018: ± 850 nieuwe patiënten
- Gemiddelde leeftijd bij diagnose: 70 jaar
- M/V: 1.8
- Incidentie: ± 5/100.000 personen
- Zeldzaam < 35 jaar

Figure 1 Mature B-cell leukaemias and related lymphomas:
Age-specific incidence rates (N/100,000) by sex, Belgium 2013-2018



Belgian Cancer Registry 2004-2018

Wat is de oorzaak van lymfomen?



Meestal **geen** oorzaak



Infecties &
immuundeficiëntie



- Viraal: EBV, HCV, etc.
- Bacterieel: H. pylori, etc.
- Immuundeficiëntie: HIV, auto-immuunziekten, aangeboren immuundeficiëntie

Geneesmiddelen
(immuunsuppressiva)



- Orgaantransplantatie
- Auto-immuunziekten

Chemische stoffen
& straling



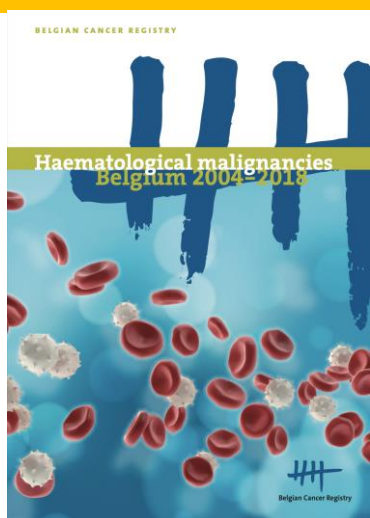
- Borstimplantaten
- Sproeistoffen
- Kleurstoffen

Familiale
voorbeschiktheid



Maar: geen overerfbare
mutaties gekend

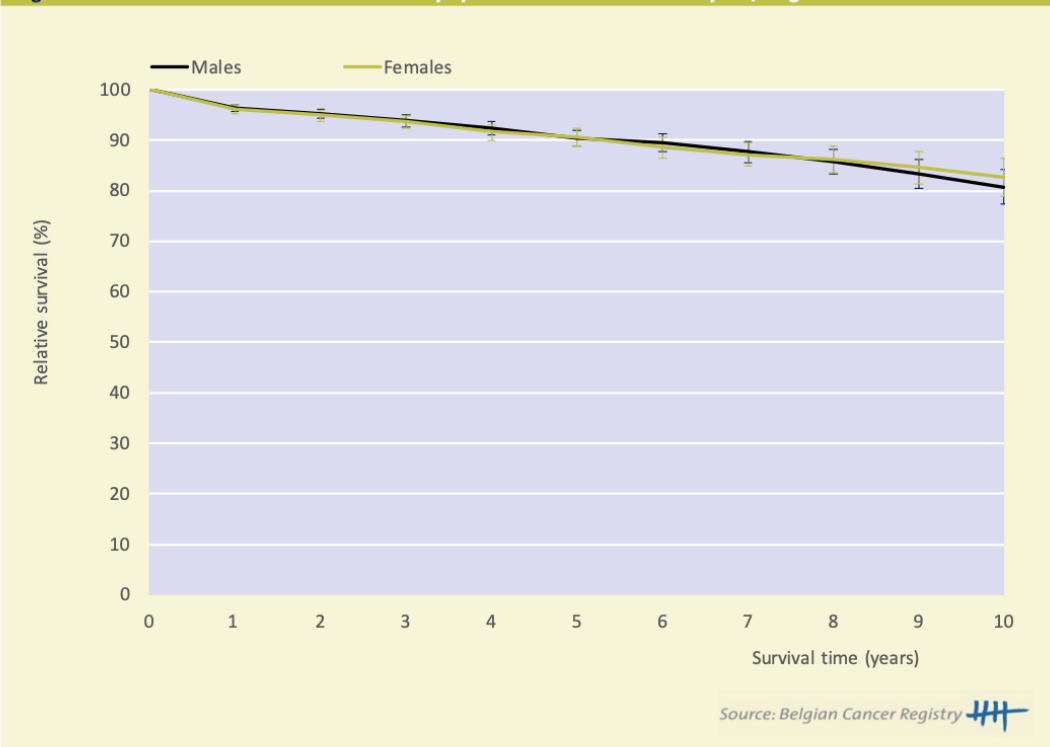
Overleving CLL in België 2009-2018



	5j relatieve OS	10j relatieve OS
Mannen	92.8%	80.8%
Vrouwen	91.5%	82.7%

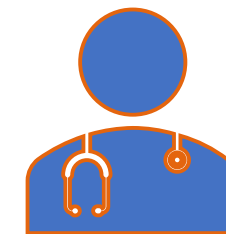
Belgian Cancer Registry 2004-2018

Figure 8 Mature B-cell leukaemias and related lymphomas: Relative survival* by sex, Belgium 2009-2018



* The relative survival values are represented with 95% Confidence Intervals

Hoe stellen we de diagnose van CLL?



- **Grondige anamnese**
 - Persoonlijk en familiaal
- **Klinisch onderzoek**



Symptomen die te wijten “kunnen” zijn aan lymfoom

- Asymtomatisch
- Symptomatisch

Kliervergrotingen

Kortademigheid,
prikkelhoest,
opgezet gelaat

Opgezette buik,
minder eetlust, snel
verzadigd na het
eten, dikkere benen

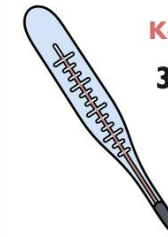
B-symptomen:
koorts, vermageren
en nachtzweeten

Vermoeidheid

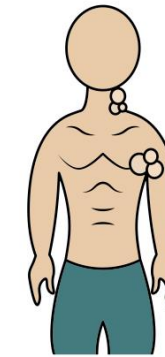
Beenmergfalen:
bleekheid, blauwe
plekken

Meer infecties

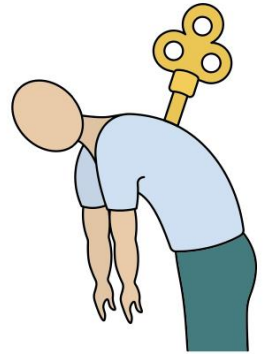
...



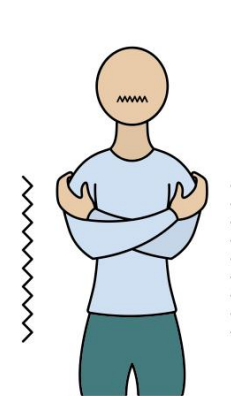
Koorts
38.3°C



Klieropzettingen



Vermoeidheid



Frequente infecties



Nachtzweeten



Gewichtsverlies



Bloedingsteken

ANAMNESE: ECOG PERFORMANCE STATUS:

meet het niveau van functioneren van de patiënt

Score	Beschrijving
0	Zonder beperking in staat alle normale activiteit uit te voeren
1	Beperkt in zware lichamelijke activiteit, maar ambulant en tot lichte arbeid in staat
2	In staat voor zichzelf te zorgen, maar niet in staat tot enig werk, meer dan 50% van de dag op de been
3	Slechts tot beperkte zelfverzorging in staat, meer dan 50% van de dag in bed of op stoel
4	Volledig hulpbehoevend, hele dag in bed of op stoel

Onderzoeken/testen

bij

diagnose/evolutie
van CLL



Bloedonderzoek



Klier- of ander
weefselonderzoek



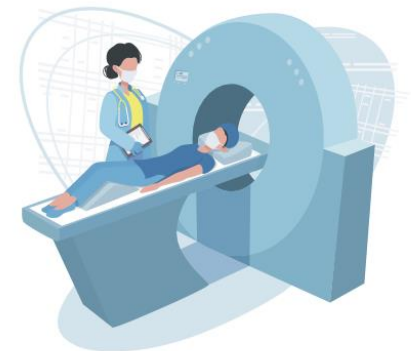
Beenmergpunctie



RX thorax



Echografie

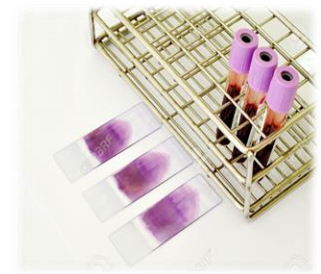


CT-scan
PET-CT-scan
NMR

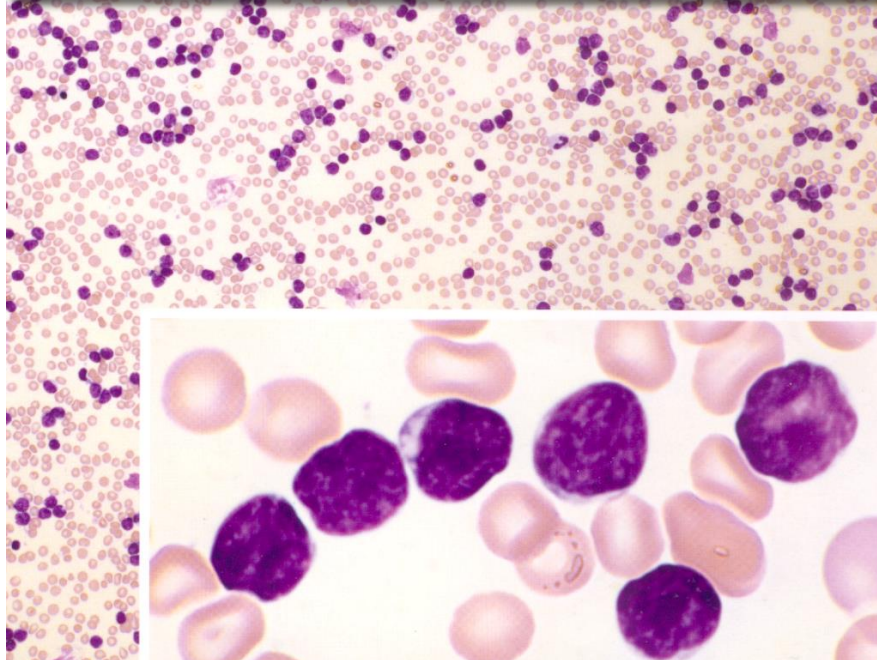
Bloedonderzoek bij vermoeden CLL

Hoe stellen we de diagnose?

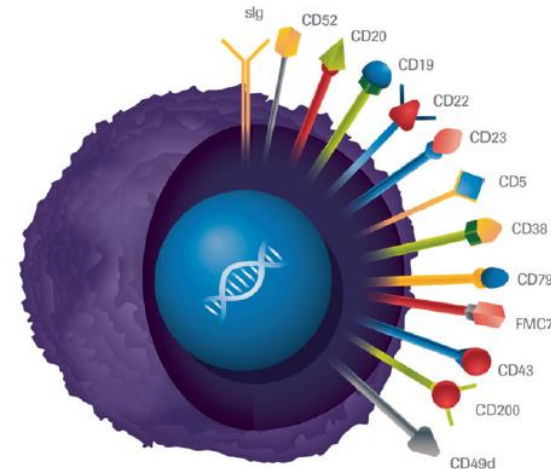
“aantonen van een monoclonale B-cel populatie passend bij CLL”



Microscopisch onderzoek van het bloed:
gemakkelijk, snel, niet duur



Immunophenotype of CLL: ERIC & ESCCA Harmonisation Project



© nv Roche sa

“Required” diagnostic markers

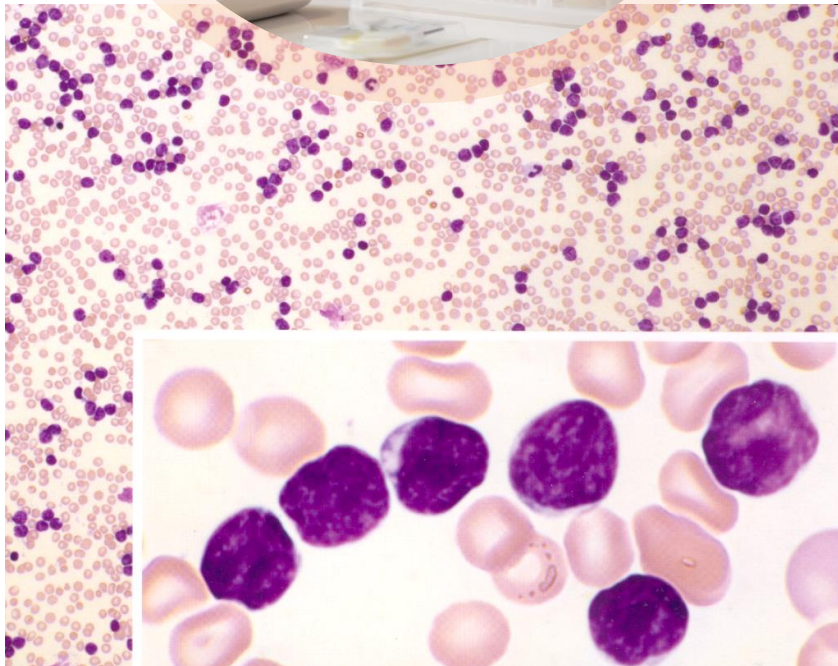
• CD5	Positive >20%
• CD19	Positive >95%
• CD20	Weak
• CD23	Positive >20%
• sIg, κ or λ	Weak

“Recommended” markers to refine diagnosis in borderline cases

• CD43	Positive >20%
• CD79b	Weak
• CD81	Weak
• CD200	Positive >20%
• CD10	Negative <20%
• ROR1	Positive >20%

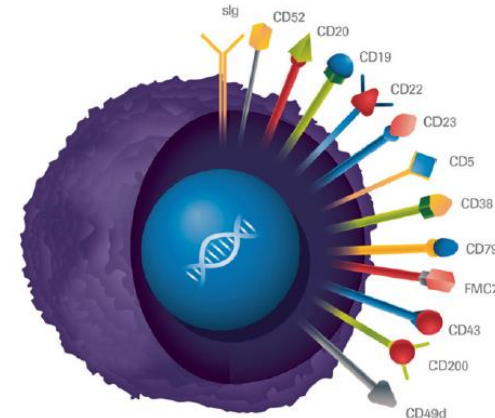
Rawston et al, Cytometry B Clin Cytom 2018

BLOEDONDERZOEK bij CLL



- Bloedceltelling met WBC differentiatie
- Microscopisch onderzoek
- Celmerkeronderzoek
- Hemolyse parameters
- Ijzerstatus, vitamine B 12, foliumzuur
- C-reactief proteïne
- Lever- en nierfunctie, urinezuur
- LDH, β 2-microglobuline
- Totaal eiwit, elektroforese, immunofixatie en dosage Ig G-M-A
- Antistoffen tegen EBV, CMV, HIV, hep B, hep C

Immunophenotype of CLL: ERIC & ESCCA Harmonisation Project



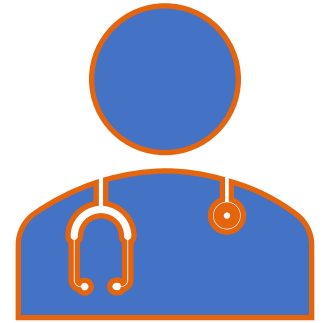
“Required” diagnostic markers

- | | |
|------------------------------|---------------|
| • CD5 | Positive >20% |
| • CD19 | Positive >95% |
| • CD20 | Weak |
| • CD23 | Positive >20% |
| • sIg, κ or λ | Weak |

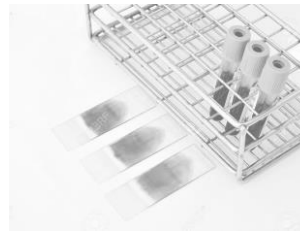
“Recommended” markers to refine diagnosis in borderline cases

- | | |
|---------|---------------|
| • CD43 | Positive >20% |
| • CD79b | Weak |
| • CD81 | Weak |
| • CD200 | Positive >20% |
| • CD10 | Negative <20% |
| • ROR1 | Positive >20% |

Hoe stellen we de diagnose van CLL?



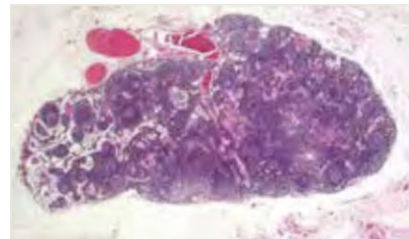
- Grondige anamnese
 - Persoonlijk en familiaal
- Klinisch onderzoek
- **Bloedonderzoek!**



- **Beenmergonderzoek**
- **Beeldvorming** (Rx - echo - CT-scan - PET-CT)



- **Klierbiopt!**



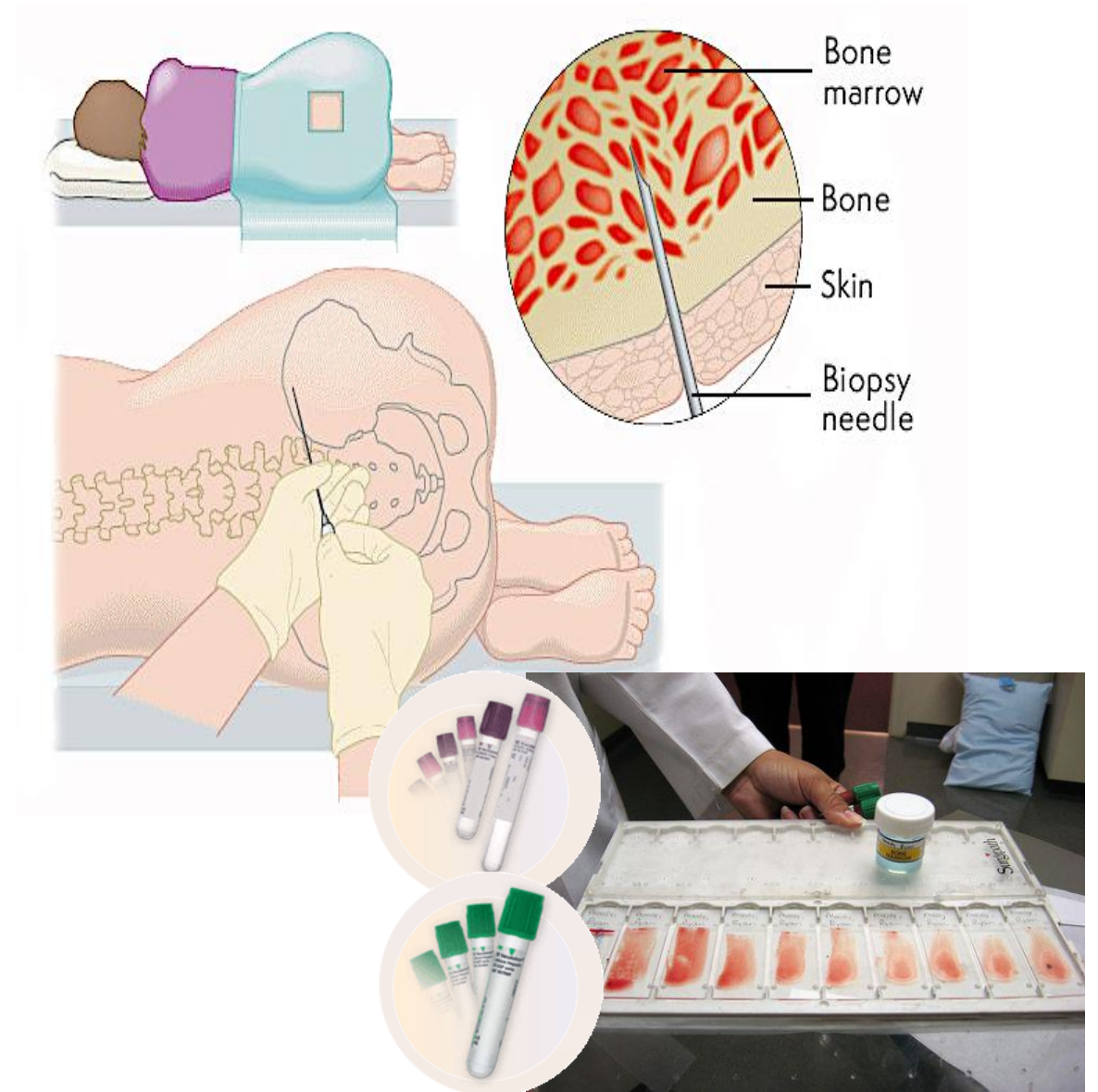
Beenmergonderzoek

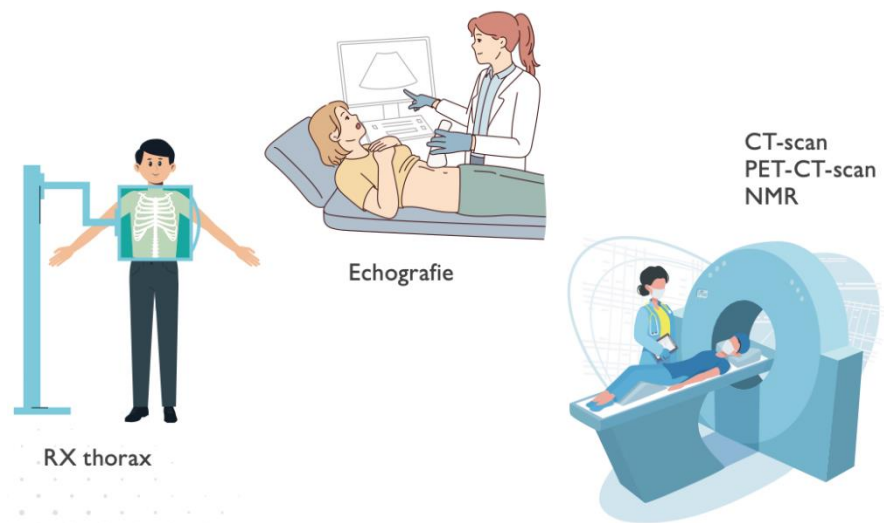
Beenmergpunctie

- Een dunnere, holle naald wordt tegen de heupkam of het borstbeen geplaatst en vastgezet in de beenmergholte
- Het beenmerg wordt opgezogen met behulp van een spuit
- Altijd onder lokale verdoving

Botbiopsie

- Gelijktijdig met beenmergpunctie
- Met een dikkere, holle naald wordt het beenmerg opgezogen en eveneens een stukje bot verwijderd
- Altijd onder lokale verdoving, zelden onder algemene anesthesie



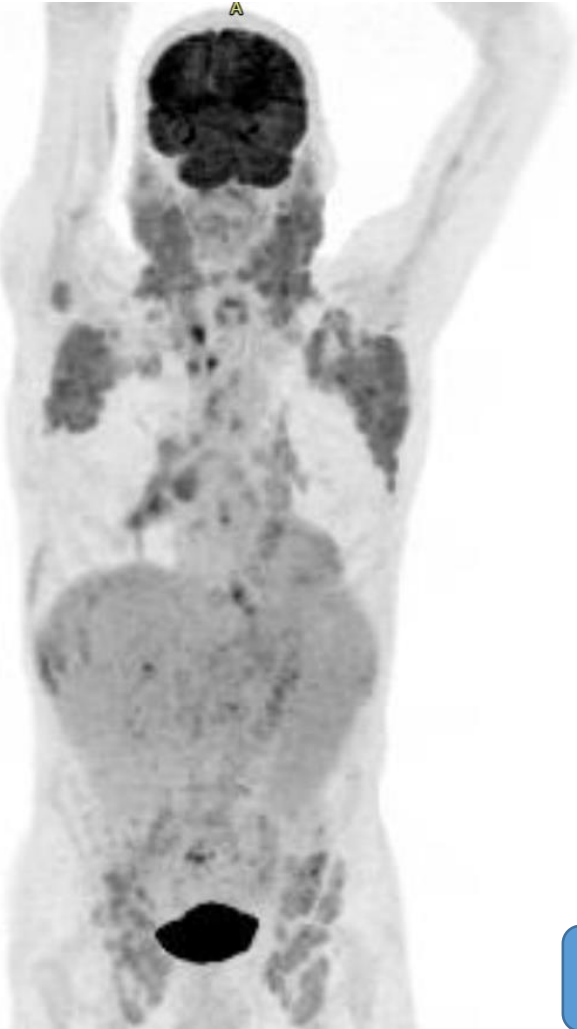


Beeldvorming



Courtesy Prof. Ann Janssens, UZ Leuven

^{17}F FDG-PET-CT in CLL & bij Richter transformation (RT)



CLL

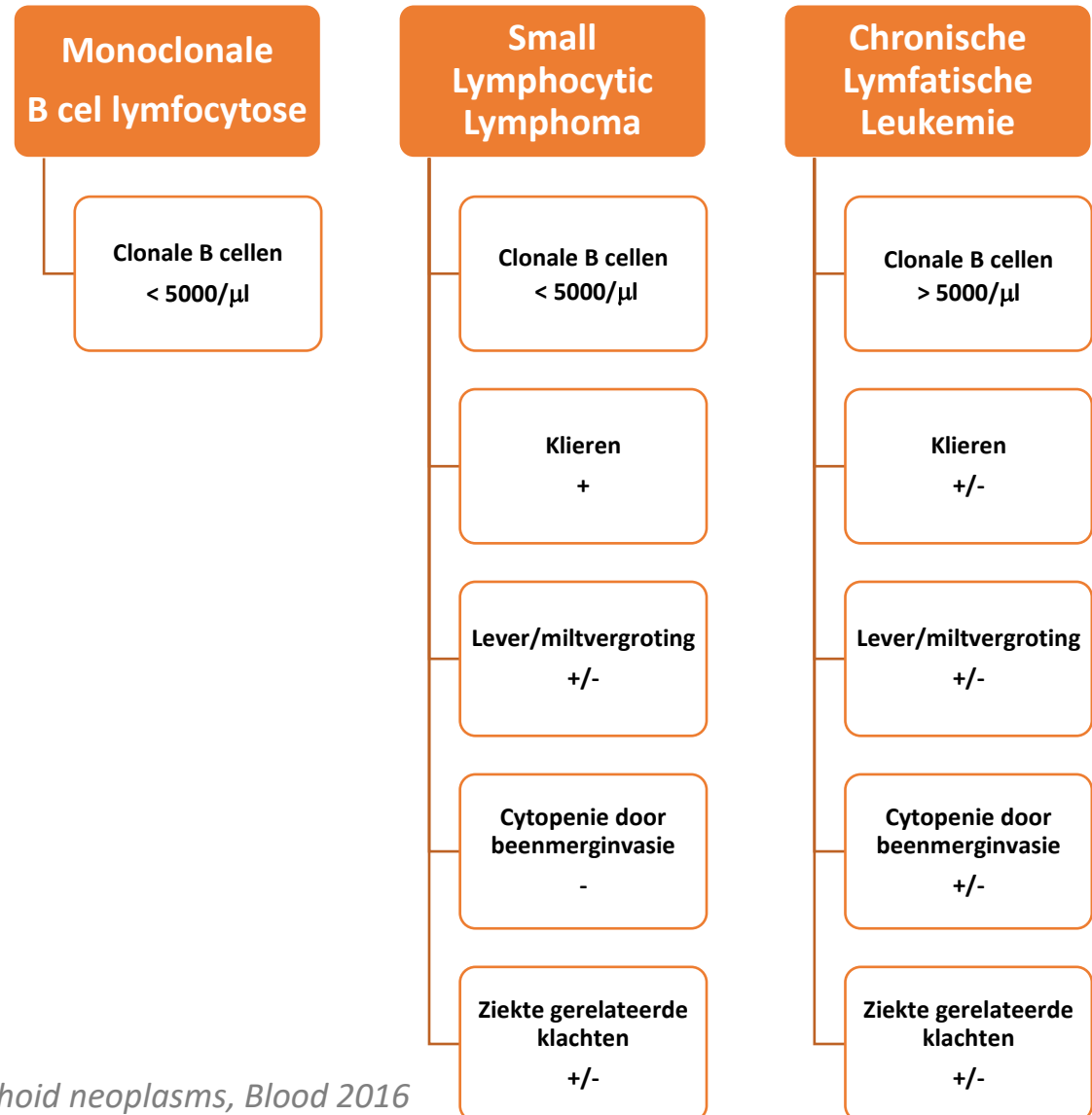


RT,
stage I



RT,
stage IV

Wat is het verschil tussen MBL/SLL/CLL?

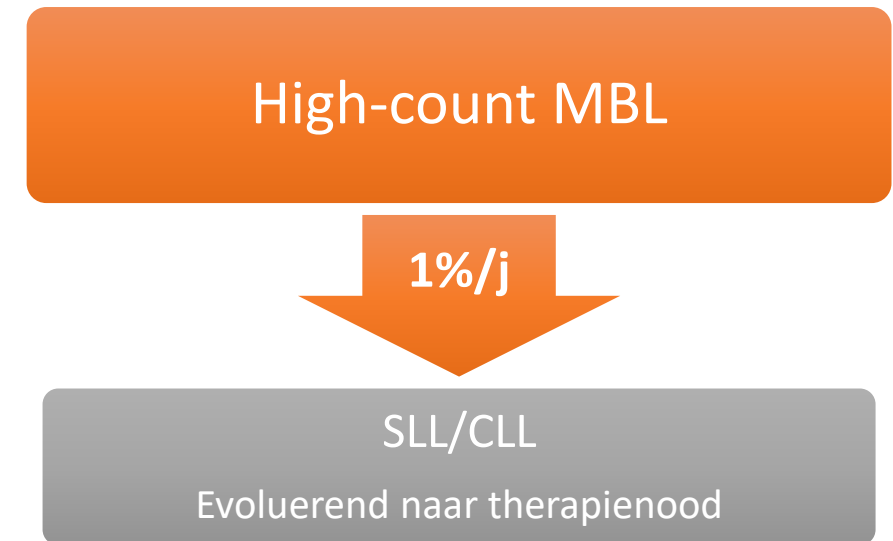


Hallek et al. Blood 2018

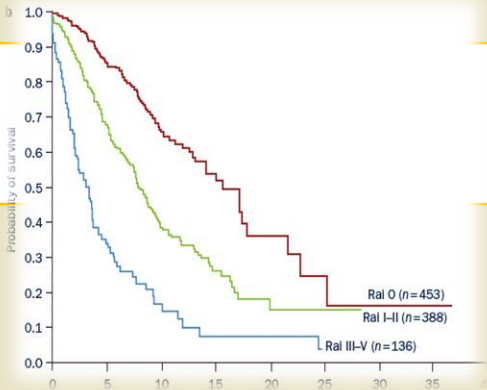
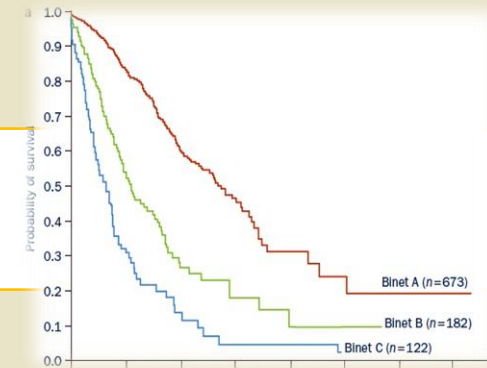
Swerdlow et al. The 2016 revision of the WHO classification of lymphoid neoplasms, Blood 2016

Wat is MBL-CLL type?

- **Low-count MBL ($<500/\mu\text{l}$):**
 - Geen controles nodig daar dit niet evolueert
- **High-count MBL: $500-5000/\mu\text{l}$**



Hoe stageren we CLL? ...volgens Rai en Binet

Staging system		Clinical features Lab results	Median survival
Rai	0 low risk	lymphocytosis	150m
	I-II intermediate risk	lymphadenopathy splenomegaly	71-101m
	III-IV high risk	anemia thrombocytopenia	19m
			
Binet	A	<3 areas of lymphadenopathies	nl
	B	>3 areas of lymphadenopathies	7y
	C	anemia thrombocytopenia	2y
			



Rai & Binet

**Enkel bloedwaarden
en klinisch
onderzoek nodig**

*Rai et al. Blood 1975 & 1987;
Binet et al. Cancer 1981*

“Watch and Wait”

Wat is het
en

vanaf wanneer wel behandelen?

Gecontroleerd afwachten...

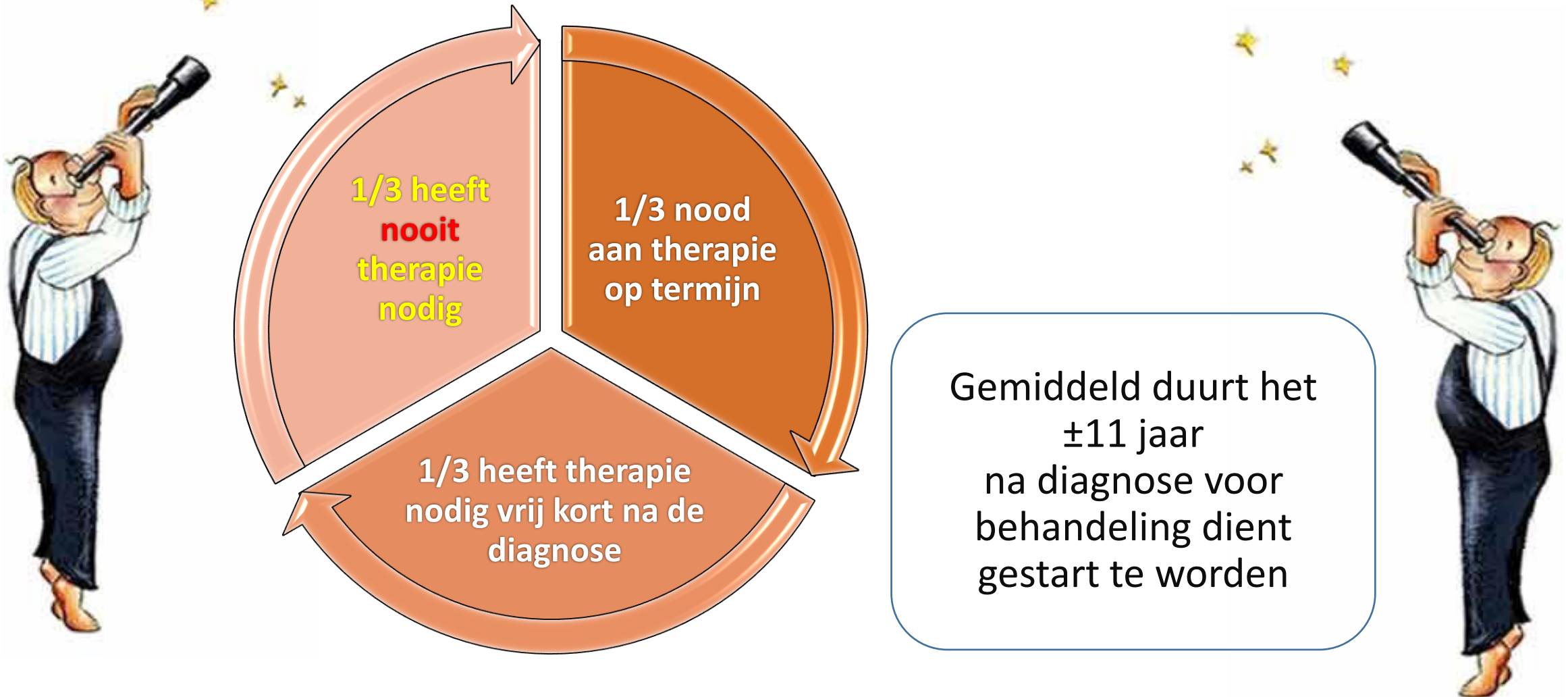
Geen uitgebreide ziekte

Geen progressieve ziekte

Geen ziekte-gerelateerde symptomen



Het verloop van CLL verschilt van patiënt tot patiënt en is meestal/niet altijd voorspelbaar



Uitgebreide ziekte (stadium Rai 3-4/ Binet C)

Progressieve ziekte

verdubbeling lymfocyten/6m (vanaf 30000/ μ l)
grote, pijnlijke milt
grote, pijnlijke klierpakketten (>10 cm)
beenmergfalen (cytopenie)
extranodale ziekte die sterk hindert

Auto-immune problemen niet te controleren met enkel cortisone

Ziekte-gerelateerde klachten

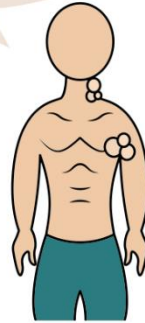
10% gewichtsverlies op 6 m
nachtzweeten gedurende 1 m
Koorts >38°C voor een 2 weken
Moeheid (PS $\geq$ 2)



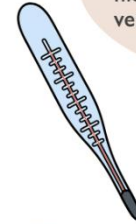
Wanneer
behandeling
starten?

ALARMSYMPTOMEN

Groeiende klieren voelbaar of opgezette buik of last in de buik, last in de borstkas, gevoel van gezwollen hals of gelaat, hoest ...



Onverklaarde koorts
(gedurende 2 weken en niet door een infectie te verklaren)



38.3°C

Toenemende vermoeidheid



niet te verklaren gewichtsverlies
(10% van het basisgewicht op 6 maanden tijd)



Frequente infecties



Nachtzweeten
(langer dan 1 maand)

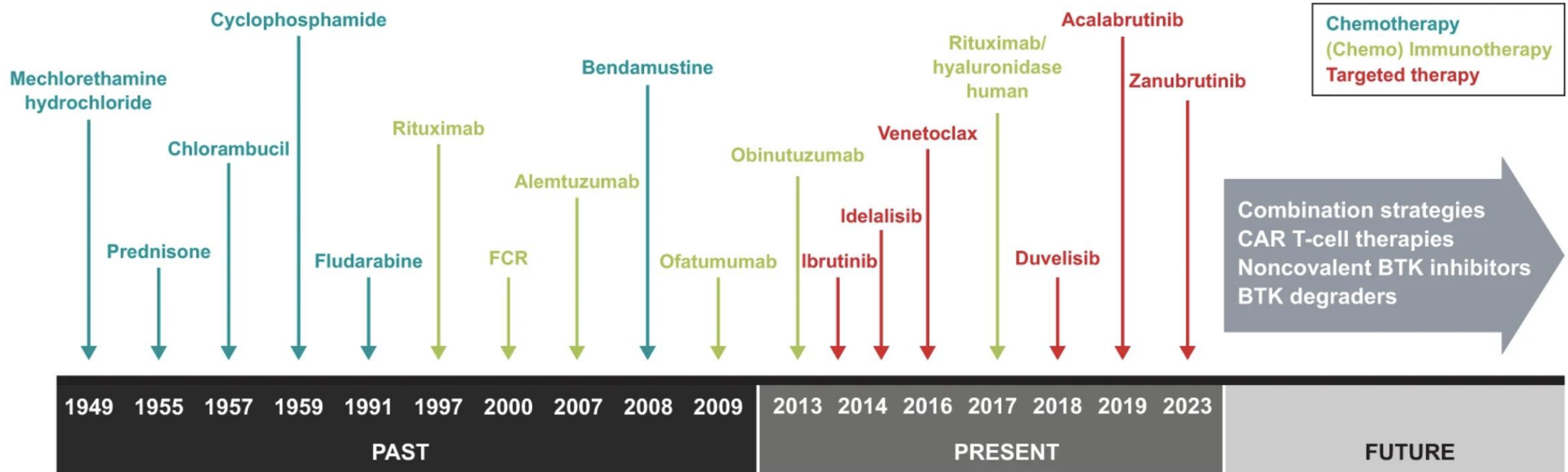


Bloedingen spontaan of na trauma

Overzicht van de behandelingen en de bijwerkingen



Evolutie behandeling CLL bij actieve/uitgebreide ziekte

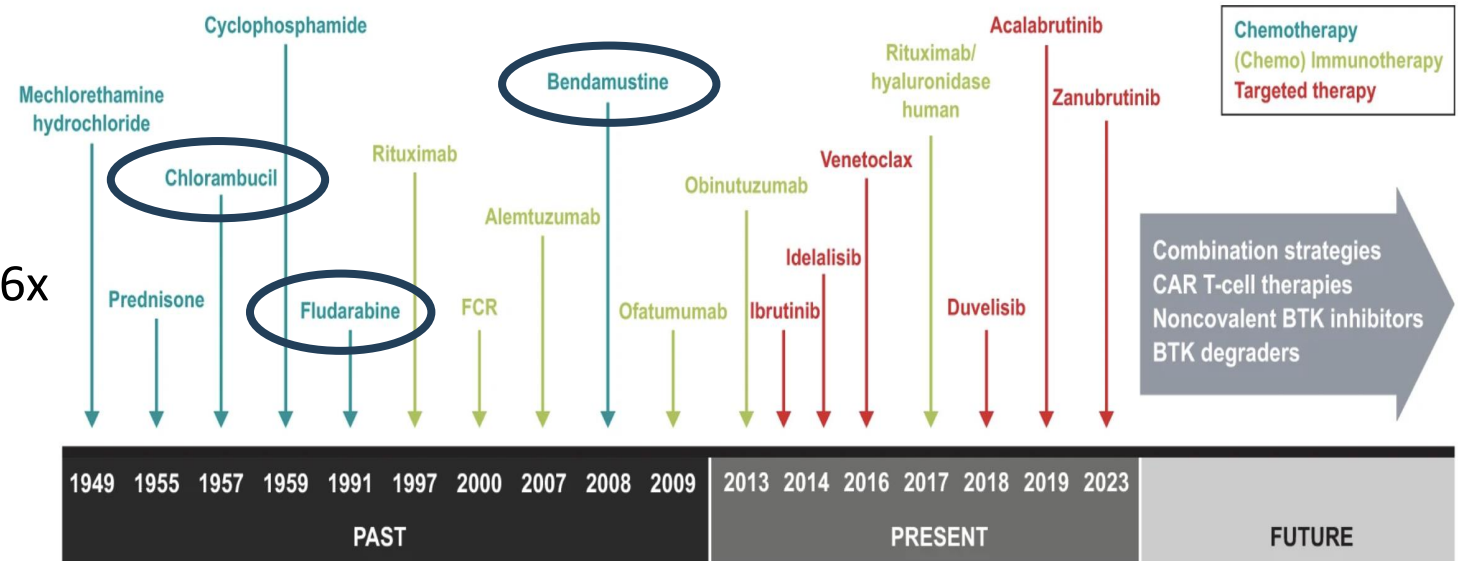


Evolutie behandeling CLL

Mijlpaal 1 **chemotherapie**



- *Chlorambucil*: continu naar FD
- *Fludarabine*: FD, 6x
- *Fludarabine-Cyclofosfamide* (FC): FD, 6x
- *Bendamustine*: FD, 6x



Geen verlenging van overleving tov. vergelijkende arm in studies

FD= fixed duration

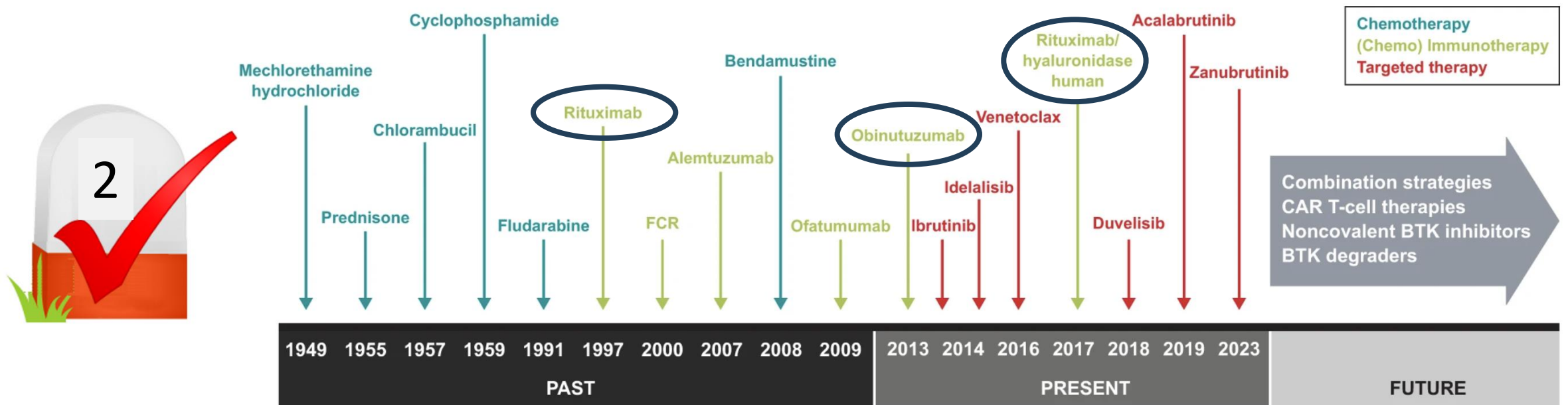
Tam, Blood Cancer J, 2023

Evolutie behandeling CLL

Mijlpaal 2 **monoclonale antistoffen**

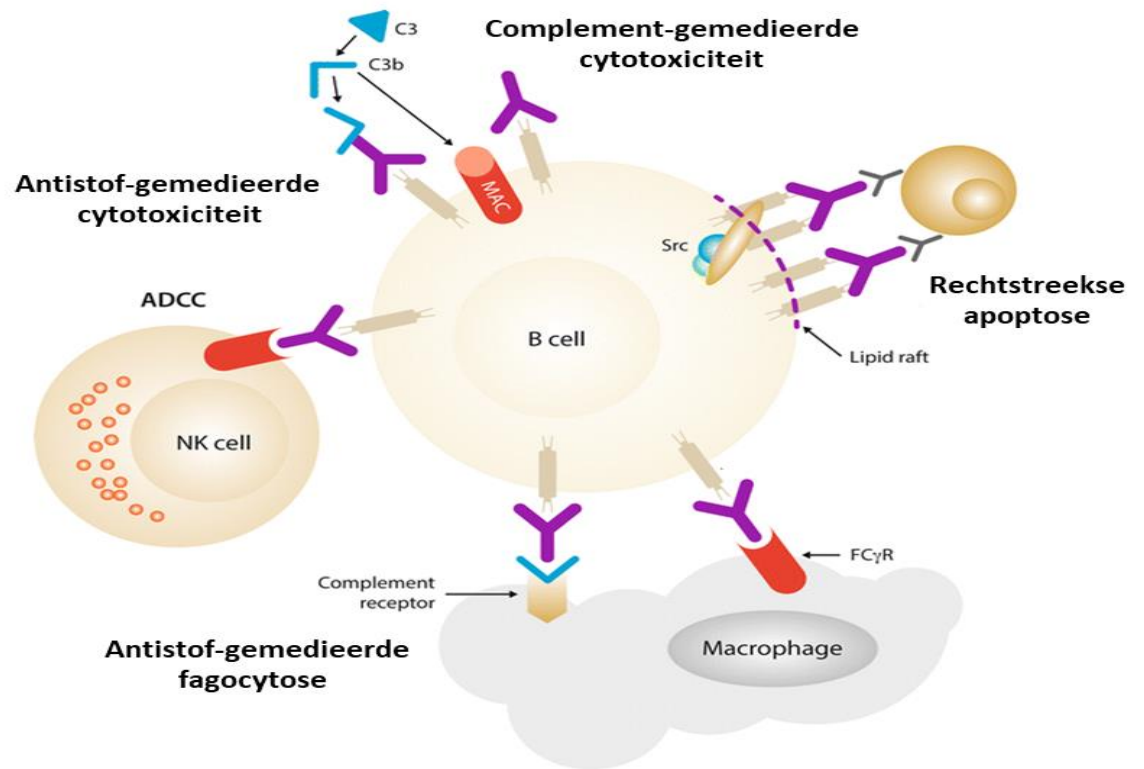
- Anti-CD20 Mabs: **rituximab, obinutuzumab**
- Anti-CD52: alemtuzumab
- Combinatie met chemo: FCR, BR, R-Chl of O-Chl

***CIT kon een overlevingsvoordeel aantonen
zowel bij jonge als oudere CLL***



Anti-CD20 monoclonale antistoffen *rituximab -obinutuzumab*

- Auto-immune cytopenie die niet snel onder controle komt met corticoiden (**R-monotherapie**)
- Momenteel zijn er geen argumenten om een onderhoudsbehandeling met R te starten noch na de eerstelijns-, noch na een vervolgbehandeling



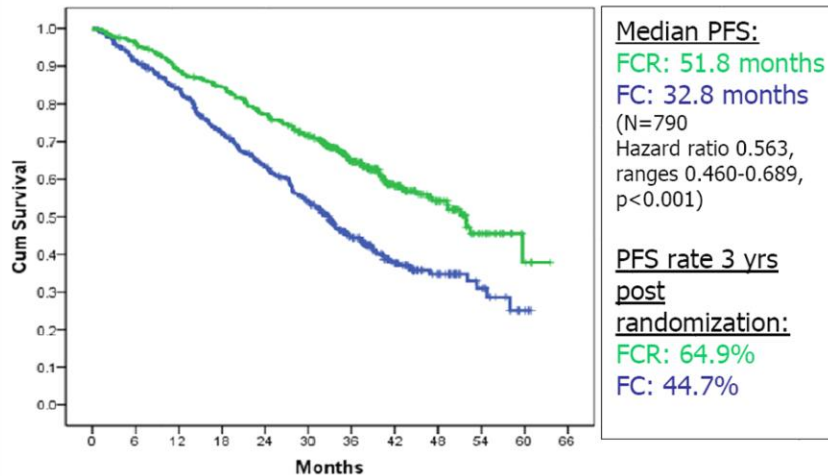
Anti-CD20 monoclonale antistoffen: rituximab bij CLL in combinatie

- Rituximab toevoegen aan chemotherapie zowel bij fitte als niet-fitte CLL patienten hebben niet enkel de PFS maar ook OS kunnen verbeteren (FCR, BR, R-Chl, O-Chl)
- Momenteel is **venetoclax-obinutuzumab** één van de behandelingen bij nood aan een eerstelijnsbehandeling en **venetoclax-rituximab** één van de te kiezen behandelingen bij herhal CLL
- Er wordt gestart **intraveneus** en als geen bijwerkingen overgeschakeld naar **subcutaan**

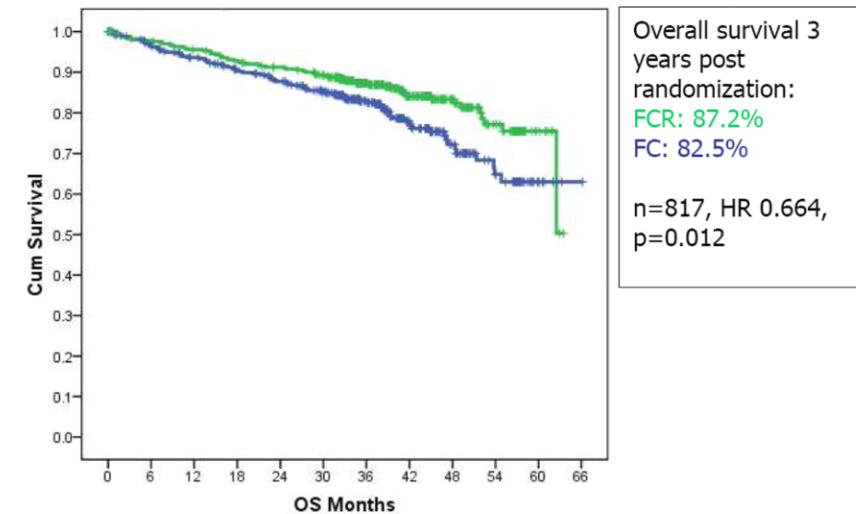
Anti-CD20 monoclonale antistoffen: rituximab bij CLL in combinatie met FC (jong & fit: CLL8)

Anti-CD20 + chemotherapie (FCR) kan OS van fitte CLL verbeteren, behalve als 17 p del

Progression-free survival



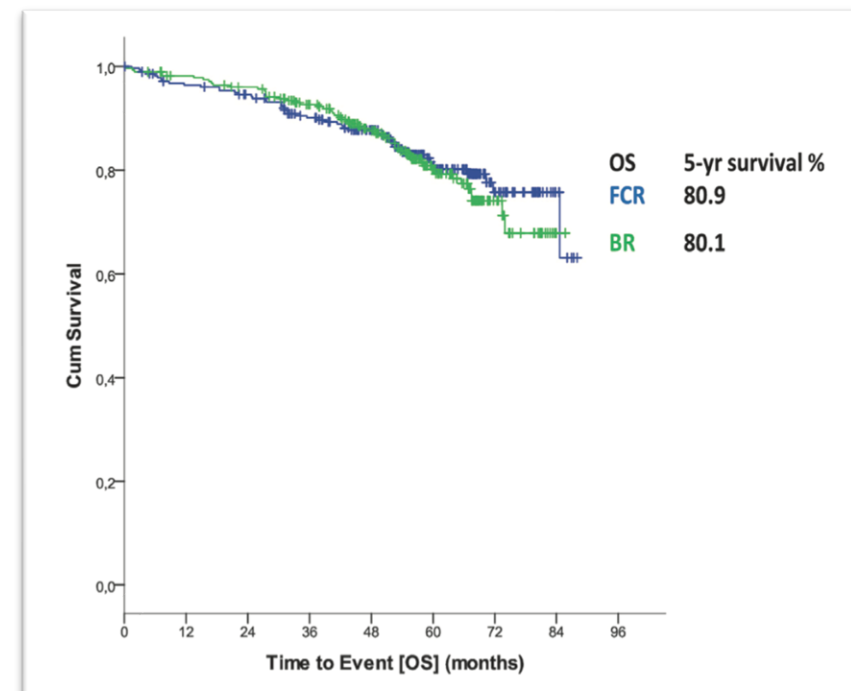
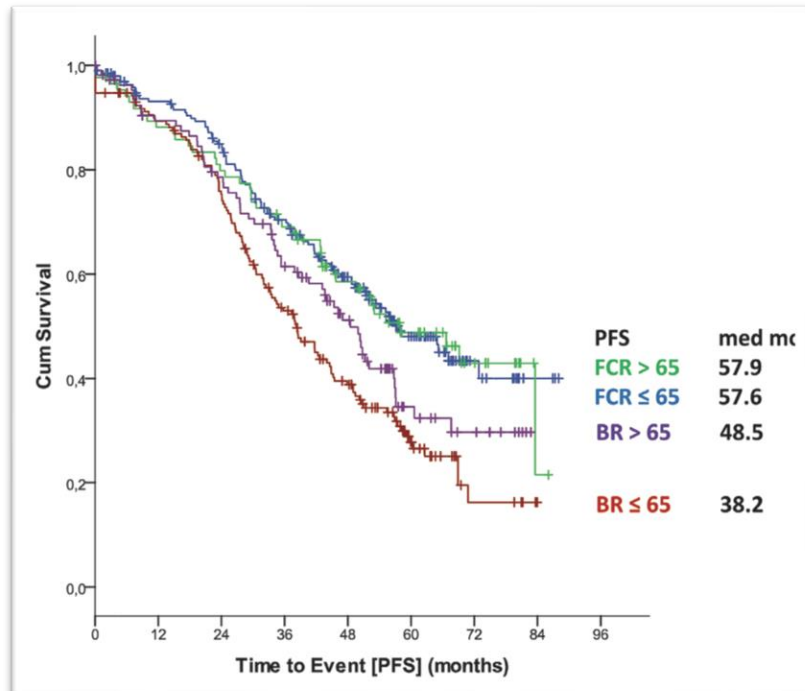
Overall survival



Anti-CD20 monoclonale antistoffen: rituximab bij CLL in combinatie met FCR/BR (fit: CLL10)

Ondanks mediane PFS beter voor FCR, OS gelijk daar meer toxiciteiten met FCR als >65j

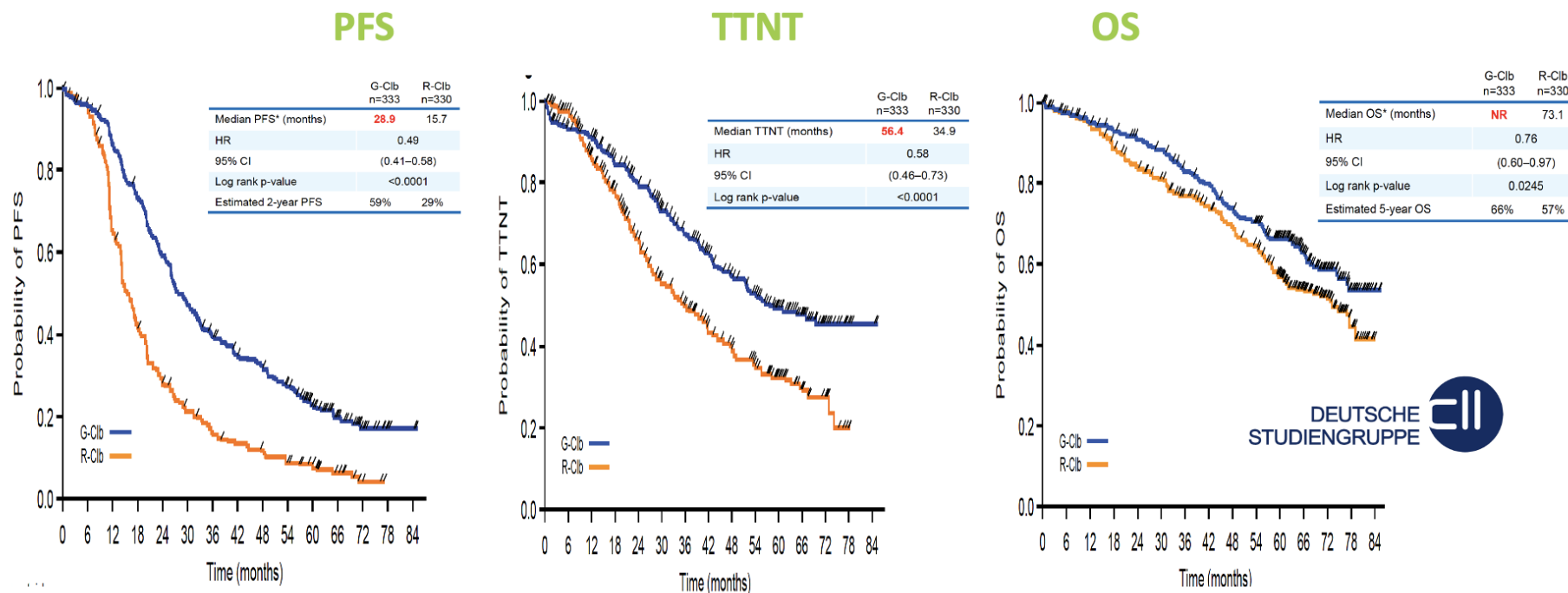
Infecties hoog tijdens therapie en de eerste 6m na therapie
Infecties dubbel zo hoog bij FCR vs. BR als > 65j (48% vs 20.5%)



Anti-CD20 monoclonale antistoffen: Obinutuzumab bij CLL in combinatie met Chl (unfit: CLL1 1)



Anti-CD20 + chemotherapy, verbetert OS in niet-fitte CLL, obinutuzumab zelfs beter dan rituximab



Chemo- immunotherapy?

*Fit vs. Niet-fit
leeftijd
17p deletie*

FCR < 65y

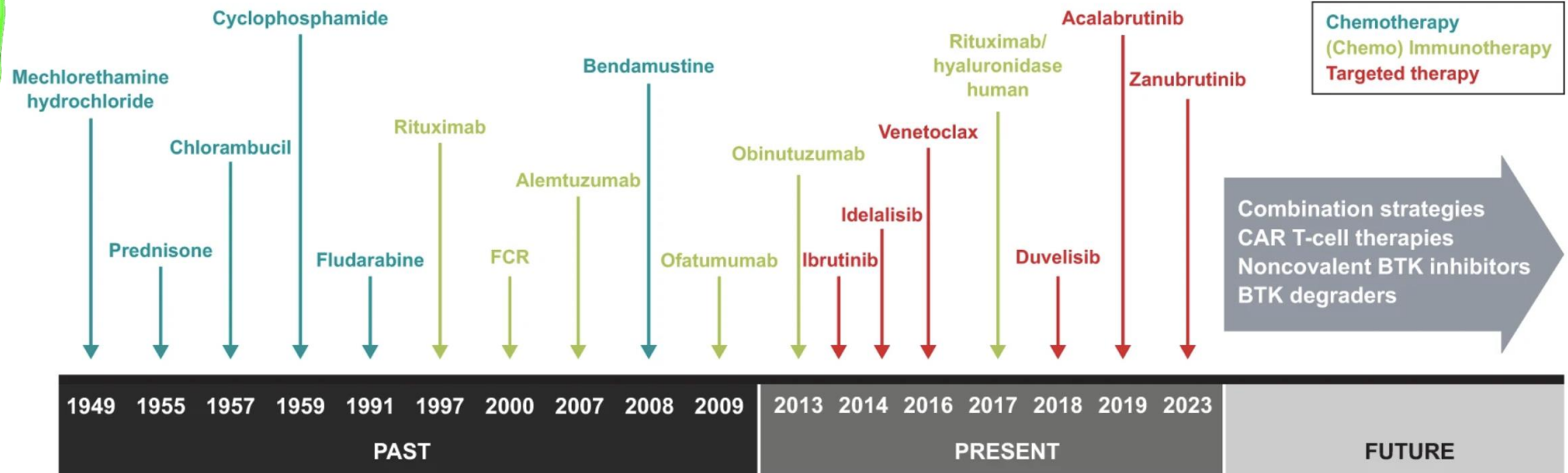
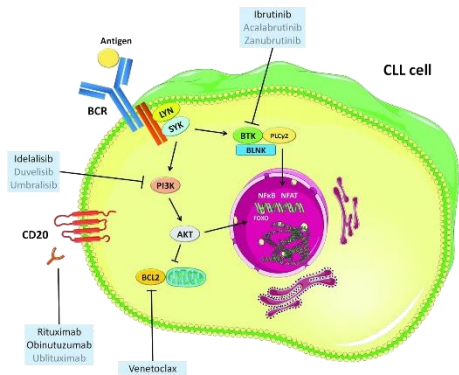
BR $\geq$ 65y

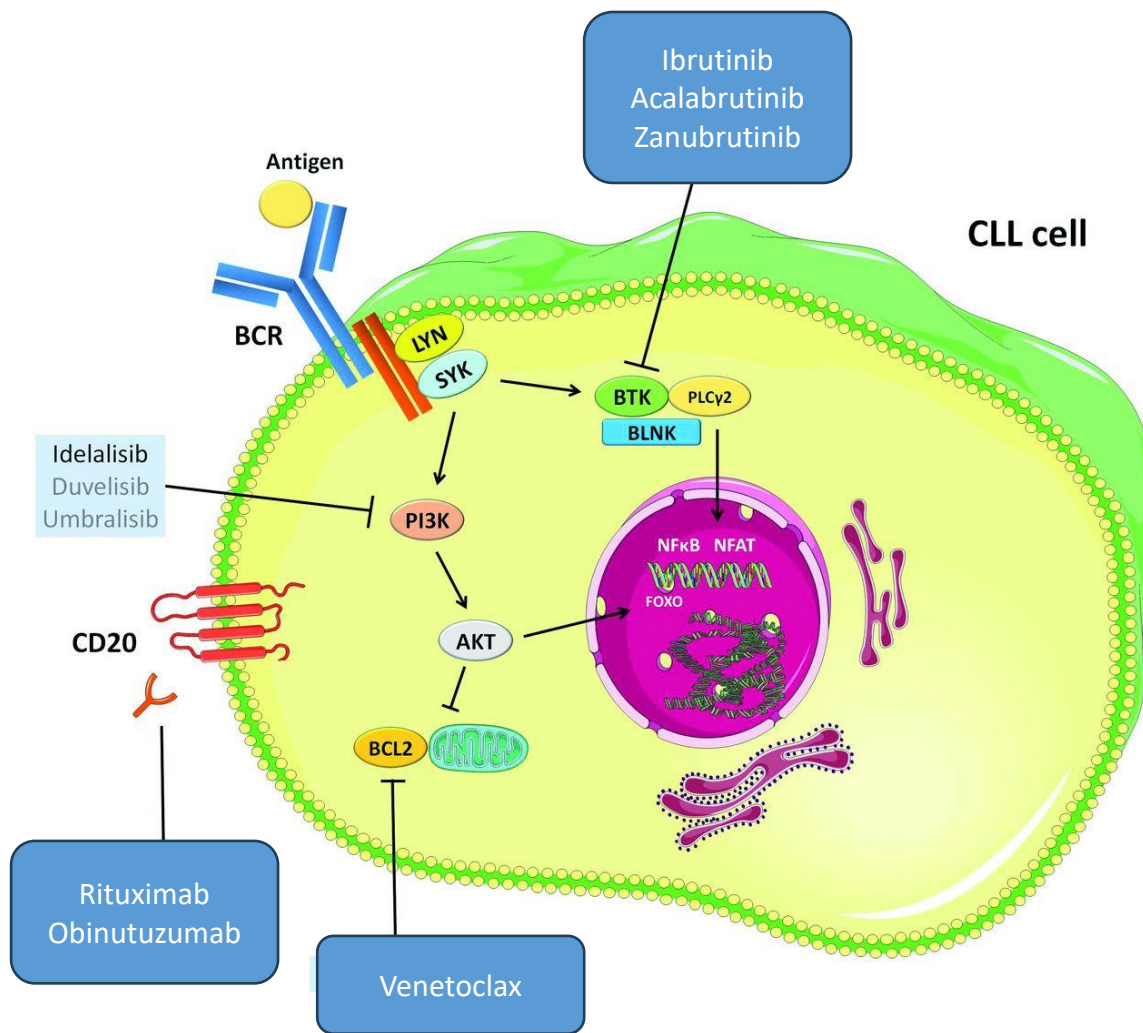
O-ChI if CIRS >6

CIRS: cumulative illness rating scale

Evolutie behandeling CLL

Mijlpaal 3 **novel agents**





Werkingmechanisme
 novel agents
 binnen de CLL-cel

CLL behandelingsalgoritme België 2024

op basis van efficaciteit en tolerantie

Front-line treatment CLL 2024

Advanced or active disease

17p del/*TP53* mut

Unmutated *IGHV* &
Mutated *IGHV* and UNFIT

Mutated *IGHV* and FIT

Ibrutinib/acalabrutinib/
zanubrutinib ∞

Ob₆-Ven₁₂
I₁₅ + V₁₂

Ibrutinib/acalabrutinib/
zanubrutinib ∞

Ob₆-Ven₁₂
I₁₅ + V₁₂

Ibrutinib ∞

Ob₆-Ven₁₂

I₁₅ + V₁₂

Or

FCR <65y

BR ≥ 65y

Ob₆Chl₆₋₁₂ if CIRS >6

No advanced or active disease

W & S

Consider
clinical trial

Red: reimbursed in Belgium 2-2024

Treatment R/R CLL 2024

Early or Late relapse, Fit or Unfit, *TP53* aberration or not

+ Treatment indication according to iwCLL

ibrutinib/acalabrutinib/zanubrutinib ∞ or R₆-Ven₂₄

depending on previous treatment

Prior CIT: cBTKi ∞ or R₆-Ven₂₄

Intolerance to prior cBTKi: other cBTKi or R₆-Ven₂₄

PD to prior cBTKi: R₆-Ven₂₄

PD on/<24 mos after prior bcl-2i: cBTKi

PD >24 mos after prior bcl-2i: R₆-Ven₂₄ or cBTKi

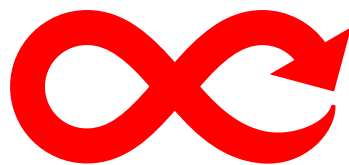
Consider
clinical trial

Consider
alloSCT

Consider
ncBTKi

Consider CIT
if naive/mPFS >36 mos after

Consider
combinations of NA



Continue

VS.



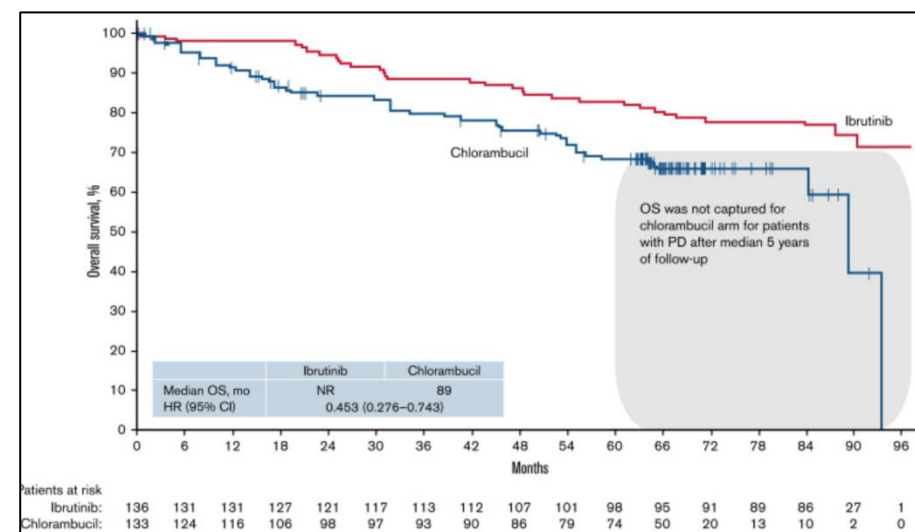
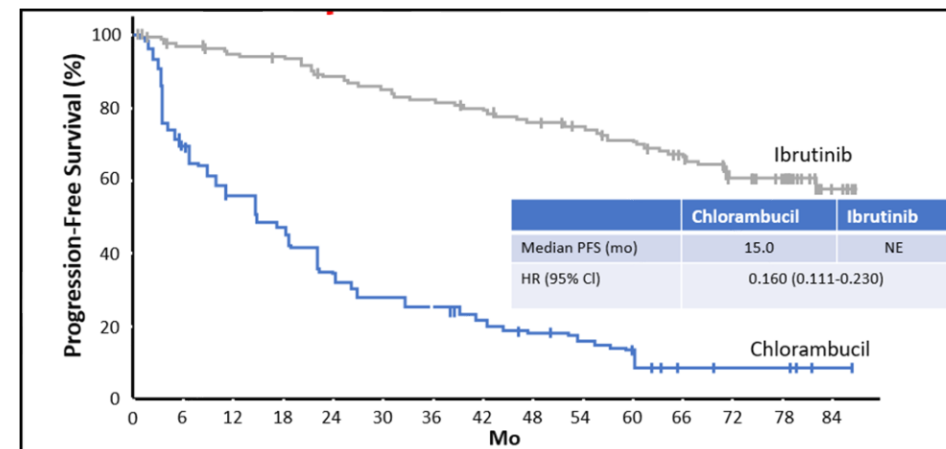
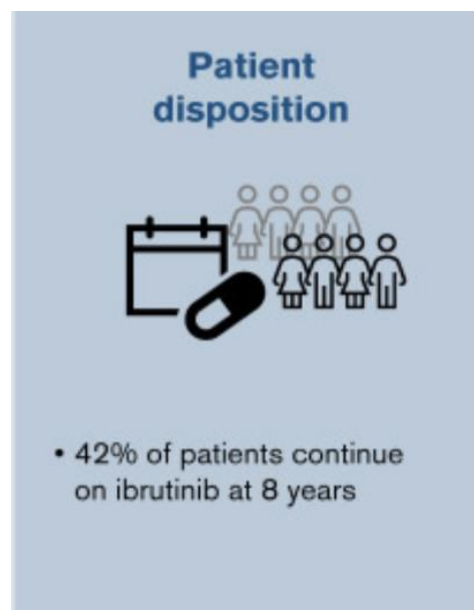
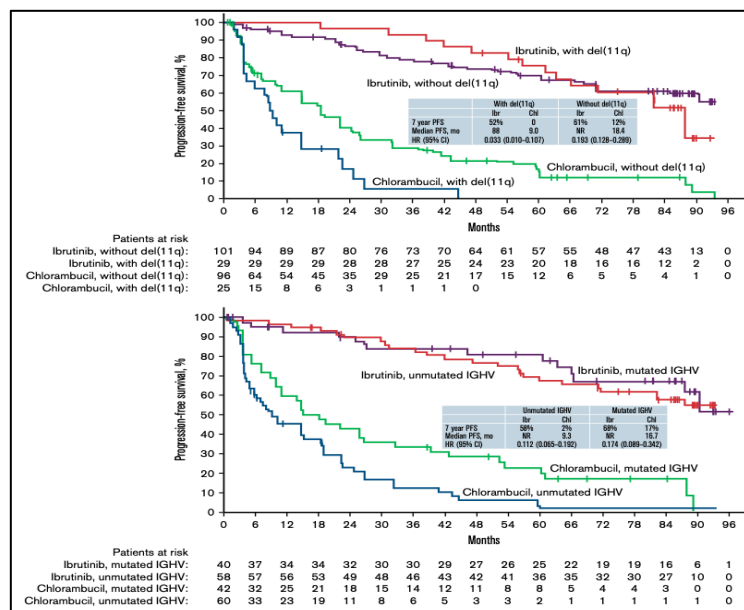
Fixed duration

BTK-inhibitoren vs.Chemo als eerstelijnstherapie bij de niet-fitte patiënt



Resonate-2: ibrutinib vs. Chl

24% stopte door bijwerkingen, 23% had een dosisreductie, mediane duur van ibrutinib was 74 maanden

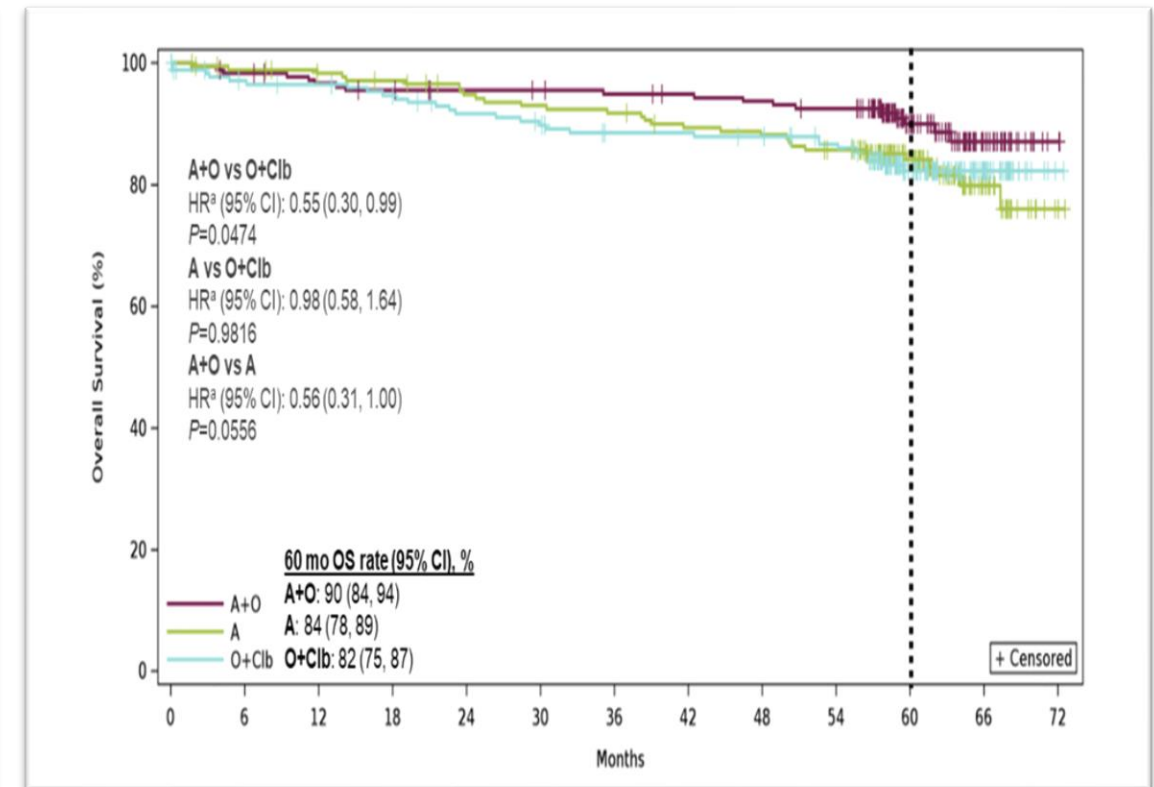
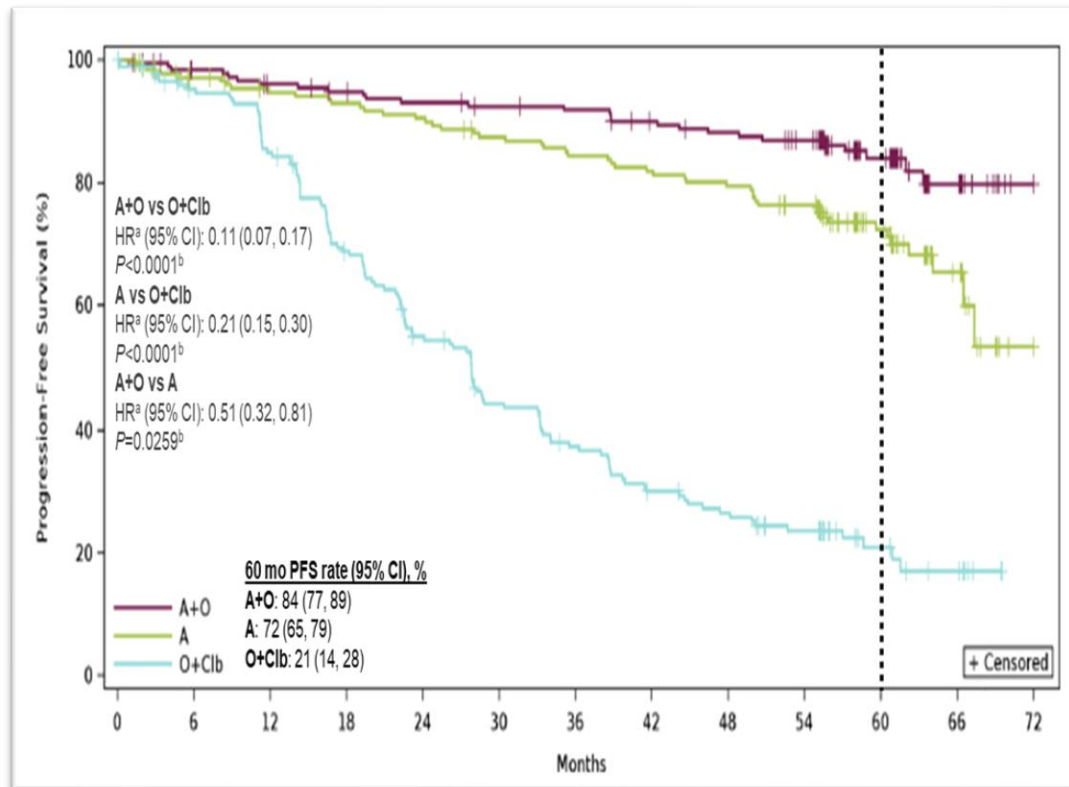


BTK-inhibitoren vs. CIT als eerstelijnstherapie

ELEVATE TN: acalabrutinib vs. O-Chl bij de niet-fitte patiënt



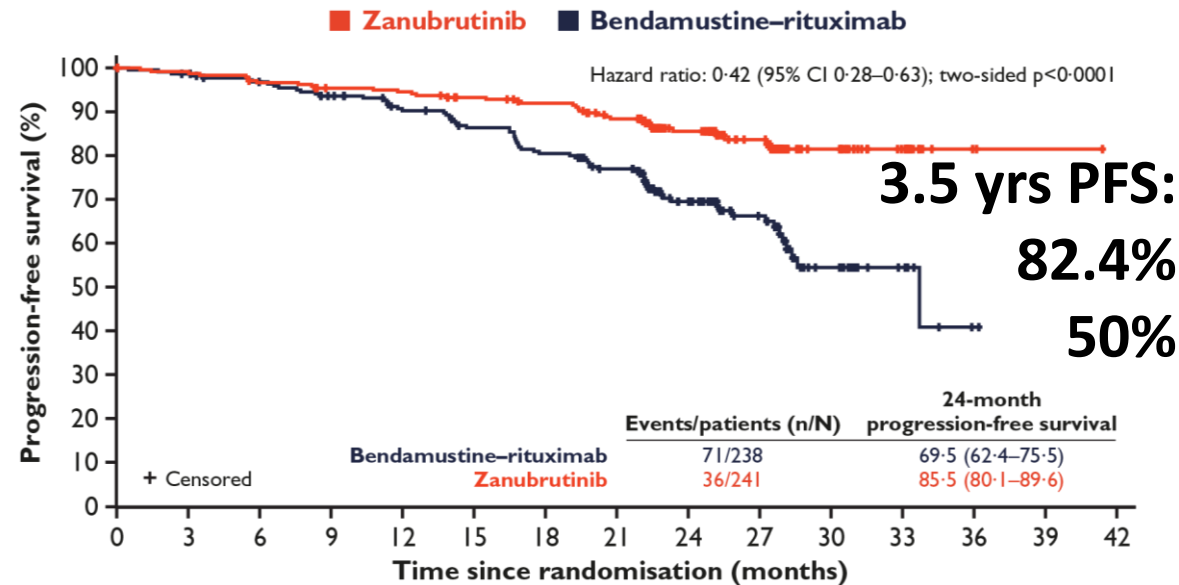
15-18% stop door bijwerkingen, mediane duur acalabrutinib 58 maanden



BTK-inhibitoren vs.CIT als eerstelijnstherapie

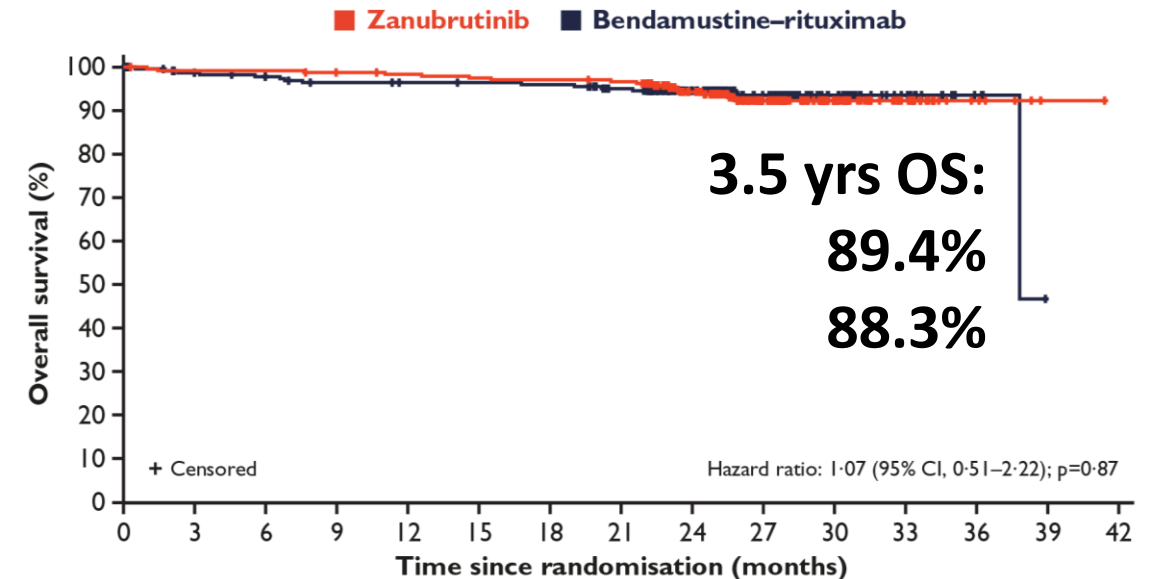
Sequoia: Zanubrutinib vs. BR in
de niet zo fitte CLL

- Mediane follow up 26.2 months
- 15% stop door bijwerkingen
- 14% dosis reducties



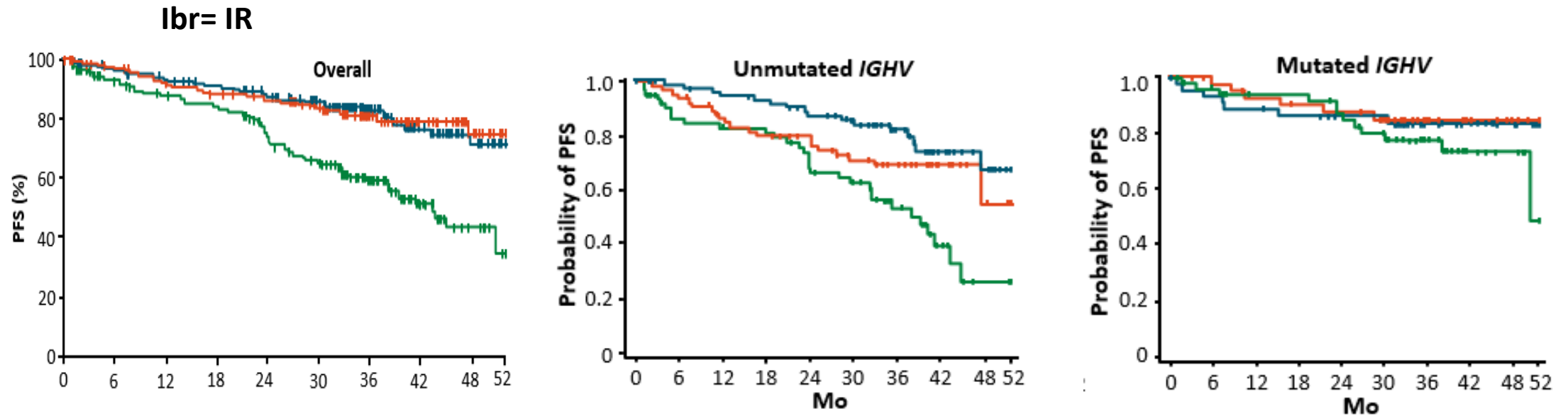
at risk
censored)

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Bendamustine–rituximab	238 (0)	218 (17)	210 (21)	200 (24)	187 (30)	176 (33)	164 (33)	150 (40)	89 (89)	54 (121)	20 (148)	8 (160)	1 (166)	0 (167)	
Zanubrutinib	241 (0)	237 (2)	230 (3)	224 (6)	222 (6)	214 (11)	208 (14)	195 (19)	123 (86)	79 (128)	31 (174)	17 (188)	2 (203)	1 (205)	0 (205)



at risk
r censored)

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Bendamustine–rituximab	238 (0)	222 (13)	217 (16)	212 (18)	210 (20)	209 (21)	208 (21)	198 (29)	141 (85)	84 (141)	41 (184)	16 (209)	4 (221)	0 (224)	
Zanubrutinib	241 (0)	238 (1)	238 (1)	235 (3)	233 (4)	231 (4)	230 (4)	228 (5)	179 (49)	97 (128)	48 (177)	22 (203)	6 (219)	1 (224)	0 (225)

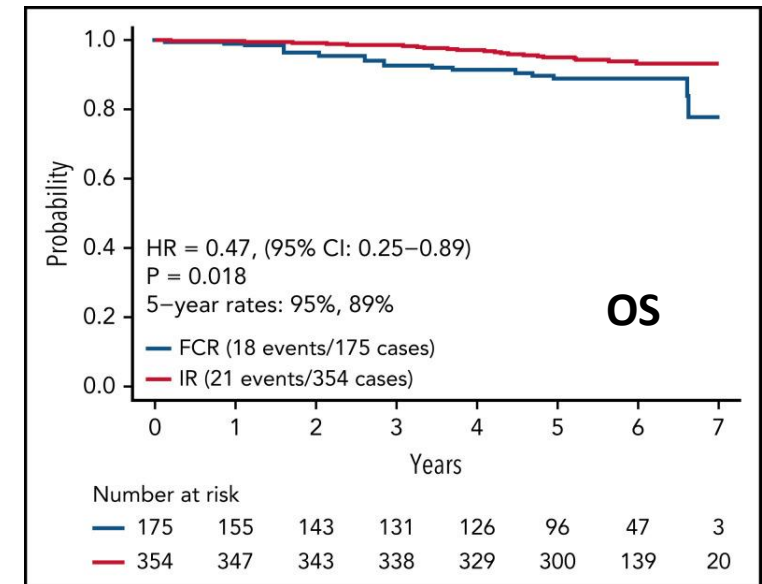
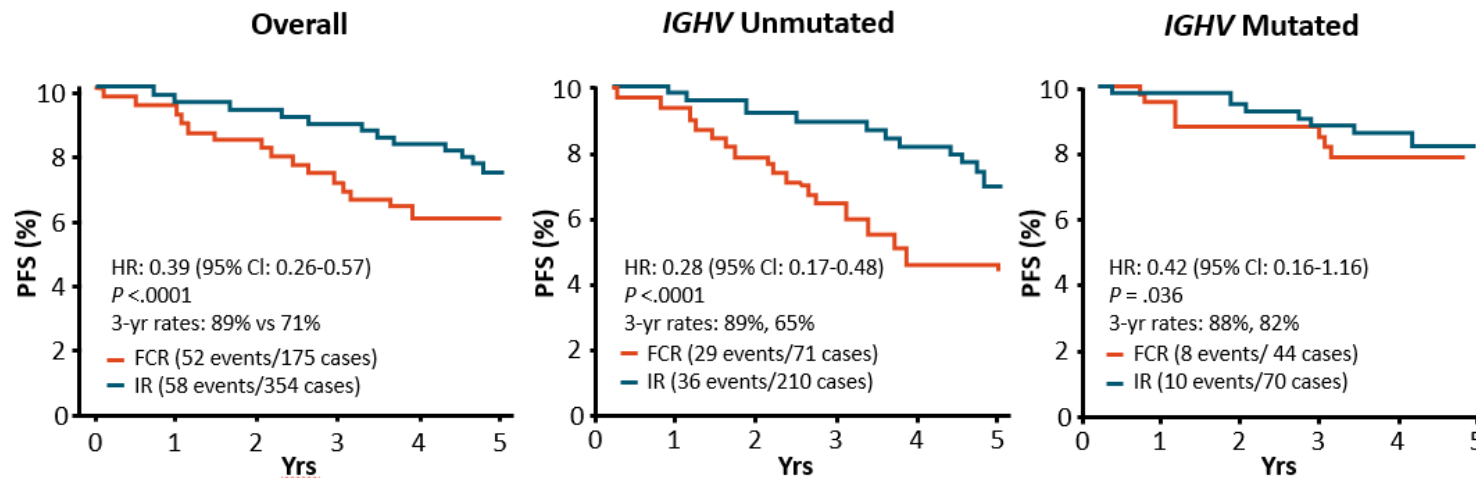


BTK-inhibitoren vs. CIT als eerstelijnstherapie bij de niet-fitte CLL:

Alliance 041202: niet fit >65y: Ibr vs. IR vs. BR

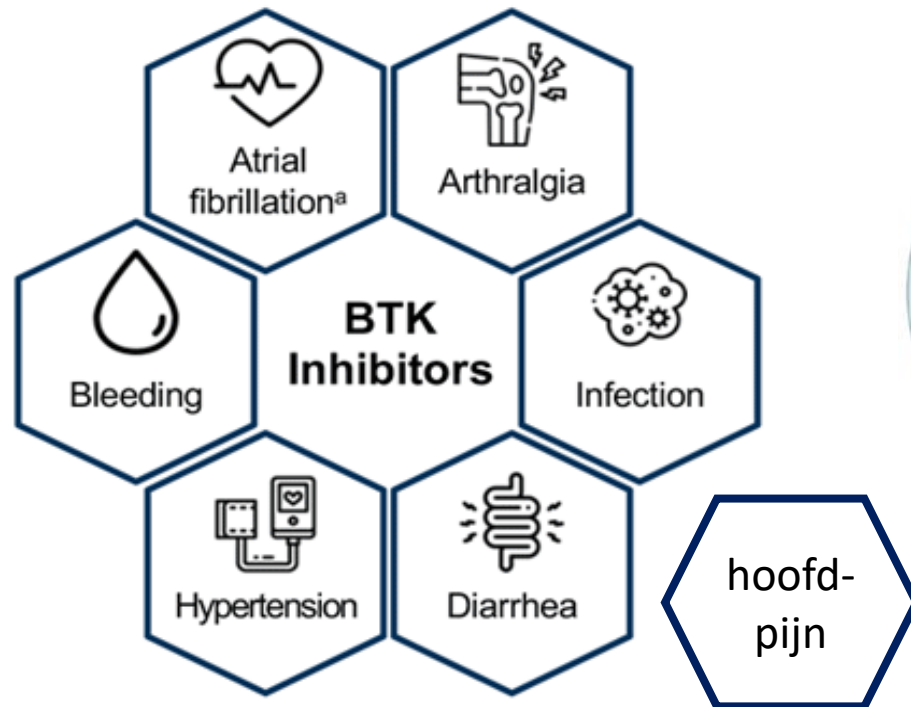
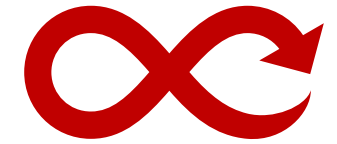
BTK-inhibitoren vs.CIT als eerstelijnstherapie bij de fitte CLL: ECOG-1912: IR vs FCR <70y

21.9% discontinuations due to AEs in I+R, mediane follow-up 5.8 j

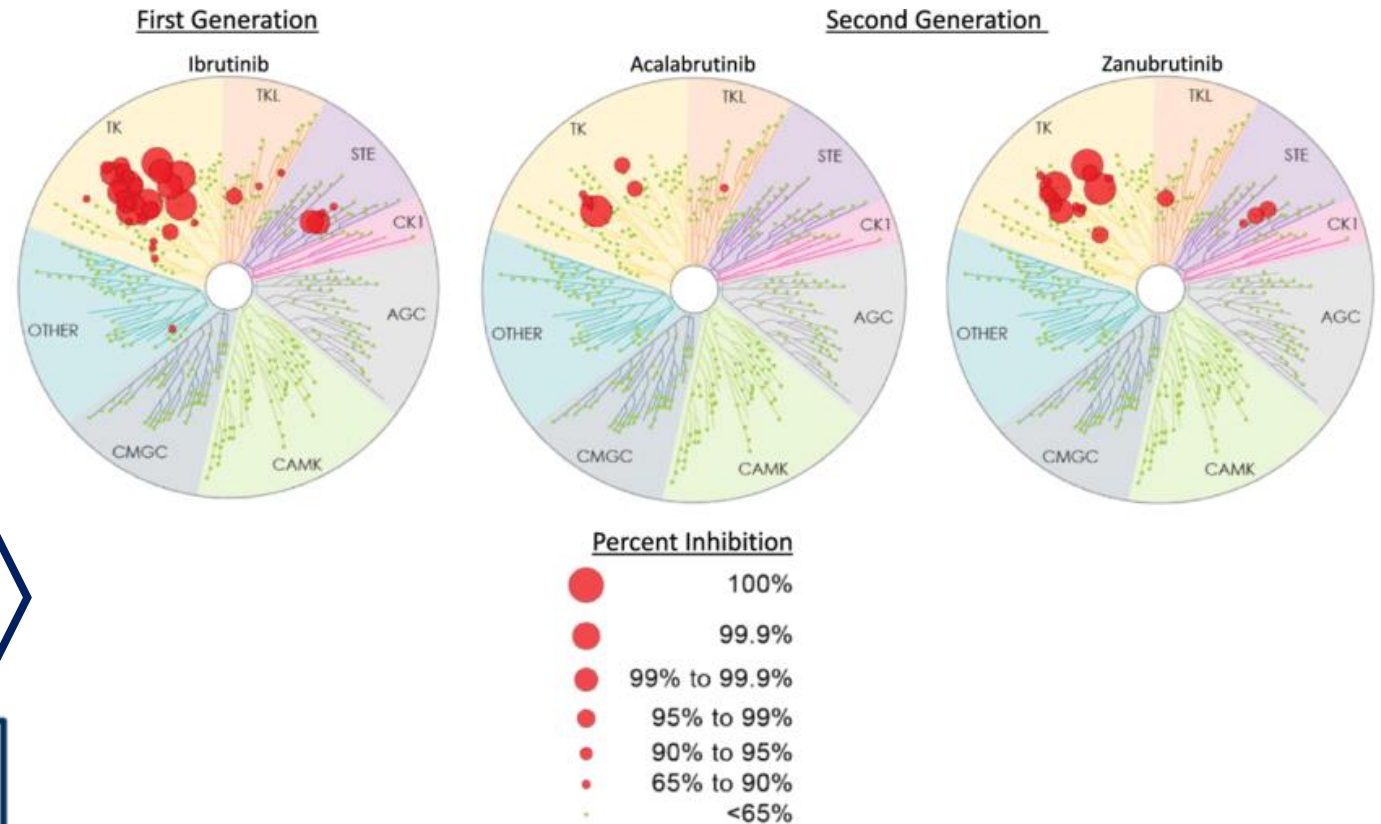


Bijwerkingen BTK-inhibitoren

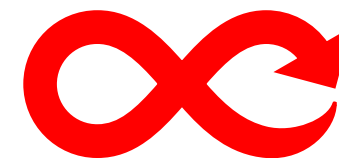
ibrutinib/acalabrutinib/zanubrutinib



Additional important AEs: dermatologic changes, fatigue, cytopenias, and ventricular arrhythmia



Continue BTK-inhibitie?



Langste follow-up

Ibrutinib

Acalabrutinib

Zanubrutinib

Efficaciteit idem Mutated vs. Unmutated

Efficaciteit veel beter dan CIT bij 17p del/*TP53* mut

Efficaciteit uitstekend bij jong & oud, fit & unfit

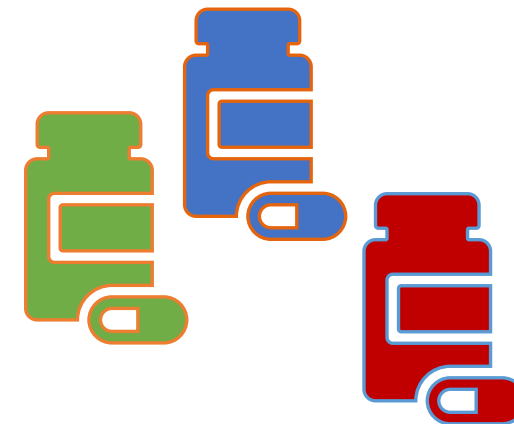
Keuze vgl bijwerkingprofiel:

- cardiovasculaire toestand van patiënt
- bloedingsrisico
- geen Infusie gerelateerde reacties
- geen risico op tumorlyse symptomen

1 of 2x/d, via de consultatie

Oraal, cavé therapietrouw!!!

Opletten voor interacties met andere medicatie, voedingsstoffen en
complementaire geneesmiddelen



Front-line treatment CLL 2024

Advanced or active disease

No advanced or active disease

17p del/*TP53* mut

**Unmutated *IGHV* &
Mutated *IGHV* and UNFIT**

Mutated *IGHV* and FIT

W & S

**Ibrutinib/acalabrutinib/
zanubrutinib ∞**

Ob₆-Ven₁₂

I₁₅ + V₁₂

**Ibrutinib/acalabrutinib/
zanubrutinib ∞**

Ob₆-Ven₁₂

I₁₅ + V₁₂

Ibrutinib ∞

Ob₆-Ven₁₂

I₁₅ + V₁₂

Or

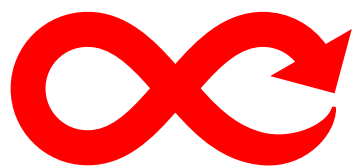
FCR <65y

BR ≥ 65y

Ob₆Chl₆₋₁₂ if CIRS >6

*Consider
clinical trial*

Red: reimbursed in Belgium 2-2024



Continue

VS.



Fixed duration

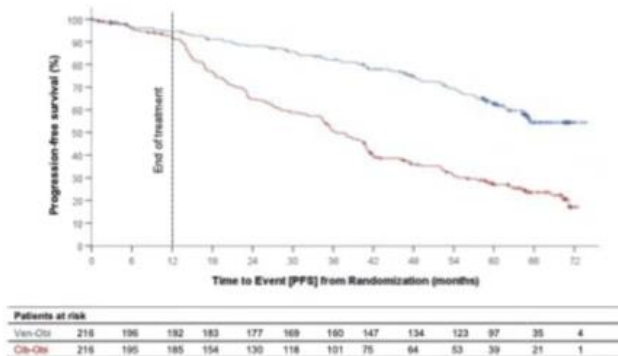
Bcl-2 inhibitie als eerstelijnsbehandeling

CLL 14: venetoclax-obinutuzumab (Ven-G) in de niet fitte patiënt



Median observation time = 65.4 months¹

Overall PFS

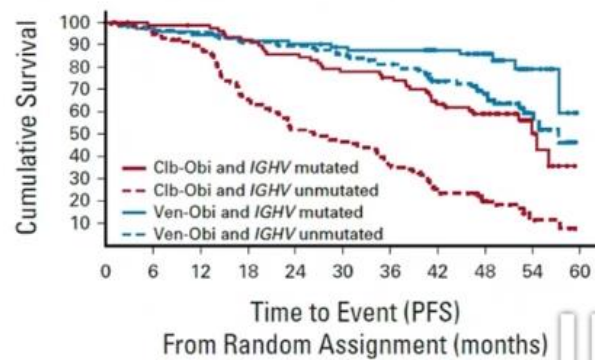


	Median PFS	5-year PFS rate
Ven-Obi	NR	62.2%
Clb-Obi	36.4 months	27.0%
HR 0.35, 95% CI 0.26, 0.46 p<0.0001		

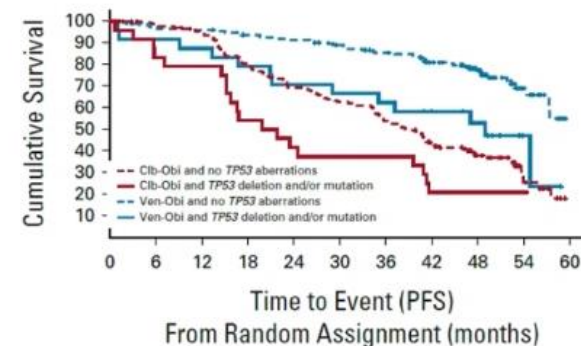
FCR mPFS 58 mo

Median observation time = 52.4 months²

PFS by IGHV status



PFS by TP53 status

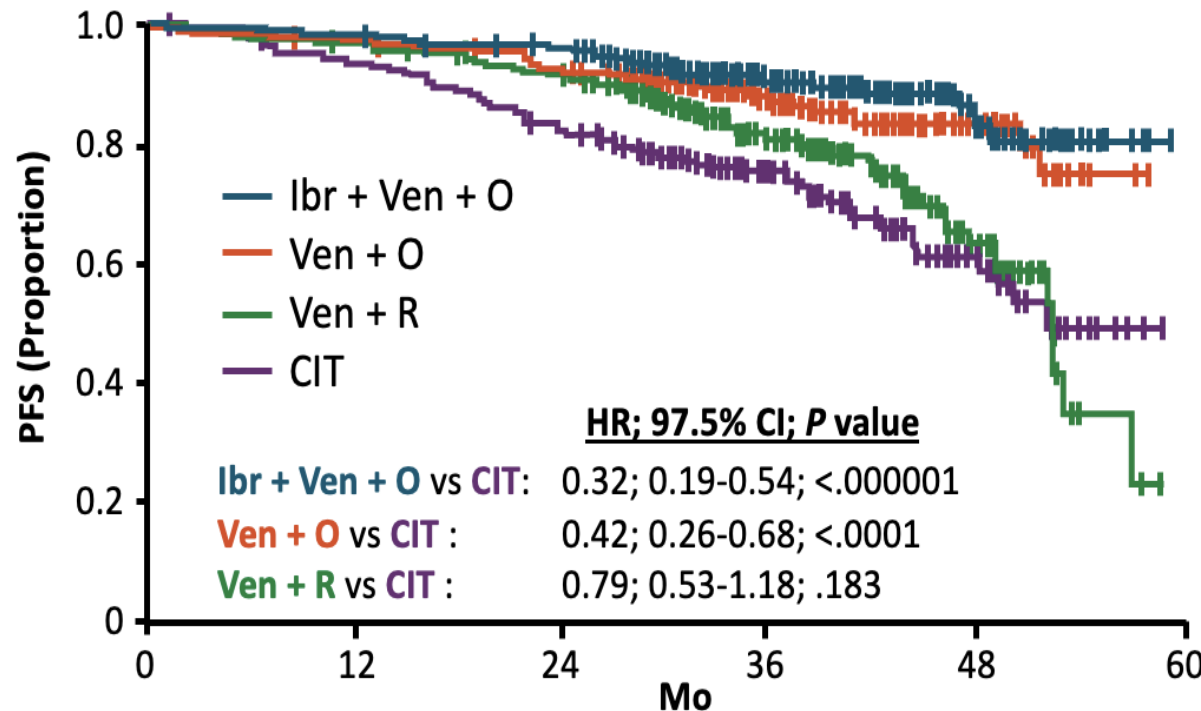


mPFS, mo	Venetoclax + obinutuzumab	Chlorambucil + obinutuzumab
No <i>TP53</i> del/mut	NR	38.9
<i>TP53</i> del/mut	49.0	19.8
IGHV mutated	NR	59.9
IGHV no mutation	64.2	26.9

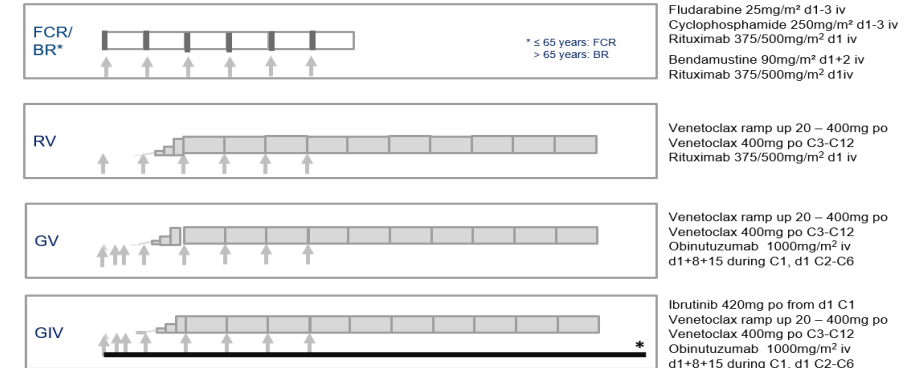
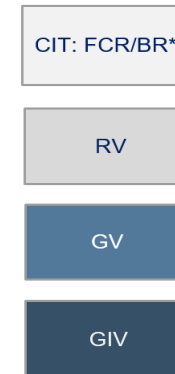
Bcl-2 inhibitie als eerstelijnsbehandeling

CLL 13: venetoclax-obinutuzumab (Ven-G) in de fitte patiënt

12 maand



GAIA/CLL13 Study : Treatment regimen



* Continuation of ibrutinib up to cycle 36 allowed, if MRD still detectable (80% received 12-15 cycles)

■ Chemotherapy ↑ CD20-antibody ■ Venetoclax (V) ■ Ramp-Up ■ Ibrutinib (I)

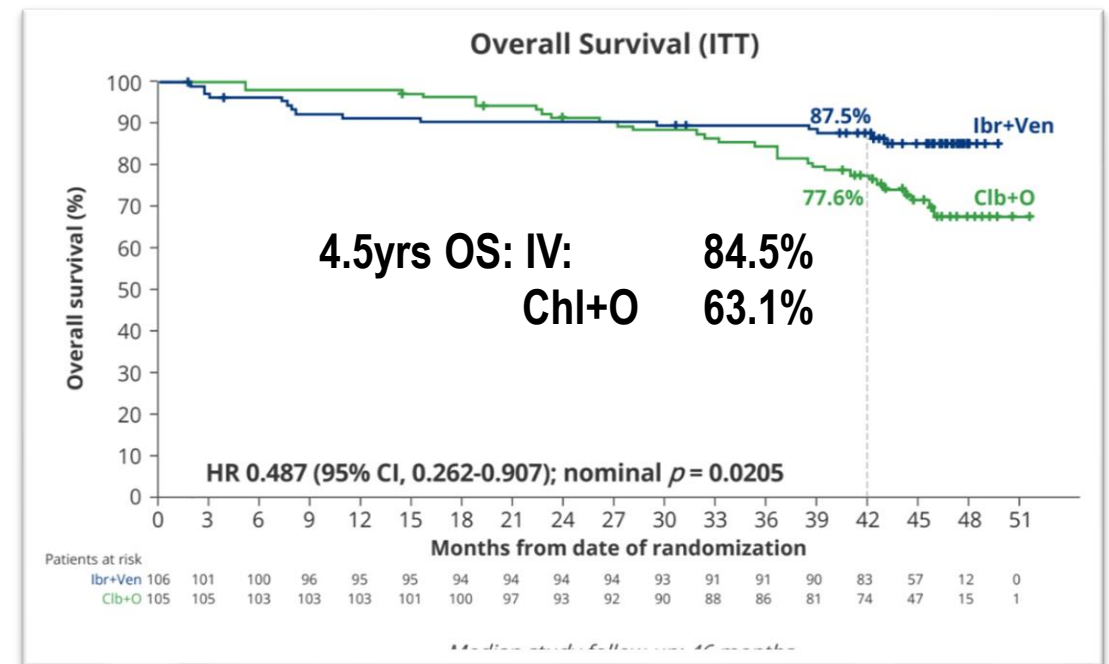
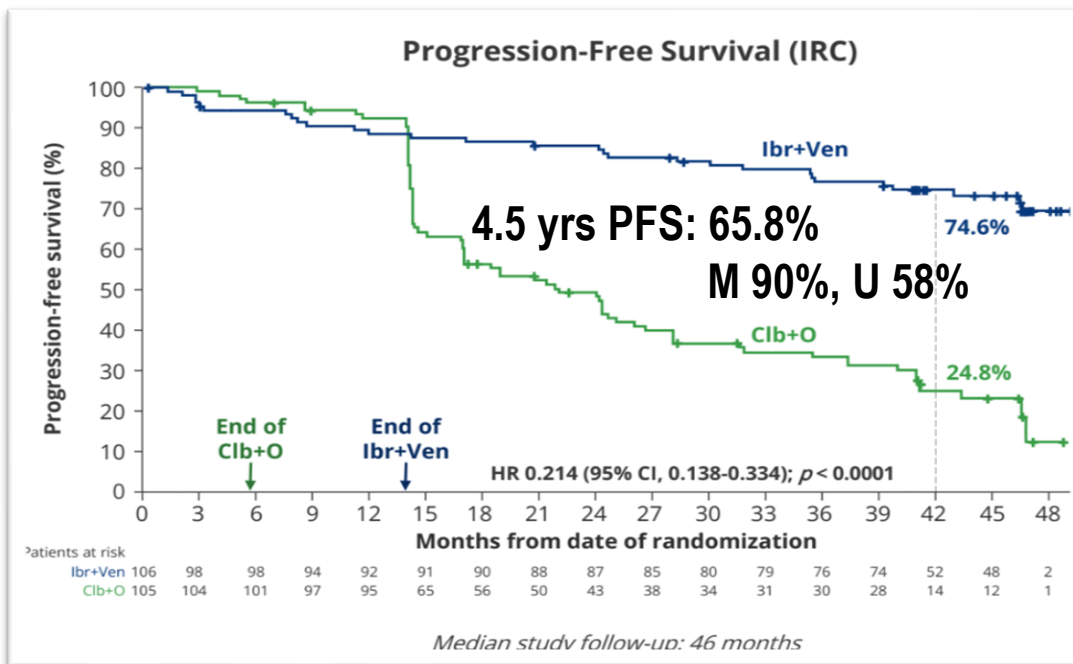
Regimen	Median PFS, Mo	3-Yr PFS, %
Ibr + Ven + O	NR	90.5
Ven + O	NR	87.7
Ven + R	52.3	80.8
CIT	52.0	75.5

■ Median follow-up: 38.8 mo (range: 0–59.2)

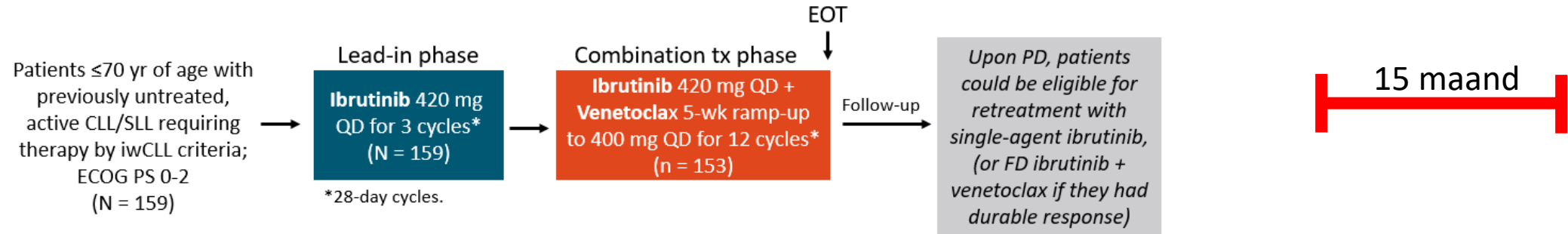
BTKi + bcl-2 in niet-fitte CLL als eerstelijnsbehandeling: GLOW: IV + O-Chl

15 maand

mediane follow-up 54-55mos



Kater et al. NEJM evidence; Niemann et al. ASH 2022

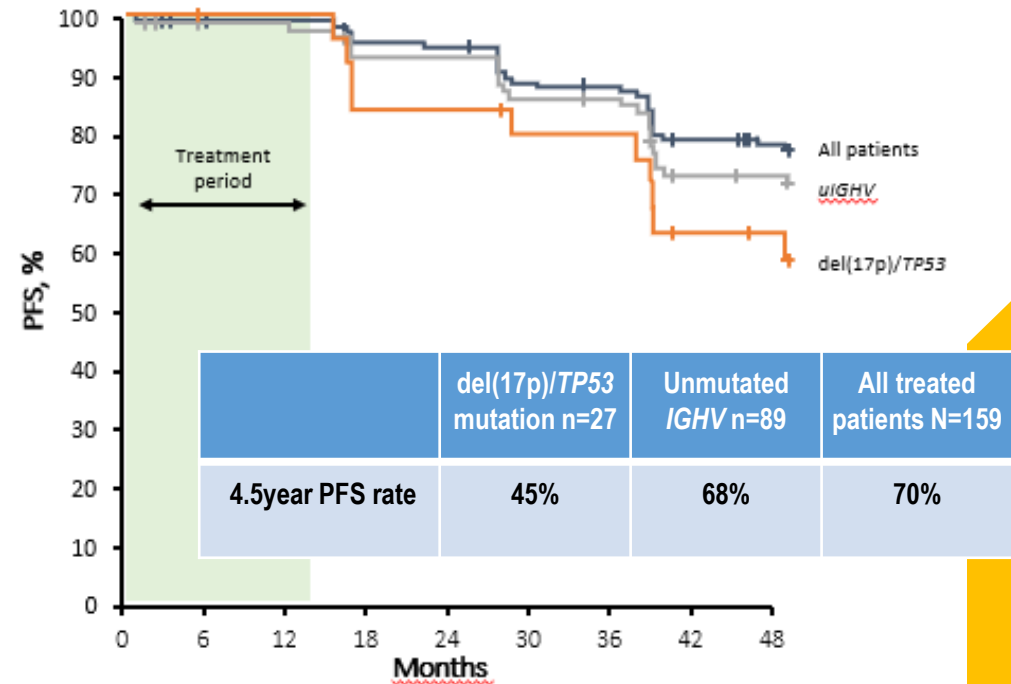


BTKi + bcl-2 als eerstelijnsbehandeling in fitte CLL : CAPTIVATE: I+V

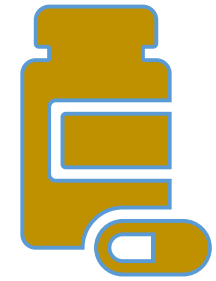
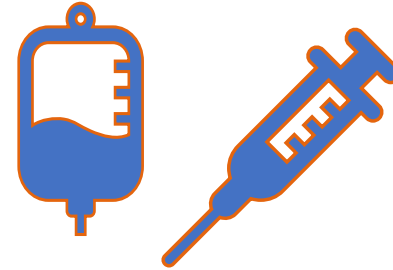
Mediane leeftijd:
60j

Key safety outcomes

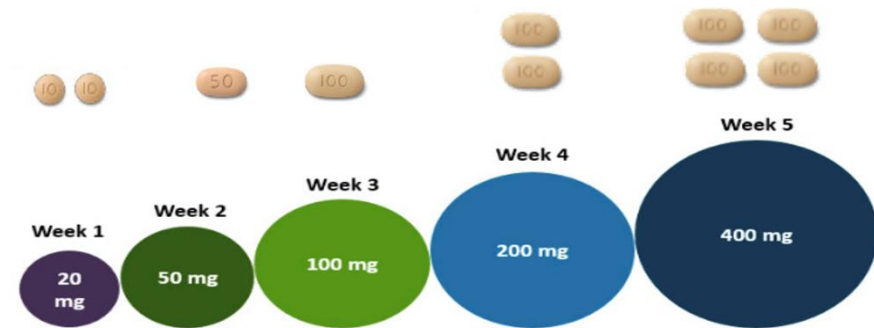
- Completed all planned treatment: 92%
- Median treatment duration: 13.8 months (range, 0.5–24.9)
- Most common AEs (any grade): diarrhea (62%), nausea (43%), neutropenia (42%), and arthralgia (33%)
- Most common grade 3/4 AEs: neutropenia (33%), hypertension (6%), and neutrophil count decreased (5%)



Fixed duration Ven-G & Ven-R



- Resultaten beter bij de gemuteerde IGVH CLL, minst bij *TP53* afwijkingen, maar nog steeds beter dan de beste CIT bij deze subgroepen
- Soms CT-scans nodig om risico op tumorlyse in te schatten
- **Risico op tumorlyse symptomen (10%)**: voorkomen door ramp-up venetoclax, meer vochtinname en toedienen urinezuurremmers
- **Infusie gerelateerde reacties** door rituximab/obinutuzumab (50%)
- Geen cardiovasculaire- bloedingsrisico's



- Pillen: 1 x/d
- Via dagzaal (G &R)/ consultatie
- **Therapietrouw !!!**
- **Opletten voor interacties met andere medicatie, voedingsstoffen en complementaire geneesmiddelen**

Bijwerkingen Bcl-2 inhibitoren

- Extra vocht inname
- Allopurinol om urinezuurproductie te remmen
- Venetoclax ramp-up
- Voldoende bloedcontroles bij opstart
- Myeloïde groeifactoren om neutropenie in te perken
- Venetoclax dosis reduceren bij blijvende bijwerkingen



Tumorlyse



Diarree

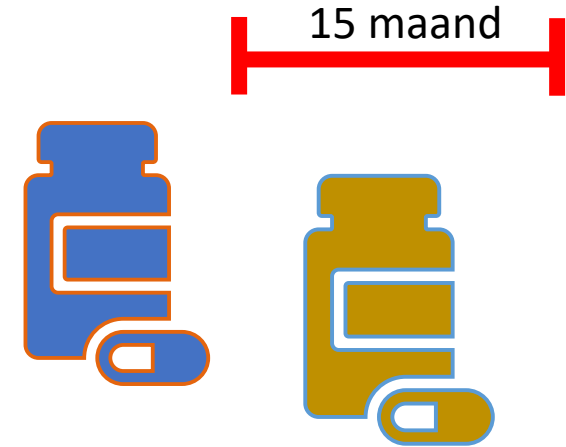


Infecties



Neutropenie

Fixed duration IV

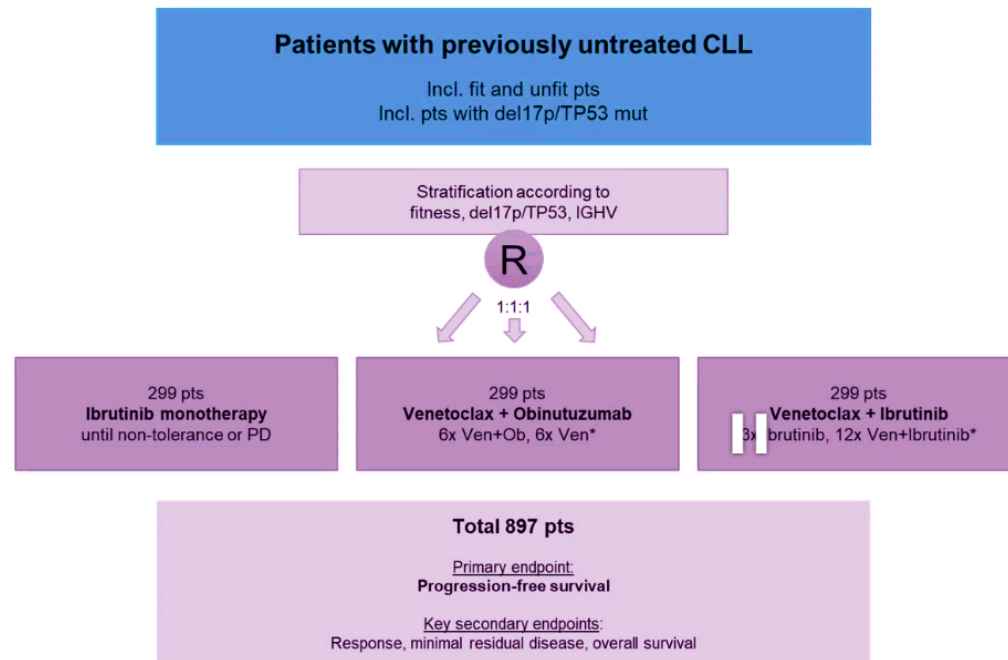


- 2 soorten pillen: 1+4
- Via dagzaal/ consultatie
- Therapietrouw !!!
- Opletten voor interacties met andere medicatie, voedingsstoffen en complementaire geneesmiddelen
- Resultaten beter bij de gemuteerde IGVH CLL, minst bij *TP53* afwijkingen, maar nog steeds beter dan de beste CIT bij deze subgroepen
- Soms CT-scans nodig om risico op tumorlyse in te schatten (ven)
- **Risico op tumorlyse symptomen (10%)**: voorkomen door ramp-up venetoclax, meer vochtinname en toedienen urinezuurremmers
- **Geen infusie gerelateerde reacties** door rituximab/obinutuzumab
- Cardiovasculaire- bloedingsrisico's daar BTK inhibitie
- Maag-darmklachten (door de combinatie)

- Wachten op de resultaten van de CLL 17
- Eerste resultaten verwacht in 2025

Is er een beste eerstelijnsbehandeling?

BTKi ∞ vs. VenG (12m) of IV(15m)?



Treatment R/R CLL 2024

Early or Late relapse, Fit or Unfit, *TP53* aberration or not

+ Treatment indication according to iwCLL

ibrutinib/acalabrutinib/zanubrutinib ∞ or R₆-Ven₂₄

depending on previous treatment

Prior CIT: cBTKi ∞ or R₆-Ven₂₄

Intolerance to prior cBTKi: other cBTKi or R₆-Ven₂₄

PD to prior cBTKi: R₆-Ven₂₄

PD on/<24 mos after prior bcl-2i: cBTKi

PD >24 mos after prior bcl-2i: R₆-Ven₂₄ or cBTKi

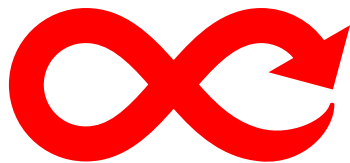
Consider
clinical trial

Consider
alloSCT

Consider
ncBTKi

Consider CIT
if naive/mPFS >36 mos after

Consider
combinations of NA



Continuous

VS.



Fixed duration

Novel agents vs. CIT in R/R CLL

mPFS: I+BR 65 mo vs. BR 13.3 mo

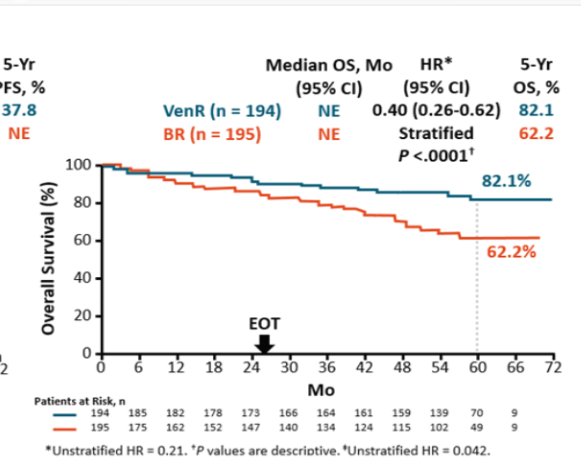
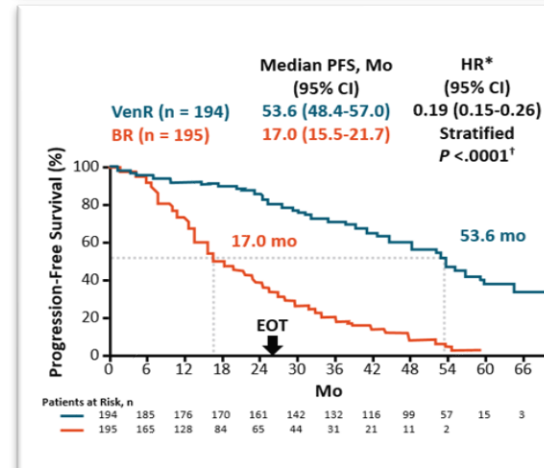
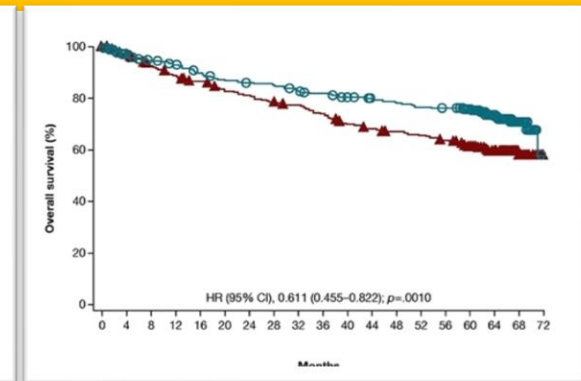
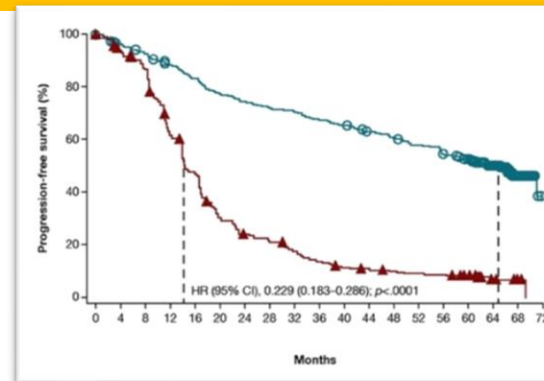
5j OS: I+BR 75.7% vs. BR 61.2%

Fraser et al. *Leuk & Lymphoma*
2020

mPFS: R₆Ven₂₄ 53.6 mo vs. BR
17mo

TTNT: R₆Ven₂₄ 57.8 mo vs. BR 23.9
mo

5j OS: R₆Ven₂₄ 82% vs. BR 62%



Factoren in acht te nemen bij het kiezen van therapie

Patient gerelateerd

CLL gerelateerd

Therapie gerelateerd

Factoren in acht te nemen bij het kiezen van therapie

Patient gerelateerd

- Leeftijd
- Performance status
- Comorbiditeiten
- Bloedingsrisico
- Infectierisico
- Therapietrouw
- Voorkeuren patiënt

fit vs. niet fit

CLL gerelateerd

Therapie gerelateerd

“Doe een cardiovasculaire check bij start van een BTKinhibitor”

Cardiovascular (CV) risk assessment is a very important patient-related factor to consider especially before the start of a BTKi

- CV risk assessment includes age, sex, race, blood pressure, lipid panel, diabetes mellitus, obesity, smoking (current, former, never), antihypertensive, statin, aspirin treatment, history of CV events and family CV history.
- Recommendations for baseline CV risk assessment before and monitoring during BTKis are proposed (ESC guidelines 2022):
 - Blood pressure measurement at every clinical visit (and weekly at home during the first three months and later once a month).
 - An electrocardiogram (ECG) is performed before the start, and pulse is taken at every clinical visit.
 - Echocardiography in all patients developing atrial fibrillation (AF).
 - Echocardiography at baseline in patients considered at high risk for CV toxicities (M, >65 years, history of hyper tension, diabetes mellitus, QTc >480ms, AF, heart failure, cardiomyopathy and severe valvular heart disease).

Wat is belangrijk voor de patiënt bij het kiezen van therapie?



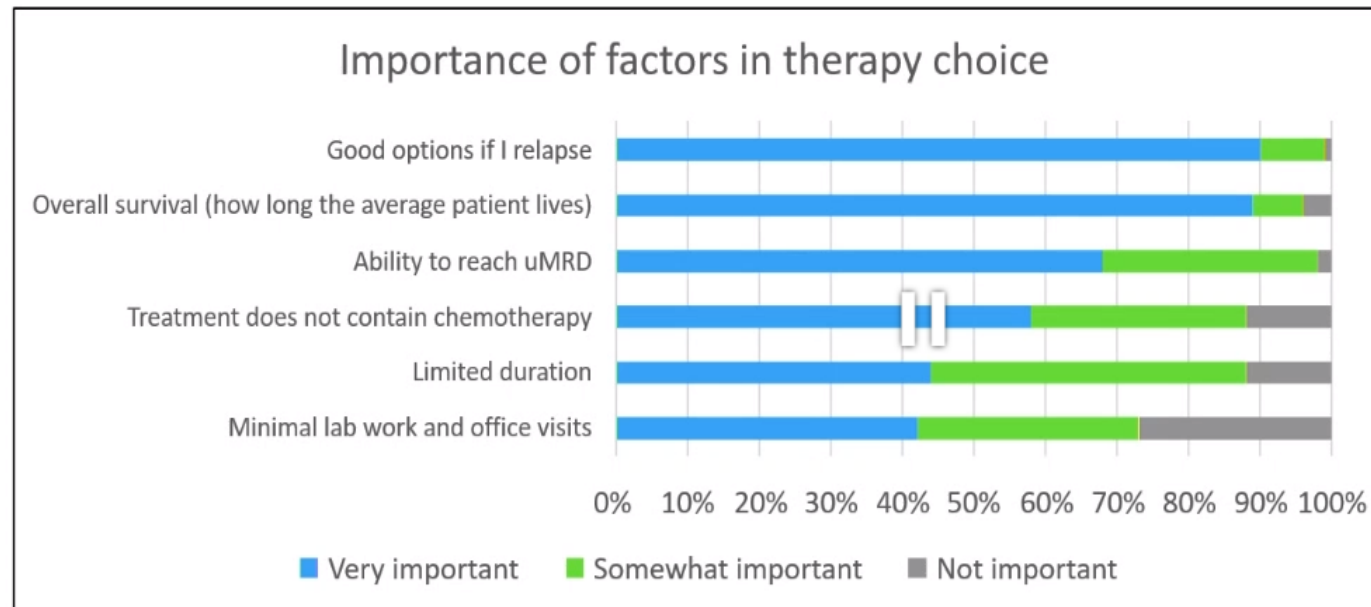
Patient demographics (n=134)	
Median age, years (range)	62 (30–89)
Age >70	23%
Sex, male	46%
Received a targeted therapy agent	42%



150 survey responses were collected via a web-based data collection mode from patients with CLL and caregivers* across 12 different countries



5 months
Survey was administered from Sep 2020 to Feb 2021



Factoren in acht te nemen bij het kiezen van therapie

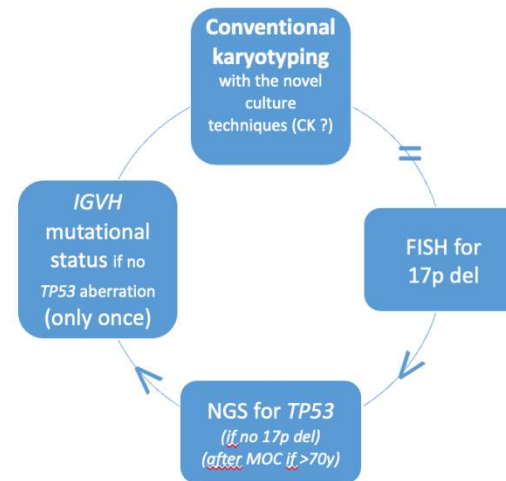
Patient gerelateerd

CLL gerelateerd

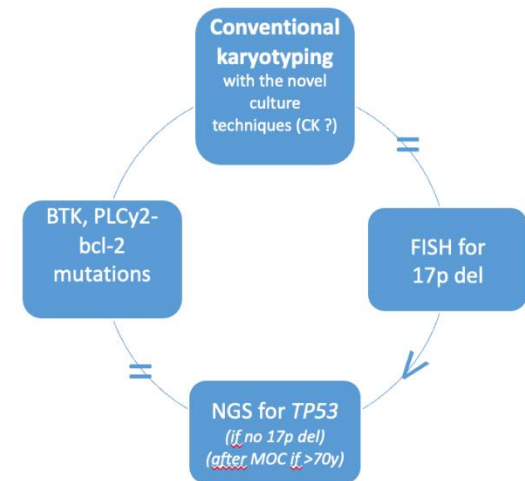
- 17p del/*TP53* mutatie
- *IGVH* mutatiestatus
- Complex karyotype
- Tumorlyse risico

Therapie gerelateerd

➤ Before the start of 1st line treatment



➤ At relapse, before the subsequent treatment



Factoren in acht te nemen bij het kiezen van therapie

Patient gerelateerd

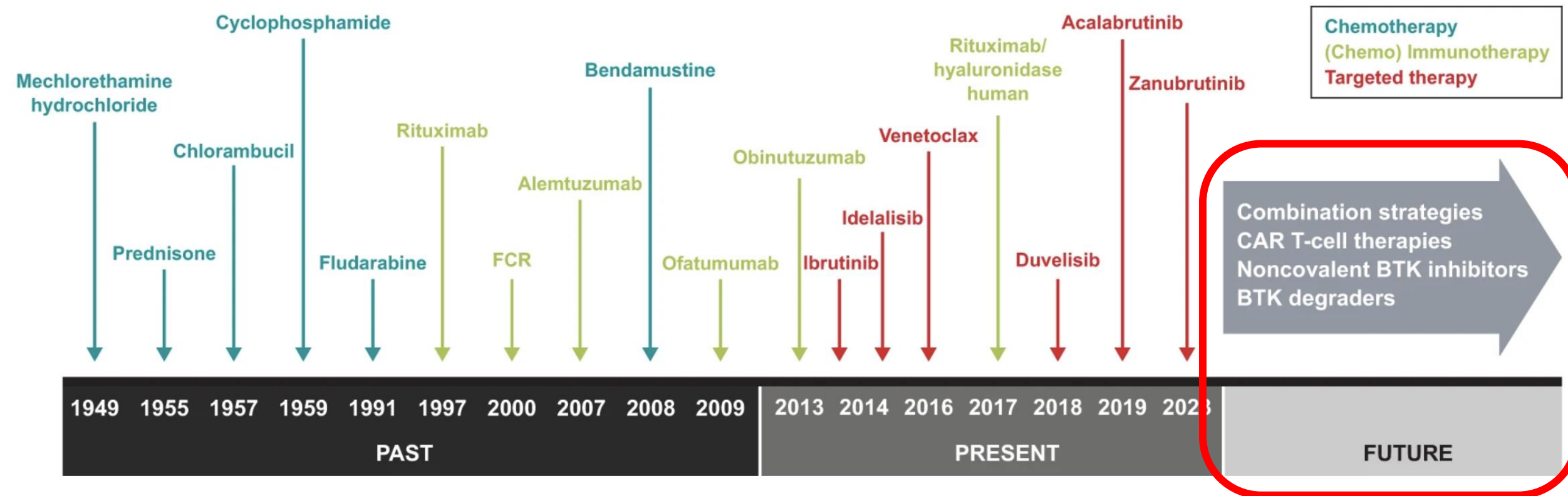
CLL gerelateerd

Therapie gerelateerd

- Intraveneus vs. oraal
- Continue behandeling vs. behandeling beperkt in de tijd
- Opname, dagopname, consultatie
- Verwachte duur respons, tijd tot volgende behandeling, overleving
- Verwachte bijwerkingen
- Economische kost

Evolutie behandeling CLL

Toekomst

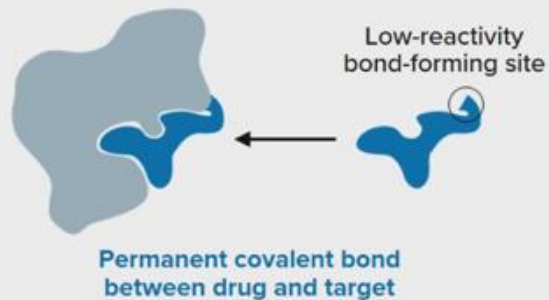


Niet covalent BTK inhibitoren

Pirtobrutinib-nemtabrutinib

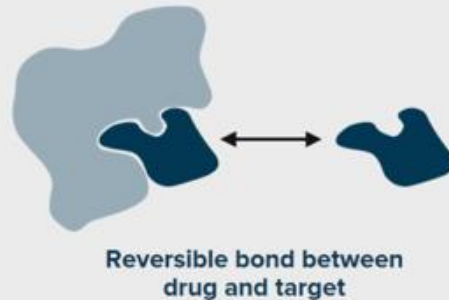
Covalent Inhibitors

Covalent **irreversible** drugs bind specifically to a drug target and form a permanent bond with their target



Noncovalent Inhibitors

Noncovalent **reversible** drugs are in equilibrium with their target - continually binding, unbinding, and rebinding

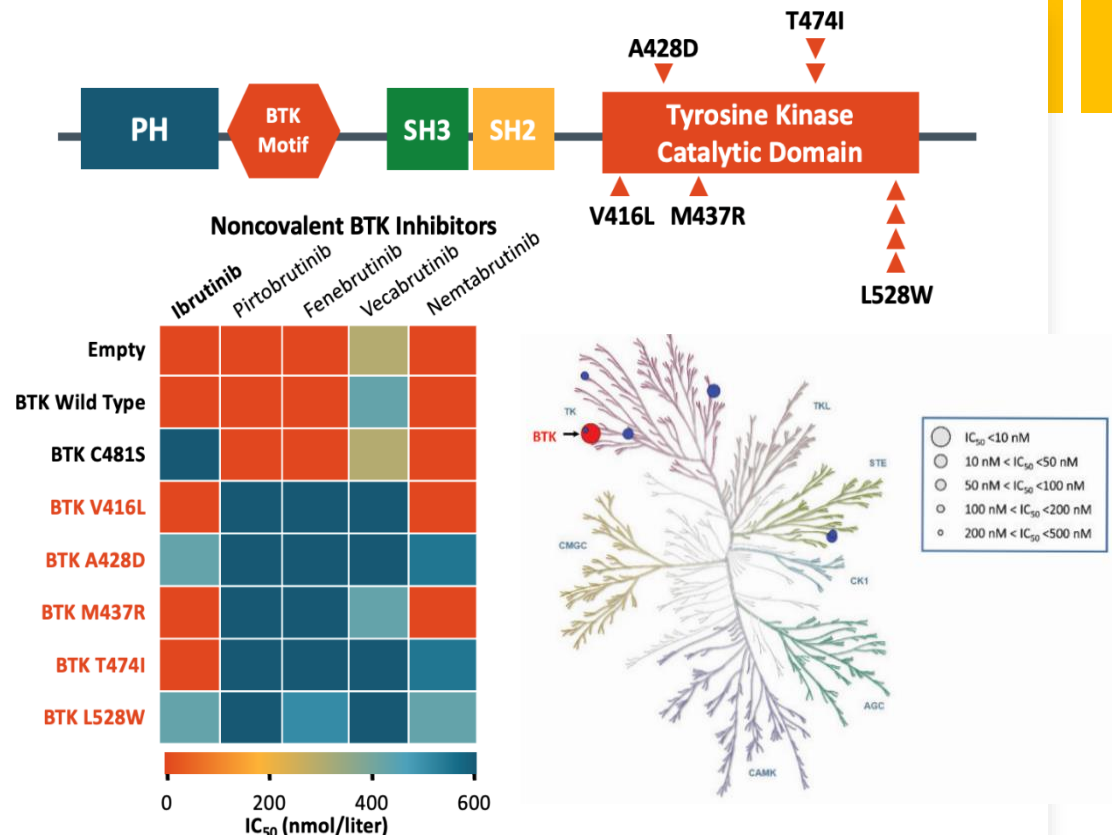


Irreversible BTKi

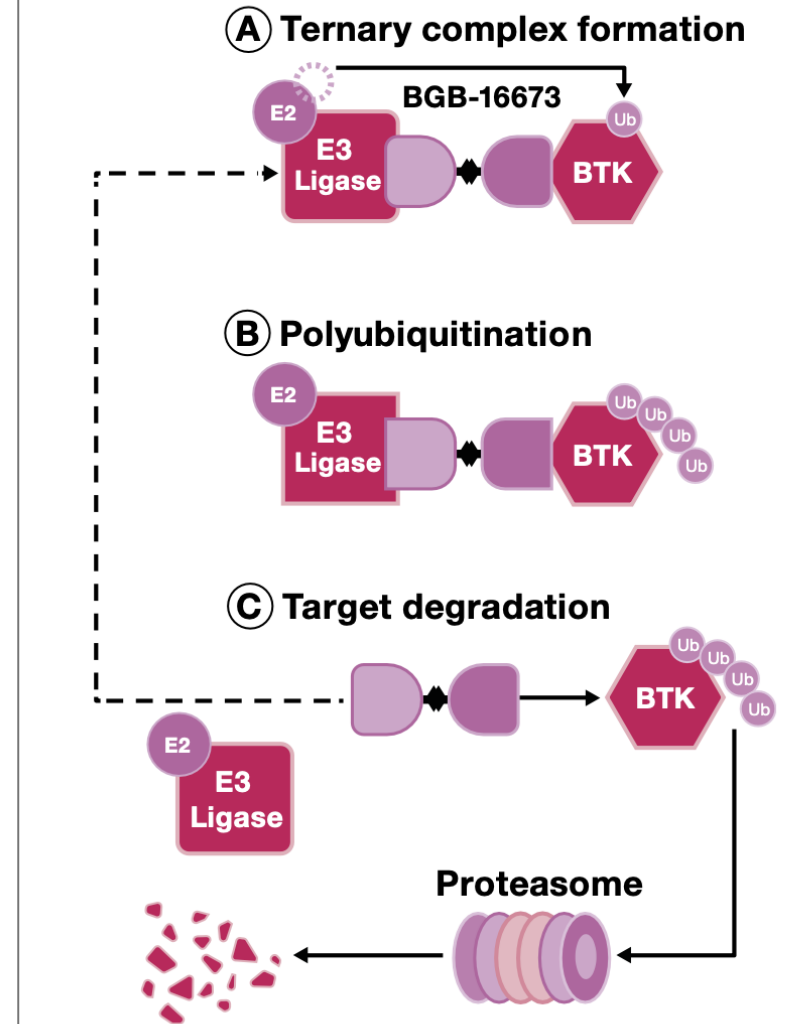
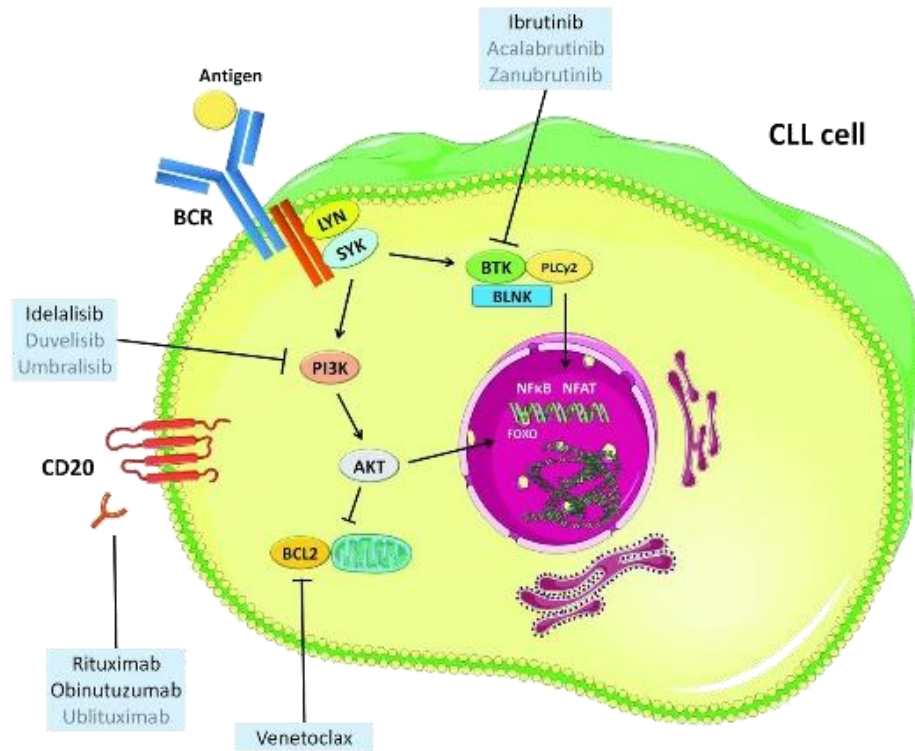
- Ibrutinib
- Acalabrutinib
- Zanubrutinib

Reversible BTKi

- Pirtobrutinib (LOXO-305)
- Nemtabrutinib (ARQ-351)

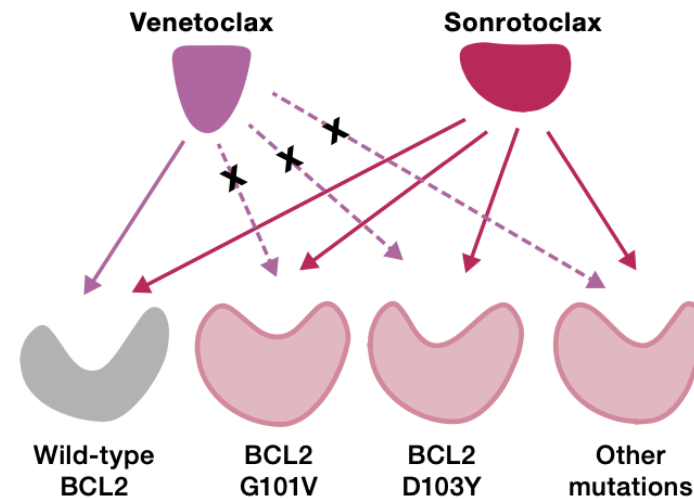
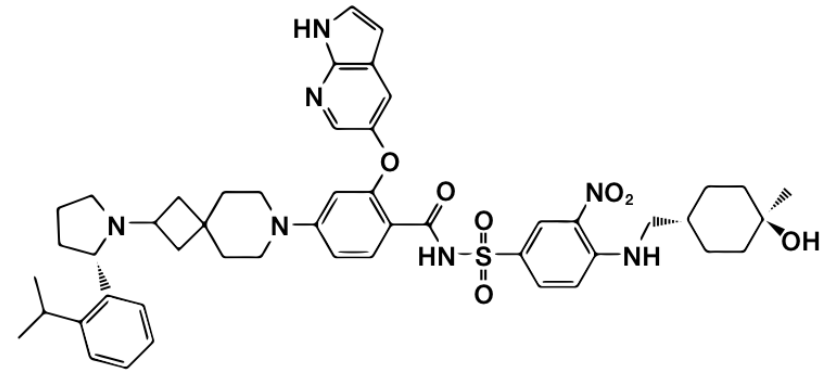


BTK-degraders



Nieuwe bcl-2 inhibitoren

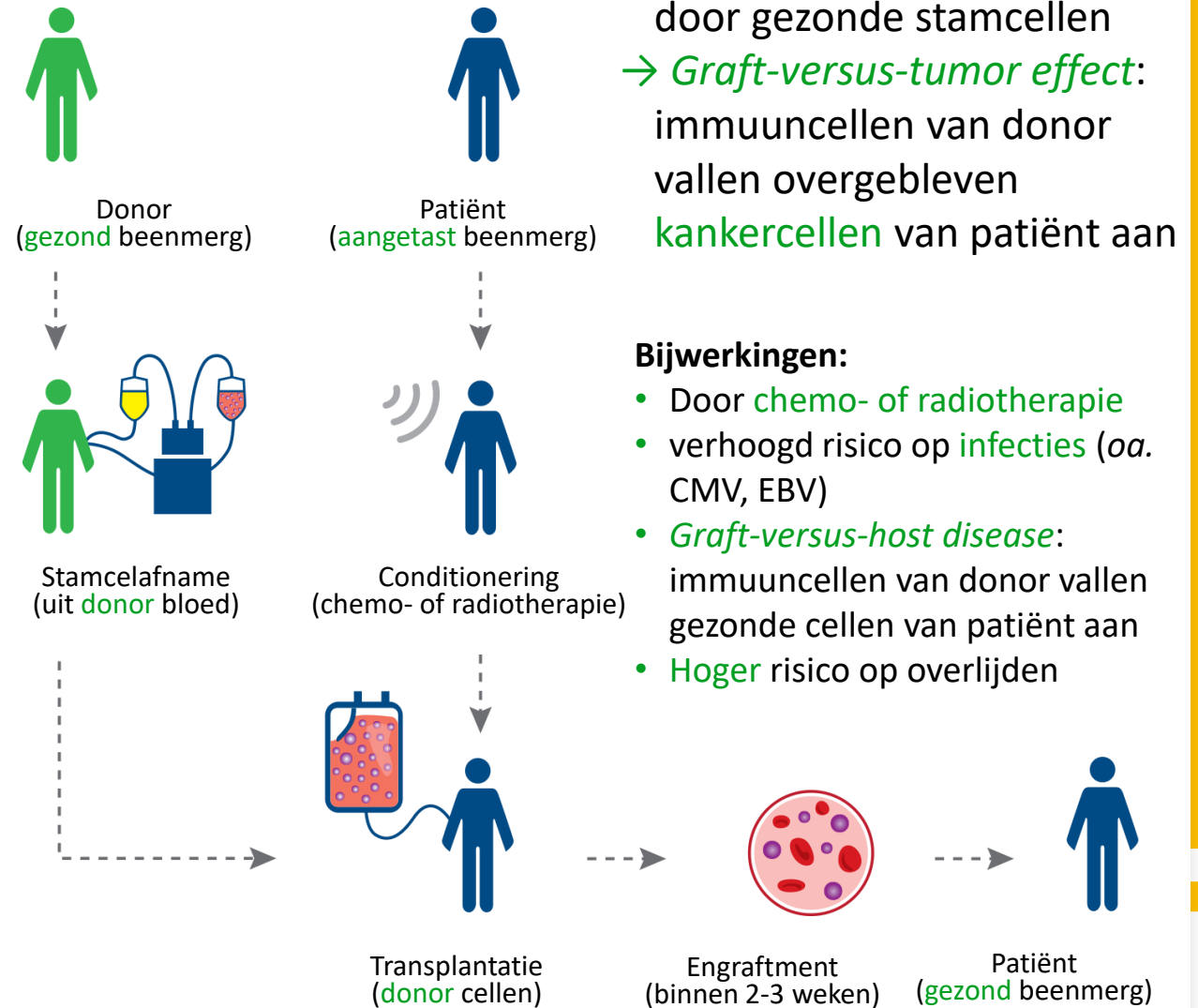
Sonrotoclax is a second-generation BCL2 inhibitor and retains strong binding affinity to several BCL2 mutants



Celtherapie

- autologe SCT
- **allogene SCT**
- CAR-T cell therapie

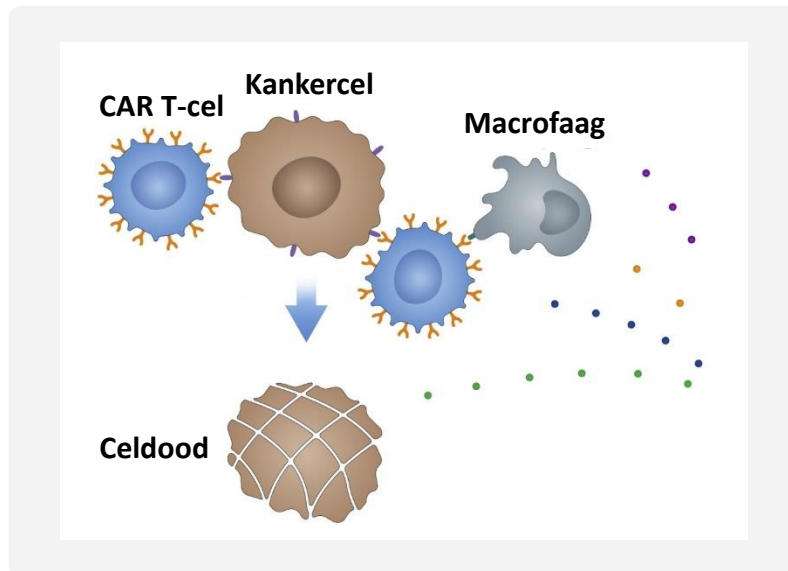
in geaccrediteerde centra



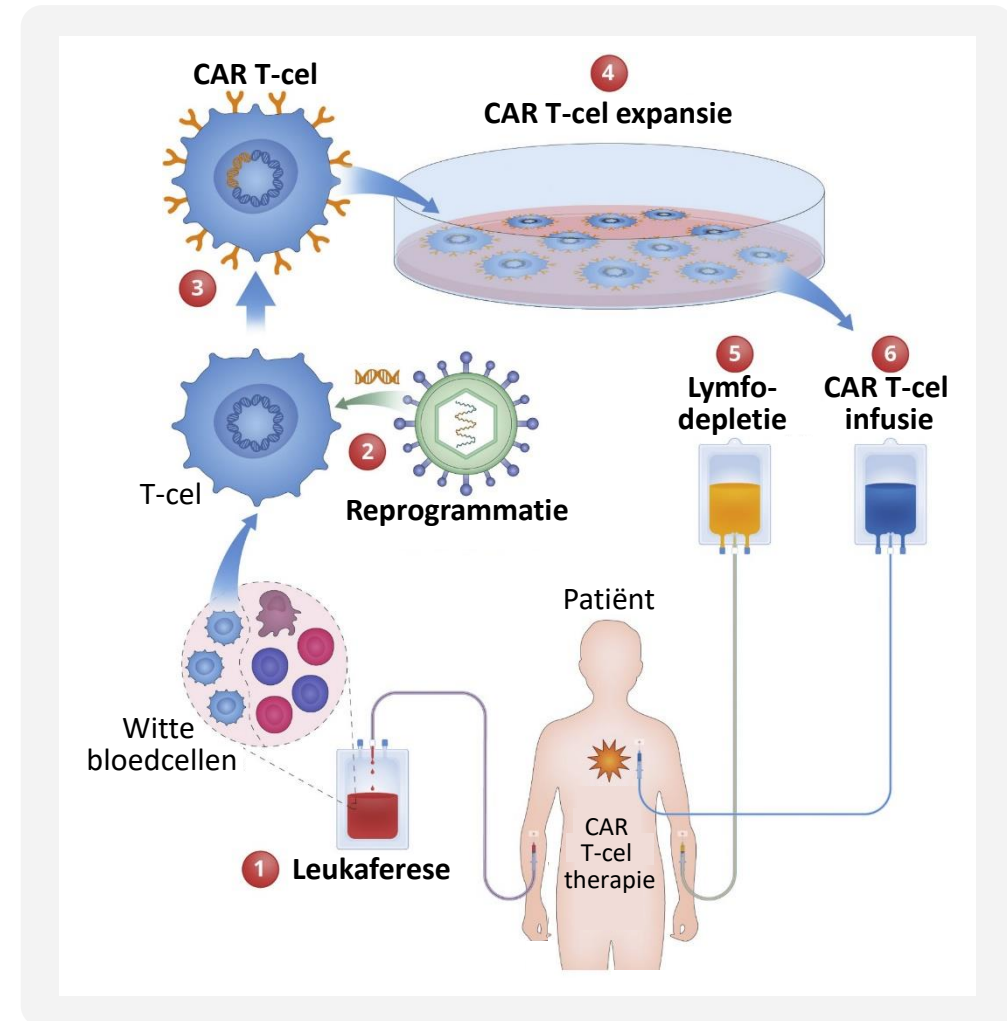
Celtherapie

- autologe en allogene stamceltransplantatie
- CAR-T cell therapie

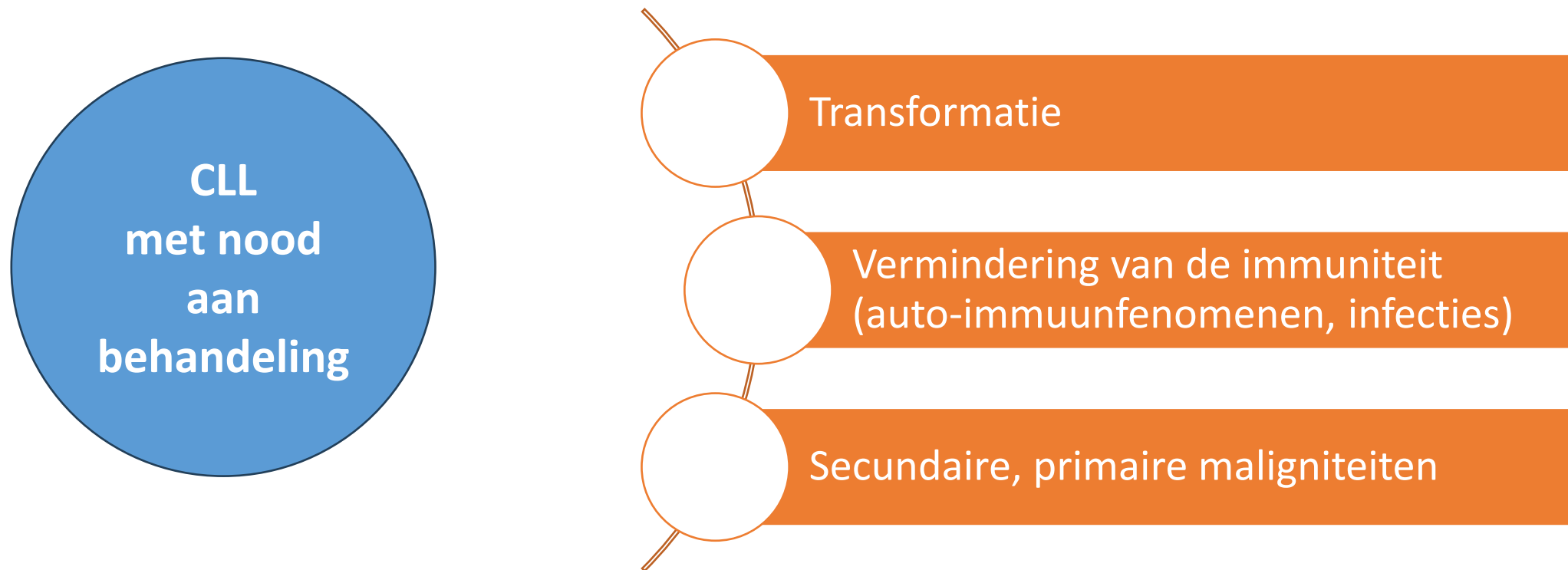
T-cellen **reprogrammeren** om kankercellen gericht te herkennen en aan te vallen



in geaccrediteerde centra



Andere uitdagingen bij CLL

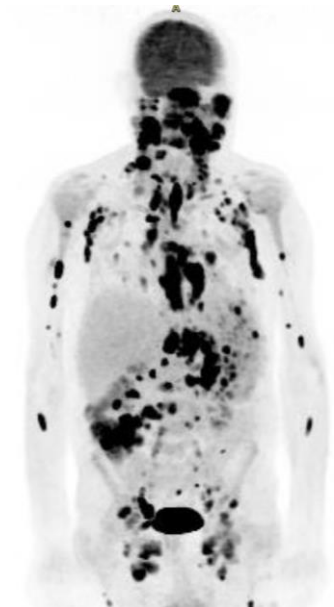
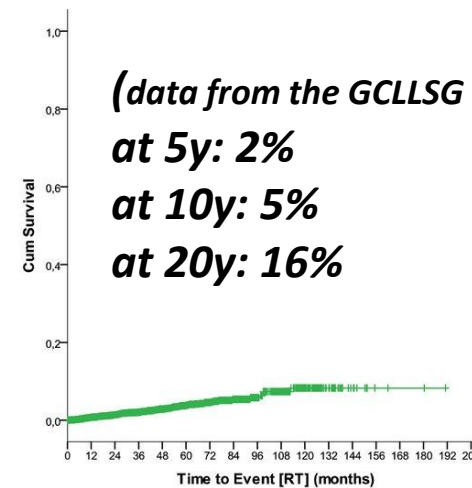


... transformatie naar
een aggressiever,
meestal grootcellig
B-cel lymfoom:
Richter transformatie

... Snelle groei klier op één plaats
B-symptomen
Hoog LDH
Hoog Calcium
Vermindering PS
Minder dan verwacht antwoord op ingestelde therapie



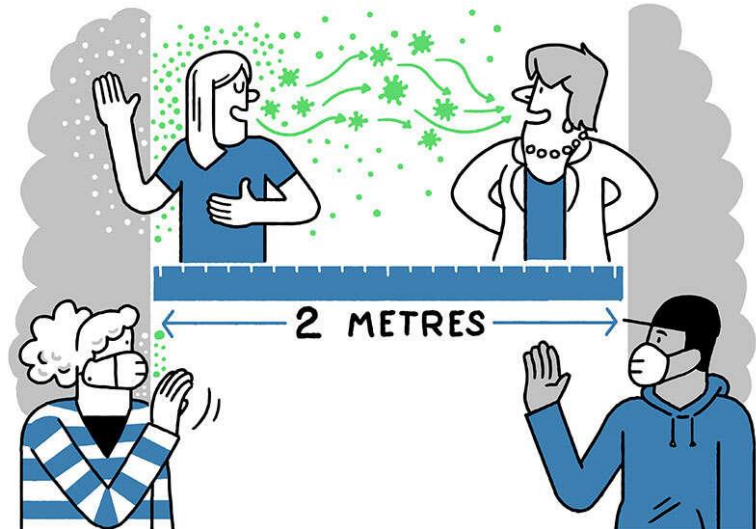
... doe een nieuw bipt om transformatie te bewijzen of
uit te sluiten



Vermindering van de immuniteit

- **Ontstaan van auto-immuunfenomen**
 - Auto-immune hemolytische anemie (AIHA) ($\pm$ 7-15%)
 - Auto-immune trombopenie (ITP) ($\pm$ 1-5%)
 - Pure red cell aplasie (PRCA) (<1%)
 - ...
- **Verhoogde infectievatbaarheid (x 3 in MBL stadium, x 5 bij CLL)**
 - Infecties voorkomen
 - Infecties snel herkennen

Verhoogde infectieneiging



- Infecties voorkomen

- Hygienische maatregelen

Beperken van infecties
door de lucht

Beperken van infecties
door handen, besmet
materiaal, water, voeding,
dieren

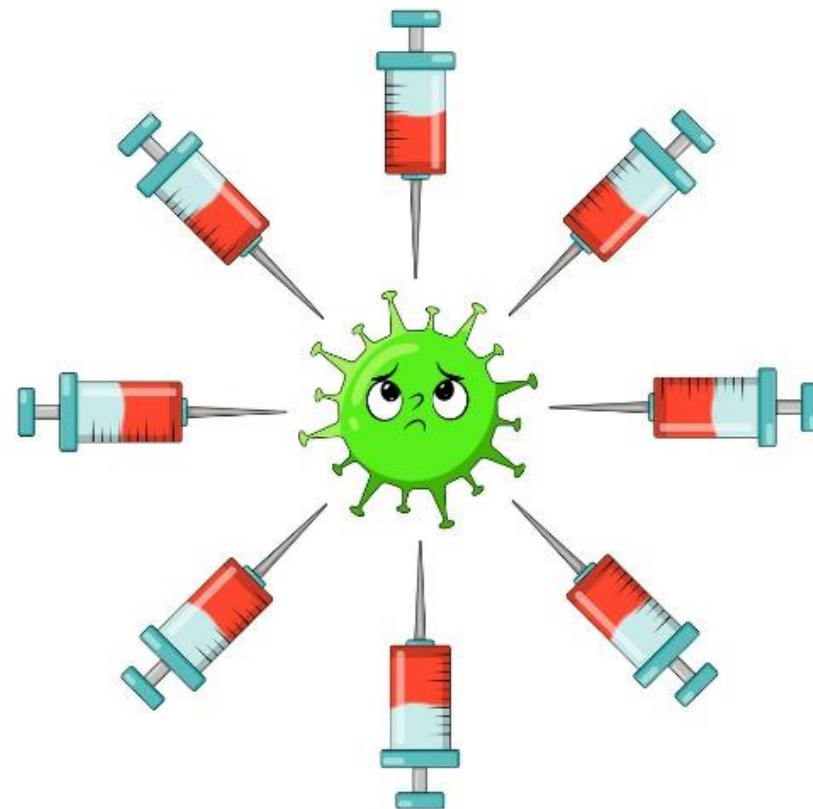
- Vaccinaties

- Immunoglobuline substitutie

- Infecties snel herkennen en ingrijpen

Vaccinaties

- Tienjaarlijkse booster tegen tetanus
- Jaarlijks griepvaccin (tetravalent 2024/trivalent2025/hooggedoseerd ?)
- Jaarlijks COVID-booster
- Pneumococcenvaccins: om de 5j te herhalen
- Herpes Zoster vaccin (2 vaccins met 8w tussentijd te geven)
- Levende vaccins AFGERADEN (gele koorts, rotavirus, windpokken, rode hond, mazelen, bof, dengue, nasaal griepvaccin)
- Reisadvies individueel te bekijken
- Vaccinatie huisgenoten



Immunoglobuline substitutie IV of sc



Immunoglobulines substitueren intraveneus maandelijks of subcutaan wekelijks bij herhaalde, levensbedreigende infecties welke antibiotica vereisten als immunoglobulines verlaagd

Infecties snel herkennen en ingrijpen

Tekenen die kunnen wijzen op infectie

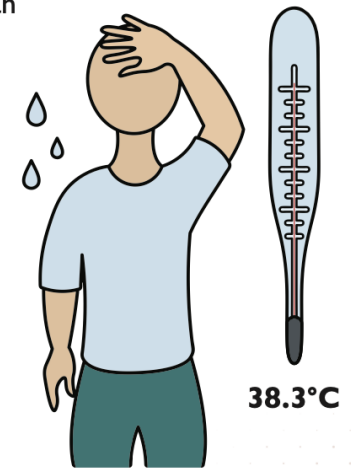
- **Algemene tekenen**

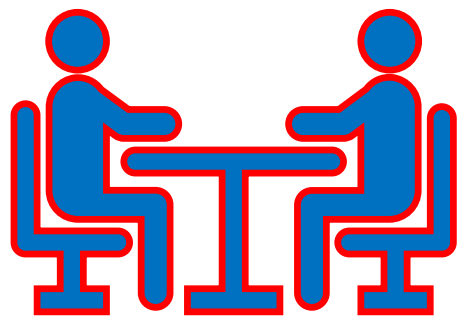
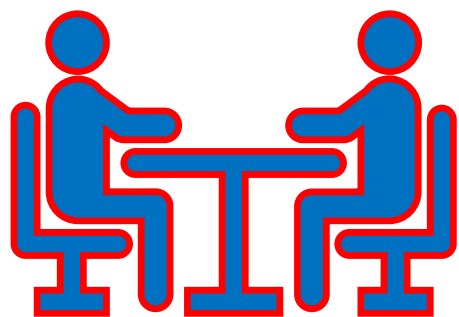
- Koorts, rillingen, gelokaliseerde pijn, hoofdpijn, vermoeidheid, verslechtering van de algemene gezondheidstoestand ...

- **Gelokaliseerde klachten**

- Niezen, neusloop, heesheid, hoesten, fluimen, kortademigheid, pijn in de borstkas
- Misselijkheid, braken, buikkrampen, buikpijn, diarree
- Pijn bij het plassen, frequent plassen, bloed in de urine
- Vaginale jeuk of vaginaal verlies, penisontsteking ...
- Huiduitslag, opzwellen van de huid of delen van het lichaam

Bij koorts of infectietekenen moet u altijd de huisarts of hema-
toloog contacteren, om te kijken of antibiotica gestart moet
worden. Koorts wordt gedefinieerd als eenmalig $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ of
een temperatuur van 38°C die meer dan
1 uur aanhoudt, zonder de inname van
koortswerende middelen.

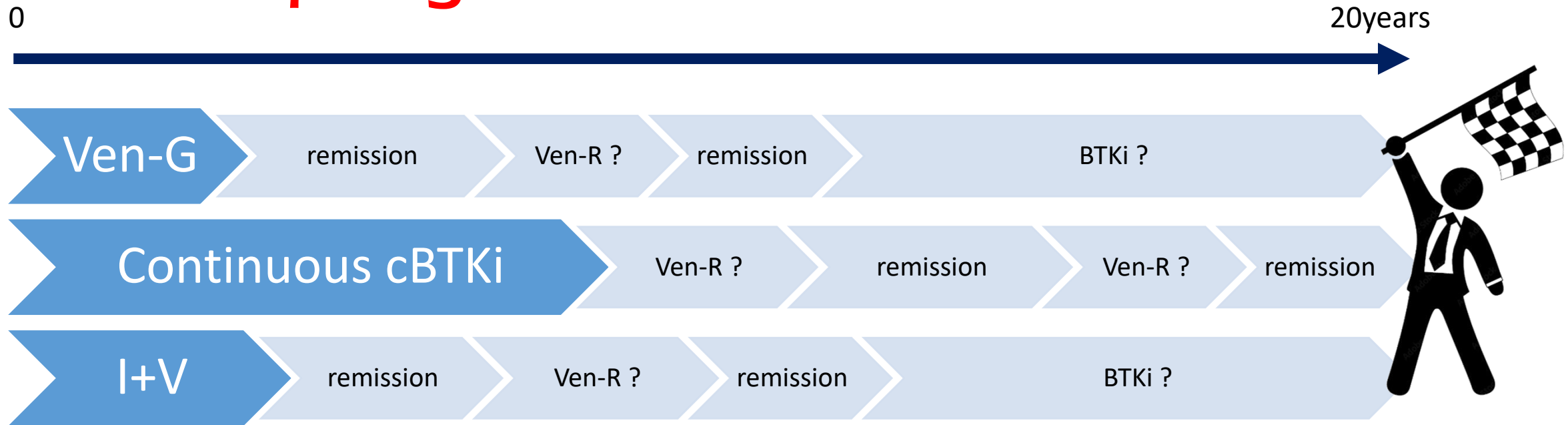




Ga in dialoog om de waarden en voorkeuren van de patiënt/arts te leren kennen

- **Angst of niet** voor...
- **Aanvaarden of niet** van...
- **Vermijden** van ...
- **Verlangen** om...
- ...

Hoe moeten we behandelingen elkaar laten opvolgen?

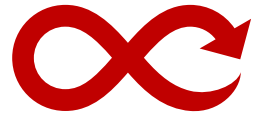


“Supportieve zorg” verder verbeteren

“Patient empowerment” om de “algemene gezondheid” te bewaren/te verbeteren

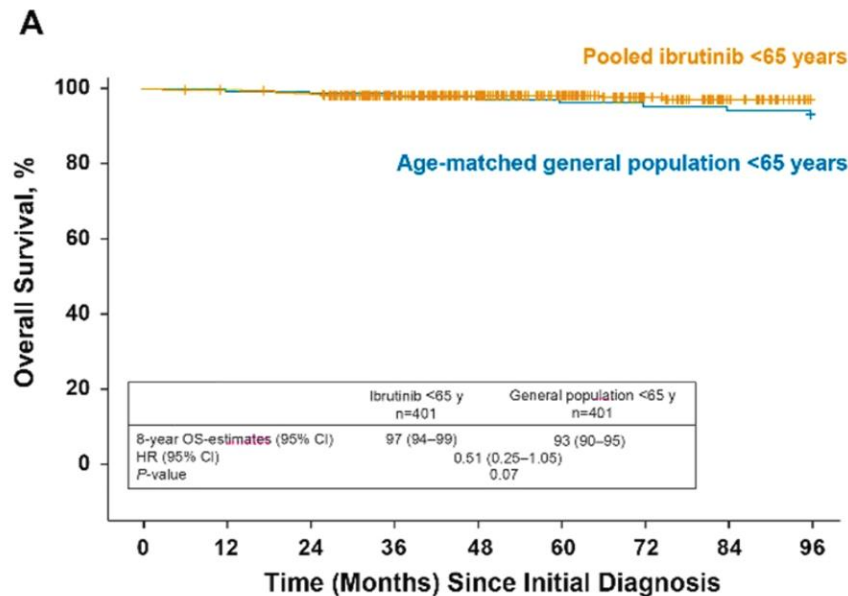
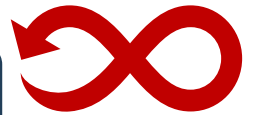
Continue BTK inhibitie

OS pat behandeld met ibr vs. Europese populatie met dezelfde leeftijd maar zonder CLL

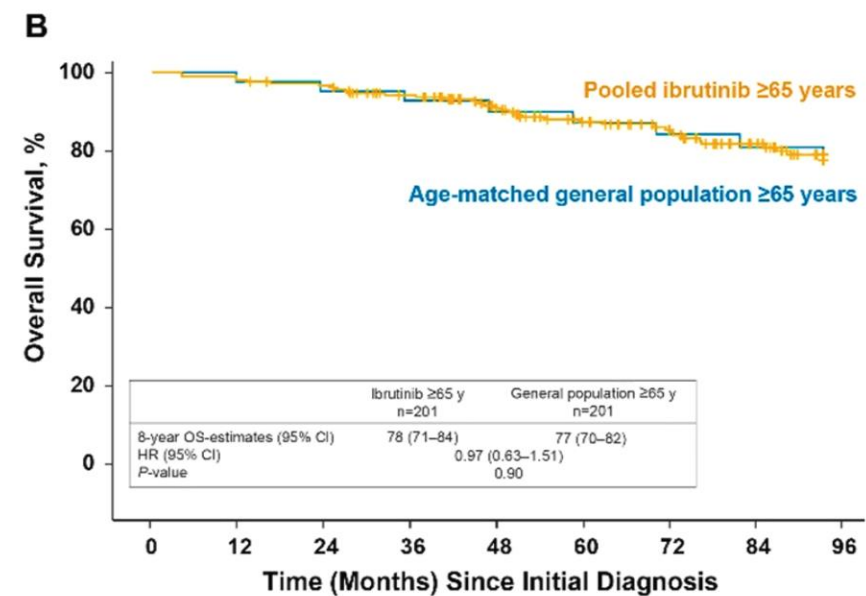


< 65 yrs

≥ 65 yrs



Patients at risk								
Pooled ibrutinib <65 years	401	398	393	341	279	221	173	138
Age-matched general population <65 years	401	401	398	396	393	389	386	378



Patients at risk								
Pooled ibrutinib ≥65 years	201	199	192	177	157	135	118	96
Age-matched general population ≥65 years	201	201	196	191	186	180	174	168

HR, hazard ratio; OS, overall survival.

Besluit CLL

- **CLL is een indolent B-cel lymfoom**
- **Voor velen lange W&S periode mogelijk**
- **Voor de meesten goede en lange responsen op eerste of tweedelijns therapie**
- **Help mee aan de ondersteunende maatregelen en uw lichaam gezond te houden**
- **Ga in dialoog met uw arts/ met uw patiënt en luister naar elkaars waarden/voorkeuren**



Voorkomen en/of Controleren van hart- en vaatziekten

