



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2021-B-181 Ibrutinib**

Stand: August 2021

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Ibrutinib

[zur Behandlung der nicht vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Allogene Stammzelltransplantation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Acalabrutinib (Beschlüsse vom 3. Juni 2021)
- Ibrutinib (Beschlüsse vom 1. April 2021, 20. Februar 2020, 15. Dezember 2016 und 21. Juli 2016)
- Idelalisib (Beschlüsse vom 16. März 2017)
- Obinutuzumab (Beschluss vom 5. Februar 2015)
- Venetoclax (Beschlüsse vom 15. Oktober 2020 und 16. Mai 2019)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib L01XE27 Imbruvica	Imbruvica [...] in Kombination mit [...] Venetoclax ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).
<b>Zytostatische Wirkstoffe</b>	
Bendamustin L01AA09 Levact	Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist.
Chlorambucil L01AA02 Leukeran	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
Fludarabin L01BB05 Bendarabin	Therapie der chronischen-lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ bei Patienten mit ausreichender Knochenmarksreserve. Die First-Line-Therapie mit Bendarabin 50 mg sollte nur bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung begonnen werden, einhergehend mit krankheitsbedingten Symptomen oder dem Nachweis der fortgeschrittenen Erkrankung.
<b>B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren</b>	
Acalabrutinib L01XE51 Calquence	Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.
Ibrutinib L01XE27 Imbruvica	Imbruvica als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Idelalisib L01XX47 Zydelig	Zydelig wird in Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>- als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4). [...]</li> </ul>
----------------------------------	--

### BCL-2-Inhibitoren

Venetoclax L01XX52 Venclyxto	Venclyxto in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).  Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.
------------------------------------	---

### Anti-CD-20-Antikörper

Obinutuzumab L01XC15 Gazyvaro	Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1)
Rituximab L01XC02 Mabthera	MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich MabThera behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1 [...]

### Glucocorticoide

Prednisolon H02AB06 Dermosolon	Hämatologie/Onkologie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chronisch lymphatische Leukämie (DS: e)</li> </ul>
--------------------------------------	--

Prednison H02AB07 Cutason	Hämatologie/Onkologie: - Chronisch lymphatische Leukämie
<b>Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome</b>	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac	Non-Hodgkin-Lymphome
Etoposid L01CB01 Etopophos	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Mitoxantron L01DB07 Ralenova	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva	Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat- Teva	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2021-B-181 (Ibrutinib)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 15. Juni 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	13
3.3 Systematische Reviews.....	13
3.4 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	25
Referenzen.....	28

## Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse events
AO	acalabrutinib plus obinutuzumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BR	bendamustine + rituximab
CLB-Ob	chlorambucil + obinutuzumab
CLL	chronischer lymphatischer Leukämie
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
FR	fludarabine + rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IO	ibrutinib-obinutuzumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	network meta-analysis
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
PFS	Progression Free survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TA	targeted agents
TRIP	Turn Research into Practice Database
VO	venetoclax-obinutuzumab
WHO	World Health Organization



## 1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Chronische lymphatische Leukämie (CLL) durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, CCO, ECRI, ESMO, G-BA, GIN, NCCN, NCI, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 17.07.2020 durchgeführt, die Folgerecherche am 23.03.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 521 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 14 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### G-BA, 2021 [2].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie; Monotherapie, Erstlinie) vom 03. Juni 2021.

#### Anwendungsgebiet

Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß des Zusatznutzens

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

- Zweckmäßige Vergleichstherapie:
  - Bendamustin in Kombination mit Rituximab
  - Oder
  - Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ibrutinib
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

---

#### G-BA, 2021 [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie; Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie) vom 03. Juni 2021.

### **Anwendungsgebiet**

Calquence in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß des Zusatznutzens**

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

- Zweckmäßige Vergleichstherapie:
  - Bendamustin in Kombination mit Rituximab
  - Oder
  - Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ibrutinib
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2021 [3].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab) vom 01. April 2021.

### **Anwendungsgebiet**

IMBRUVICA in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

## Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß des Zusatznutzens

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR): Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

- Zweckmäßige Vergleichstherapie:
  - Bendamustin in Kombination mit Rituximab
  - Oder
  - Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ibrutinib

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### G-BA, 2020 [10].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Februar 2020 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab).

#### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. August 2019):**

IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Ibrutinib

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2020 [7].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Oktober 2020 - Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab).

**Anwendungsgebiet**

Venclyxto in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

**Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß des Zusatznutzens**

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

- Zweckmäßige Vergleichstherapie:
  - Bendamustin in Kombination mit RituximabOder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

- Zweckmäßige Vergleichstherapie:
  - Ibrutinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2019 [8].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2019 - Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status).

**Anwendungsgebiet**

Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL),

- die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder
- die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

a) Erwachsene Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Ibrutinib

oder

- Idelalisib + Rituximab

oder

- Best-Supportive-Care (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)

Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Ibrutinib
- oder
- Idelalisib + Rituximab
- oder
- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2016 [6].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronisch lymphatische Leukämie, bei nicht vorbehandelten Patienten).

#### **Anwendungsgebiet**

IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).

Hinweis:

Über den Zusatznutzen von Ibrutinib für nicht-vorbehandelte Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 21. Juli 2016 entschieden.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

1a) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

1b) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt:

Eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

2) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen:

Best-Supportive Care

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

1a) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1b) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen:  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

## **G-BA, 2016 [11].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 – Ibrutinib.

### **Anwendungsgebiet**

IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immunitherapie nicht geeignet sind.

1a) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1b) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Idelalisib oder Best-Supportive-Care

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

2) Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemo-Immunitherapie ungeeignet sind

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Best-Supportive-Care

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.



---

## **G-BA, 2016 [9].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 – Idelalisib.

### **Anwendungsgebiet**

Zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

#### Teilpopulation 1a

Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

#### Teilpopulation 1b

Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Ibrutinib oder Best-Supportive-Care

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

---

## **G-BA, 2015 [5].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Februar 2015 – Obinutuzumab.

### **Anwendungsgebiet**

Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>TM</sup>) in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.

### **Vergleichstherapie**

*Obinutuzumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.*

*Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens*

*für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.*

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

nicht quantifizierbar

### **3.2 Cochrane Reviews**

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### **3.3 Systematische Reviews**

---

#### **Molica S et al., 2020 [13].**

Comparison Between Venetoclax-based and Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-based Therapy as Upfront Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Systematic Review and Network Meta-analysis.

#### **Fragestellung**

A network meta-analysis (NMA), a strategy that permits simultaneous comparisons of different treatment options in the absence of direct head-to-head evaluations.

#### **Methodik**

##### Population:

- CLL patients

##### Intervention/Komparator:

- TAs as upfront therapy

##### Endpunkte:

- overall response rate (ORR), progression-free survival (PFS); adverse event (AE) rate

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE before July 31, 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 trials

## Charakteristika der Population & Qualität der Studien:

Reference	Trial Name	Year	Method of Randomization	Allocation Concealment	Blinded	Withdrawal and Dropout	Baseline	Quality Level <sup>a</sup>
Burger et al	RESONATE2	2013	Centralized	Central office	No	Detailed criteria	Identical baseline	A
Woyach et al	ALLIANCE	2013	Centralized	Central office	No	Detailed criteria	Identical baseline	A
Shanafelt et al	ECOG-ACRIN	2014	Centralized	Central office	No	Detailed criteria	Identical baseline	A
Moreno et al	ILLUMINATE	2012	Centralized	Central office	No	Detailed criteria	Identical baseline	A
Sharman et al	ELEVATE-TN	2015	Centralized	Central office	No	Detailed criteria	Identical baseline	A
Fischer et al	CLL-14	2013	Centralized	Central office	No	Detailed criteria	Identical baseline	A

<sup>a</sup>A = Quality score of 4 to 5 of a total score of 5; B = quality score of 2 to 3 of a total score of 5.

### Studienergebnisse:

- Regarding progression-free survival (PFS), fixed-effect analyses comparing ibrutinib-obinutuzumab (IO) with venetoclax-obinutuzumab (VO) (relative risk [RR], 1.52; 95% confidence interval [CI], 0.82-2.81), acalabrutinib (A) with IO (RR, 0.87; 95% CI, 0.47-1.61), and A with VO (RR, 0.57; 95% CI, 0.32-1.01) revealed that the upper limit of the 95% CI for RR did exceed the 1.0 value. This indicates a lack of significant difference in PFS for IO, VO, and A.
- In contrast, acalabrutinib plus obinutuzumab (AO) improved PFS in comparison with IO (RR, 0.43; 95% CI, 0.22-0.87) and VO (RR, 0.29; 95% CI, 0.15-0.56).
- No differences in the frequency of adverse events was observed across different TAs.
- Also, the analysis of PFS in relationship with high-risk genetic features (ie, TP53 aberrations, IGHV unmutated, 11q deletion) showed similar results for different TAs.
- However, patients with unmutated IGHV status fared better with AO than with VO in terms of PFS.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review and network meta-analysis indicated that upfront AO prolongs PFS in comparison with IO and VO, whereas no differences are observed between IO, VO, and single-agent A. Hopefully, ongoing studies will further delineate the position of different TAs in chronic lymphocytic leukemia therapy based on effectiveness, availability, safety, cost, and treatment objectives.

### 3.4 Leitlinien

#### Alberta Provincial Hematology Tumour Team, 2019 [1].

Chronic lymphocytic leukemia.

#### Zielsetzung/Fragestellung

The following guidelines apply to adults over 18 years of age.

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- No formal literature search was conducted for the 2017 update, the update was based on a consensus meeting held in 2016. An updated review of the literature was conducted by searching journal articles using the Medline (1950 to May, Week 1, 2015), EMBASE (1980 to May, Week 1, 2015), Cochrane Database of Systematic Reviews, and PubMed electronic databases.

##### LoE/GoR

**Table 5.** Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias</li> <li>• meta-analyses of RCTs without heterogeneity</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• small RCTs</li> <li>• phase II RCTs</li> <li>• large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prospective cohort studies</li> <li>• post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs</li> </ul>
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• retrospective cohort studies</li> <li>• case-control studies</li> <li>• instrument validation studies (<i>note</i>: could be level III, based on size of population, methods)</li> </ul>
V	<ul style="list-style-type: none"> <li>• studies without a control group</li> <li>• case reports</li> <li>• expert opinions</li> <li>• review articles or narrative reviews</li> <li>• Delphi studies</li> <li>• cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)</li> </ul>

**Table 6.** Strength of Recommendations

Grade	Description of Recommendation Strength
A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

### Sonstige methodische Hinweise

- This guideline was originally developed in May 2010 and subsequently revised in 2013, 2014, 2015, 2017, 2018 and 2019.

### **Recommendations**

#### First-Line Treatment Options:

1. The majority of patients with early-stage CLL are managed initially with watchful waiting. The decision to initiate treatment should be based upon symptoms, advanced disease (bulky or symptomatic adenopathy/ splenomegaly or cytopenias), or evidence for rapid disease progression (e.g. lymphocyte count doubling within 6 months).

2. Patient fitness and co-morbidities should be considered to determine whether aggressive treatments can be tolerated. In physically fit CLL patients with mutated IgHV who are able to tolerate aggressive treatment, the combination of fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR) is recommended. The potential for toxicity of this regimen suggests that patients who have comorbidities may benefit from less aggressive treatments such as bendamustine + rituximab (BR), fludarabine + rituximab (FR) or chlorambucil + obinutuzumab (CLB-Ob). A subgroup of younger patients with good risk features [mutated IgVH and lack of del(17p) or del(11q)] have a very long PFS following therapy with FCR with a plateau in the PFS curve so these patients should receive FCR whenever possible.

For fit patients <70 years old with unmutated IgHV, we recommend BTK inhibition (with ibrutinib monotherapy) based on an overall survival advantage noted with this therapy.

3. In frail patients with significant co-morbidities and competing causes of death, less toxic treatment options are warranted such as chlorambucil and obinutuzumab. Whenever possible, all patients should receive an anti-CD20 monoclonal antibody with first line therapy based on evidence of a PFS and OS advantage when combined with chemotherapy.

4. Patients whose CLL possesses del(17p) and/or TP53 mutation have poor responses to standard chemotherapy and as such, ibrutinib is the preferred treatment choice for these patients.

---

### **AWMF, 2018 [12].**

*Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH)*

Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie: Langversion 1.0.

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche: 2017

LoE/GoR

- Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009). Die Evidenzklassifikationen bildeten bei einigen Fragestellungen die Grundlage für eine weitergehende Beurteilung der Evidenz mit GRADE.

**Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)**

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

**Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann



## Empfehlungen

### 4.1. Wahl der Erstlinientherapie und Zahl der Zyklen

4.1.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
EK	<p>Die Indikation zur Therapie besteht in Abhängigkeit der Symptomatik oder bei Übergang in Stadium Binet C.</p> <p>Im Stadium Binet A und B gelten mindestens eines der folgenden Kriterien als Indikation zur Therapie: [2]</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• B-Symptome (Gewichtsabnahme &gt; 10 % innerhalb von 6 Monaten; extreme Schwäche; Fieber über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion; Nachtschweiß),</li><li>• rasch zunehmende Knochenmarkinsuffizienz (zunehmende Anämie und/oder Thrombozytopenie),</li><li>• Autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie, die schlecht auf Corticosteroide anspricht,</li><li>• Massive (&gt; 6 cm unter dem Rippenbogen) Symptome verursachende oder progrediente Splenomegalie,</li><li>• Massive (&gt; 10 cm im Längsdurchmesser) oder progrediente Lymphknotenvergrößerungen,</li><li>• Progrediente Lymphozytose mit &gt; 50 % über einen zweimonatigen Zeitraum oder Lymphozytenverdopplungszeit unter 6 Monaten, gemessen ab einer absoluten Lymphozytenzahl von &gt; 30G/L.</li></ul>
	Konsens
4.2.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
EK	<p>Bei Gabe von FC und CD20-Antikörper oder Bendamustin und CD20-Antikörper oder Chlorambucil und CD20-Antikörper <i>sollten</i> 6 Zyklen angeboten werden, wenn die Therapie von dem Patienten vertragen wird.</p>
	Starker Konsens
4.3.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
EK	<p>Vor Beginn eines jeweiligen Therapiezyklus <i>sollten</i> keine Zeichen einer aktiven und unkontrollierten Infektion mehr bestehen.</p>
	Starker Konsens
4.4.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
EK	<p>Bei Auftreten von schweren Infektionen, bzw. schweren Zytopenien unter der Therapie, welche durch die verzögerte Erholung zu einer Verzögerung des nächsten Zyklus nach den oben genannten Kriterien führen, <i>soll</i> eine Dosisreduktion der Chemotherapie um mindestens 25% während des nächsten Therapiezyklus erfolgen.</p>
	Konsens
4.5.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
EK	<p>Im Verlauf <i>kann</i> eine weitere Dosisreduktion erfolgen, wobei eine Unterschreitung der Chemotherapiedosis unter 50% nicht sinnvoll ist und die Therapie in diesem Falle abgebrochen werden <i>soll</i>.</p>
	Konsens

#### 4.1.3. Stellenwert der Monochemotherapie

4.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine Chemoimmuntherapie (unter der Berücksichtigung der Kontraindikationen für Antikörper-Therapien) <i>soll</i> einer alleinigen Chemotherapie vorgezogen werden.
GRADE	Fischer 2016, Goede 2014, Goede 2015, Hallek 2010, Hillmen 2015 [76-80]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

#### 4.1.4. Stellenwert der Chemoimmuntherapie

4.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine Chemoimmuntherapie <i>soll</i> basierend auf der Gabe eines CD20-Antikörpers sein.
GRADE	Bauer 2012, Geisler 2014, Skoetz 2012 [89-91]
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

#### Therapie der CLL mit del(17p)/TP 53 Mutation

4.8.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Allen Patienten mit CLL und del(17p)/TP 53 Mutation <i>sollen</i> , sofern eine Studie hierzu vorhanden ist und keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme verhindern, die Teilnahme an einer klinischen Studie angeboten werden.
	Konsens

4.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit del(17p)/TP 53 Mutation <i>sollte</i> , sofern nicht in klinischen Studien, in der Erstlinientherapie der Btk-Kinaseinhibitor Ibrutinib angeboten werden. Patienten, die nicht geeignet für Ibrutinib sind, kann alternativ eine Therapie mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab oder Venetoclax angeboten werden.
GRADE	Burger 2014, Burger 2015, Byrd 2015, O'Brien 2016 [94-97]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens



#### 4.3. Therapie jüngerer/fitter versus älterer/unfitter & komorbider Patienten

4.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation bis maximal 65 Jahre <i>soll</i> als Erstlinientherapie eine intensivere Chemoimmuntherapie bestehend aus dem Purinanalogen Fludarabin, dem Alkylans Cyclophosphamid und dem CD20-Antikörper Rituximab (FCR) angeboten werden.  Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation über 65 Jahre <i>soll</i> als Erstlinientherapie eine Chemoimmuntherapie bestehend aus Bendamustine und dem CD20-Antikörper Rituximab (BR) angeboten werden.
GRADE	Eichhorst 2016, Fischer 2016, Hallek 2010 [76, 77, 109]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Konsens
4.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Älteren oder komorbiden Patienten <i>sollen</i> weniger intensive Chemoimmuntherapien, bestehend aus Chlorambucil in Kombination mit einem CD20-Antikörper (Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab) oder alternativ Bendamustin und CD20-Antikörper, angeboten werden.
GRADE	Goede 2014, Goede 2015, Hillmen 2015, Michaellet 2015 [78-80, 110]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

#### Therapie asymptomatischer Patienten versus symptomatischer Patienten

4.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei asymptomatischen Hochrisikopatienten <i>sollte</i> mit der watch & wait Strategie fortgefahren werden.
GRADE	Bergmann 2013, Schweighofer 2013 [119, 120]
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

Neue Substanzen in der Erstlinientherapie: Bezüglich des Einsatzes der bereits zugelassenen Substanzen Ibrutinib (als Monotherapie) und Idelalisib (in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit del(17p), die nicht Ibrutinib geeignet sind) in der Erstlinientherapie sei an dieser Stelle auf das Kapitel 4 Erstlinientherapie verwiesen. Der Einsatz von weiteren neuen Substanzen als Monotherapie oder in Kombination in der Erstlinientherapie der CLL wird in zahlreichen klinischen Studien evaluiert. Die Studienergebnisse sind allerdings erst nach einem längerem Follow-up zu erwarten und in

einigen Phase-III-Studien erfolgte kein Vergleich mit dem aktuellen Standard; somit ist eine Änderung des therapeutischen Vorgehens in der Erstlinie zunächst nicht zu erwarten. (...)

---

**Schuh AH et al., 2018 [14].**

*A British Society for Haematology Guideline.*

Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia.

**Zielsetzung/Fragestellung**

The significant developments in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in recent years demand an update of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for CLL (Oscier et al, 2012) with a focus on therapy. The guidance in this document refers to treatment outside clinical trials. However, the basic principle remains that, wherever possible, treatment of patients with CLL should be delivered within the context of a clinical trial.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Zusammensetzung des Gremiums nicht im Detail dargestellt. The guideline group was selected to be representative of UK medical experts and patients.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt. Keine Angabe, wie mit Interessenskonflikten umgegangen wurde.
- Systematische Suche und Bewertung der Evidenz mittels GRADE.
- Keine Konsensusprozesse dargelegt. Externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist teilweise im Hintergrundtext dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Recommendations are based on a review of the literature using Medline/Pubmed searches under the heading, chronic lymphocytic leukaemia AND phase III AND (Ibrutinib OR Idelalisib OR Venetoclax OR Obinutuzumab OR Ofatumumab OR Bendamustine OR Rituximab OR Fludarabine OR Cyclophosphamide OR Chlorambucil). Only English language publications from 1 August 2011 to 22 March 2018 were included in the literature search.

## LoE

### **Quality of Evidence and criteria for assigning the quality of evidence**

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).

<b>Type of evidence</b>	<b>Randomized trial = high (A)</b> <b>Observational study = low (C)</b> <b>Any other evidence = very low (D)</b>
<b>Decrease* grade if</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serious or very serious limitation to study quality</li> <li>• Important inconsistency</li> <li>• Some or major uncertainty about directness</li> <li>• Imprecise or sparse data</li> <li>• High probability of reporting bias</li> </ul> <p>*Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels</p>
<b>Increase grade if</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Strong evidence of association—significant relative risk of <math>&gt; 2</math> (<math>&lt; 0.5</math>) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1)</li> <li>• Very strong evidence of association—significant relative risk of <math>&gt; 5</math> (<math>&lt; 0.2</math>) based on direct evidence with no major threats to validity (+2)</li> <li>• Evidence of a dose response gradient (+1)</li> <li>• All plausible confounders would have reduced the effect (+1)</li> </ul>

## GoR

**Strong (grade 1):** Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate.

**Weak (grade 2):** Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest” and “consider” are appropriate.

## **Recommendations**

### **Front-line therapy**

#### Initial treatment of fit patients without TP53 disruption

- Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) is recommended as initial therapy for previously untreated fit patients without TP53 disruption outside clinical trials and is National Institute for Health and Care Excellence (NICE) approved (GRADE IB).
- Bendamustine and rituximab (BR) is an acceptable alternative for fit patients in whom FCR is contra-indicated due to specific comorbid conditions, e.g. renal impairment, more advanced age, concerns with marrow capacity or patient preference (GRADE III).

The pivotal German CLL8 study showed that the addition of rituximab (R) to the chemotherapy backbone (fludarabine and cyclophosphamide, FC) improved not just progressionfree survival (PFS) but also overall survival

(OS) of fit patients with CLL (Hallek et al, 2010). Subsequently, both the UK's ARCTIC and ADMIRE trials (Howard et al, 2017; Munir et al, 2017) and the German CLL10 trial (Eichhorst et al, 2016) provided further evidence that FCR remains the treatment of choice for fit patients. In addition, the ARCTIC, ADMIRE and Cancer Trials Ireland studies demonstrated that rituximab with oral administration of FC yields high rates of response and rates of minimal residual disease (MRD) negativity compared to historical series using intravenous FC (Appleby et al, 2017; Howard et al, 2017; Munir et al, 2017).

In the German CLL10 trial, which compared FCR 9 6 versus bendamustine with rituximab (BR) 9 6, FCR proved superior in terms of overall response rate (ORR), achievement of MRD-negative remissions and duration of first remission in young fit patients. Although the BR arm of the trial had a statistically higher proportion of older and IGHV unmutated patients, patients in the FCR arm experienced more serious adverse events (SAE), particularly neutropenia and serious infections. OS remained similar in both arms. A retrospective sub-group analysis of the trial suggested that elderly patients (>65 years old) are more likely to experience toxicity with intensive therapy, and current US National Cancer Control Network guidelines do not recommend fludarabine for patients aged >70 years (Wierda et al, 2017). However, there is no international consensus on a specific age restriction for fludarabine-based chemotherapy (Martell et al, 2002; Michallet et al, 2013).

### Front-line treatment of less fit patients with CLL

- Chlorambucil-obinutuzumab or chlorambucil-ofatumumab combinations are NICE approved and are the current standard of care in less fit patients (GRADE IB).
- Bendamustine-rituximab might be considered as an alternative (GRADE IB).
- Chlorambucil in combination with rituximab is not routinely recommended (GRADE IB).
- Ibrutinib is an acceptable treatment option, but is not NICE approved for this indication (GRADE IB).

Due to the age distribution of CLL, two-thirds of patients are likely to have at least one significant co-morbidity and higher risk disease (Truger et al, 2015). The considerable clinical heterogeneity seen between patients should be considered when planning treatment (Goede & Hallek, 2011). Co-morbidity scores, such as the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (Linn et al, 1968; Baumann et al, 2014), are not routinely recommended, but have been used in clinical trials to define fitness objectively. As with fit patients, testing for TP53 deletions and mutations should be standard practice.

Two major randomised clinical trials, CLL11 by the German CLL Study Group (GCLLSG) and COMPLEMENT-1, included older patients and patients with significant co-morbidities and led to approval of combinations of chlorambucil (Clb) with obinutuzumab (Obin) or ofatumumab (Ofa), respectively (Goede et al, 2014b; Lee et al, 2014; Hillmen et al, 2015). In addition to demonstrating the superiority of Clb-R over Clb alone, the CLL11 study confirmed a significant PFS and time-to-next treatment (TTNT) benefit with Clb-Obin over Clb-R and an OS benefit compared to Clb. Of note, the lower limit of creatinine clearance permitted was 30 ml/min. Infusional reactions (IR) with Obin, although manageable, were significantly higher than with rituximab (grade 3–4 IR 20% vs. 4%) (Goede et al, 2014b, 2015). The COMPLEMENT-1 study demonstrated a significantly prolonged PFS with Clb-Ofa compared to Clb alone, but no difference in OS. Grade 3–4 IRs were reported at 10% with Ofa (Hillmen et al, 2015). Comparison between the two studies is hampered, amongst other factors, by differences in the dose and schedule of Clb (05 mg/kg on days 1 + 15 in CLL11 and 10 mg/m<sup>2</sup> days 1–7 in COMPLEMENT-1).

A randomised comparison of BR with Clb-R for fludarabine-ineligible treatment-naïve patients showed a complete response rate after Cycle 6 of 24% vs. 9%; respectively (P = 0002) and a median PFS of 40 months vs. 30 months (P = 0003). The ORR and OS were not different. In firstline patients with a complete response, MRD negativity was higher with BR than Clb-R (66% vs. 36%) (Michallet et al, 2018). Clb-R is not routinely recommended as two of these randomised trials showed inferior PFS compared to either BR or Clb-Obin.

Ibrutinib is licensed for front-line use in patients without TP53 disruption as excellent responses and a significant improvement in OS were demonstrated compared to Clb in a randomised phase 3 study of older patients without TP53 deletion (RESONATE-2) (Burger et al, 2015). Main trials summarised in table I.

### Treatment of extremely frail patients

- Single agent chlorambucil may be used in patients who are intolerant of anti-CD20 antibodies or when intravenous therapy is considered unsuitable (GRADE IV).
- Corticosteroid monotherapy can be considered (GRADE IV).
- Rituximab monotherapy is not recommended (GRADE IV).
- Utility and side-effect profiles of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in extremely frail patients have not been evaluated in clinical trials and they are not NICE-approved in front-line therapy of standard risk CLL (GRADE IV).

While extremely frail patients may tolerate mild oral chemotherapy (chlorambucil), they may find additional antibody therapy unacceptable, with the requirement for intravenous infusions and more frequent hospital attendance. Best supportive care was recommended for this group before the advent of B-cell receptor signalling pathway inhibitors (BCRi), preserving quality of life and concentrating on infection prevention, pain management and transfusion support. The introduction of non-chemotherapy agents has expanded options for extremely frail patients: the newer therapies are more effective, have a different side-effect profile from chemotherapy and are administered orally.

However, all clinical trials have excluded very frail patients because of performance status, number of co-morbidities and/or renal function and therefore there is no evidence on how to manage CLL in extremely frail patients. As with all patients, the goal of treatment in this group should be determined in discussion with each patient. Extremely frail patients could be offered a brief trial of treatment that includes clear guidance on when to stop and should be very closely monitored. Our recommendations are therefore the summary of different expert opinions.

### Treatment of patients with TP53 disruption (deletions and/or mutations)

- Ibrutinib is the treatment of choice in front-line therapy for patients with TP53 disruption and is now NICE approved (GRADE IB).
- Idelalisib and rituximab combination therapy is a suitable alternative for patients for whom ibrutinib is deemed inappropriate, such as patients with significant cardiac disease or patients receiving vitamin K antagonists, and is also NICE approved (GRADE IB).

A minority of patients (5–10%) will have evidence of TP53 disruption at time of first treatment. 4% of cases are identified by fluorescence in situ hybridisation (FISH) for deletions of chromosome 17p. Using Sanger sequencing, an additional 4–6% of patients carry mutations in TP53. This percentage increases further when using more sensitive next generation sequencing. Treatment of TP53-disrupted patients with standard chemotherapy is associated with significantly inferior disease response, duration of response and OS compared with patients who do not have TP53 disruption (Dohner et al, 2000; Tam et al, 2008; Zenz et al, 2008).

Compelling data has been published on the treatment of patients with TP53 disruption with BCRi, namely idelalisib with rituximab or ibrutinib monotherapy, or the BCL2 inhibitor venetoclax (Furman et al, 2014; Farooqui et al, 2015; O'Brien et al, 2016; Stilgenbauer et al, 2016). Although the majority of TP53-disrupted patients in these studies were treated at relapse, similarly high ORR and superior PFS were observed in the few patients with TP53-disrupted CLL treated in front-line. These favourable outcomes led to the current licensing of these drugs for front-line treatment of TP53-disrupted CLL, and to subsequent National Institute for Health and Care Excellence (NICE) approval of ibrutinib monotherapy and idelalisib with rituximab for this indication. However, ongoing pharmacovigilance revealed a higher risk of infection and death with idelalisib therapy than previously noted (Lampson et al, 2016), leading the European Medicine Agency (EMA) to review its license for idelalisib, and to recommend idelalisib for “first-line treatment of CLL in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in patients who are not eligible for any other therapies”. The same guidance also recommended that all patients should undergo regular cytomegalovirus (CMV) monitoring and pneumocystis jiroveci pneumonia (PJP) prophylaxis.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2021)  
am 22.03.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"]
2	(cll OR sll):ti,ab,kw
3	(chronic OR "b cell"):ti,ab,kw
4	(lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic OR lymphoblastic OR lymphoplasmacytoid):ti,ab,kw
5	(leu*mia*):ti,ab,kw
6	#3 AND #4 AND #5
7	("B-lymphocytic" AND leu*mia*):ti,ab,kw
8	((("Low-grade" OR disrupt*) AND "b-cell" AND malignan*):ti,ab,kw
9	(lymphoma* AND (Lymphocytic OR Lymphoplasmacytoid OR small OR "small cell")):ti,ab,kw
10	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#10 with Cochrane Library publication date Between Mar 2016 and Mar 2021

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 22.03.2021

#	Suchfrage
1	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[mh]
2	cll[tiab] OR sll[tiab]
3	(chronic[tiab]) OR "b-cell"[tiab]
4	lymphocytic[tiab] OR lymphoid[tiab] OR lymphatic[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab]
5	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
6	#3 AND #4 AND #5
7	B-lymphocytic[tiab] AND (leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab])
8	(Low-grade[ti] OR disrupt*[ti]) AND ("B-cell"[ti] AND Malignan*[ti])
9	Lymphoma*[ti] AND (Lymphocytic[tiab] OR Lymphoplasmacytoid[tiab] OR small[ti] OR small-cell[tiab])
10	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR



#	Suchfrage
	best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
12	(#11) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 22.03.2021

#	Suchfrage
1	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[mh]
2	cll[tiab] OR sll[tiab]
3	(chronic[tiab]) OR "b-cell"[tiab]
4	lymphocytic[tiab] OR lymphoid[tiab] OR lymphatic[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab]
5	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
6	#3 AND #4 AND #5
7	B-lymphocytic[tiab] AND (leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab])
8	(Low-grade[ti] OR disrupt*[ti]) AND ("B-cell"[ti] AND Malignan*[ti])
9	Lymphoma*[ti] AND (Lymphocytic[tiab] OR Lymphoplasmacytoid[tiab] OR small[ti] OR small-cell[tiab])
10	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])

#	Suchfrage
12	(#11) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])



## Referenzen

1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Chronic lymphocytic leukemia [online]. 08.2019. Edmonton (CAN): Alberta Health Services 2019. [Zugriff: 22.03.2021]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-007 Version 6). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie; Monotherapie, Erstlinie) vom 03. Juni 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 14.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4867/2021-06-03\\_AM-RL-XII\\_Acalabrutinib\\_D-592.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4867/2021-06-03_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-592.pdf).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab) vom 01. April 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 14.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4771/2021-04-01\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_D-598\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4771/2021-04-01_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-598_BAnz.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie; Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie) vom 03. Juni 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 14.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4868/2021-06-03\\_AM-RL-XII\\_Acalabrutinib\\_D-593.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4868/2021-06-03_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-593.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Februar 2015 - Obinutuzumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 15.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-131/2015-02-05\\_Geltende-Fassung\\_Obinutuzumab\\_D-120.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-131/2015-02-05_Geltende-Fassung_Obinutuzumab_D-120.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronisch lymphatische Leukämie, bei nicht vorbehandelten Patienten) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 15.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-244/2016-12-15\\_Geltende-Fassung\\_Ibrutinib\\_nAWG\\_D-249.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-244/2016-12-15_Geltende-Fassung_Ibrutinib_nAWG_D-249.pdf).

7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Oktober 2020 - Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) [online]. Berlin (GER): GBA; 2020. [Zugriff: 14.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-544/2020-10-15\\_Geltende-Fassung\\_Venetoclax\\_D-533.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-544/2020-10-15_Geltende-Fassung_Venetoclax_D-533.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2019 - Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 22.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-419/2019-05-16\\_Geltende-Fassung\\_Venetoclax\\_D-415.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-419/2019-05-16_Geltende-Fassung_Venetoclax_D-415.pdf).
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 - Idealisib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 22.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16\\_Geltende-Fassung\\_Idealisib\\_D-256\\_D-222\\_D-135.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16_Geltende-Fassung_Idealisib_D-256_D-222_D-135.pdf).
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Februar 2020 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) [online]. Berlin (GER): GBA; 2020. [Zugriff: 15.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-490/2020-02-20\\_Geltende-Fassung\\_Ibrutinib\\_nAWG\\_D-488.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-490/2020-02-20_Geltende-Fassung_Ibrutinib_nAWG_D-488.pdf).
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 - Ibrutinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 22.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-215/2016-07-21\\_Geltende-Fassung\\_Ibrutinib\\_D-212.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-215/2016-07-21_Geltende-Fassung_Ibrutinib_D-212.pdf).
12. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): S3-Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 22.03.2021]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL CLL Langversion 1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL CLL Langversion 1.0.pdf).

13. **Molica S, Giannarelli D, Montserrat E.** Comparison Between Venetoclax-based and Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-based Therapy as Upfront Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020.
14. **Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, Bloor A, Dearden CE, Fegan C, et al.** Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol 2018;182(3):344-359.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-181**

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

**Kontaktdaten**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zusammenfassung

Der Standard der Therapie von Patienten mit Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) hat sich in den letzten Jahren verändert. Bei Behandlungsbedürftigkeit wird die Wahl der systemischen Therapie bestimmt von

- Allgemeinzustand des Patienten und Komorbidität
- Biologie der CLL
- Patientenwunsch

Empfohlene und in der Versorgung eingesetzte Arzneimittel und Arzneimittelkombinationen sind

- BTK-Inhibitoren +/- Anti-CD20 Antikörper
- Venetoclax + Obinutuzumab
- Chemotherapie +/- Anti-CD20 Antikörper

Stand des Wissens

Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen [1, 2]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL) [3].

**Kontaktdaten**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Jährlich treten ungefähr 5.600 CLL-Neuerkrankungen in Deutschland auf [4]. Das sind ungefähr 1,1% aller invasiven Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,3% und der bei Frauen bei knapp unter einem Prozent liegt. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind seit Jahren bei beiden Geschlechtern weitgehend konstant. Die altersstandardisierten Sterberaten sinken dagegen leicht, bei Frauen etwas stärker als bei Männern.

Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind:

- Auftreten/Verschlechterung einer Anämie / Thrombozytopenie
- massive (>6 cm unter dem Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie; Anmerkung: die Milzgröße ist individuell variabel in Abhängigkeit von Körpergröße und –gewicht
- massive (>10 cm im Durchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie
- Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 6 Monaten oder 50% Anstieg in 2 Monaten, ausgehend von einem Basiswert von mindestens 30.000 Lymphozyten/ $\mu$ l, und nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose
- auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie
- eines der folgenden konstitutionellen Symptome
  - ungewollter Gewichtsverlust > 10 % in 6 Monaten
  - Fieber unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen
  - Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion
  - schwerwiegende Fatigue

Die aktuelle Therapiestruktur ist in Abbildung 1 zusammengefasst.

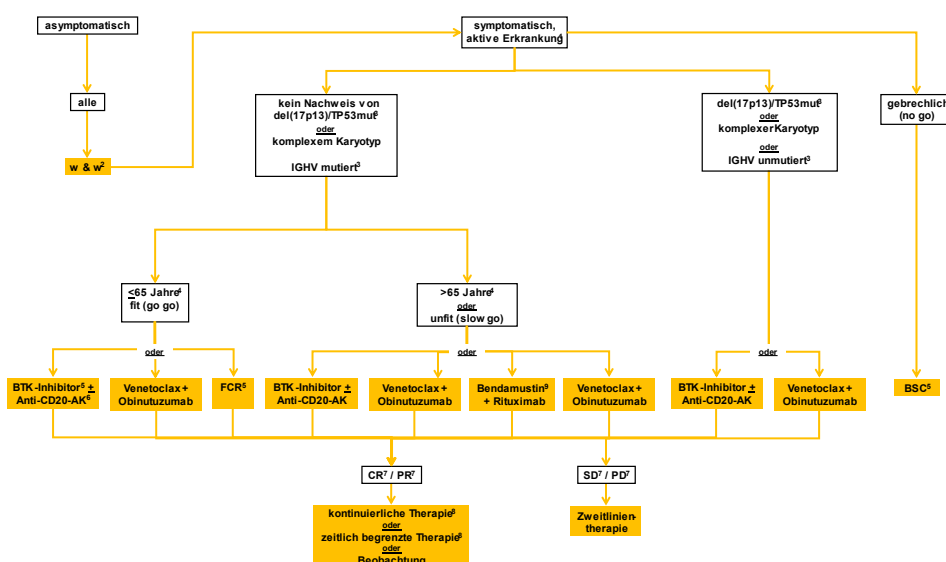
**Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL [1]**

**Kontaktdaten**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).



<sup>1</sup> aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018; <sup>2</sup> w & w – abwartendes Verhalten; <sup>3</sup> zur Methodik siehe Leitlinie; <sup>4</sup> Altersgrenzen basieren auf den Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien; die Therapiewahl soll sich an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter orientieren; <sup>5</sup> Therapie: BR – Bendamustin/Rituximab, BSC – Best Supportive Care, Clb+Obi – Chlorambucil mit Obinutuzumab, FCR – Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab, Ibru+Obi – Ibrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, Ven + Obi – Venetoclax mit Obinutuzumab; <sup>6</sup> CR – komplette Remission, PD – Progress; PR – partielle Remission; SD – stabile Erkrankung: nach den Kriterien des IWCLL 2018 wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; die Anwendung dieser formalen Einteilung und die damit verbundene Entscheidung zum Therapiewechsel ist individuell zu treffen; <sup>8</sup> kontinuierliche Therapie bis zum Progress bei Ibrutinib, zeitlich begrenzte Therapie über 12 Monate bei Venetoclax, Beobachtung nach Chemotherapie; <sup>9</sup> Dosisreduktion von Bendamustin auf 70mg/m<sup>2</sup> (Tag 1+2) bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (slow go);

In der Erstlinientherapie orientiert sich die Wahl der Behandlungsoption an der Komorbidität, (ermittelt z.B. durch den CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) Score), am genetischen Status, an der Nierenfunktion und weniger am kalendarischen Alter.

**Patienten ohne genetische Risikofaktoren**

#### Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

#### Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Die Therapieoptionen in der Erstlinientherapie ändern und erweitern sich aktuell. Als genetische Risikofaktoren werden derzeit angesehen:

- del(17p13) bzw. *TP53*-Mutation
- komplexer Karyotyp
- IGHV unmutiert

Für körperlich fitte Patienten (z.B. CIRS <6), ohne genetische CLL-Risikofaktoren, mit normaler Nierenfunktion und Fehlen einer klinisch relevanten Komorbidität können die aktuellen Daten folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Ibrutinib/Rituximab führte in der E1912-Studie gegenüber Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab (FCR) bei Patienten  $\leq 70$  Jahre zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio (HR) 0,352) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,168) [5]. Ibrutinib wurde in dieser Studie als Dauertherapie bis zum Krankheitsprogress gegeben. Die Subgruppenanalyse zeigte den Vorteil zugunsten von Ibrutinib/Rituximab insbesondere für Patienten mit unmutiertem IGHV-Status, so dass hier primär eine BTKI-basierte Therapie empfohlen wird. Sollte keine Dauertherapie seitens des Patienten gewünscht werden oder der Patient für BTKI ungeeignet sein (duale Plättchenaggregationshemmung, Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen, evtl. schwere Herzinsuffizienz) stellt FCR eine wirksame Therapiealternative dar, insbesondere für Patienten mit mutiertem IGHV-Status [6, 7].
- Ibrutinib führte in der ALLIANCE-Studie gegenüber Bendamustin/Rituximab (BR) bei Patienten  $\geq 65$  Jahre zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,39), jedoch nicht der Gesamtüberlebenszeit bei kurzer Nachbeobachtung [8]. Basierend auf den Ergebnissen der CLL10-Studie der DCLLSG, die BR im randomisierten Vergleich zu FCR in der Erstlinientherapie untersucht hat [9], wurde BR bisher aufgrund seines günstigeren Toxizitätsprofils gegenüber FCR bei fitten Patienten jenseits des 65. Lebensjahres bevorzugt empfohlen. BR kann auch bei jüngeren Patienten eine Alternative zu FCR sein [10]. Sollte keine Dauertherapie seitens des Patienten gewünscht werden oder der Patient für Ibrutinib ungeeignet sein (duale Plättchenaggregationshemmung, Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen), stellt BR eine wirksame Therapiealternative dar, insbesondere für Patienten mit mutiertem IGHV-Status.
- In der ALLIANCE-Studie zeigte die Kombination von Ibrutinib und Rituximab keinen Vorteil im Vergleich zu einer Ibrutinib-Monotherapie. Deshalb wird Ibrutinib als Monotherapie, im Analogieschluss auch für jüngere fitte Patienten, empfohlen.

<b>Kontaktdaten</b> DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
<b>Indikation gemäß Beratungsantrag</b> Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).
<ul style="list-style-type: none"><li>- Ibrutinib/Obinutuzumab: es liegen keine Daten randomisierter Studien bei fitten Patienten &lt;65 Jahre vor. Die Zulassung erfolgte auf der Basis der Daten bei älteren Patienten und bei Patienten mit Komorbidität. Die EU Zulassung umfasst auch die jüngeren Patienten, dem entspricht unsere Empfehlung.</li><li>- Acalabrutinib: es liegen keine Daten randomisierter Studien bei fitten Patienten &lt;65 Jahre vor. Die Zulassung erfolgte auf der Basis der Daten bei älteren Patienten und bei Patienten mit Komorbidität. Die geplante EU Zulassung umfasst auch die jüngeren Patienten, dem entspricht unsere Empfehlung.</li><li>- Venetoclax/Obinutuzumab: es liegen keine Daten randomisierter Studien bei fitten Patienten &lt;65 Jahre vor. Die Zulassung erfolgte auf der Basis der Daten bei älteren Patienten und bei Patienten mit Komorbidität.</li></ul> <p>Auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder erhöhter Komorbidität (z.B. CIRS <math>\geq 6</math>) stehen therapeutisch mit Ibrutinib, Acalabrutinib, Venetoclax, Chlorambucil bzw. Bendamustin/anti-CD20 Antikörper (Obinutuzumab, Rituximab) mehrere Optionen zur Verfügung. Die aktuellen Daten können folgendermaßen zusammengefasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Der BTK-Inhibitor Ibrutinib führte in der RESONATE-2-Studie bei Patienten <math>\geq 65</math> Jahre und Komorbidität gegenüber einer Chlorambucil-Monotherapie zur signifikanten Verlängerung sowohl des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,16; Median nicht erreicht) als auch des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,16; Median nicht erreicht) und einer signifikanten Erhöhung der Remissionsrate (86 vs 35%) [11].</li><li>- Ibrutinib/Obinutuzumab führten in der iLLUMINATE-Studie im Vergleich zu Chlorambucil/Obinutuzumab zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [12], nicht der Gesamtüberlebenszeit. Ibrutinib war dabei im Unterschied zu Chemoimmuntherapien unabhängig vom IGHV-Status wirksam, so dass insbesondere bei Patienten mit dem prognostisch ungünstigen, unmutierten IGHV-Status die Erstlinientherapie mit Ibrutinib empfohlen wird. Sollte keine Dauertherapie seitens des Patienten gewünscht werden oder der Patient für Ibrutinib ungeeignet sein (duale Plättchenaggregationshemmung, Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen), stellt die Chemoimmuntherapie eine wirksame Therapiealternative insbesondere für Patienten mit mutiertem IGHV-Status dar. Die Empfehlung zum Einsatz von Ibrutinib als Monotherapie anstelle der Kombination Ibrutinib/Obinutuzumab basiert auf der hohen Wirksamkeit der Einzelsubstanz, in Analogie zur Therapie bei fitten Patienten [8]. In Einzelfällen (u.a. hohe Tumorlast) kann Obinutuzumab zusätzlich zu Ibrutinib über 6 Monate (entsprechend der Zulassung) angewendet werden.</li></ul>



<b>Kontaktdaten</b> DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
<b>Indikation gemäß Beratungsantrag</b> Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).
<ul style="list-style-type: none"><li>- Acalabrutinib führt in der ELEVATE-TN Studie gegenüber Chlorambucil/Obinutuzumab bei Patienten <math>\geq 65</math> Jahre oder bei Patienten <math>&lt; 65</math> Jahre mit Komorbidität zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,20), nicht aber der Gesamtüberlebenszeit bei kurzer Nachbeobachtung [13]. Auch die Kombination Acalabrutinib/Obinutuzumab führt gegenüber zur Chlorambucil/Obinutuzumab zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,10). Die Ansprechraten waren unter Acalabrutinib/Obinutuzumab signifikant höher als unter Acalabrutinib-Monotherapie (94 vs 79%, <math>p &lt; 0,0001</math>), die Unterschiede im progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben sind jedoch nicht statistisch signifikant. Obwohl die ELEVATE-TN-Studie nur ältere/ komorbide Patienten eingeschlossen hatte, wird diese Kombination auch für jüngere/ fitte Patienten als Therapieoption empfohlen.</li><li>- Die zeitlich befristete Kombinationstherapie bestehend aus dem BCL2-Inhibitor Venetoclax (12 Monate) plus Obinutuzumab (6 Monate) erwies sich im Rahmen der CLL14-Studie bezüglich des progressionsfreien Überlebens als signifikant überlegen gegenüber einer Chemoimmuntherapie auf der Basis von Chlorambucil/Obinutuzumab (Hazard Ratio 0.35; Median nicht erreicht) [14]. Dieser Vorteil zeigte sich unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus und einer TP53-Aberration. Nach einer relativ kurzen Beobachtungszeit (median 28,1 Monate) zeigte sich im Vergleich der beiden Therapiearme kein Unterschied im Gesamtüberleben bei kurzer Nachbeobachtung. Insgesamt stellt die Kombination aus Venetoclax/Obinutuzumab eine sehr wirksame, aber zugleich auch zeitlich befristete Therapieoption in der Erstlinientherapie dar. Obwohl die CLL14-Studie nur ältere/ komorbide Patienten eingeschlossen hatte, wird diese Kombination auch entsprechend der Zulassung zusätzlich für jüngere/ fitte Patienten als Therapieoption (alternativ zu Ibrutinib bzw. FCR/BR) empfohlen.</li><li>- Bei der Immunchemotherapie älterer Patienten mit Komorbidität führt die Kombination Chlorambucil/Obinutuzumab in der CLL-11-Studie gegenüber Chlorambucil/Rituximab zu einer Steigerung der Rate hämatologischer Remissionen sowie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,39; Median 11,5 Monate [15]), nach längerer Nachbeobachtungszeit auch der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,76; Median nicht erreicht [16]).</li><li>- Ebenfalls bei der Immunchemotherapie führt die Kombination Bendamustin/Rituximab in der MABLE-Studie gegenüber Chlorambucil/Rituximab zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,52; Median 9,7 Monate), nicht des Gesamtüberlebens [17].</li></ul> <p>Zusammengefasst sollten komorbide Patienten präferentiell eine Primärtherapie mit einem BTK-Inhibitor (Ibrutinib oder Acalabrutinib), die als orale Dauertherapie zu applizieren ist, oder alternativ mit Venetoclax/Obinutuzumab (über insgesamt 12 Monate) erhalten. Als Alternative stehen bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status oder bei Patienten, die keine Therapie mit einem Signalwegsinhibitor wünschen</p>

<b>Kontaktdaten</b> DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
<b>Indikation gemäß Beratungsantrag</b> Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). oder hierfür ungeeignet sind, mit Chlorambucil/Obinutuzumab bzw. Bendamustin/Rituximab (Bendamustin dosisreduziert auf 70mg/m <sup>2</sup> , Tag 1+2) alternative Therapieformen zur Verfügung. Als Standard orientieren sich die Dosierungen aller Therapien an den Vorgaben multizentrischer Studien. Bei älteren und komorbiden CLL-Patienten kann eine Dosisreduktion erforderlich sein, gelegentlich bei der ersten Gabe, häufiger im Verlauf weiterer Therapiezyklen als Anpassung an die individuelle Sensitivität. Bei den komorbiden Patienten, vor allem bei Patienten mit umfangreicher Komedikation, ist auch das mögliche Auftreten von Medikamenteninteraktionen durch die neuen Arzneimittel zu beachten.  Für Patienten in sehr schlechtem Allgemeinzustand und kurzer Lebenserwartung aufgrund von Komorbidität steht die supportive Therapie an erster Stelle. Wenn der schlechte Allgemeinzustand wesentlich durch die CLL bedingt ist, ist auch der Einsatz antineoplastisch wirksamer Medikamente wie Steroide, Chlorambucil, Bendamustin, Ibrutinib, Venetoclax oder Anti-CD20 Antikörpern sinnvoll.
<b>Patienten mit genetischen Risikofaktoren</b> Patienten mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer <i>TP53</i> -Mutation und/oder eines komplexen Karyotyps und/oder unmutiertem IGHV-Status haben eine niedrigere Ansprechrate und kürzeres progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben nach Chemo- und Chemoimmuntherapie (Chlorambucil, Fludarabin-haltige Schemata, Bendamustin, auch in Kombination mit Rituximab). Bei Patienten mit therapiepflichtiger CLL und del(17p13)/ <i>TP53</i> -Mutation bzw. eines komplexen Karyotyps wird, unabhängig vom Allgemeinzustand, unter Abwägung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Einsatz von BTKI oder alternativ die Kombination aus Venetoclax/Obinutuzumab (über 12 Monate) in der Erstlinientherapie empfohlen. Bei Patienten, die für eine Therapie mit BTKi nicht geeignet sind, ist die Kombination Venetoclax/Obinutuzumab oder ggf. auch die Kombination aus Idelalisib/Rituximab unter Abwägung des Nebenwirkungsprofils eine Alternative. Bei Einsatz von Idelalisib sind eine stringente PJP-Prophylaxe und auch ein CMV-Virämie-Screening durchzuführen.
<b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b>  Ja, diese sind in den oben ausgeführten Therapieoptionen enthalten.

<b>Kontakt Daten</b> DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
<b>Indikation gemäß Beratungsantrag</b> Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).
<b>Referenzen / Literatur</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, 2019. <a href="http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie">http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie</a></li><li>2. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2018. <a href="https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-032OL.html">https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-032OL.html</a></li><li>3. Kreuzer KA et al.: Monoklonale B Lymphozytose, 2019. <a href="https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-b-lymphozytose/@@guideline/html/index.html">https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-b-lymphozytose/@@guideline/html/index.html</a></li><li>4. Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Auflage, 2019. Verfügbar über: <a href="http://www.gekid.de">http://www.gekid.de</a></li><li>5. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, et al.: Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 381:431-443, 2019. DOI: <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817073">10.1056/NEJMoa1817073</a></li><li>6. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A-M, et al.: First-Line Treatment with Fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Improves Overall Survival (OS) in Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Randomized Phase III Trial On Behalf of An International Group of Investigators and the German CLL Study Group. Lancet 376:1164-1174, 2010. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61381-5">10.1016/S0140-6736(10)61381-5</a></li><li>7. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka A, et al.: Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. Blood 123:3247-3254, 2014. DOI: <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-546150">10.1182/blood-2014-01-546150</a></li><li>8. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al., Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. N Engl J Med 379:2517-2528, 2018. DOI: <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812836">10.1056/NEJMoa1812836</a></li><li>9. Eichhorst BF, Fink AM, Bahlo J, et al.: First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol 17:928-942, 2016. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30051-1">10.1016/S1470-2045(16)30051-1</a></li><li>10. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al.: Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 30:3209-3216, 2012. DOI: <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.2211">10.1200/JCO.2011.38.2211</a></li></ol>

<b>Kontaktdaten</b> DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
<b>Indikation gemäß Beratungsantrag</b> Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).
<p><a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.2688">10.1200/JCO.2011.39.2688</a></p> <ol style="list-style-type: none"><li>11. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>N Engl J Med</i> 373:2425-2437, 2015. DOI: <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509388">10.1056/NEJMoa1509388</a></li><li>12. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al.: Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 20:43-56, 2019. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30788-5">10.1016/S1470-2045(18)30788-5</a>.</li><li>13. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W et al.: Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> 395:1278-1291, 2020. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30262-2">10.1016/S0140-6736(20)30262-2</a></li><li>14. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al.: Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. <i>N Engl J Med</i> 380:2225-2236, 2019. DOI: <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815281">10.1056/NEJMoa1815281</a></li><li>15. Goede V, Fischer K, Busch R, et al: Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. <i>N Engl J Med</i> 370:1101-1110, 2014. DOI: <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313984">10.1056/NEJMoa1313984</a></li><li>16. Goede V, Fischer K, Dyer 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. EHA23, Presidential Symposium, Abstract S151, 2018. <a href="https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215923/valentin.goede.overall.survival.benefit.of.obinutuzumab.over.rituximab.when.html?f=topic=1574*media=3">https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215923/valentin.goede.overall.survival.benefit.of.obinutuzumab.over.rituximab.when.html?f=topic=1574*media=3</a></li><li>17. 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. <i>Haematologica</i> 103:698-706, 2018. DOI: <a href="https://doi.org/10.3324/haematol.2017.170480">10.3324/haematol.2017.170480</a></li></ol>