



**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: 2025-B-066-z Pirtobrutinib

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

Pirtobrutinib

[zur Behandlung der 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 (Beschluss vom 5. August 2021)
- Duvelisib (Beschluss vom 21. Juli 2022)
- Ibrutinib (Beschlüsse vom 16. März 2017 und 21. Juli 2016)
- Idelalisib (Beschlüsse vom 16. März 2017 und 15. September 2016)
- Venetoclax (Beschlüsse vom 16. Mai 2019)
- Zanubrutinib (Beschluss vom 15. Juni 2023)

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:	
Pirtobrutinib L01EL05 Jaypirca®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Jaypirca als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.
Zytostatische Wirkstoffe	
Chlorambucil L01AA02 Leukeran®	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison)
Fludarabin L01BB05 Fludara®	Therapie der chronischen-lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ bei erwachsenen Patienten mit ausreichender Knochenmarksreserve.
B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren	
Acalabrutinib L01EL02 Calquence®	Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.
Ibrutinib L01EL01 Imbruvica®	Imbruvica als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Zanubrutinib L01EL03 Brukinsa®	Eine Brukinsa-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)
BCL-2-Inhibitoren	
Venetoclax L01XX52 Venclyxto®	Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, <ul style="list-style-type: none"> - 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.
PI3K-Inhibitor	
Duvelisib L01EM04 Copiktra® ¹	Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> - rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.
Idelalisib L01EM01 Zydelig®	Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: <ul style="list-style-type: none"> - die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben
Anti-CD-20-Antikörper	
Rituximab L01FA01	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

¹ Copiktra® ist derzeit in Deutschland nicht im Handel.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

MabThera®	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.
-----------	---

Glucocorticoide

Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie/Onkologie: - Chronisch lymphatische Leukämie (DS e)
-------------------------------------	--

Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie/Onkologie: - Chronisch lymphatische Leukämie
-----------------------------------	---

Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome

Bendamustin L01AA09 Levact®	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
-----------------------------------	--

Bleomycin L01DC01 Bleomedac®	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter
------------------------------------	---

Carmustin L01AD01 generisch	Carmustin ist als allein oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen wirksam: – Zweittherapie bei Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphom
-----------------------------------	--

Cytarabin L01BC01 ARA-cell®	Das Arzneimittel wird eingesetzt zur Hochdosistherapie bei: – refraktären (anderweitig therapieresistenten) Non-Hodgkin-Lymphomen
-----------------------------------	--

Dexamethason H02AB02 generisch	Behandlung des symptomatischen multiplen Myeloms, akuter lymphatischer Leukämie, Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit anderen Arzneimitteln.
--------------------------------------	--

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®</p>	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Non-Hodgkin-Lymphome
<p>Etoposid L01CB01 ETOPOPHOS®</p>	<p>Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.</p>
<p>Ifosfamid L01AA06 Holoxan®</p>	<p>Non-Hodgkin-Lymphome: Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidiven Tumoren.</p>
<p>Methotrexat L01BA01 generisch</p>	<p>Methotrexat medac 100 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei: Non-Hodgkin-Lymphomen</p> <ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln bei Erwachsenen mit Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad
<p>Mitoxantron L01DB07 Ralenova®</p>	<p>Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.</p>
<p>Pixantron L01DB11 Pixuvri®</p>	<p>Die Monotherapie mit dem Arzneimittel ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL).</p>
<p>Trofosfamid L01AA07 Ixoten®</p>	<p>Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Trofosfamid wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.</p>
<p>Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®</p>	<p>Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - maligne Non-Hodgkin-Lymphome

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat- Teva®	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none">- malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen
Vindesin L01CA03 Eldisine®	Kombinationschemotherapie: <ul style="list-style-type: none">- aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2025-B-066-z (Pirtobrutinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 9. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	31
Referenzen	34

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
BCL2(i)	B-cell lymphoma-2 (inhibitor)
BM	Bone-marrow
BR	Bendamustine + Rituximab
BTK(i)	Bruton tyrosine kinase (inhibitor)
CIRS	Cumulative illness rating scale
CIT	Chemoimmunotherapy
CLB-Ob	Chlorambucil + Obinutuzumab
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CR	Complete response
FCR	Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab
FR	Fludarabine + Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mAb	Monoclonal antibodies
MRD	Minimal residual disease
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
PR	Partial response
RR	Relatives Risiko
SLL	small lymphocytic lymphoma
TLS	Tumour lysis syndrome
VenO/VO	Venetoclax + Obinutuzumab

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation chronische lymphatische Leukämie (CLL) durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 12.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 595 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen 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 4 Referenzen eingeschlossen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine CR im vorliegenden AWG identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine SR im vorliegenden AWG identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2024 [2,3].

(Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL); S3-Leitlinie; Langfassung, Version 2.0

Zielsetzung/Fragestellung

Das primäre Ziel der S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patient*innen mit einer CLL zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch im Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Am 22.03.2023 wurde jeweils mit den Suchbegriffen „CLL“, „chronic lymphocytic leukemia“, „leukemia“, „leukaemia“ und „Lymphom“ in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net, GIN) sowie systematisch in MEDLINE am 14.04.2023 nach relevanten Leitlinien gesucht.
- Die Gültigkeitsdauer dieser Version beträgt max. 5 Jahre nach der letzten inhaltlichen Änderung. Da die letzten inhaltlichen Änderungen in Dezember 2024 ergänzt wurden, ist diese Version der Leitlinie voraussichtlich bis Dezember 2029 gültig.

LoE/GoR:

- In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Empfehlungen und Statements die Qualität der Evidenz nach GRADE sowie bei allen Empfehlungen die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 4), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (www.grade-pro.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: Empfehlungsgrade

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

Tabelle 5: Konsensusstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75 % der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50 % der Stimmberechtigten

Sonstige Hinweise:

- Dies ist eine Aktualisierung der ersten Leitlinienversion, die 2018 erstellt wurde.
- Insgesamt enthält die aktualisierte Version der Leitlinie acht Kapitel mit 26 neuen, 46 aktualisierten und 14 unveränderten Empfehlungen. Nachfolgend für das vorliegende AWG):

Kapitel 5 „Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung“

neu:

5.5 Wahl der Rezidivtherapie

aktualisiert:

5.1 Indikation zum Beginn der Rezidivtherapie

5.2, 5.3, 5.4, 5.6, 5.7 Wahl der Rezidivtherapie

5.8, 5.9, 5.10 Evidenz für bestimmte Therapiesequenzen

Empfehlungen

Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung

5.2. Rezidivtherapie

5.2.1 Indikation zum Beginn der Rezidivtherapie

5.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei rezidivierter Erkrankung <i>sollte</i> , analog zur Erstlinientherapie, erst bei symptomatischer Erkrankung und/oder hämatopoetischer Insuffizienz eine Rezidivtherapie erfolgen (siehe Kapitel 4.1).	
	Starker Konsens	

Generell gelten im Falle eines Rezidivs die gleichen Therapieindikationen wie bei der Einleitung einer Erstlinientherapie, d.h. eine Rezidivtherapie sollte nur bei klinischen Symptomen und/oder bei hämatopoetischer Insuffizienz begonnen werden (B-Symptome, ausgeprägte Lymphadenopathie, Splenomegalie) (siehe Kapitel 4.1.1). Insbesondere sollte ein alleiniger Anstieg der MRD bei asymptomatischen Patient*innen nicht als Rezidiv gewertet werden und keinesfalls eine Indikation für eine Rezidivtherapie darstellen.

Bei Patient*innen mit einer refraktären Erkrankungssituation kann weiterhin eine Therapiebedürftigkeit bestehen und damit auch die Notwendigkeit, unmittelbar eine Folgetherapie zu beginnen.

5.2.2 Wahl der Rezidivtherapie

5.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Patient*innen mit einem Rezidiv soll , sofern eine passende klinische Studie verfügbar ist, die Therapie im Rahmen einer klinischen Studie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

5.3	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei der Wahl der Rezidivtherapie sollen patientenindividuelle Faktoren (Fitness-Status, Gebrechlichkeit/Frailty, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, persönliche Präferenz bezüglich zeitlich limitierter vs. Dauertherapie) berücksichtigt werden (siehe Kapitel 3).	
	Starker Konsens	

5.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Als Rezidivtherapie sollen die zeitlich begrenzte, Venetoclax- basierte Behandlung oder die Dauertherapien mit einem BTK-Inhibitor (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) einer Chemoimmuntherapie vorgezogen werden.	
Level of Evidence (GRADE)	192 , 1157 , 1158 ⊕⊕⊕⊖: Overall survival ⊕⊕⊕⊕: Progression-free survival ⊕⊕⊕⊖: Quality of life ⊕⊕⊕⊖: Safety	
	Starker Konsens	

5.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad A	Bei Einsatz von Venetoclax soll dies als zeitlich limitierte Behandlung in Kombination mit einem anti-CD20-Antikörper, gemäß Zulassung mit Rituximab (erste 6 der 24 Behandlungsmonate) erfolgen.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ keine Daten	[192] ⊕⊕⊕⊖: Overall survival ⊕⊕⊕⊖: Progression-free survival ⊕⊕⊕⊖: Safety keine Daten: Quality of life	
	Starker Konsens	

5.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad B	Bei Einsatz eines BTK-Inhibitors sollten ältere und kardial vorerkrankte Patient*innen aufgrund der günstigeren Toxizitätsprofile mit einem der Zweitgenerations-BTK- Inhibitor (Acalabrutinib und Zanubrutinib) behandelt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[157], [129], [158] ⊕⊕⊕⊖: Overall survival ⊕⊕⊕⊖: Progression-free survival ⊕⊕⊕⊖: Quality of life ⊕⊕⊕⊖: Safety	
	Starker Konsens	

5.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei der Wahl der Rezidivtherapie sollte der PI3K-Inhibitor Idelalisib v.a. aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur nachrangig (sofern BTK-Inhibitoren und Venetoclax keine Option darstellen) eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Den Patient*innen soll, wenn möglich, die Teilnahme an einer klinischen Studie vorgeschlagen werden (siehe Empfehlung 5.2).

Bei der Wahl der geeigneten Rezidivtherapie sind verschiedene, patientenindividuelle Faktoren wie Fitness-Status, Gebrechlichkeit/Frailty, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, persönliche Präferenz bezüglich zeitlich limitierter vs. Dauertherapie entscheidend. Bezüglich der zielgerichteten Substanzen ist zu beachten, dass diese bzw. Hauptmetabolite teils über CYP3A4 metabolisiert werden und daher Wechselwirkungen zu einem starken Anstieg oder Abfall der Serumspiegelkonzentration mit entsprechend erhöhter Toxizität oder Wirkverlust führen können.

Eine Therapie mit zielgerichteten Substanzen ist jedoch grundsätzlich einer Chemoimmuntherapie vorzuziehen, auch im Falle lange anhaltender Remissionen nach einer früheren Chemo(immun)therapie. Folgende Substanzen bzw. Substanzklassen haben sich in klinischen Studien als der Chemotherapie überlegen dargestellt:

Venetoclax (+ Rituximab) - Empfehlung 5.5

Venetoclax ist ein oral verfügbarer BCL2-Inhibitor. Dieser ist bei der rezidivierten/refraktären CLL zugelassen als kontinuierliche Monotherapie oder als zeitlich limitierte Therapie in den ersten 6 der 24 Behandlungsmonate kombiniert mit Rituximab. Daten für den Einsatz als Monotherapie liegen unter anderem aus einer Phase-II-Studie mit Venetoclax als kontinuierliche Monotherapie an 158 Patient*innen mit rezidivierter CLL vor. Hier wurde eine 24 Monate PFS-Rate von 54% berichtet, 11% der Patient*innen waren hierbei B-Zell-Rezeptor-Inhibitor (also u.a. BTK-Inhibitor und/oder Idelalisib) vorbehandelt [90].

Die Zulassung als zeitlich limitierte Kombinationstherapie basiert auf der Phase-III-Murano-Studie, in der 389 Patient*innen mit rezidivierter CLL Venetoclax-Rituximab über 24 Monate (Rituximab nur in den ersten 6 Monaten) erhielten. Im Vergleich zum Kontrollarm mit der Chemoimmuntherapie Bendamustin-Rituximab (für 6 Monate) waren das mediane PFS (54 vs. 17 Monate) und das OS (82,1% vs. 62,2%) deutlich überlegen [92], [159].

Zu beachten ist unbedingt das Risiko eines Tumolyse-syndroms, das für jede*n Patient*in analog zur Erstlinie individuell eingeschätzt werden und adäquat prophylaktisch behandelt werden muss. Hierzu gehört für Hochrisiko-Patient*innen ggf. auch die stationäre Überwachung.

BTK-Inhibitoren - Empfehlungen 5.4 & 5.6 Ibrutinib

Der ebenfalls oral einzunehmende BTK-Inhibitor Ibrutinib führte in der randomisierten Phase-III-Studie RESONATE bei 391 Patient*innen mit rezidivierter/refraktärer CLL im Vergleich zu Ofatumumab-Monotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,13; Median: nicht erreicht) und einem verlängerten Gesamtüberleben (HR 0,59). Die signifikanten Vorteile in Bezug auf PFS und OS zeigten sich hierbei unabhängig von der Zytogenetik [160]. Analysen mit längerer Nachbeobachtungszeit sowie weitere Studien bestätigten diese Ergebnisse [161], [162], [163].

Acalabrutinib

Der spezifische BTK-inhibierende Kinase-Inhibitor Acalabrutinib wurde auf Grundlage der Phase-III-ASCEND-Studie für die Rezidivsituation zugelassen [157]. In der ASCEND Studie wurde bei 398 Patient*innen mit rezidivierter/refraktärer CLL mit Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib-Rituximab oder Bendamustin-Rituximab ein signifikant verlängertes PFS (nicht erreicht vs. 16,5 Monate) erzielt [157]. In einer ersten randomisierten Phase-III-Studie wurden die zwei BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib vs. Ibrutinib) bei Patient*innen mit rezidivierter oder refraktärer CLL und 11q- oder 17p-Deletion miteinander verglichen. In dieser nicht-Unterlegenheitsstudie zeigte sich bei gleicher Wirksamkeit (primärer Endpunkt PFS) eine geringere Rate an Vorhofflimmern/-flattern (9% vs. 16%, sekundärer Endpunkt). Unter Acalabrutinib traten seltener kardiale Ereignisse (24,1 % vs. 30 %), Blutungsereignisse (38 % vs. 51,3 %), Hypertonie (9,4 % vs. 23,2 %), Infektionen (78,2 % vs. 81,4 %) und Sekundärmalignome auf (9,0 % vs. 7,6 %). Nebenwirkungen führten bei 14,7 % der Patient*innen unter Acalabrutinib und bei 21,3 % der Patient*innen unter Ibrutinib zum Abbruch der Behandlung [129].

Zanubrutinib

Der ebenfalls orale und spezifischer wirkende BTK-Inhibitor Zanubrutinib wurde in der Phase III-ALPINE-Studie gegen Ibrutinib getestet und führte bei 652 Patient*innen mit rezidivierter CLL nach einem medianen Follow-Up von 29,6 Monaten zu einem signifikant besseren PFS (HR 0,65). Die Rate an Vorhofflimmern war signifikant niedriger (5 % vs. 13 %), ebenso unerwünschte Nebenwirkungen, die zum Abbruch führten (15 % vs. 22 %) [158]. Auf Basis dieser Daten erfolgte die Zulassungsempfehlung von Zanubrutinib in der Rezidivsituation.

Idelalisib (+ Rituximab)- Empfehlung 5.7

Idelalisib, ein oraler PI3k-delta-Inhibitor führte in einer randomisierten Phase-III-Studie bei 416 Patient*innen mit frühem (<2 Jahre) Rezidiv einer CLL zu einem signifikant besseren progressionsfreien Überleben verglichen mit dem CD-20-Antikörper Ofatumumab (HR 0.27). Unter Idelalisib wurden schwerwiegende und tödliche Infektionen, wie Pneumocystis-jirovecii Pneumonie (PJP) und Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV) berichtet [164]. Ähnliches wurde auch in einer Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie mit Bendamustin-Rituximab mit bzw. ohne Idelalisib beobachtet. Es erfolgt engmaschige Überwachung der Patient*innen auf Infektionen [165]. Daher ist über die gesamte Dauer der Behandlung mit Idelalisib und über einen Zeitraum von 2 bis 6 Monaten nach Behandlungsende eine PJP-prophylaktisch zu empfehlen. Bei Patient*innen mit positiver CMV-Serologie zu Beginn der Behandlung mit Idelalisib oder anderen Hinweisen auf eine CMV-Infektion in der Vorgeschichte werden eine regelmäßige klinische und Laborüberwachung auf eine CMV-Infektion empfohlen. Bei Patient*innen mit Hinweisen auf eine CMV-Virämie und klinischen Anzeichen einer CMV-Infektion wird die Therapie mit Idelalisib beendet.

Idelalisib bzw. sein Hauptmetabolit GS-563117, ist ein starker CYP3A4-Inhibitor, wodurch die Serumspiegelkonzentration von weiteren CYP3-Substraten (u.a. Amiodaron, Simvastatin, Midazolam, Sildenafil, etc.) deutlich erhöht sein kann. Eine zeitgleiche Anwendung ist daher, wenn möglich, zu vermeiden.

5.2.3 Evidenz für bestimmte Therapiesequenzen

5.8	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei Auftreten eines frühen Rezidivs (<2 Jahre nach der vorausgegangenen Therapie) oder refraktärer Erkrankung, sollte ein Wechsel auf eine andere zielgerichtete Substanzklasse erfolgen (Venetoclax-haltige Therapie auf BTK-Inhibitor bzw. BTK-Inhibitor auf Venetoclax).	
	Starker Konsens	

5.9	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei Auftreten eines späten Rezidivs (>2 Jahre) nach einer zeitlich limitierten Vortherapie mit Venetoclax (in der Erstlinientherapie z.B. kombiniert mit Obinutuzumab oder Ibrutinib), kann erneut eine Venetoclax-basierte Therapie (gemäß Zulassung kombiniert mit dem CD20-Antikörper Rituximab) erfolgen.	
	Starker Konsens	

5.10	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei Auftreten eines Rezidivs nach Therapieabbruch eines BTK-Inhibitors aufgrund von Intoleranz/Nebenwirkungen kann der Wechsel auf einen alternativen BTK-inhibitor erfolgen. In Einzelfällen kann zuvor eine Testung auf BTK- und PLCG2-Resistenzmutationen erfolgen.	
	Starker Konsens	

Es existiert bislang keine gute Datengrundlage für die optimale Therapieabfolge, insbesondere da die meisten Zulassungsstudien bei Patient*innen mit rezidivierter CLL erfolgten, die als Vortherapie(n) Chemoimmuntherapie erhielten. Analog der Therapieauswahl bei der Initialtherapie ist daher die Patientenpräferenz (Dauertherapie vs. zeitlich limitiert, oral vs. intravenös, ambulant vs. (teil-)stationäre Aufdosierung) Fitness-Status/Gebrechlichkeit, (altersassoziierte) Komorbiditäten und Begleitmedikation zu berücksichtigen (siehe Kapitel 4).

Bei der Entscheidung zu einer Therapie mit einem BTK-Inhibitor, sind aufgrund der besseren Sicherheits- (und im Falle von Zanubrutinib auch besseren PFS-)Daten gegenüber Ibrutinib, Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren vorzuziehen [166], [129], [128].

Bei progredienter/refraktärer Erkrankung nach BTK-Inhibition sollte ein Wechsel auf eine Therapie mit Venetoclax-Rituximab für 24 Monate (analog MURANO) erfolgen. Die Wirksamkeit von Venetoclax-haltigen Therapien nach BTK-Inhibition ist recht gut belegt; so konnte eine Phase-II-Studie mit Venetoclax-Monotherapie an 91 Patient*innen mit zuvor erfolgter Ibrutinib-Therapie eine Gesamtansprechrates von 65% sowie ein medianes progressionsfreies Überleben von 25 Monaten zeigen [167]. Analog wurde in einer retrospektiven, multizentrischen Analyse von 321 mehrfach vorbehandelten Patient*innen mit CLL (79% mit Ibrutinib-Vortherapie) ein Gesamtansprechen von 82% sowie ein 12-Monats-PFS und OS von 74% bzw. 82% auf Venetoclax-Therapie berichtet [168].

Patient*innen die z.B. aufgrund einer Intoleranz eine BTK-Inhibitoren-Therapie abgebrochen haben, können bei zuvor gutem Ansprechen und Fehlen von BTK-Inhibitoren-Resistenzmutationen mit einem alternativen BTK-Inhibitor exponiert werden. In einer Phase-2-Studie an 60 Patient*innen mit rezidivierter CLL, die eine vorherige Ibrutinib-Therapie beendet oder aufgrund einer Nebenwirkung abgebrochen hatten, erreichten 73% ein Ansprechen auf eine Acalabrutinib-Therapie sowie ein 2-Jahres-Überleben von 81% [169].

Bei initialer Therapie mit Venetoclax und Obinutuzumab kann bei spätem Rezidiv, also einer Remissionsdauer >2 Jahre, eine Re-Exposition erwogen werden. In einer retrospektiven Studie von 46 Patient*innen mit erneuter Venetoclax-Behandlung zeigten 79,5% der Patient*innen ein Ansprechen; nach einem medianen Follow-Up von 10 Monaten lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 25 Monaten [133]. Für die Kombination von Venetoclax mit anderen CD20-Antikörpern (z.B. Obinutuzumab) besteht aktuell keine Zulassung. Evidenz bezüglich einer möglichen, besseren Wirksamkeit von Obinutuzumab im Vergleich mit Rituximab liegt bislang nur im Rahmen von Erstlinien-Studien vor [160], [161].

Liegt bereits früher, also <24 Monate ein (behandlungsbedürftiger) Progress vor, sollte eine Therapieumstellung auf einen BTK-Inhibitor erfolgen. Mato et al. konnten in einer retrospektiven Studie an 326 mit Venetoclax vorbehandelten Patient*innen eine Gesamtansprechrates von 84% in BTK-Inhibitoren-naiven und 54% in BTK-Inhibitoren-vorbehandelten Patient*innen verzeichnen [170].

5.2.4 Stellenwert der Transplantation

Die allogene Stammzelltransplantation gilt weiterhin als einzige kurative Behandlungsoption der CLL. Aufgrund der zuvor beschriebenen vielfältigen und wirksamen Therapieoptionen sowie vor dem Hintergrund des meist fortgeschrittenen Patientenalters sowie der hiermit assoziierten Komorbiditäten und Medikationen wird die Transplantation selten eingesetzt. Insbesondere bei hierfür geeigneten, fitten Patient*innen mit Hochrisiko-CLL (TP53-mutiert/del17p sowie progredienter/refraktärer Erkrankung nach BCL2- und BTK-Inhibitor-basierter Therapie), ist eine allogene Stammzelltransplantation jedoch zu erwägen und mit dem*r Patient*in zu besprechen (siehe Kapitel 6.3).

5.2.5 Neue Substanzen

Im Progress oder Rezidiv unter BTK- oder BCL2-Inhibitoren liegen andere Resistenzmechanismen vor, als bei Versagen einer Chemotherapie.

Therapieoptionen nach BTK-Inhibitoren-Versagen

Resistenzen gegenüber kovalenten BTK-Inhibitoren sind zu einem wesentlichen Anteil durch Mutationen im B-Zellrezeptorsignalweg im Zielmolekül BTK (z.B. C481S) selbst, oder im benachbarten Molekül PLCG2 zu suchen. Mutationen in BTK reduzieren die Bindefähigkeit dieser Inhibitoren [171]. Mindestens bei einem Drittel der Patient*innen liegt allerdings ein Therapieversagen auf kovalente BTK-Inhibitoren vor, ohne dass sich Mutationen nachweisen lassen. Um die Resistenzmutationen zu überwinden werden verschiedene Strategien verfolgt. Sehr vielversprechend ist der Einsatz nichtkovalent bindender BTK-Inhibitoren, welche gegenwärtig klinisch getestet werden (Pirtobrutinib, Fenebrutinib, Vecabrutinib, Nemtabrutinib). Pirtobrutinib z.B. zeigte in ersten Studien eine Wirksamkeit in BTK-Inhibitoren und BTK-Inhibitoren/BCL2-Inhibitoren vorbehandelten CLL-Patient*innen [172] und ist seit Dezember 2023 von der FDA für die rezidierte/refraktäre CLL zugelassen.

In einer zweiten Strategie werden sogenannte PROTACs (Proteolysis-Targeting Chimeras = auf die Proteolyse abzielende duale Moleküle) getestet. Diese Substanzen sind anders als die oben beschriebenen Inhibitoren prinzipiell nicht mehr auf das Vorhandensein einer aktiven Domäne angewiesen, sondern können durch Bindung des Zielmoleküls dessen Abbau auslösen [173]. Klinische Daten liegen hier noch nicht vor.

Therapieoptionen bei Venetoclax Resistenz

Im Gegensatz zur Resistenz gegenüber BTK-Inhibitoren sind die Resistenzmechanismen gegenüber Venetoclax weitestgehend unabhängig von Mutationen im Zielmolekül BCL2. Zwar konnten Mutationen in BCL2 (z.B. G101V) in der Bindedomäne von Venetoclax identifiziert werden, doch lassen sich solche Mutationen in der Regel erst meist nach mindestens 24-monatiger Dauertherapie bei einigen wenigen Patient*innen nachweisen [71]. Da Venetoclax mittlerweile fast ausschließlich als zeitlich limitierte Therapie verabreicht wird, verlieren diese Mutationen zunehmend ihren Stellenwert in der klinischen Praxis. Zudem ist bisher ungeklärt, ob diese Mutationen tatsächlich alleinig für eine Resistenz verantwortlich sein können, da sie oft nur in einem kleinen Teil der Zellen auftreten [71]. Wahrscheinlicher ist, dass eine Resistenz gegenüber Venetoclax entsteht, indem die Zellen das Überleben ihrer Mitochondrien durch Regulation der Balance der anti- und pro-apoptotischen Moleküle (z.B. MCL1, BAX oder PUMA) schützen [174]. MCL1 spielt hierbei eine zentrale Rolle, da es in vielen resistenten CLL-Patient*innen hochreguliert wird und Venetoclax-Resistenz vermittelt [174], [77]. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere CLL-Zellen solcher Patient*innen ex vivo sehr sensitiv auf MCL1-Inhibitoren reagieren [174]. Allerdings ist der Einsatz spezifischer MCL1-Inhibitoren klinisch bisher nicht etabliert, da diese Inhibitoren z.T. starke Organtoxizitäten aufweisen. Verträglicher sind CDK9-Inhibitoren, die indirekt ebenfalls MCL1 hemmen können, sich aber noch in frühen Phasen der klinischen Prüfung befinden.

Thomalla et al. konnten zeigen, dass Zelltod nach BCL2-Inhibitoren Resistenz auch über extrinsische Apoptose induziert werden kann. Dabei wird der programmierte Zelltod durch Signale von außen (in der Regel durch das Immunsystem vermittelt) eingeleitet und kann ohne Beteiligung der Mitochondrien ablaufen [174]. Insbesondere Ansätze, die die T-Zell-Antwort nutzen, wie bi-spezifische Antikörper aber auch CART-Zellen (die bisher in der CLL nur unzureichend geprüft wurden) sind vielversprechende Therapiekonzepte für dieses Patientenkollektiv. Epcoritamab und Mosunetuzumab sind zwei bi-spezifische Antikörper, die

an CD3 auf T-Zellen und CD20 auf BZellen binden und bereits im DLBCL bzw. folliculären Lymphom zugelassen sind.

Insgesamt ist Patient*innen, die insbesondere rasch refraktär auf die beschriebenen neuen Substanzen reagieren, die Teilnahme an klinischen Prüfungen zu neuen Therapiekonzepten zu empfehlen.

6 Stellenwert der zellulären Therapien bei CLL

6.3 Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL

6.3.1 Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation bei CLL

6.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei geeigneten Patient*innen mit dokumentiertem Therapieversagen von mindestens einer Signalwegsinhibitorklasse (BTK-Inhibitoren / BCL2-Inhibitoren) und gleichzeitig vorhandenem genetischen Hochrisiko (TP53-Aberration und/oder komplexer Karyotyp) kann eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.	
	Starker Konsens	

6.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei geeigneten Patient*innen mit dokumentiertem Therapieversagen von zwei verschiedenen Signalwegsinhibitorklassen (BTK-Inhibitoren und BCL2-Inhibitoren) sollte eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.	
	Starker Konsens	

6.3	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	Bei geeigneten Patient*innen mit Richter-Transformation sollte eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ keine Daten keine Daten	[205] ⊕⊕⊕⊖: Overall Survival ⊕⊕⊕⊖: Progression-free Survival ⊕⊕⊕⊖: Overall Response Rate ⊕⊕⊕⊖: Complete Remission keine Daten: Safety keine Daten: Quality of life	
	Starker Konsens	

Die Verfügbarkeit von Signalwegsinhibitoren, namentlich der Bruton's-Tyrosinkinaseinhibitoren (BTK-Inhibitoren) und des BCL2-Antagonisten Venetoclax, hat die Therapiealgorithmen der CLL neu definiert, sodass derzeit eine chemotherapiefreie Behandlung sowohl in der Primär- als auch in der Rezidivsituation als Standard angesehen wird. Da sich die Prognose auch der Patient*innen mit Hochrisiko-CLL durch diese modernen Therapien deutlich verbessert hat, stellt sich die Frage der allo-SZT nur noch für eine kleine Minderheit der Patient*innen mit untransformierter CLL [206].

Eine allogene Stammzelltransplantation sollte bei geeigneten Patient*innen mit CLL mit folgendem Risikoprofil in Betracht gezogen werden (siehe auch Kapitel 6.3.2 und Kapitel 6.3.3):

- Bei geeigneten Patient*innen mit dokumentiertem Therapieversagen von zwei verschiedenen Signalwegsinhibitorklassen (BTK-Inhibitoren und BCL2-Inhibitoren)
- Bei geeigneten Patient*innen mit Richter-Transformation, die klonal verwandt ist [208], [209], [205].

Eine allogene Stammzelltransplantation kann bei geeigneten Patient*innen mit CLL mit folgendem Risikoprofil in Betracht gezogen werden (siehe auch Kapitel 6.3.2 und Kapitel 6.3.3):

- Bei geeigneten Patient*innen mit dokumentiertem Therapieversagen von mindestens einer Signalwegsinhibitorklasse (BTK-Inhibitoren / BCL2-Inhibitoren) und gleichzeitig vorhandenem genetischem Hochrisiko (TP53-Aberration und/oder komplexem Karyotyp).

6.3.2 Krankheitsspezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Krankheitsrisikos

Die alloSZT ist derzeit die einzige Heilungsmöglichkeit für Patient*innen mit CLL [188], [210]. Sie bietet die Möglichkeit einer langfristigen Krankheitskontrolle sogar bei Patient*innen mit ungünstigem biologischen und klinischen Risikoprofil, sowie bei Patient*innen mit Therapieversagen von Signalwegsinhibitoren [191], [199], [211].

Das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben liegt nach 2 Jahren bei 70-75% bzw. 50-60% [212], [213] und nach 5 Jahren bei 50-60% bzw. 35-45% [180], [184], [195], [196], [214], [215], [198]. MRD-Verlaufskontrollen zeigen, dass bei einem Teil der Patient*innen minimale Resterkrankung nicht mehr nachweisbar ist. Diese Patient*innen haben dann ein besonders niedriges Rückfallrisiko [194].

Demgegenüber können weder Venetoclax noch – zumindest in der Rezidivsituation – BTK-Inhibitoren den ungünstigen prognostischen Effekt von TP53-Aberrationen neutralisieren [55], [216], [129], [77]. Allerdings ist der nachteilige Effekt von TP53-Alterationen auf die Krankheitskontrolle durch BTK-Inhibitoren in der Rezidivsituation nicht dramatisch. Weitere Aspekte, die die Transplantationsindikation bei Versagen von nur einer Substanzklasse relativieren, sind die Dauer des Ansprechens auf Venetoclax (wenn als Primärtherapie eingesetzt), das Erreichen von uMRD unter Venetoclax (wenn als Rezidivtherapie nach BTKi-Versagen eingesetzt) [216] und die absehbare Verfügbarkeit weiterer Substanzklassen wie z.B. der nicht-kovalent bindenden BTKi [172].

Patient*innen mit Versagen beider Signalwegsinhibitorklassen (doppelrefraktäre Patient*innen) haben eine schlechte Prognose mit einem medianen Gesamtüberleben von unter 3 Jahren [170]. Bei dieser Patientengruppe könnte die allo-SZT zu einer prognostischen Verbesserung führen, auch wenn höhergradige Evidenz hierfür nicht existiert.

Patient*innen, die eine Kombination von Venetoclax und BTK-Inhibitoren mit limitierter Therapiedauer als Erstlinienbehandlung erhalten haben, würden nur dann als „doppelrefraktär“ gelten, wenn das Therapieversagen während der aktiven Behandlungsphase aufgetreten ist, ansonsten wären sie lediglich als Venetoclax-Versager einzustufen.

6.3.3 Patientenspezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos

Alter [195], [214], Remissionsstatus bei Transplantation [195] und Begleiterkrankungen des*der Patient*in [184], sowie die Spenderkompatibilität sind Faktoren, die das Risiko der alloSZT allgemein beeinflussen. Standardisierte Risikoscores wie der HCTCI oder der EBMT-Risikoscore können genutzt werden, um das Mortalitätsrisiko eines*einer individuellen Patient*in besser einschätzen zu können.

6.4 Zeitpunkt und Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation

Die alloSZT erfolgt, wenn die Transplantationsindikation unter Berücksichtigung der Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos und des Patientenwunsches gestellt ist, und idealerweise nachdem durch einen erneuten Therapiewechsel ein Ansprechen erreicht wurde.

6.4.1 Konditionierungsintensität (Myeloablativ versus reduzierte Intensität)

6.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad B	Die Konditionierung bei Patient*innen mit responsiver CLL sollte Intensitäts-reduziert durchgeführt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ keine Daten	[203] ⊕⊕⊕⊖: Overall Survival ⊕⊕⊕⊖: Progression-free Survival/ Event-free Survival ⊕⊕⊕⊖: Safety ⊕⊕⊕⊖: Complete Remission keine Daten: Quality of Life	
	Starker Konsens	

6.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Die Konditionierung bei Patient*innen mit refraktärer CLL kann mit myeloablativer Konditionierung erfolgen.	
	Starker Konsens	

In nahezu allen prospektiven Studien zur Hochrisiko-CLL, in denen Patient*innen eine allo-SZT erhalten haben, wurde eine reduzierte Konditionierungsstrategie (RIC) verfolgt. Diese Studien, die mehr als 400 Patient*innen umfassen, zeigen relativ übereinstimmend gute Ergebnisse. Dagegen weisen myeloablative Konditionierungsstrategien in kleineren Einzelzentrums-Studien und Register-Analysen eine hohe Frühmortalität von bis zu 50% auf [181], [183]. Eine Registeranalyse an 684 Patient*innen mit CLL, die zwischen 2000 und 2011 transplantiert wurden, konnte allerdings keinen Nachteil einer myeloablativen Konditionierung zeigen [217]. Demgegenüber kam eine systematische Metaanalyse zu dem Schluss, dass aufgrund der niedrigeren NRM und den etwas besseren Gesamtüberlebensdaten eine RIC bevorzugt werden sollte [203].

Eine RIC allo-SZT stellt demnach das Standardverfahren für allo-SZT bei Patient*innen mit responsiver CLL dar. Die myeloablative Konditionierung kann bei jüngeren Patient*innen in gutem Allgemeinzustand und mit refraktärer Erkrankung erwogen werden.

6.4.2 Konditionierung

6.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Kombinationen von Fludarabin mit Alkylanzien bzw. reduzierter Ganzkörperbestrahlung sollten bevorzugt werden.	
	Starker Konsens	

Keine Studie konnte bisher einen Vorteil für eine spezifische RIC-Strategie bei der CLL nachweisen.

Folgende in Phase-II-Studien und in Kohortenanalysen geprüfte, dosisreduzierte Protokolle sollten bevorzugt werden:

- Fludarabin in Kombination mit Busulfan [214], [201], [199],
- Fludarabin in Kombination mit Treosulfan [187],
- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid nur bei HLA-identischen Familienspender*innen [195] und,
- Fludarabin in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung 2 Gy [213], [184], [198].

6.4.3 Spenderart: HLA-idente*r Geschwisterspender*in versus gut passende*r Fremdspender*in

6.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Ein*e HLA-identische*r Geschwisterspender*in sollte für eine allogene Stammzelltransplantation bei der CLL wann immer möglich bevorzugt werden.	
	Starker Konsens	

Ein*e HLA-identische*r Geschwisterspender*in sollte für allo-SZT bei der CLL, wann immer möglich bevorzugt werden. Jedoch ist ein*e HLA-identische*r Fremdspender*in eine sinnvolle und gute Alternative, wenn ein*e HLA-identische*r Geschwisterspender*in nicht verfügbar ist. Die Überlebensraten von Patient*innen nach einer allo-SZT von einem nichtpassenden Fremdspender*in sind niedriger aufgrund einer erhöhten nicht rezidiv-bedingten Mortalität [218]. Grundsätzlich gelten für Patient*innen mit CLL die allgemeinen Kriterien zur Spenderauswahl [219].

6.5 Stellenwert der CAR T-Zelltherapie

Es gibt zunehmende Evidenz, dass mit einer CD19-gerichteten CAR T-Zelltherapie eine langfristige Krankheitskontrolle bei ausgewählten Patient*innen mit fortgeschrittener CLL erreicht werden kann [220], [221]. Bisher ist jedoch kein zugelassenes CART-Zellprodukt in dieser Indikation verfügbar. Daher erfolgt aktuell eine CAR-T-Zelltherapie nur im Rahmen von klinischen Studien.

Walewska R et al.,2022 [4].

British Society for Haematology

Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia

Zielsetzung/Fragestellung

Here we discuss:

- (1) considerations prior to treatment;
- (2) front-line treatment recommendations;
- (3) management of relapsed or refractory disease;
- (4) management of intolerance to Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKi);
- (5) guidance for vaccinations and prophylaxis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit werden im Leitlinienreport dargelegt
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- externes Begutachtungsverfahren und formale Konsensusprozesse werden im Leitlinienreport 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:

- Medline/Pubmed [...] from the date of publication of the previous CLL guideline in 2018 to July 2021
- Search terms included; CLL treatment, randomised, clinical trial, FCR, TP53 disruption, Bruton tyrosine kinase inhibitor, BCL2 inhibitor, rituximab, obinutuzumab, vaccination, Covid19

LoE/GoR

Strength of Recommendation

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.

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).

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

Empfehlungen

MANAGEMENT OF RELAPSED OR REFRACTORY (R/R) CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEM

Recommendations

- Targeted inhibitors (BTKi or BCL2i alone or in combination with rituximab) are the treatment of choice for relapsed CLL.

In England and Wales, ibrutinib, acalabrutinib, and venetoclax with or without rituximab are currently approved and commissioned for this indication (GRADE IB).

- For patients relapsing after BTKi offer venetoclax--based regimens, irrespective of TP53 status (GRADE IIB).
- For patients relapsing following fixed--duration venetoclax--based therapy consider either a BTKi (GRADE III) or venetoclax retreatment depending on duration of PFS1 (GRADE III).
- For relapsed patients who are intolerant to ibrutinib, offer either venetoclax--based therapy or acalabrutinib depending on the reason for intolerance (GRADE IIB).
- For patients relapsing on BTKi, continue treatment until alternative therapy is initiated (GRADE III).
- Idelalisib--rituximab remains an option for relapsed patients who are unsuitable for or who are refractory to BTKi-- and BCL2i--based treatment. (GRADE IIB).
- Patients with double refractory CLL after BTKi and BCL2i should be considered for clinical trials (GRADE III).

Hintergrundinformationen:

The current licensed therapies in relapsed CLL are BTKi (ibrutinib and acalabrutinib), BCL2i (venetoclax monotherapy or in combination with rituximab) and phosphoinositide 3--kinase inhibitors (PI3Ki) (idelalisib and rituximab).²⁹⁻⁻³⁶ After one or several cycles of CIT, BTK, PI3K and BCL2 inhibitors, alone or in combination with anti--CD20 antibodies, constitute standard treatment options for relapsed CLL, regardless of presence or absence of TP53 disruption. No randomised evidence has compared BTKi versus venetoclax-based combinations in R/R CLL after chemoimmunotherapy. Individualised decisions are recommended, taking into account patient preference and toxicity profile. There are also little data on the ideal sequencing strategy when patients relapse following targeted agents (Table 2). If a patient is relapsing on a targeted agent, treatment should be continued for as long as the patient derives clinical benefit until the subsequent targeted therapy is available, as there is a risk of rapid progression once therapy is discontinued.

TABLE 2 Key relapsed phase 3 trials of BTK & BCL2 inhibitors in CLL

Study name/ reference	Treatment arms	Median age/ population type	N	Follow-up	ORR/CR (%)	PFS (months)	HR (95% CI)	OS (months)	HR (95% CI)	uMRD%	AE of interest (≥Grade 3)
ASCEND (Ghia <i>et al.</i> ³²)	Acalabrutinib	68	155	16 m	81/0	NR (88% 1 year)	0.31 (0.2 0–0.49)	NR (90% 1 year)	0.84 (0.42–1.66)	N/A	Acalabrutinib: neutropenia (15%), infections (15%), anaemia (11%), hypertension (2%) Afib (1%), major bleeding (1%),
	Investigator's choice (BR/ IdelaR)	67	155		76/2	16.5 (68% 1 year)		NR (88% 1 year)		N/A	
MURANO (Seymour <i>et al.</i> ³⁵) (Kater <i>et al.</i> ³⁷)	VenR	64	194	59 m	92.3/26.8*	53.6	0.19 (0.15–0.26)	NR (82% 5 years)	0.40 (0.26–0.62)	X*62.4 13.3	VenR: neutropenia (57.7%), infections (18%), anaemia (11%), febrile neutropenia (3.6%), TLS (3.1%),
	BR	66	195		72.3/8.2*	17		NR (62% 5 years)			
RESONATE (Byrd <i>et al.</i> ²⁹) (Munir <i>et al.</i> ³⁸)	Ibrutinib	67	195	6 years	91/11	44.1	0.15 (0.11–0.19)	67.7	0.81 (0.60–1.09)	N/A	Ibrutinib: neutropenia (25%), infections (45%), hypertension (9%) major bleeding (10%), Afib (6%).
	Ofatumumab	71	196			8.1		65.2		N/A	
GS-US- 312-0116 (Furman <i>et al.</i> ³¹) (Sharman <i>et al.</i> ³³)	IdelaR	71	110	18 m	85.5/0	19.4	N/A	40.6	0.8 (0.5–1.1)	N/A	IdelaR: Neutropenia (46%), Infections (33%), Diarrhoea (16%), Transaminitis (15%), Penumonitis (6%)
	Rituximab	71	110		17/0	6.5		34.6		N/A	

Notes. Median Age: Expressed in years; Follow-up: Denotes median follow-up in months;

Abbreviations: AE, adverse events; Afib, atrial fibrillation; BR, bendamustine and rituximab; CR, complete response rate; G3, Grade 3; HR, hazard ratio; IdelaR, idelalisib and rituximab; m, months; N/A, not available; NR, not reached; ORR, overall response rate; OS, median overall survival at longest available/published follow-up; PFS, median progression-free survival at longest available/published follow-up; TLS, tumour lysis syndrome; uMRD, undetectable minimal residual disease; VenR, venetoclax and rituximab.

*uMRD rates for VenR arm: 83% vs 23.1% for BR arm.

Acalabrutinib

Acalabrutinib monotherapy demonstrated benefit in relapsed CLL over investigator's choice (BR or idelalisib–rituximab [IdelaR]), in the ASCEND trial.³² With a median follow-up of 16.1 months, patients treated with acalabrutinib showed an overall response rate (ORR) of 81% and a 12-month PFS of 88% compared to 68% on the investigator's choice. Acalabrutinib also improved PFS in TP53–disrupted and unmutated IGHV subgroups. There were no new safety signals for acalabrutinib and the rate of discontinuation due to AEs was 11%.

Referenzen:

32. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: phase iii, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2849–61.

Venetoclax–rituximab

Twenty-four-month fixed-duration venetoclax and rituximab (VenR) for R/R CLL recently demonstrated PFS and OS benefit compared to BR in MURANO with a four-year PFS of 57.3% and 4.6%, respectively (HR 0.19; 95% CI 0.14–0.25). A greater proportion of VenR–treated patients attained peripheral blood MRD negativity at the end of treatment (62.4% vs 7.6%).^{35,37} Only 5/389 patients enrolled had previously been exposed to BCRI. VenR was active in unmutated IGHV patients and in those with TP53 disruption.

Referenzen:

35. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax–rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107–20.

37. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO phase III study. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4042–54.

Ibrutinib

Ibrutinib showed superior efficacy in R/R CLL compared to single-agent ofatumumab in RESONATE.²⁹ Six-year follow-up demonstrated an ORR of 91% and a CR rate of 11%.³⁸ Median duration of therapy was 41 months with 22% still on ibrutinib at study closure. Median PFS was 44.1 months for the ibrutinib arm and 8.1 months for the ofatumumab arm. Atrial fibrillation and hypertension were seen in 12% and 21% respectively.³⁸

Referenzen:

29. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213–23.

38. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353–63.

Idelalisib—rituximab

In a phase 3 trial of R/R patients unfit for standard chemoimmunotherapy, IdelaR demonstrated an ORR of 83.6%,³¹ a PFS of 19.4 months and an OS of 40.6 months compared to rituximab monotherapy. The IdelaR subgroup of ASCEND showed a similar median PFS of 15.8 months.³² However, IdelaR remains a less used treatment option due to immune-mediated and infectious complications.

Referenzen:

31. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014;370(11):997–1007.
32. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: phase iii, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2849–61.

SEQUENCING OF TARGETED INHIBITORS

Few prospective data exist to guide the sequencing of targeted therapy, with pivotal randomised controlled trials (RCTs), primarily performed in targeted inhibitor--naïve patients relapsing after CIT. A prospective phase 2 trial^{29,33,35} of venetoclax monotherapy in 91 ibrutinib--exposed patients noted an ORR of 65% and a modified progression--free survival (mPFS) of 24.7 months. Thirty--six patients who received prior idelalisib showed an ORR of 67% and a 12-month estimated PFS of 79%.³⁹ Sixteen dual PI3Ki/BTKi-exposed patients demonstrated an ORR of 50% and a mPFS of 16.4 months.⁴⁰ Venetoclax monotherapy post BCRi is further supported by retrospective data.^{41–43} No prospective studies provide evidence for sequencing

with BCRi post venetoclax. Recent retrospective evidence suggests however that BTKi provide high ORR in heavily pretreated patients including those previously exposed to venetoclax^{44,45} and produce more favourable results than

PI3Ki in this setting. Venetoclax monotherapy is licensed for relapsed CLL patients who have failed or are unsuitable for BCRi.^{33,42,46,47} Venetoclax monotherapy remains a theoretical option for retreatment following fixed--duration--including venetoclax regimens; however evidence for this approach remains limited.^{34,48} (Box 1). The non--covalent BTKi pirtobrutinib has efficacy in patients exposed to both covalent BTKi and venetoclax,⁴⁹ but is not yet approved in Europe.

Referenzen:

29. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3):213–23.
33. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open--label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):65–75.
35. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax--rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1107–20.
39. Coutre S, Choi M, Furman RR, Eradat H, Heffner L, Jones JA, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood.* 2018;131(15):1704–11.
40. Wierda WG, Byrd JC, Davids MS, Furman RR, Cheson BD, Barr PM, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia patients who progress after more than one B--cell receptor pathway inhibitor. *Br J Haematol.* 2019;185(5):961–6.
41. Eyre TA, Roeker LE, Fox CP, Gohill SH, Walewska R, Walter HS, et al. The efficacy and safety of venetoclax therapy in elderly patients with relapsed, refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2020;188(6):918–23.
42. Mato AR, Thompson M, Allan JN, Brander DM, Pagel JM, Ujjani CS, et al. Real--world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. *Haematologica.* 2018;103(9):1511–7.
43. Eyre TA, Kirkwood AA, Gohill S, Follows G, Walewska R, Walter H, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post--BCR inhibitor setting: a UK wide analysis. *Br J Haematol.* 2019;185(4):656–69.
44. Lin VS, Lew TE, Handunnetti SM, Blombery P, Nguyen T, Westerman DA, et al. BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. *Blood.* 2020;135(25):2266–70.
45. Mato AR, Roeker LE, Jacobs R, Hill BT, Lamanna N, Brander D, et al. Assessment of the efficacy of therapies following venetoclax discontinuation in CLL reveals BTK inhibition as an effective strategy. *Clin Cancer Res.* 2020;26(14):3589–96.

46. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1050–6.
47. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):768–78.
48. Thompson MC, Mato AR. Treatment of relapsed chronic lymphocytic leukemia after venetoclax. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):18–23.

BTKi INTOLERANCE

The majority of data on BTKi intolerance comes from experience of treating with ibrutinib and represents small numbers. Two clinical trials^{50,51} demonstrated that acalabrutinib is effective in patients stopping ibrutinib due to intolerance. A phase 2 trial of 60 patients⁵¹ found an ORR of 73% (CR 5%) and a two-year PFS of 72%. Frequent AEs were diarrhoea (53%), headache (42%), and contusion (40%). Prospective trial data indicate that long-term outcomes are better for patients who discontinue a BTKi for intolerance rather than resistance, but there are no available data on responses to subsequent therapies.^{52–54} In exploratory post-hoc subgroup analyses, 19 (63%, 95% CI 44–80) of 30 patients who had discontinued ibrutinib therapy because of AEs had an overall response with venetoclax, compared with 27 (54%, 95% CI 39–68) of 50 patients who had discontinued ibrutinib because of disease progression.³³ Direct comparison of acalabrutinib and ibrutinib showed that acalabrutinib is better tolerated with similar efficacy to ibrutinib in previously treated patients, but has lower frequencies of common AEs, severe AEs and AE-related treatment discontinuation. In particular, cardiovascular events were less common.²⁵ A prospective phase 2 trial has demonstrated that the selective PI3K- δ inhibitor umbralisib is safe and effective in BTKi and PI3Ki intolerant patients.⁵⁵

Referenzen:

50. Awan FT, Schuh A, Brown JR, Furman RR, Pagel JM, Hillmen P, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv.* 2019;3(9):1553–62.
51. Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, Coleman M, Sharman JP, Cheson BD, et al. Phase 2 study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2021;106(9):2364–73.
52. Mato AR, Timlin C, Ujjani C, Skarbnik A, Howlett C, Banerjee R, et al. Comparable outcomes in chronic lymphocytic leukaemia (CLL) patients treated with reduced-dose ibrutinib: results from a multi-centre study. *Br J Haematol.* 2018;181(2):259–61.
55. Mato AR, Ghosh N, Schuster SJ, Lamanna N, Pagel JM, Flinn IW, et al. Phase 2 study of the safety and efficacy of umbralisib in patients with CLL who are intolerant to BTK or PI3K δ inhibitor therapy. *Blood.* 2021;137(20):2817–26.

ROLE OF ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION AND CHIMAERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR) T-CELL THERAPY

Recommendations

- Allogeneic stem cell transplantation (AlloSCT) is a treatment option for suitable patients with high-risk CLL defined by either:
 - (i) failed two out of chemoimmunotherapy, BCRi and/or BCL2i irrespective of TP53 status (GRADE IV), or
 - (ii) failed either BCRi and/or BCL2i therapy and harbour a TP53 disruption (GRADE III).
- AlloSCT should be considered for suitable patients with RT (GRADE III).
- CAR-T therapy is currently only an option in clinical trials.

Hintergrundinformationen:

British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy (BSBMTCT) indications for allogeneic transplantation in CLL remain as defined in 2013 (<https://bsbmtct.org/>). This therapy continues to be an option for patients with high-risk features such as TP53 disruption and treatment failure. The decision to transplant patients with high-risk disease should be based on remission status, patient age, performance status, comorbidity and patient preference, donor status and availability of alternative treatments. Given the rapid evolution of targeted treatment options available, the definition of treatment failure that indicates allogeneic transplantation remains unclear. At the time of writing, patients who are

transplant-eligible, refractory to CIT and/or carry TP53 disruption, and relapse following at least one targeted agent should be considered. Of note, targeted inhibitors do not appear to impact the safety of allogeneic transplantation, and survival outcomes are similar regardless of number of agents received, prior chemoimmunotherapy exposure, or targeted inhibitors immediately prior to transplant.⁵⁶ Alternative immune effector-cell therapies to allogeneic transplantation are emerging, including CD19-directed chimeric antigen receptor

therapy (CAR-T) which has been evaluated in clinical trials throughout the last 10 years following initial success reported in 2011.⁵⁷ A variety of constructs, effector-cell ratios and administration with concurrent ibrutinib have been or are undergoing evaluation in phase 1 and 2 trials.^{58–62} Overall response rates of up to 95% of patients have been reported, with CR rates of 25% to 60%–65% in heavily pretreated patients. These disappointing results may be due to CLL-associated exhaustion of autologous T cells. Toxicity has also limited the use of CAR-T to the minority of patients with CLL who do not have underlying comorbidities. Long-term follow-up data are lacking and currently such treatment remains an option only through clinical trials. It is of note that a number of trials of cellular products licensed for other B-cell malignancies have either been terminated (e.g. NCT02640209 using tisagenlecleucel) or are not progressing (e.g. NCT03624036 using brexucabtagene autoleucel). RT remains a very challenging complication of CLL for which CAR-T cell therapy may have a role. For the management of RT please refer to the recent BSH good practice paper.³

Referenzen:

3. Eyre TA, Riches JC, Patten PEM, Walewska R, Marr H, Follows G, et al. Richter transformation of chronic lymphocytic leukaemia: a British Society for Haematology Good Practice Paper. *Br J Haematol.* 2022;196(4):864–70.

56. Roeker LE, Dreger P, Brown JR, Lahoud OB, Eyre TA, Brander DM, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents. *Blood Adv.* 2020;4(16):3977–89.

57. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2011;365(8):725–33.

58. Porter DL, Frey NV, Melenhorst JJ, Hwang W-T, Lacey SF, Shaw PA, et al. Randomized, phase II dose optimization study of chimeric antigen receptor (CAR) modified T cells directed against CD19 in patients (pts) with relapsed, refractory (R/R) CLL. *J Clin Oncol.* 2016;34(15_suppl):3009.

59. Gauthier J, Hirayama AV, Purushe J, Hay KA, Lymp J, Li DH, et al. Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure. *Blood.* 2020;135(19):1650–60.

60. Geyer MB, Riviere I, Senechal B, Wang X, Wang Y, Purdon TJ, et al. Safety and tolerability of conditioning chemotherapy followed by CD19-targeted CAR T cells for relapsed/refractory CLL. *JCI Insight.* 2019;5:e122627.

61. Wierda WG, Dorritie KA, Munoz J, Stephens DM, Solomon SR, Gillenwater HH, et al. Transcend CLL 004: phase 1 cohort of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in combination with ibrutinib for patients with Relapsed/Refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). *Blood.* 2020;136(Supplement 1):39–40.

62. Siddiqi T, Soumerai JD, Dorritie KA, Stephens DM, Riedell PA, Arnason JE, et al. Updated follow-up of patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma treated with lisocabtagene maraleucel in the phase 1 monotherapy cohort of transcend CLL 004, including high-risk and ibrutinib-treated patients. *Blood.* 2020;136(Supplement 1):40–1.

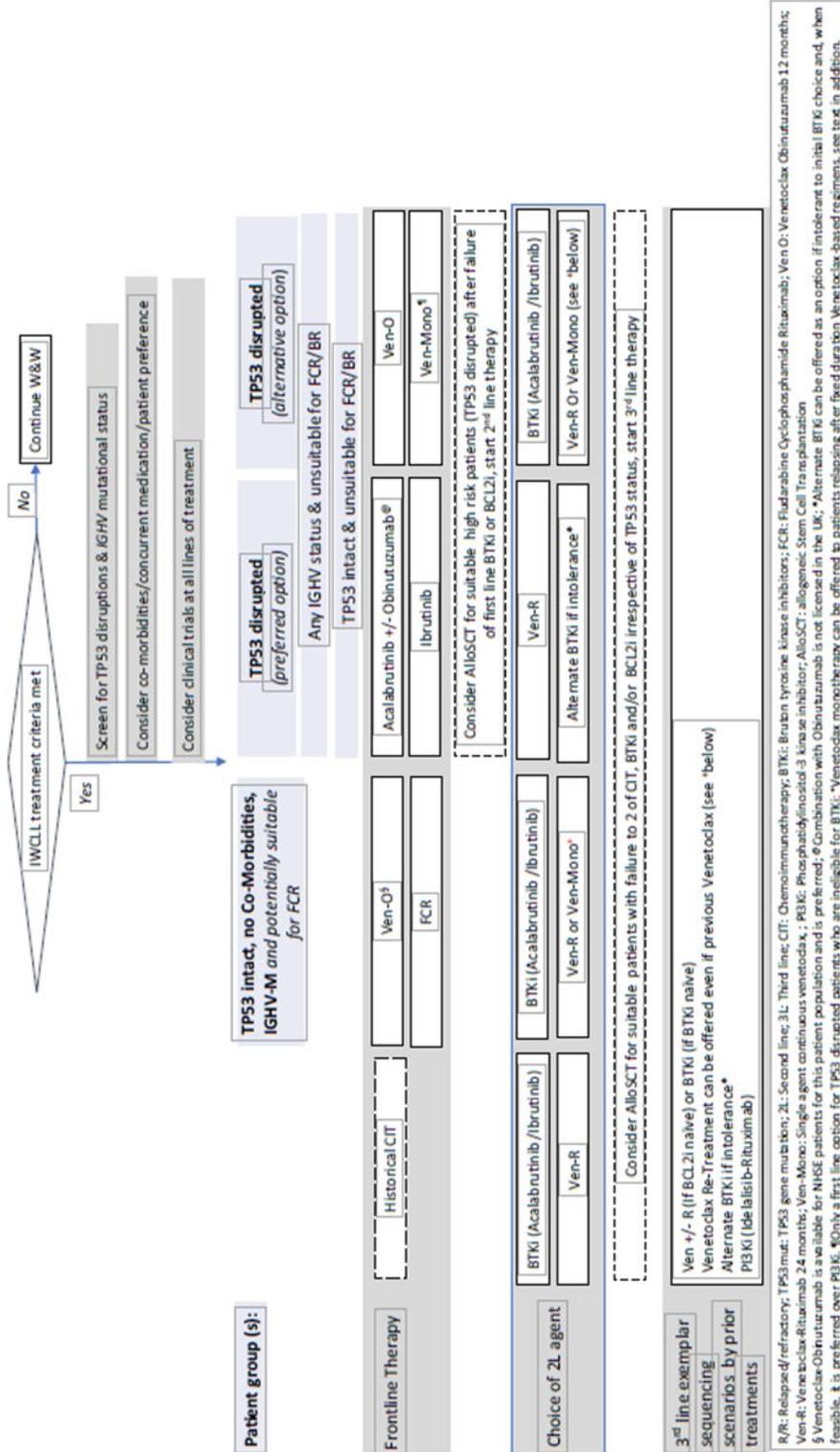


Abbildung 1 Behandlungsalgorithmus-CLL

Owen C et al., 2024 [1].

Alberta Health Services

Chronic lymphocytic leukemia

Zielsetzung/Fragestellung

- What are the recommended diagnostic and staging criteria for adult patients in Alberta with CLL?
- What are the recommended treatment strategies for adult patients in Alberta with newly diagnosed, relapsed, or refractory CLL?
- What are the recommended follow-up and supportive care practices for adult patients in Alberta with CLL?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, keine Patientenbeteiligung ersichtlich;
- Interessenkonflikte und zum Teil finanzielle Abhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche (*siehe methodische Hinweise*), Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- 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

Table 5. Levels of Evidence

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

GoR

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

- No formal literature search was conducted for the 2023 update, the update was based on a consensus meeting held in 2023.

Empfehlungen

Second and Subsequent Line Treatment Options

1. Venetoclax in combination with rituximab (Ven-R) with a fixed 2-year duration of therapy is a highly effective option for relapse/refractory CLL (after prior CIT) and is the preferred second line therapy for most patients due to its fixed duration of therapy. Retreatment with venetoclax is funded for patients remaining in remission for at least 12 months after a venetoclax-based regimen.

2. BTKi monotherapy leads to lengthy remissions in patients with relapsed/refractory CLL and is another high effective option for second-line therapy and preferred for patients with TP53 abnormalities. Second generation BTK inhibitors (acalabrutinib, zanubrutinib) have improved tolerability and lower risk of cardiac and bleeding toxicities compared to 1st generation (ibrutinib) and are thus the preferred choice of BTKi. There is no data currently to support switching patients from ibrutinib to second generation BTKi in patients with good disease control and acceptable tolerability.

3. Venetoclax, a BCL2-inhibitor, as indefinite monotherapy, has demonstrated efficacy in patients who progress on or are intolerant to BCR-inhibitors (ibrutinib or idelalisib + rituximab). Fixed duration venetoclax-rituximab is also an effective option for patients progressing on a BCR inhibitor. The BTKi should only be stopped once the full dose of venetoclax is reached to reduce the risk of CLL tumor flare.

4. Patients who progress on BTKi and BCL2i have a poor prognosis and should be considered for clinical trials, a non-covalent BTKi (if accessible), and/or allogeneic HSCT if appropriate. Patients who discontinue BTKi for reasons of intolerance after good disease control should wait to be retreated at the time of achieving iwCLL treatment criteria and can consider VR or an alternate BTKi.

5. Idelalisib in combination with rituximab can lead to durable responses but has high rates of infectious and immune toxicity and is rarely used in Alberta.

6. Chemoimmunotherapy (ex bendamustine and rituximab) may be considered in patients who have relapsed after all other therapeutic options, particularly in those attempting to progress to curative HSCT, but it is no longer standard of care for relapsed/refractory CLL.

7. Allogeneic stem cell transplantation (HSCT) should be considered for fit patients who are younger than approximately 70 years of age, require treatment and, have progressed on a targeted therapy or who have Richter's transformation with remission to the aggressive lymphoma. Allogeneic stem cell transplantation may be delayed in patients achieving responses to novel agents; however HLA typing should be performed to identify a possible

transplant donor. High risk features that should prompt earlier consideration of HSCT include patients who have had ≥ 3 prior lines of therapy, those who have confirmed progression on BTKi and those with complex karyotypes by conventional cytogenetics.

Hintergrundinformationen:

Second and Subsequent Line Treatment Options for Relapsed and Refractory Patients with CLL:

Recommendations for second-line treatment of CLL should consider individual factors such as comorbidities and choice of prior therapy and its outcome. BCL2 inhibitor (Venetoclax) The open-label phase 3 MURANO trial randomized (N=389) relapsed or refractory CLL patients who had received one to three previous treatments (including at least one chemotherapy-containing regimen) to venetoclax-rituximab (VenR) or bendamustine plus rituximab (BR). After 5 years of follow-up, median PFS for VenR vs BR were 53.6 vs 17.0 months, respectively ($p < 0.001$). The 5-year OS was 82.1% (95%CI: 76.4-87.8) vs 62.2% (95%CI: 54.8-69.6), respectively ($p < 0.001$). VenR was superior to BR regardless of cytogenetic category. Grade 3-4 adverse events occurred in 67% of VenR patients and 53.3% of BR patients.^{40,41}

A multicenter, open-labelled, non-randomized, phase 2 trial of adult patients with relapsed or refractory CLL, previously treated with ibrutinib, negative for Richter's transformation, has reported interim outcomes from 91 patients after treatment with indefinite venetoclax monotherapy.⁴² After a median follow-up of 12 months, 59 of 91 (65%, 95% CI 53-74) patients had an overall response. Disease progression was responsible for 7 of 17 deaths in the cohort, none of which were treatment-related deaths. A smaller phase 2 study of 36 patients with refractory/relapsed CLL after ibrutinib or idelalisib were treated with venetoclax (20mg daily, followed by ramp-up to 400mg daily).⁴² Estimated 12-month progression free survival was 79%, with 2 patients achieving complete remission. Based on these data, indefinite venetoclax monotherapy has been recommended for patients with progression on a BCRi. However, real-world data confirms that fixed-duration Ven-R is also an effective option for patients progressing on a BTKi⁴³ and may reduce the development of BCL2 mutations which has been observed with continuous venetoclax therapy. Of note, patients switching to venetoclax due to progression on a BTKi should only stop the BTKi once the full dose of venetoclax is reached to reduce the risk of tumor flare provoked by abrupt BTKi discontinuation.

Retreatment with venetoclax is also funded for patients who remain progression-free for ≥ 12 months after a venetoclax-based regimen, with one real-world study demonstrating ORR 79% and median PFS 25 months after retreatment⁴⁴. The decision to retreat with venetoclax depends on the duration of prior remission, availability of other therapies, tumor burden, and feasibility of TLS monitoring during the dose ramp-up phase.

BTK inhibitors Ibrutinib

The multicenter, open-label, phase 3 RESONATE trial randomized 391 patients with relapsed or refractory CLL or small lymphocytic lymphoma to receive daily ibrutinib or ofatumumab. Ibrutinib significantly improved progression free survival and overall survival compared to ofatumumab.⁴⁵

Acalabrutinib

The phase III ASCEND trial⁴⁶ randomized (N=398) relapsed/refractory CLL patients to receive acalabrutinib monotherapy, or investigator's choice (idelalisib plus rituximab (IR) (n=119) or bendamustine plus rituximab (BR)(n=36)). After a median follow-up of 16.1 months, median progression-free survival was superior in the acalabrutinib arm (not reached vs. 16.5 months; HR: 0.31; 95%CI: 0.20-0.49; $p < 0.001$; estimated 12-month PFS was 88% vs 68%). Serious adverse events occurred in 29% of patients treated with acalabrutinib, 56% of patients treated with IR, and 26% of patients treated with BR. Deaths occurred in 10%, 11%, and 14%, respectively.

The ELEVATE-R/R was the first Phase 3 study to provide a head-to-head comparison between 2 BTKis (ibrutinib and acalabrutinib in an unblinded comparison).⁴⁷ Patients (N=533) with relapsed/refractory CLL with del(17p) and/or del(11q) were randomised 1:1 to ibrutinib or acalabrutinib. The included patients had a median age of 66 years and a median of 2 prior lines of therapy. After a median of 41 months of follow-up, the hazard ratio for PFS was 1.0, (95% CI 0.79– 1.27), meeting the primary endpoint of non-inferiority of PFS. The incidence of adverse events atrial fibrillation, hypertension and all grade bleeding were statistically significantly lower in the acalabrutinib treated patients compared to the ibrutinib-treated patients.

Zanubrutinib

The multicenter, randomized phase 3 ALPINE study⁴⁸ randomized (1:1) N=652 relapse/refractory CLL patients who had received at least one previous therapy to either zanubrutinib or ibrutinib until disease progression or unacceptable toxicity. After a median follow-up of 29.6 months, zanubrutinib had superior PFS (HR:0.65; 95%CI: 0.49-0.86; $p=0.002$). Longer PFS was observed in patients with 17p deletion, TP53 mutation or both. The safety profile of zanubrutinib was better than that of ibrutinib, with fewer adverse events leading to treatment discontinuation and fewer cardiac events, including fewer cardiac events leading to treatment discontinuation or death.⁴⁹

The ELEVATE-RR and ALPINE studies confirm that second generation BTKi are better tolerated than ibrutinib. The reduced cardiac toxicities are particularly important given that rare cardiac deaths are observed with ibrutinib. These studies were performed in relapsed/refractory patients who were younger than average suggesting that this improved safety effect could be even more notable in the general population of CLL patients who are expected to be older and with more comorbidities than clinical trial selected patients. For this reason, second generation BTKi are favoured for all new BTKi starts (including first-line therapy). Acalabrutinib and zanubrutinib have not been compared head-to-head in a randomized trial so both represent good treatment options with their respective pros and cons (see table). At this time, there is no compelling data to favor one over the other in terms of efficacy or tolerability.

Idelalisib + rituximab

The randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial NCT01539512 compared Idelalisib (150 mg twice daily) plus rituximab to placebo plus rituximab in relapsed CLL patients. Patients in the idelalisib + R had improved overall survival at 12-months (92% vs 80%; $p=0.02$) compared to the placebo arm. Serious, adverse events were reported in 40% of patients in the idelalisib arm, compared to 35% in the placebo arm⁵⁰ with the most common serious adverse events being pneumonia (6%), pyrexia (6%), and febrile neutropenia (5%) (rates were similar in the placebo arm). Grade 3-4 diarrhea on idelalisib has been reported from 16-42%.^{45,51,52} This therapy is rarely used in Canada due to high rates of toxicity and treatment discontinuations. It would currently only be recommended as a bridge to allogeneic transplant or clinical trial in motivated patients.

Pirtobrutinib

The non-covalent BTKi pirtobrutinib was studied in a phase II trial of 317 patients with multiply relapsed CLL and demonstrated an ORR of 82% with median PFS of 20 months among all patients, 17 months among BTKi and BCL2i exposed patients, 17 months among patients with del(17p) or TP53 mutations, and 14 months among patients exposed to CIT, BTKi, BCL2i, and PI3Ki. Pirtobrutinib is not currently funded but may be available through clinical trials or compassionate access programs⁵³.

Choosing Between Novel Agents Ibrutinib, Acalabrutinib, Venetoclax + Rituximab, or Idelalisib +/- Rituximab:

All of the novel agents have demonstrated impressive efficacy in patients with relapsed/refractory CLL. Most of these studies include patients previously treated with CIT so the move to novel therapies frontline should be considered when treating future patients. Several factors can be considered when selecting between agents including expected toxicities and desire for time-limited therapy. No head-to-head studies have compared BTKi to VenR; however, time-limited therapy provides an expected cost savings and improved quality of life due to time of treatment, which favours VenR over BTKi when possible. Patients with del(17p) or TP53 mutation have better disease control with indefinite BTKi such that BTKi is preferred in those patients. Idelalisib + rituximab has limited role given a lack of efficacy in patients who have failed BTKi, the high rate of toxicities and the availability of multiple BTKi options now.

Allogeneic Stem Cell Transplantation: Allogeneic stem cell transplantation may be considered for fit patients younger than approximately 70 years who:

- Have refractory CLL
 - Have CLL with del(17p) abnormalities (patient should be assessed for HSCT when starting a second novel therapy)
 - Have progressed on a targeted therapy (BCR inhibitor, venetoclax, etc)
 - Have Richter's transformation after achievement of remission of the aggressive lymphoma
- As the novel therapies (BTKi, venetoclax + rituximab and idelalisib + rituximab) have excellent reported response rates in high risk patients, allogeneic HSCT should be individualized in patients receiving novel agents (considering transplant-related factors of donor availability and patient preference). High risk disease features that should prompt earlier consideration of HSCT include 1) poor response or loss of response to novel agent, 2) high risk cytogenetic features including del(17p), TP53 mutation, del(11q), complex karyotype by conventional cytogenetics 3) ≥ 3 prior lines of therapy.

Follow-up and Supportive Care

1. Patients with CLL often have compromised immune systems due to either the disease itself and/or the associated treatments. Antibiotic prophylaxis and regular vaccinations are recommended, depending on the type of treatments administered. PCP and anti-viral prophylaxis are strongly recommended for all patients receiving fludarabine-containing regimens (including all patients receiving FCR), bendamustine-based therapy and for patients receiving idelalisib therapy. Primary prophylactic use of G-CSF is not recommended with FCR due to the risk of progressive neutropenia, dose reduction of cytotoxic agents (F +/- C) is preferred.
2. Special attention should be paid to the appearance of autoimmune cytopenias, such as autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia purpura, and pure red-cell aplasia, which occur in up to 11 percent of patients with CLL.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2025)
am 10.03.2025

#	Suchschritt
1	[mh ^"Leukemia, B-Cell"]
2	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"]
3	(cli OR sli OR bcli):ti,ab,kw
4	(chronic OR "b-cell"):ti,ab,kw
5	(lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic OR lymphoblastic OR lymphoplasmacytoid):ti,ab,kw
6	(b NEXT lymph*):ti,ab,kw
7	(#4 AND #5) OR #6
8	(leu*emia*):ti,ab,kw
9	#7 AND #8
10	((("b-cell" AND malignan* AND (disrupt* OR "low-grade"))) OR ("b-cell" NEXT malignan*)):ti,ab,kw
11	((small OR "well-differentiated") AND lymphoma* AND (cell OR lymphocytic OR Lymphoplasmacytoid)):ti,ab,kw
12	((richter* OR paraimmunoblasti*) AND (syndrom* OR transformation*)):ti,ab,kw
13	((large NEXT cell*) OR largecell*) AND transformation*):ti,ab,kw
14	#1 OR #2 OR #3 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
15	#14 with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews
16	#14 with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present, in Cochrane Reviews
17	#15 NOT #16

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 10.03.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Leukemia, B-Cell [mh:noexp]
2	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[mh]
3	cll[tiab] OR slt[tiab] OR bcll[tiab]
4	chronic[tiab] OR "b-cell"[tiab]
5	lymphocytic[tiab] OR lymphoid[tiab] OR lymphatic[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab]
6	(#4 AND #5) OR b-lymph*[tiab]
7	(leuk*emia*[tiab] OR leuc*emia*[tiab])
8	#6 AND #7
9	(b-cell[tiab] AND malignan*[tiab] AND (disrupt*[tiab] OR low-grade[tiab])) OR b-cell malignan*[tiab]
10	(small[tiab] OR well-differentiated[tiab]) AND lymphoma*[tiab] AND (cell[tiab] OR lymphocytic[tiab] OR Lymphoplasmacytoid[tiab])
11	(richter*[tiab] OR paraimmunoblasti*[tiab]) AND (syndrom*[tiab] OR transformation*[tiab])
12	(large-cell*[tiab] OR largecell*[tiab]) AND transformation*[tiab]
13	#1 OR #2 OR #3 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
14	(#13) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
15	(#14) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	systematische Reviews
17	(#13) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR

#	Suchschritt
	overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
18	(#17) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
19	(#18) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
20	(#19) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
21	(#20) NOT (#16)
22	(#21) AND ("2023/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
23	#21 NOT #22

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 12.03.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Chronic lymphocytic leukemia [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2024. [Zugriff: 11.03.2025]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-007 Version 11). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>.
 2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL); S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 11.03.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version_2/LL_CLL_Leitlinienreport_2.0.pdf.
 3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL); S3-Leitlinie; Langfassung, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 11.03.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version_2/LL_CLL_Langfassung_2.0.pdf.
 4. **Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, Follows G, Martinez-Calle N, McCarthy H, et al.** Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2022;197(5):544-557.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-066-z

Verfasser	
Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer
Sachverständige	
Datum der Erstellung	8. April 2025

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p><i>Der folgende Text ist in Teilen adaptiert aus der Onkopedia-Leitlinie „Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)“ vom September 2024 (1).</i></p> <p>Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Sie ist klinisch und biologisch und damit auch prognostisch sehr heterogen. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren, mit großer Altersspannbreite.</p> <p>Die Erkrankung führt nicht bei jedem Patienten zu Symptomen und muss daher nicht in jedem Fall behandelt werden. In Einzelfällen kann die Erkrankung über viele Jahrzehnte als „unbehandelte Nebendiagnose“ beobachtet begleitet werden. Der Grund hierfür liegt in der besonderen Biologie der niedrig malignen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (B-NHL), zu denen die CLL als deren wichtigster und häufigster Vertreter gerechnet werden muss.</p> <p>Im Gegensatz zu praktisch allen anderen bösartigen Erkrankungen muss bei den niedrig malignen B-NHL eine Behandlungseinleitung in jedem Einzelfall durch eine spezifische Konstellation von Symptomen, Krankheitszeichen und klinischen, laborchemischen sowie vor allem molekularbiologischen und molekulargenetischen Risikofaktoren gerechtfertigt werden. Dieses ist für den Patienten eine besondere Herausforderung, da er trotz der psychologisch durchaus belastenden Stellung der Diagnose einer bösartigen leukämischen Erkrankung oft über viele Jahre oder sogar über Jahrzehnte keine Therapie erhält. Zugleich ist die besondere Natur der niedrig malignen B-NHL eine Herausforderung für den behandelnden Arzt, der in jedem Einzelfall eine individuelle Abwägung über den Nutzen und das Risiko einer einzuleitenden Behandlung fällen muss.</p> <p>Das Problem bei der Entscheidung zur Einleitung einer Therapie bei der CLL besteht darin, dass damit unwiderruflich der Status des Patienten von „befristeter oder unbefristeter Beobachtung“ (je nachdem ob sich eine symptomatische Situation entwickelt oder nicht) auf „unbefristete Behandlung“ verändert wird – bis vor einigen Jahren war die Einleitung der Therapie gleichbedeutend mit einer praktisch lebenslangen Therapie; das es dabei immer wieder zu</p>

Behandlungspausen kam, änderte nichts an der grundsätzlich dauerhaften Abhängigkeit von der Behandlung. Zugleich war die Behandlung bis vor wenigen Jahren grundsätzlich immer palliativ, das heißt eine langfristige behandlungsfreie Remission gab es nur in wenigen Ausnahmefällen.

Diese Voraussetzungen gelten heute für eine Minderheit von Patienten nicht mehr, die bei optimaler Behandlung durch eine moderne immunologische Kombinationstherapie eine realistische Chance auf eine langfristig stabile komplette Remission haben – ob diese Remission über lange Jahre und Jahrzehnte Bestand haben wird, ist aufgrund der noch kurzen Beobachtungszeit nach diesen modernen Therapien noch nicht gesichert.

Vereinfacht gesagt wird heute eine Behandlung der CLL erst bei Auftreten von klinisch relevanten Symptomen als gerechtfertigt angesehen.

Das Auftreten dieser Symptome geht allerdings praktisch immer mit einer Veränderung der Biologie und des Stadiums der Erkrankung einher. Daher ist bei Therapieeinleitung praktisch immer eine spezifische Konstellation von klinischen, bildgebenden, laborchemischen, hämatologischen, immunologischen, molekularbiologischen und molekulargenetischen Befunden vorhanden, die das individuelle Risikoprofil und damit auch die individuelle Behandlungsstrategie des Patienten definieren.

Klassische Zeichen und Symptome der Erkrankung, die als Argumente für eine Einleitung der Therapie verwendet werden, sind (Beispiele):

- Auftreten/Verschlechterung einer Anämie/Thrombozytopenie
- massive (> 6 cm unter Rippenbogen) oder symptomatische Splenomegalie
- massive (> 10 cm im Durchmesser) oder symptomatische Lymphadenopathie
- Lymphozytenverdopplungszeit von < 6 Monaten
- Lymphozytenverdopplungszeit > 50 % in 2 Monaten (Basiswert > 30.000 Lymphozyten/ μ l; Ausschluss anderer Ursachen (EBV)).
- auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie.
- konstitutionelle Symptome:
 - ungewollter Gewichtsverlust > 10 % in 6 Monaten (ohne andere Ursache)
 - Fieber > 38°C unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen
 - Nachtschweiß > ein Monat ohne Nachweis einer Infektion
 - schwere Fatigue

Die Auswahl der für einen individuellen Patienten am besten geeigneten Arzneimittel ist heute sehr viel komplexer als vor 10, 20 oder 30 Jahren, da eine Vielzahl von Substanzen und Substanzkombination zur Verfügung stehen.

Die Auswahl der Therapeutika orientiert sich dabei im Wesentlichen an folgenden Kriterien:

- Allgemeinzustand des Patienten
- Alter des Patienten
- Komorbidität (z. B. relevante Einschränkungen in der Funktion vitaler Organe)
- Lebenserwartung des Patienten auf Basis von Alter und seiner Begleiterkrankungen
- Vorbehandlung des Patienten wegen anderer Erkrankung (auch von Malignomen)
- genetische Besonderheiten der CLL-Zellen.

Bis vor etwa 25 Jahren wurde die CLL im Wesentlichen wie folgt behandelt (vereinfacht):

- Bei hohem Lebensalter und geringem Progressionsrisiko erfolgte eine palliative orale Therapie mit Chlorambucil und Prednisolon.

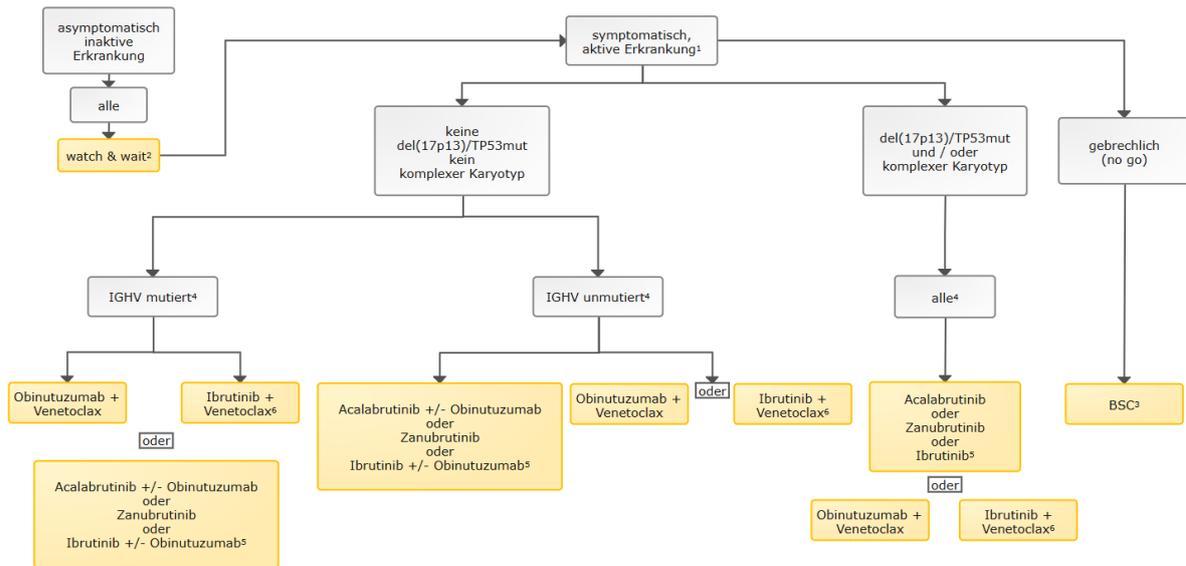
- Bei jüngerem Lebensalter und Vorliegen von Risikofaktoren für einen aggressiven Verlauf wurde eine kombinierte Chemotherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab eingesetzt.
- Bei extremen Ausnahmefällen wie jungen Patienten mit Richter-Transformation oder anderen aggressiven Verlaufsformen wurde auch eine Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender allogener Stammzelltransplantation eingesetzt (in Europa allerdings pro Jahr nur in der Regel unter 100 Patienten).

Der heute eingesetzte therapeutische Algorithmus ist wesentlich komplexer und beinhaltet folgende Substanzgruppen:

- Inhibitoren der B-Zellrezeptor-Signalübertragung
- Modulatoren der Regulation des programmierten Zelltodes
- Monoklonale Antikörper gegen Epitope wie CD20
- zellbasierte Therapien wie die CAR-T-Zell-Therapie

In der aktuellen Darstellung durch die von den meisten Hämatologen genutzte Plattform Onkopedia sehen die Algorithmen für die primär und Rezidivtherapie wie folgt aus:

Therapie in der Erstlinie (aus Onkopedia-Leitlinie (1)):



Legende:
 ■ palliativer Therapieansatz
 1 aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018 [13].
 2 watch & wait – abwartendes Verhalten.
 3 BSC – beste supportive Behandlung (best supportive care)
 4 Die Reihenfolge der nachfolgenden Therapien stellt eine Möglichkeit dar (siehe Kapitel 6.1.1.1, Kapitel 6.1.1.2 und Kapitel 6.1.1.3).

Dieser Algorithmus zeigte wesentlich folgende unterschiedlich zu behandelnde (oder nicht zu behandelnde) Gruppen von Patienten:

A

- 1) Patienten mit asymptomatischer und inaktiver Erkrankung, die nur beobachtet werden
- 2) Patienten mit aktiver und in der Regel auch symptomatischer Erkrankung, die behandelt werden müssen
- 3) Patienten, die zu alt oder gebrechlich sind, um eine Behandlung tolerieren zu können (dies ist eine extrem seltene Ausnahme im ganz hohen Lebensalter bei erheblicher Komorbidität und betrifft deutlich unter 5 % der Patienten)

B

- 1) Patienten mit prognostisch ungünstigen und für einen aggressiven Verlauf unter Nicht- oder Standardbehandlung prädiktiven genetischen Aberrationen (wie del (17p13)/TP53 oder komplexer Karyotyp)
- 2) Patienten ohne diese Krankheitsmerkmale (prognostisch in der Regel günstiger)

C

Für Patienten der oben beschriebenen Gruppe B2 gilt folgende weitere Unterscheidung:

- 1) Patienten mit somatischen Hypermutationen der Immunglobulin-Schwerketten (IGHV = immunoglobulin heavy chain variable region) (prognostisch günstig)
- 2) Patienten ohne diese Hypermutation (prognostisch ungünstig)

D

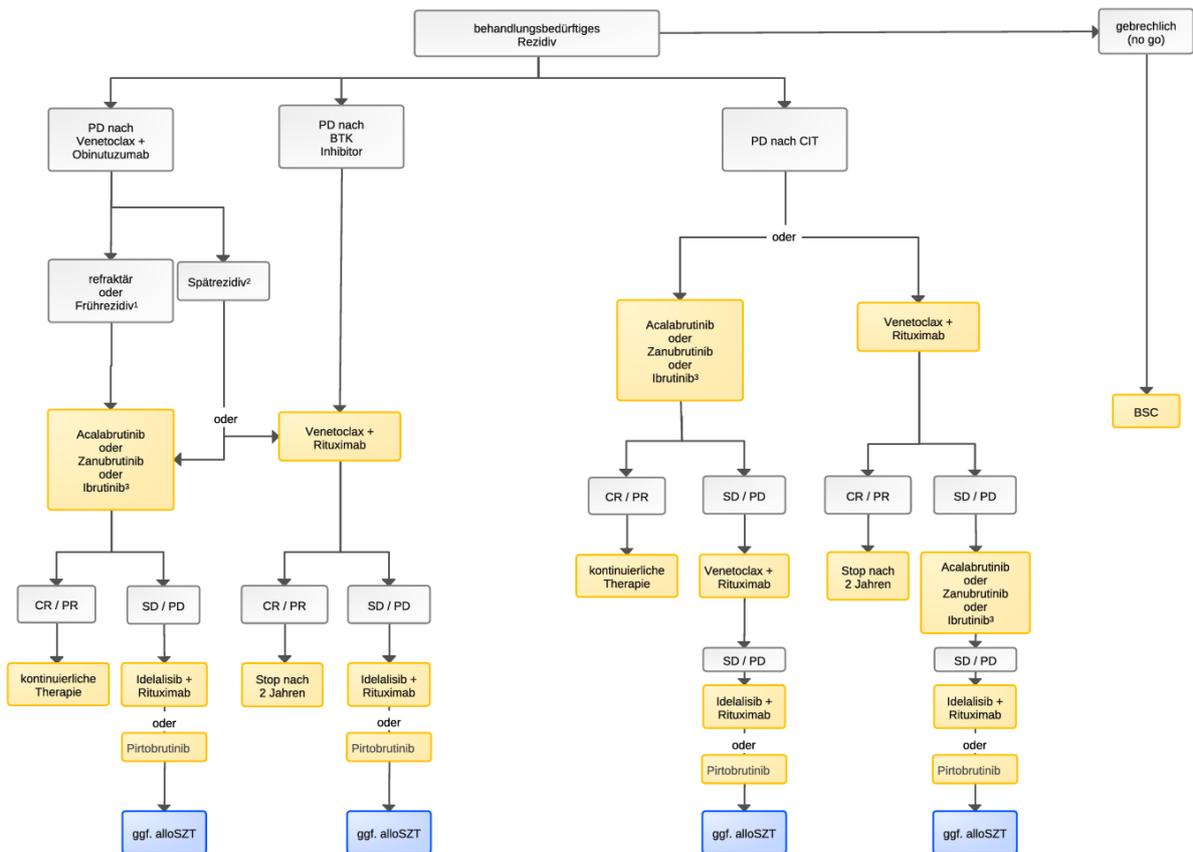
Für Patienten der oben beschriebenen Gruppe B1 gelten andere therapeutische Empfehlung, wie oben im Algorithmus beschrieben. Dabei sind die genannten Behandlungen formell gleichwertig, im Einzelfall sicherlich unterschiedlich für den individuellen Patienten geeignet oder ungeeignet (in der Regel mehr basierend auf der Komorbidität als auf besonderen Eigenschaften der Grunderkrankung wie Tumorlast oder andere Faktoren).

Es ist von wesentlicher Bedeutung an dieser Stelle festzuhalten, dass bei sämtlichen oben im Algorithmus einzeln definierten therapeutischen Risikogruppen auch eine Therapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor als wesentliche Komponente der Primärbehandlung vorgesehen ist.

Dies bedeutet zugleich, dass Patienten mit Rezidiv nach der Behandlung (oder mit ungenügendem Ansprechen auf die primäre Behandlung) mit dieser Substanzgruppe aus allen Risikogruppen der CLL stammen. Mit anderen Worten: Die überwältigende Mehrheit der Patienten mit CLL, die ein Rezidiv erleiden oder unzureichend auf die erste Behandlung ansprechen, hat auch eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten.

Die Therapiealgorithmen bei der CLL sind den letzten 30 Jahren sehr viel komplexer geworden, da eine Vielzahl neuer Medikamente zur Therapie dieser Erkrankung zur Verfügung steht. Der Algorithmus für die Therapie bei Rezidiv oder Refraktärität ist daher aktuell komplex aufgefächert:

Therapie im Rezidiv oder bei Refraktarität auf die Erstlinienbehandlung (aus Onkopedia-Leitlinie (1)):



Legende:

■ palliativer Therapieansatz; ■ kurativer Therapieansatz;

CR - komplette Remission, PD - Progress; PR - partielle Remission; SD - stabile Erkrankung: nach den Kriterien des IWCLL 2018 [13] wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; BSC - Best Supportive Care; alloSZT - allogene Stammzelltransplantation,

¹ Frührezidiv: Remissionsdauer unter 2 bis 3 Jahren; bei Progress oder Frührezidiv sollte eine Richter-Transformation mittels PET-CT und Lymphknoten-Histologie ausgeschlossen werden.

² Spätrezidiv: Remissionsdauer länger als 2 bis 3 Jahre.

³ bei Kontraindikation gegen bzw. Nicht-Verfügbarkeit von Acalabrutinib oder Zanubrutinib stellt Ibrutinib weiterhin eine Therapieoption unter Beachtung von erhöhten kardialen Nebenwirkungen dar

Eine vereinfachte Beantwortung der Frage, welche Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, aktuell in Deutschland favorisiert wird, kann aus dieser Tabelle wie folgt entnommen werden:

- Venetoclax und Rituximab
- Idelalisib und Rituximab
- Pirtobrutinib
- als „last-line“ allogene Stammzelltransplantation

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die Behandlungsentscheidung zur weiteren „Salvage“-Therapie von Patienten, die nach einer BTK-haltigen Vorbehandlung rezidivieren oder unter dieser Therapie eine Therapieresistenz entwickeln, wird von vielen verschiedenen hämatologischen und internistischen sowie anderen Faktoren beeinflusst.

Die wichtigsten Einflussgrößen im Kontext dieser Therapieentscheidung sind:

A)

Hämatologische Faktoren:

- Krankheitslast sowohl leukämisch (im Blut) als auch im Knochenmark und im lymphatischen System und extramedullär
- Verdoppelungszeit der Erkrankungszeichen, das heißt Dynamik der Progression unterhalb der Schwelle eines Richtersyndroms (das als hochmaligne Transformation einer CLL formell in eine vollständig andere prognostische und therapeutische Gruppe fällt)
- Summe der Vorbehandlung mit allen verschiedenen Substanzgruppen
- Summe der unter der Vorbehandlung aufgetretenen hämatologischen, infektiologischen und anderen Komplikationen der Therapie
- Ausmaß des bestehenden Immundefekts insbesondere der B-Zell-Depletion und der Hypo- bis A-Gammaglobulinämie
- Knochenmarksinsuffizienz mit Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie oder Neutropenie; damit begrenzte Knochenmarksreserve und eingeschränkte Möglichkeit für eine erneute myelotoxische Therapie (und erhöhtes Risiko für infektiologische und andere Komplikationen unter einer solchen Behandlung)
- Entwicklung einer sekundären hämatologischen Störung wie eines sekundären MDS
- Geschwindigkeit, Tiefe und Dauer des Ansprechens auf die bisherige Behandlung insbesondere die Behandlung mit einem BTK-Inhibitor (konkret: Je schneller, tiefer und dauerhafter der Patient auf eine Behandlung mit diesen Medikamenten in der Vorgeschichte angesprochen hat, desto eher lässt sich ein erneuter Einsatz von Medikamenten aus dieser Substanzgruppe rechtfertigen. In der Regel wird dabei das Medikament gewechselt, also wird etwa Acalabrutinib statt Ibrutinib oder auch Pirtobrutinib statt Ibrutinib eingesetzt).
- Entwicklung von sekundären hämatologischen Komplikationen wie Autoimmunhämolyse, Autoimmunthrombozytopenie oder Gerinnungsstörungen

B)

Internistische und andere Faktoren:

- Ausmaß der bestehenden Komorbiditäten insbesondere in Bezug auf Infekte, Herzfunktion, Lungenfunktion, und metabolische Faktoren wie Diabetes mellitus
- Lebensalter und Leistungsniveau
- internistische Begleitmedikation, insbesondere unter Berücksichtigung von Interaktionen mit der hämatologischen Therapie
- psychologische und psychiatrische Begleiterkrankungen, die die Compliance und Verträglichkeit der hämatologischen Therapie beeinträchtigen könnten

Zusammenfassend müssen bei der Bewertung dieser hämatologischen und nicht hämatologischen Einflussgrößen in jedem Einzelfall die folgenden Fragen beantwortet werden:

- 1) Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient von der jetzt neu eingeleiteten Rezidivtherapie in Bezug auf seine Lebensqualität und Lebenserwartung profitiert?
- 2) Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient durch die jetzt neu eingeleitete Rezidivtherapie in Bezug auf seine Lebensqualität und Lebenserwartung durch Nebenwirkung erhebliche Nachteile in Kauf zu nehmen hat?
- 3) Kann unter Abwägung von Nutzen und Risiko die Therapie im vorliegenden Fall gerechtfertigt werden?
- 4) Und falls die Therapie gerechtfertigt werden kann, in welcher Intensität und welcher Dauer und mit welchen prophylaktischen Begleitmaßnahmen kann sie verantwortlich durchgeführt werden?

Aus dieser Darstellung wird erkennbar, dass die Therapie von CLL-Patienten im Erwachsenenalter, die nach Behandlung mit einem BTK-Inhibitor rezidivieren oder auf diese Behandlung primär unzureichend ansprechen, nicht nach einfachen Algorithmen schematisch festgelegt werden kann.

Eine verantwortliche Entscheidung über das Vorgehen im Einzelfall setzt die Berücksichtigung der hier genannten und noch einiger weiterer hier aus Platzgründen nicht erwähnten Faktoren und Einflussgrößen voraus. Dabei ist die Erfahrung in der Behandlung der CLL nur eine Komponente für die Sicherstellung einer richtigen Therapieauswahl. Von mindestens gleich großer Bedeutung ist eine gewissenhafte internistische und klinische Einschätzung der für den individuellen Patienten gegebenen, unter Umständen prohibitiven Therapierisiken sowie seiner Fähigkeit zur Therapie-Compliance. Im Einzelfall kann daher trotz der formell gegebenen Option einer medikamentösen antineoplastischen Therapie auch eine rein symptomatische Therapie oder eine Nichtbehandlung geeignet sein.

Referenzliste:

1. Wendtner C-M, Othman A-S, Binder M, Dreger P, Eichhorst B, Gregor M et al. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (Hrsg.). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). Onkopedia-Leitlinie; September 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>.