



**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-062 Acalabrutinib

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

Acalabrutinib

[zur Behandlung der nicht vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

- Allogene Stammzelltransplantation

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

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

- Acalabrutinib (Beschluss vom 3. Juni 2021)
- Ibrutinib (Beschlüsse vom 20. Juli 2023, 1. April 2021, 20. Februar 2020, 15. Dezember 2016 und 21. Juli 2016)
- Idelalisib (Beschluss vom 16. März 2017)
- Obinutuzumab (Beschluss vom 4. November 2021)
- Venetoclax (Beschlüsse vom 15. Oktober 2020 und 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:	
Acalabrutinib L01XE51 Calquence®	<u>Anwendungsgebiet:</u> Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab oder mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.
Zytostatische Wirkstoffe	
Bendamustin L01AA09 Levact®	Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist.
Chlorambucil L01AA02 Leukeran®	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
Fludarabin L01BB05 Bendarabin®	Therapie der chronischen-lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ bei Patienten mit ausreichender Knochenmarksreserve. Die First-Line-Therapie mit Bendarabin 50 mg sollte nur bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung begonnen werden, einhergehend mit krankheitsbedingten Symptomen oder dem Nachweis der fortgeschrittenen Erkrankung.
Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren	
Acalabrutinib L01EL02 Calquence®	Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.
Ibrutinib L01EL01 Imbruvica®	IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Venetoclax ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).
Zanubrutinib	Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01EL03
Brukinsa®

Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor

Idelalisib
L01EM01
Zydelig®

Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:
als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4). [...]

BCL-2-Inhibitoren

Venetoclax
L01XX52
Venclyxto®

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

Anti-CD-20-Antikörper

Obinutuzumab
L01FA03
Gazyvaro®

Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1)

Rituximab
L01FA01
MabThera®

MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt.
Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich MabThera behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor.
Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1 [...]

Glucocorticoide

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Non-Hodgkin-Lymphome
Etoposid L01CB01 ETOPOPHOS®	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Mitoxantron L01DB07 Ralenova®	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vincristinsulfat-
Teva®

- malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2025-B-062 (Acalabrutinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. 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.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	34
Referenzen	37

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 nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

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 8 Referenzen eingeschlossen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine CR im vorliegenden AWG identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Wen T et al., 2025 [8].

Comparing the efficacy and safety of first-line treatments for chronic lymphocytic leukemia: a network meta-analysis

Fragestellung

The chronic lymphocytic leukemia treatment strategies have transitioned from chemotherapy and chemoimmunotherapy to chemotherapy-free regimens. Frequentist network meta-analysis allows for direct and indirect comparisons between different treatments.

Methodik

Population:

- patients with documented CLL/SLL

Intervention/Komparator:

- trials comparing 2 or more firstline treatments

Endpunkte:

- PFS
- overall survival
- objective response rate
- undetectable minimal residual disease rate
- Response assessments conformed to International Workshop on CLL guidelines (1,2).
- Safety adverse events were defined and graded according to the National Cancer Institute's common terminology criteria for adverse events and classified using the Medical Dictionary for Regulatory Activities classification system.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic literature searches were conducted separately on Medline (via Ovid), Embase (via Ovid), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; via Wiley), ClinicalTrials.gov (classic version), and World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform on August 2, 2023.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 30 eligible trials involved 12 818 patients, and 30 treatments were included

Charakteristika der Population/Studien:

- patients with documented CLL/SLL requiring treatment based on International Workshop on CLL criteria

Qualität der Studien:

- Our assessment indicated low to moderate heterogeneity in more than half of the comparisons (31 of 48) across various outcomes.
- The consistency model fit was similar to the inconsistency model
- Funnel plot analysis and Egger test suggested no evident publication bias across various outcomes.
- After the removal of high-risk trials, the robustness of results was also detected in the comparisons of the remaining treatments.

Studienergebnisse:

Network meta-analysis in the overall participants

- PFS
 - The PFS of acalabrutinib-obinutuzumab in the overall participants was statistically superior to all chemotherapy-free regimens and chemoimmunotherapies, except the minimal residual disease–guided ibrutinib-venetoclax and ibrutinib-venetoclax regimens (acalabrutinib-obinutuzumab vs ibrutinib: HR = 0.19, 95% CI = 0.12 to 0.32;
 - acalabrutinib-obinutuzumab vs zanubrutinib: HR = 0.23, 95% CI = 0.13 to 0.43;
 - acalabrutinib-obinutuzumab vs obinutuzumab-venetoclax: HR = 0.34, 95% CI = 0.22 to 0.53;
 - acalabrutinib-obinutuzumab vs ibrutinibobinutuzumab: HR = 0.56, 95% CI = 0.32 to 0.98).
 - The monotherapy of acalabrutinib also provided PFS benefit compared with zanubrutinib (HR = 0.4, 95% CI = 0.22 to 0.72), ibrutinib (HR = 0.33, 95% CI = 0.2 to 0.53), and obinutuzumab-venetoclax (HR = 0.59, 95% CI = 0.39 to 0.88).
 - Acalabrutinib-obinutuzumab vs ibrutinib-obinutuzumab involved only 1 node transmission.
 - The PFS of ibrutinib-venetoclax (HR = 0.53, 95% CI ¼ 0.32 to 0.87) and minimal residual disease–guided ibrutinib-venetoclax (HR = 0.43, 95% CI = 0.22 to 0.85) was superior to obinutuzumab-venetoclax.
- OS
 - For overall survival, acalabrutinib-obinutuzumab (HR = 0.44, 95% CI = 0.23 to 0.87) and ibrutinib-venetoclax (HR = 0.35, 95% CI = 0.16 to 0.78) were comparable with fludarabinecytosphamide-rituximab, and minimal residual disease– guided ibrutinib-venetoclax (HR = 0.32, 95% CI = 0.12 to 0.87)was comparable to zanubrutinib, in providing overall survival benefit. The overall
 - survival data of acalabrutinibobinutuzumab, ibrutinib-venetoclax, and zanubrutinib came from patients with comorbidities, and the overall survival data of minimal residual disease–guided ibrutinib-venetoclax and fludarabine-cyclophosphamide-rituximab came from patients aged younger than 75 years without comorbidities, which may present certain heterogeneity.
 - The undetectable minimal residual disease of ibrutinib monotherapy was lower than acalabrutinib-obinutuzumab, ibrutinib-obinutuzumab, minimal residual disease–

guided ibrutinib-venetoclax, and obinutuzumab-venetoclax (Supplementary Tables 3-6 and Supplementary Figure 2, available online).

- Adverse events
 - The incidence of grade 3 or higher adverse events for zanubrutinib was statistically lower than that for acalabrutinib, acalabrutinib-obinutuzumab, ibrutinib-obinutuzumab, ibrutinib-venetoclax, and obinutuzumab-venetoclax
 - The incidence of grade 3 or higher adverse events for acalabrutinib was also lower than that for ibrutinib-obinutuzumab, ibrutinib-venetoclax, and obinutuzumab-venetoclax.
 - The obinutuzumab-ibrutinib-venetoclax regimen was associated with increased occurrences of dose reductions exceeding 20% and treatment discontinuations because of adverse events relative to zanubrutinib.

Network meta-analysis in patients with del(17p) and/or TP53 mutation

- Because of many trials excluding this high-risk participants, only a limited number of patients were included.
- A notable positive finding in our research is that the PFS of ibrutinib-obinutuzumab was superior to obinutuzumab-venetoclax (HR = 0.23, 95% CI = 0.05 to 0.97)

Network meta-analysis in patients with del(11q)

- The obinutuzumab-ibrutinib-venetoclax demonstrated a statistically PFS advantage over zanubrutinib (HR = 0.2, 95% CI = 0.05 to 0.81).
- Acalabrutinib showed superiority over fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (HR = 0.14, 95% CI = 0.02 to 0.97)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Tailored chemotherapy-free regimens can be selected based on age, comorbidities, IGHV status, and cytogenetic abnormalities to optimize treatment outcomes while considering different adverse events spectra.

Nguyen TT et al., 2023 [5].

Efficacy and Safety of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Plus Anti-CD20 Antibody Therapy Compared With Chemoimmunotherapy as Front-line Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled

Fragestellung

[...] to compare the efficacy and safety of CIT versus BTKi + anti-CD20 antibody as front-line treatment for CLL patients.

Methodik

Population:

- untreated CLL patients

Intervention:

- BTK inhibitors (e.g., ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib) plus anti-CD20 antibodies (e.g., rituximab, obinutuzumab, ublituximab)

Komparator:

- chemoimmunotherapy (CIT)

Endpunkte:

- The primary endpoints of interest were:
 - PFS (time from the randomization date to progressive disease or death from any cause) and OS (date from random assignment until death from any cause)
- The secondary endpoints were
 - PFS among older patients (i.e., age \geq 65 y old), male sex, Rai staging III/IV, poor genetic features, overall response rate (ORR), complete response (CR), partial response (PR), negative minimal residual disease (uMRD) rate, and toxic effects. The ORR includes CR and PR rates.

Recherche/Suchzeitraum:

- The PubMed, Embase, Cochrane Library, and MEDLINE electronic databases were searched up to December 2022 for relevant RCTs

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (ROB 2)
- Two authors independently evaluated the methodological quality and risk of bias of the eligible trials

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 eingeschlossene Studien

Methodikeranmerkung: Von den vier im SR dargestellten Studien, sind zwei Studien (N= 585) als relevant anzusehen (gelb markiert)

Charakteristika der Population/Studien:

TABLE 1. Characteristics of the Included Randomized Controlled Trials

	iLLUMINATE Moreno C et al 2019¹²	E1912 Shanafelt TD et al 2019¹⁷	ELEVATE-TN Sharmar JP et al 2020¹⁹	ALLIANCE Woyach JA et al 2018⁸
Study design	Phase 3, MC, OL	Phase 3, MC, OL	Phase 3, MC, OL	Phase 3, MC, OL
Enrolled period	10/2014-10/2015	03/2014-06/2016	09/2015-02/2017	12/2013-05/2016
ClinicalTrials.gov ID	NCT02264574	NCT02048813	NCT02475681	NCT01886872
Method of analysis	ITT	ITT	ITT	ITT
CLL definition	iwCLL 2008 criteria	iwCLL 2008 criteria	iwCLL 2008 criteria	iwCLL 2008 criteria
Response definition	iwCLL 2008 criteria	iwCLL 2008 criteria	iwCLL 2008 criteria	iwCLL 2008 criteria
Safety assessment	CTCAE v4.03	CTCAE v4.03	CTCAE v4.03	NR
Randomization	1:1	2:1	1:1	1:1
Masking	No	No	No	No
Randomization stratification	ECOG PS score, presence or absence of cytogenetics (del17p and/or del11q), and geographic region	Age of the patients, ECOG PS score, Rai stage, and the presence or absence of chromosome 11q22.3 deletion	Presence or absence of del (17)(p13.1), ECOG PS score, and geographic region	Risk factors for CLL
Primary outcome	PFS	PFS	PFS	PFS
Secondary outcome	PFS with high risk, ORR, OS, safety, etc	OS, safety, etc	ORR, OS, CR, safety, etc	OS, ORR, CR, safety, etc
Definition PFS	The time from randomization until disease progression or death from any cause	The time from randomization until disease progression or death	The time from randomization until disease progression or death	The time from randomization until disease progression or death from any cause
Intervention arm	Ibrutinib 420 mg/day + Obinutuzumab (1000 mg)	Ibrutinib 420 mg/day + Rituximab (500 mg/m ²)	Acalabrutinib 200 mg/day + Obinutuzumab (1000 mg)	Ibrutinib 420 mg/day + Rituximab (375 mg/m ²)
Control arm	Chlorambucil (0.5 mg/kg on day 1 and day 15) + Obinutuzumab (1000 mg)	FCR (F: 25 mg/m ² ; C: 250 mg/m ² ; Rituximab: 500 mg/m ²)	Chlorambucil (0.5 mg/kg on day 1 and day 15) + Obinutuzumab (1000 mg)	Bendamustine 90 mg/m ² + Rituximab (375 mg/m ²)
Sample size	229	529	356	365
Time of initial response assessment	Every 4 cycles	Every cycle	Week 12	NR

CLL, indicates Chronic Lymphocytic Leukemia; CTCAE, the US National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FCR, Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab; ID, identifier; ITT, intention-to-treat; iwCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; MC, multicenter; NR, not reported; OL, open-label; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Qualität der Studien:

TABLE 3. Risk of Bias Evaluation of the Included Randomized Trials Using the Cochrane Risk-of-bias (ROB) 2 Tool

Study	Bias arising from the randomization process	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing outcome data	Bias in the measurement of the outcome	Bias in the selection of the reported result	The overall risk of bias
Moreno et al. 2019	+	+	+	+	+	+
Shanafelt TD et al. 2019	+	?	+	+	+	?
Sharman JP et al. 2020	+	+	+	+	+	+
Woyach JA et al. 2018	+	?	+	+	+	?

Abbreviation: +, Low risk; ?, Some concern; -, High risk.

Studienergebnisse:

- Primary Endpoints

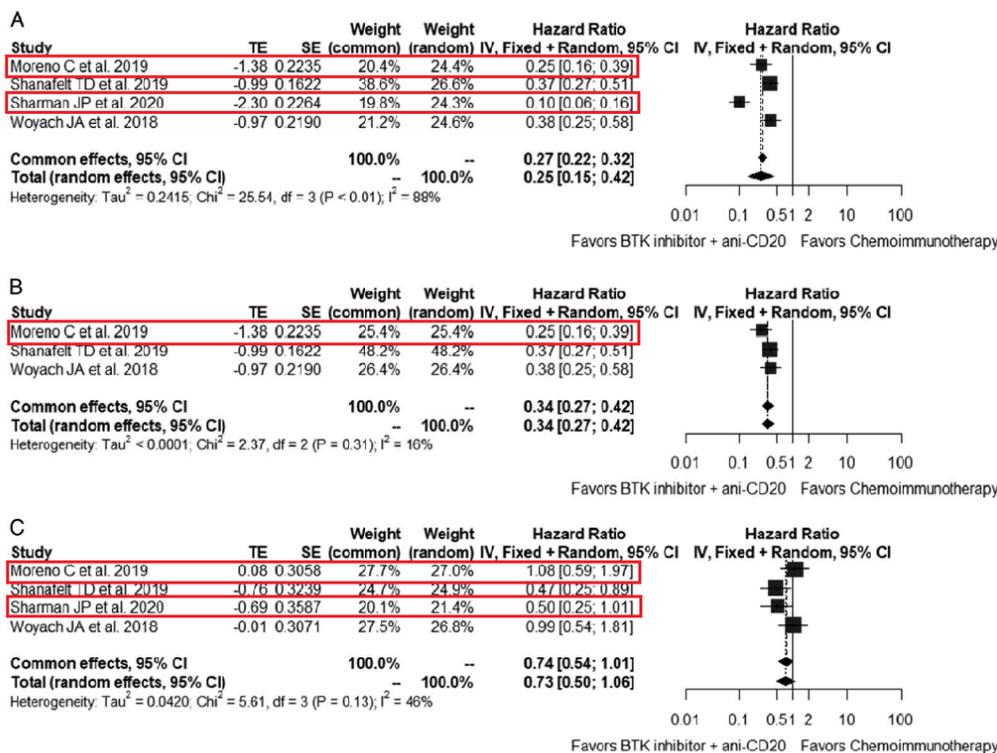


FIGURE 2. Forest plot for progression-free survival (A), sensitivity analysis (B) of progression-free survival, and overall survival (C).

- Secondary Endpoints

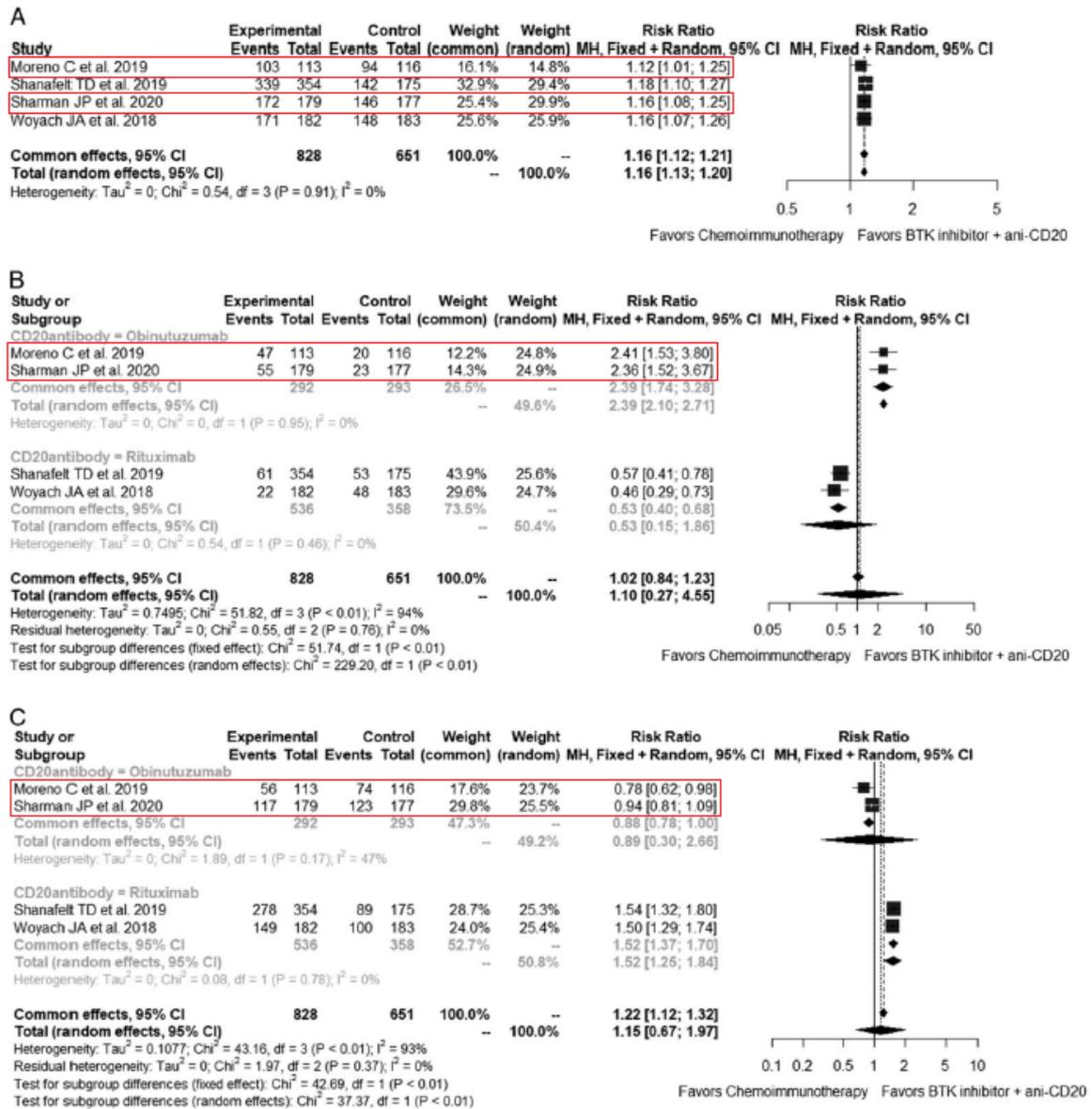


FIGURE 3. The pooled risk ratio for overall response (A), complete response (B), and partial response (C).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Among patients with treatment-naïve CLL, the treatments comprising six cycles of combined targeted therapies followed by BTK inhibitor given continuously demonstrate superior benefits to those with 6 months of CIT, including among patients with high-risk characteristics. In addition, combining a BTK inhibitor with an anti-CD20 antibody was well tolerated, with no new safety profile reported by most patients for up to 4 years. Due to several limitations, such as the inclusion of only four pioneering trials in the pooled analysis, additional trials with next-generation combined targeted therapies are required to determine the optimal treatment method for CLL patients.

Kommentare zum Review

Es liegen zwei weitere SR's von Nguyen TT. bzgl. chronisch- lymphatischer Leukämie vor, welche jeweilig unterschiedliche Wirkstoffkombinationen untersuchen.

- Nguyen TT et al., 2023 [6].
- Nguyen TT et al., 2023 [4].

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 4 „Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie“

neu:

- 4.3 Wahl der Erstlinientherapie
- 4.4 Wahl des Behandlungsschemas
- 4.5, 4.6 individuelle Komorbiditäten
- 4.7 Patientenpräferenz
- 4.9 Stellenwert der MRD-gesteuerten Therapie

aktualisiert:

- 4.1 Indikationsstellung zur Therapie
- 4.8 Stellenwert der Chemoimmuntherapie

Empfehlungen

4.1 Indikationsstellung zur Therapie

4.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	<p>Die Indikation zur Therapie besteht in Abhängigkeit der Symptomatik oder bei Übergang in Stadium Binet C.</p> <p>Im Stadium Binet A und B soll mindestens eines der folgenden Kriterien als Indikation zur Therapie gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • B-Symptome (Gewichtsabnahme > 10 % innerhalb von 6 Monaten; Fieber über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion; Nachtschweiß) • Zunehmende Knochenmarkinsuffizienz mit zunehmender Anämie und/oder Thrombozytopenie • Autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie, die schlecht auf Corticosteroide anspricht • Massive (> 6 cm unter dem Rippenbogen) Symptome verursachende oder progrediente Splenomegalie • Massive (> 10 cm im Längsdurchmesser) oder progrediente Lymphknotenvergrößerungen • Anstieg der Lymphozytenzahl um über 50 % innerhalb von 2 Monaten oder Lymphozytenverdopplungszeit unter 6 Monaten, gemessen ab einer absoluten Lymphozytenzahl von mindestens 30.000/μl 	
	Starker Konsens	

4.1.1.4 B-Symptome

4.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	<p>Sofern allein B-Symptome als Indikation für den Therapiebeginn vorhanden sind, soll eine differenzialdiagnostische Abwägung, insbesondere von Infektionen bzw. gastrointestinalen, endokrinen und metabolischen Erkrankungen, erfolgen.</p>	
	Starker Konsens	

4.2 Wahl der Erstlinientherapie

4.3	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad A	Patient*innen mit CLL sollen in der Erstlinienbehandlung mit einer BCL2- oder BTK-Inhibitor-basierten Therapie behandelt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	<p>[62], [77], [118], [119]</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Overall survival ⊕⊕⊕⊖: Progression-free survival ⊕⊕⊕⊖: Quality of life ⊕⊕⊕⊖: Safety</p>	
	Starker Konsens	

- Die Therapieziele sollten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und eine bestmögliche Lebensqualität sein. Diese Ziele sind nicht nur sehr schwer zu messen, sondern in unterschiedlichen Studien auch nicht vergleichbar, daher basieren die Therapieempfehlungen größtenteils auf PFS-Vorteilen. Mehrere BTK-Inhibitoren und der BCL2-Inhibitor Venetoclax haben in randomisierten Studien in verschiedenen Patientenkollektiven ihre Überlegenheit im progressionsfreien und teilweise auch Gesamtüberleben gegenüber verschiedenen Chemoimmuntherapien demonstriert [62], [77], [119], [118].
- Der Zweitgenerations-BTK-Inhibitor Acalabrutinib wurde im Rahmen der ELEVATE-TN-Studie sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab (Acalabrutinib jeweils als Dauertherapie) in einem älteren und komorbiden Patientenkollektiv als Erstlinienbehandlung untersucht [119]. Gegenüber dem Kontrollarm mit Chlorambucil-Obinutuzumab zeigten beide Acalabrutinib-haltigen Arme einen PFS-Vorteil. Die Hinzunahme von Obinutuzumab zu Acalabrutinib war überdies mit einem PFS-Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit Acalabrutinib verbunden. Der Einsatz von Obinutuzumab gemeinsam mit Acalabrutinib sollte individuell in Erwägung gezogen werden; einerseits ist von einem PFS-Vorteil auszugehen, andererseits ist durch Obinutuzumab mit einer erhöhten Infektanfälligkeit zu rechnen. Die Therapiedauer wird durch die Hinzunahme des Antikörpers nicht verkürzt somit ist der zeitliche Aufwand für die Patient*innen höher. Der andere in Europa zugelassene Zweitgenerations-BTK-Inhibitor Zanubrutinib konnte ebenfalls bei älteren Patient*innen einen signifikanten PFS-Vorteil gegenüber einer Chemoimmuntherapie mit Bendamustin und Rituximab zeigen [118]. Alle drei hier beschriebenen BTK-Inhibitoren (Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib) sind ungeachtet der teils limitierten Datenlage unabhängig von Alter und Fitness der Patient*innen für die Erstlinienbehandlung der CLL zugelassen.
- Die zeitlich begrenzte Kombination aus Venetoclax (12 Zyklen a 28 Tage) und dem CD20-Antikörper Obinutuzumab (6 Zyklen) wurde auf Grundlage der randomisierten CLL14-Studie der DCLLSG zur Erstlinienbehandlung der CLL zugelassen. In der CLL14-Studie zeigte sich in einem Kollektiv älterer und/oder komorbider Patient*innen unabhängig von genetischen Risikofaktoren eine deutliche Überlegenheit von Venetoclax-Obinutuzumab gegenüber der Chemoimmuntherapie Chlorambucil-Obinutuzumab im Hinblick auf die Tiefe der Remissionen und die Dauer des progressionsfreien Überlebens (medianes PFS 76.2 vs 36.4 Monate) [77]. Bisher zeigte sich zwischen den Armen noch kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben.

- Der BTK-Inhibitor Ibrutinib kann sowohl in Kombination mit Venetoclax, in Kombination mit einem CD20-Antikörper als auch als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung der CLL angewendet werden. Als Dauertherapie zeigte Ibrutinib einen signifikanten PFS-Vorteil in komorbiden, älteren Patient*innen sowohl gegenüber Chlorambucil als auch gegenüber BR [62], [120]. In der Alliance-Studie (A041202) wurde darüber hinaus die Wirksamkeit von Ibrutinib vs. Ibrutinib-Rituximab verglichen; es zeigte sich kein Vorteil für die Kombination, sodass Ibrutinib als Monotherapie empfohlen wird [120]. Die Kombination aus Ibrutinib und Obinutuzumab zeigte sich in der Phase 3 iLLUMINATE-Studie in älteren, komorbiden Patient*innen gegenüber einer Chemoimmuntherapie mit Chlorambucil-Obinutuzumab ebenfalls überlegen im Hinblick auf PFS [121]. Keine der Studien mit kontinuierlicher Ibrutinib, die bei älteren Patient*innen bisher durchgeführt worden waren, zeigte bisher einen Überlebensvorteil. In jüngeren, fitten Patient*innen war die Kombination aus Ibrutinib (bis zum Krankheitsprogress) und Rituximab (6 Zyklen) sowohl im PFS als auch dem Gesamtüberleben einer Chemoimmuntherapie nach dem FCR-Schema zumindest in einer von zwei Phase III Studien überlegen [122], [123]. Dieser PFS-Vorteil zeigte sich unabhängig vomIGHV-Mutationsstatus [124].
- Unter der Dauerbehandlung mit Ibrutinib wurde eine Häufung schwerer, teilweise tödlicher kardialer Ereignisse (v.a. arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardien, plötzlicher Herztod) berichtet [125], [126], [127]. Die Zweitgenerations BTK-Inhibitoren Zanubrutinib und Acalabrutinib zeigten im direkten, randomisierten Vergleich zu Ibrutinib eine bessere Verträglichkeit und insbesondere auch eine Reduktion kardialer Nebenwirkungen [128], [129]. Bei der Auswahl einer Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor sollten Zanubrutinib und Acalabrutinib gegenüber Ibrutinib, insbesondere bei älteren oder kardial vorerkrankten Patient*innen bevorzugt empfohlen werden (siehe hierzu Empfehlung Kapitel 4.2.1). Die Kombination aus Venetoclax und Ibrutinib wurde in der GLOW-Studie randomisiert gegenüber einer Chemoimmuntherapie mit Chlorambucil-Obinutuzumab untersucht und zeigte sich in Bezug auf PFS und OS überlegen [130]. Es konnte jedoch auch eine erhöhte behandlungsassoziierte Mortalität (insbesondere aufgrund kardialer Nebenwirkungen) im Ibrutinib-Venetoclax-Arm festgestellt werden.
- Zusammenfassend haben sowohl BCL2- als auch BTK-Inhibitoren in den zugelassenen Anwendungsformen und über Patientengruppen hinweg ihre Überlegenheit in PFS und teilweise auch Gesamtüberleben gegenüber verschiedenen Chemoimmuntherapien demonstriert.

4.2.1 Wahl des Behandlungsschemas

4.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	Patient*innen mit CLL <i>sollten</i> unabhängig vom genetischen Risikoprofil sowohl die zeitlich begrenzte Behandlung mit Venetoclax-Obinutuzumab, als auch Dauertherapien mit BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) und die Kombination Ibrutinib-Venetoclax als Erstlinienbehandlung angeboten werden.	
Level of Evidence (GRADE)	[119], [118], [77], [131], [130]	
⊕⊕⊕⊖	⊕⊕⊕⊖: Progression-free survival (Venetoclax + Obinutuzumab)	
⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕: Progression-free survival (Ibrutinib-Venetoclax; BTK- Inhibitoren: Acalabrutinib; Zanubrutinib)	
⊕⊕⊕⊖	⊕⊕⊕⊖: Overall survival (Venetoclax-Obinutuzumab; BTK- Inhibitoren: Acalabrutinib; Zanubrutinib)	
⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊖: Overall survival (Ibrutinib-Venetoclax)	
⊕⊕⊕⊖	⊕⊕⊕⊖: Quality of life (BTK- Inhibitoren: Acalabrutinib; Zanubrutinib)	
keine Daten	keine Daten: Quality of life (Venetoclax-Obinutuzumab; Ibrutinib-Venetoclax)	
⊕⊕⊕⊖	⊕⊕⊕⊖: Safety (Venetoclax-Obinutuzumab; Ibrutinib-Venetoclax)	
⊕⊕⊕⊖	⊕⊕⊕⊖: Safety (BTK- Inhibitoren: Acalabrutinib; Zanubrutinib)	
	Starker Konsens	

- Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es noch keine randomisierten Vergleiche zeitlich begrenzter Venetoclax-haltiger Kombinationstherapien und Dauertherapien mit BTK-Inhibitoren; somit kann die Auswahl zwischen Venetoclax-Obinutuzumab, Acalabrutinib (+ Obinutuzumab) und Zanubrutinib nicht auf Basis der zu erwartenden Wirksamkeit getroffen werden. Es sollten insbesondere die Patientenpräferenz bzgl. der Therapiedauer und individuelle Komorbiditäten in die Entscheidungsfindung einbezogen werden (siehe Kapitel 4.2.1.1).
- Venetoclax-Obinutuzumab (12 Zyklen) und Venetoclax-Ibrutinib (15 Zyklen) sind als zeitlich befristete Therapien zur Erstlinienbehandlung der CLL zugelassen [131], [130]. In der CLL14-Studie konnte für Venetoclax-Obinutuzumab ein medianes PFS von 76.2 Monaten gezeigt werden, was bedeutet, dass zwischen Beendigung der ca. einjährigen Behandlung und einem Krankheitsprogress im Median über 5 Jahre lagen [77]. Da im Schnitt mindestens ein weiteres Jahr zwischen formalem Krankheitsprogress und Notwendigkeit einer Zweitlinienbehandlung verging, hatten Patient*innen, die mit Venetoclax-Obinutuzumab behandelt wurden, im Median ca. 6-7 Jahre therapiefreie Zeit nach Abschluss der Erstlinientherapie, bevor eine Zweitlinientherapie begonnen wurde [77]. In der CLL13-Studie der DCLLSG konnte inzwischen auch bei jüngeren, nicht/kaum komorbiden Patient*innen ein signifikanter Vorteil im progressionfreien Überleben für Venetoclax-Obinutuzumab und der Dreifach-Kombination Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib gegenüber einer Chemoimmuntherapie mit FCR (Patient*innen bis 65 Jahre) bzw. BR (Patient*innen über 65 Jahre) gezeigt werden [131]. Die Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab ist somit sowohl für ältere und/oder komorbide Patient*innen als auch jüngere Patient*innen ohne relevante Komorbidität eine wirksame Erstlinientherapie (siehe hierzu das Unterkapitel Kapitel 4.2.1.1).
- Für die Kombination Ibrutinib-Venetoclax gibt es noch keine vergleichbaren Langzeitdaten, nach 3,5 Jahren zeigte sich in der GLOW-Studie jedoch eine PFS-Rate von 75%, die vergleichbar mit dem 4-Jahres-PFS für Venetoclax-Obinutuzumab (CLL14) ist

[130]. In der CAPTIVATE Studie lag das PFS mit der Kombination Ibrutinib-Venecloax nach 24 Monaten bei 98% [132]. Aus retrospektiven Studien gibt es Hinweise, dass Patient*innen nach dieser therapiefreien Zeit regelmäßig erneut auf eine zeitlich begrenzte Venetoclax-basierte Behandlung ansprechen [133], [134], [92].

- In der Langzeitnachbeobachtung der RESONATE-2-Studie waren 7 Jahre nach Therapiebeginn mit Ibrutinib immer noch über die Hälfte der Patient*innen ohne Krankheitsprogress (7-Jahres-PFS 59%) [62]. In der ELEVATE-TN-Studie konnte für Acalabrutinib-Monotherapie ein 4-Jahres PFS von ca. 78% erreicht werden, in der SEQUOIA-Studie zeigte Zanubrutinib ein 2-Jahres-PFS von 86% [118], [76].

Alter und Fitness

- Sowohl die zeitlich begrenzte Therapie mit Venetoclax-Obinutuzumab als auch Dauertherapien mit Zanubrutinib, Acalabrutinib und Ibrutinib wurden in Phase-III-Studien auch bzw. insbesondere von älteren Patient*innen mit Komorbiditäten gut vertragen, wenn sich auch unter Ibrutinib gerade bei älteren Patient*innen mehr Nebenwirkungen zeigen. Aufgrund robuster Evidenz sind diese Behandlungsoptionen in dieser Patientengruppe gut einsetzbar. Für hochbetagte (über 80-jährige) oder geriatrische Patient*innen mit Gebrechlichkeitsmerkmalen besteht weiterhin eine Evidenzlücke [123]. Weil solche Patient*innen in den Phase-III-Studien kaum eingeschlossen wurden, sind Benefits und Risiken der genannten Therapie in dieser Patientengruppe gegenwärtig schlecht bezifferbar.

IGHV- und TP53-Status

- In der CLL14-Studie waren für Patient*innen, die mit Venetoclax-Obinutuzumab behandelt wurden, sowohl ein unmutierter IGHV-Status als auch das Vorliegen einer TP53-Mutation/Deletion mit einem kürzeren PFS assoziiert [77], [94]. Dennoch hatten beide Patientengruppen lange Remissionen und dank der limitierten Therapiedauer eine lange Zeit bis zur nächsten Behandlung (Time to next treatment, TTNT): für Patient*innen mit unmutiertem IGHV betrug diese im Median 85,4 Monate, bei Patient*innen mit TP53-Mutation/-Deletion immerhin 57,3 Monate [77]. Nach Abschluss der ca. einjährigen Behandlung hatten diese Patient*innen mit sog. Hochrisiko-Genetik im Schnitt eine Therapiepause von etwas über 6 bzw. etwas unter 4 Jahren, bevor eine Zweitlinientherapie eingeleitet werden musste.
- Unter kontinuierlicher BTK-Inhibitor-Therapie scheint der IGHV- und TP53-Status keinen vergleichbar großen Einfluss zu haben. Bisher zeigten nur wenige Studien einen Einfluss des IGHV-Mutationsstatus auf die Wirksamkeit von BTK-Inhibitoren, wohingegen die Mehrzahl der Studien keinen Unterschied sah [135], [122], [120], [119], [124], [76], [62]. TP53-Aberrationen scheinen auch im Kontext von BTK-Inhibitoren weiterhin mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert zu sein [136]. Einige Studien zeigten jedoch keine signifikant schlechtere Wirksamkeit bei Patient*innen mit TP53-Mutation/-Deletion. Zusammengefasst weisen Patient*innen mit unmutiertem IGHV- und/oder TP53-Mutation/Deletion unter Venetoclax-Obinutuzumab also ein signifikant kürzeres PFS auf als Patient*innen mit mutiertem IGHV- und/oder TP53-Wildtyp, wohingegen diese Faktoren für die Therapie mit BTK-Inhibitoren eine geringere Rolle zu spielen scheinen.
- Dennoch muss auch bei Patient*innen mit Hochrisiko-CLL (IGHV unmutiert und/oder TP53-Aberration) individuell entschieden werden, ob eine ggf. etwas längere erste Remission mit BTK-Inhibitor-Dauertherapie oder eine mögliche mehrjährige Therapiepause nach zeitlich begrenzter Therapie mit Venetoclax-Obinutuzumab vorzuziehen ist.

- Letztlich sind also unabhängig von genetischem Risiko, Fitness und Alter vor allem die Patientenpräferenz bezüglich der Therapieform und -dauer sowie die individuellen Komorbiditäten entscheidend für die Therapieauswahl.

4.2.1.1 Individuelle Komorbiditäten

4.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	Wenn eine Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor gewählt wird, sollten ältere und kardial vorerkrankte Patient*innen aufgrund der günstigeren Toxizitätsprofile mit einem der Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib) behandelt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[119], [118], [129] ⊕⊕⊕⊕: Overall survival ⊕⊕⊕⊕: Progression-free survival ⊕⊕⊕⊕: Quality of life ⊕⊕⊕⊕: Safety	
	Starker Konsens	

4.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	CLL-Patient*innen mit einer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min) und einem erhöhten Risiko für Tumorlysesyndrome sollten bevorzugt mit einem BTK-Inhibitor als Erstlinientherapie behandelt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[129], [119], [118] ⊕⊕⊕⊕: Overall survival ⊕⊕⊕⊕: Progression-free survival ⊕⊕⊕⊕: Quality of life ⊕⊕⊕⊕: Safety	
	Starker Konsens	

- Sowohl die zeitlich begrenzte Behandlung mit Venetoclax-Obinutuzumab, als auch die Dauerbehandlung mit BTK-Inhibitoren haben in großen randomisierten Studien ihre grundsätzlich gute Verträglichkeit – auch in älteren, komorbiden Patientenkollektiven – unter Beweis gestellt [60], [118], [119], [131]. Es gibt jedoch entscheidende Unterschiede zwischen den zu erwartenden Nebenwirkungen bei BCL2-Inhibitoren und BTK-4.2.1.2 Patientenpräferenz Inhibitoren. Der BCL2-Inhibitor Venetoclax sollte aufgrund des erhöhten Risikos eines Tumorlysesyndroms bei Patient*innen mit Einschränkungen der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min) und Vorliegen eines erhöhten Risikos für Tumorlysesyndrome (d.h. einer hohen CLL-Last) wenn möglich nicht angewendet werden. Unter Einhaltung der vorgeschriebenen Vorsichtsmaßnahmen und bei niedriger CLL-Last ist eine Venetoclax-haltige Therapie jedoch auch für Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion möglich.
- Unter der Dauerbehandlung mit Ibrutinib wurde im Rahmen von Phase-III-Studien, sowie von retrospektiven Analysen eine Häufung von kardialen Ereignissen berichtet,

die zum geringeren Teil schwer waren und teils tödlich verlaufen sind (v.a. arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardien, plötzlicher Herztod) [120], [121], [62], [125], [127]. Die Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren Zanubrutinib und Acalabrutinib haben in großen Phase-III-Studien, in denen sie randomisiert gegen Ibrutinib verglichen wurden, jeweils ein besseres Toxizitätsprofil bei gleichzeitig vergleichbarer (Acalabrutinib) bzw. besserer Wirksamkeit (Zanubrutinib) gezeigt [128], [129], auch wenn hierunter ähnliche Nebenwirkungen wie oben genannt auftraten [126]. In der ACE-CL-006-Studie traten sämtliche BTK-Inhibitoren-assoziierten unerwünschten Ereignisse unter Acalabrutinib seltener auf als unter Ibrutinib (Vorhofflimmern 9% vs. 15,6%, Hypertonie 8,6% vs 22,8%, Blutungen 38% vs 51,3) [129]; Zanubrutinib zeigte ebenfalls eine bessere Verträglichkeit als Ibrutinib, allerdings nicht bzgl. aller BTK-Inhibitoren-assoziierten unerwünschten Ereignisse, sondern vornehmlich bzgl. kardialer Ereignisse (Vorhofflimmern 2,5% vs. 10,1%,) [128]. Diese Studien wurden zwar nicht im Erstlinien- sondern im Rezidiv-Kontext durchgeführt, den- noch sollten insbesondere älteren und kardial voerkrankten Patient*innen, die eine kontinuierliche BTK-Inhibitor-Therapie beginnen, auf Grundlage dieser beiden Studien Zanubrutinib oder Acalabrutinib gegenüber Ibrutinib bevorzugt empfohlen werden. Bei jungen Patient*innen ohne Begleiterkrankungen kann auch eine Therapie mit Ibrutinib angeboten werden [122]

- Es gibt jedoch Hinweise aus einer retrospektiven Studie, dass es auch unter Acalabrutinib zu einer Häufung von ventrikulären Tachykardien kommen könnte [126]. Kardiale Nebenwirkungen unter BTK-Inhibitoren scheinen insbesondere bei Patient*inne mit kardiovaskulären Vorerkrankungen bzw. Risikoprofilen aufzutreten [137]. Daher ist es wichtig, vor Beginn einer Behandlung mit einem BTK-Inhibitor durch eine gezielte Anamnese (inkl. medizinische Vorgeschichte, Familienanamnese, Komedikation) und Basisuntersuchung (inkl. Blutdruck, EKG) das kardiovaskuläre Risiko einzuschätzen [125]. Bei Patient*innen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko sollte zudem eine Echokardiographie erfolgen.
- Patient*innen, die ventrikuläre Arrhythmien in der medizinischen Vorgeschichte (oder eine familiäre Häufung plötzlicher Herztode) aufweisen, eine schwer zu kontrollierende arterielle Hypertonie haben oder an einer schweren Herzinsuffizienz (LVEF<30%) leiden, sollten nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt werden [125]. Da es unter BTK-Inhibitoren vermehrt zu Blutungen kommt, sollte auch bei Patient*innen mit einer stark Blutungs-begünstigenden Medikation (doppelte Plättchenhemmung, therapeutische Antikoagulation) oder einer bestehenden starken Blutungsneigung eine Behandlung mit Venetoclax-Obinutuzumab bevorzugt werden.
- Für detaillierte Empfehlungen bzgl. kardiologischer Diagnostik und BTK-Inhibitor-Therapie bei kardial Vorerkrankten verweisen wir hier gerne auf die Stellungnahme eines internationalen Expertengremiums [125] sowie auf die aktuelle ESC-Leitlinie KardioOnkologie [138].
- Auf Grundlage der randomisierten Phase-III-GLOW-Studie, sowie der Phase-II-CAPTIVATE-Studie wurde für die Erstlinienbehandlung der CLL auch die zeitlich begrenzte, rein orale Kombinationsbehandlung von Ibrutinib und Venetoclax zugelassen [130]. Da sich in dieser Studie unter Ibrutinib-Venetoclax neben einer deutlich besseren Wirksamkeit gegenüber Chlorambucil-Obinutuzumab auch eine Steigerung der behandlungsassoziierten Mortalität (v.a. aufgrund kardialer Ereignisse) zeigte, stellt Ibrutinib-Venetoclax nicht die Erstlinientherapie der Wahl bei älteren Patient*innen dar. Dennoch kann die Therapie insbesondere für Patient*innen die beste Wahl darstellen, die jünger und kardial/renal nicht vorerkrankt sind und eine zeitlich begrenzte, rein orale Therapie bevorzugen. Hierbei bietet es sich an, nicht nur das tatsächliche Alter, sondern auch das biologische Alter zu beachten (siehe hierzu Kapitel 4.2.1).

4.7	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Patient*innen, die eine zeitlich limitierte Therapie präferieren, sollten bevorzugt mit Venetoclax-Obinutuzumab oder Ibrutinib-Venetoclax als Erstlinientherapie behandelt werden (Zur Wahl der zeitlich limitierten Therapie bitte auch Empfehlung 4.4, 4.5 und 4.6 beachten).	
	Starker Konsens	

4.2.2 Stellenwert der Chemoimmuntherapie

4.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad B	Eine Chemoimmuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab sollte nur noch in Ausnahmefällen und dann ausschließlich bei fitten Patient*innen ≤ 65 Jahren mit günstigem Risikoprofil (IGHV mutiert, keine TP53-Mutation/Deletion und kein komplexer Karyotyp) eingesetzt werden, die dies nach ausführlicher Aufklärung insbesondere in Bezug auf Sekundärneoplasien explizit wünschen.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ keine Daten	<p>[141]</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Overall Survival ⊕⊕⊕⊕: Progression-free Survival ⊕⊕⊖⊖: Safety keine Daten: Quality of life</p>	
	Starker Konsens	

- BCL2- und BTK-Inhibitor-basierte Therapien haben sich in der CLL gegenüber Chemoimmuntherapien überlegen gezeigt. Einen Sonderfall stellen Patient*innen mit mutiertem IGHV und ohne TP53-Mutationen/-Deletionen dar; diese bleiben nach einer Chemoimmuntherapie mit FCR zum Teil für viele (im Median 14,6) Jahre ohne Krankheitsprogress, sodass durchaus von einer funktionellen Heilung gesprochen werden kann [141], [142]. Derartige Langzeitremissionen sind bei Chemoimmuntherapie mit BR oder CLB-O nicht berichtet. Da diese Patient*innen auch unter BTK-Inhibitoren und Venetoclax-Obinutuzumab exzellente Remissionen erreichen und es nach FCR gehäuft zu hämatologischen Zweitkrebserkrankungen kommen kann, empfehlen wir jedoch auch in diesem Patientenkollektiv primär die Behandlung mit einem BCL2- oder BTK-Inhibitor [143], [144], [145]. In Ausnahmefällen und nach umfassender Aufklärung kann jedoch bei Patient*innen mit mutiertem IGHV und ohne TP53-Mutation/- Deletion auch weiterhin eine Chemoimmuntherapie durchgeführt werden.

4.3 Stellenwert MRD-gesteuerter Therapie

4.9	Konsensbasiertes Statement	neu 2024
EK	Zur Steuerung der Therapie anhand von minimaler Resterkrankung (MRD) liegt keine ausreichende Evidenz vor.	
	Konsens	

- Nach Einsatz von Chemo- und Chemoimmuntherapien sowie Venetoclax-Obinutuzumab ist das Erreichen einer sehr guten Remission ohne Nachweis einer minimalen residuellen Resterkrankung (MRD) und damit einer MRD-Negativität mit einer ausgezeichneten Prognose bezüglich der Remissionsdauer assoziiert [94]. Zur MRD-Messung werden durchflusszytometrische und molekulargenetische Verfahren eingesetzt.
- MRD-Negativität durchflusszytometrisch gemessen liegt vor, wenn in 10000 Zellen keine CLL-Zelle nachgewiesen werden kann.
- Verschiedene noch experimentelle Therapiekonzepte versuchen, durch eine MRD-getriggerte Therapiebeendigung (d.h. die Behandlung wird beendet, wenn keine MRD mehr detektiert werden kann) die Therapiedauer an die Bedürfnisse und CLL-Biologie der einzelnen Patient*innen anzupassen [149], [150], [151], [152], [153], [154], [103], [105], [104]. In zahlreichen Phase-II-Studien konnten so hohe MRD-Negativitätsraten und langanhaltende Remissionen, auch in Patient*innen mit Hochrisiko-Genetik, erreicht werden [155], [153], [103]. Im Rahmen der randomisierten Phase-III-CLL13-Studie der DCLLSG wurde unter anderem die Dreifach-Kombination Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib untersucht, wobei Ibrutinib im Falle eines MRD-Nachweises zum Therapieende noch für weitere ca. 2 Jahre verabreicht werden konnte [131]. Ob dieses MRD-gesteuerte Konzept Vorteile gegenüber einer fixen Therapiedauer hat, steht zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht fest. Im Kontext von BTK-Inhibitor-Dauertherapien spielen MRD-gesteuerte Konzepte aktuell keine Rolle, da unter dieser Therapieform nur selten eine MRD-Negativität erreicht werden kann [124].

Referenzen

62. Barr P, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger J, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv.* 2022;6(11):3440-3450. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35377947/>.
77. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin H, Robrecht S, Choi Y, Balasubramanian S, et al. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun.* 2023;14(1):2147. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37072421/>
118. Tam C, Brown J, Kahl B, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1031-1043. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35810754/>
119. Sharman J, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel J, Flinn I, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10232):1278-1291. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305093/>
120. Woyach J, Ruppert A, Heerema N, Zhao W, Booth A, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-2528. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30501481/>
121. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522969/>

122. Shanafelt T, Wang X, Kay N, Hanson C, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432- 443. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31365801/>
123. Eichhorst, B., et al. (2022). Efficacy of Acalabrutinib in Very Old or Frail Patients With Treatment-naïve or Relapsed/Refractory CLL (CLL-Frail). *Blood,* 140(Supplement 1), 94–96; URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04883749>
124. Shanafelt T, Wang X, Hanson C, Paietta E, O'Brien S, Barrientos J, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood.* 2022;140(2):112-120. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427411/>
125. Awan F, Addison D, Alfraih F, Baratta S, Campos R, Cugliari M, et al. International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL. *Blood Adv.* 2022;6(18):5516-5525. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35790105/>
126. Bhat S, Gambriel J, Azali L, Chen S, Rosen L, Palettas M, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death events following acalabrutinib initiation. *Blood.* 2022;140(20):2142-2145. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35917449/>
127. Lampson B, Yu L, Glynn R, Barrientos J, Jacobsen E, Banerji V, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood.* 2017;129(18):2581-2584. URL:
128. Brown J, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Ka\u017camierczak M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2022;388(4):319-332. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36511784/>
129. Byrd J, Hillmen P, Ghia P, Kater A, Chanan-Khan A, Furman R, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(31):3441-3452. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34310172/>
130. Kater A, Owen C, Moreno C, Follows G, Bch B, Munir T, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. 2022; URL: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200006>
131. Eichhorst B, Niemann C, Kater A, Ffcrstenau M, von Tresckow J, Zhang C, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023;388(19):1739-1754. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37163621/>
141. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016;127(2):208-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26486789>

Walewska R et al.,2022 [7].

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	Randomized trial = high (A) Observational study = low (C) Any other evidence = very low (D)
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

FRONT-LINE TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA

Recommendations (NICE-approved)

- Venetoclax–obinutuzumab (VenO) or acalabrutinib are recommended options as initial therapy in patients unsuitable for CIT irrespective of TP53 status (GRADE IB).
- Bendamustine or chlorambucil-base CIT are no longer recommended (GRADE IB).

- NICE-approved treatment options for fit patients with TP53 disruption include acalabrutinib, ibrutinib, or venetoclax monotherapy for those with a contra-indication to a B-cell receptor inhibitor (GRADE IB).
- For fit patients with intact TP53, VenO may be obtained via CDF.
- For fit patients with intact TP53 and with mutated IGHV, chemoimmunotherapy with FCR remains an acceptable initial therapy (bendamustine–rituximab [BR] or CO are no longer recommended) (GRADE IB).

Recommendations (not NICE-approved)

- Acalabrutinib–obinutuzumab is a front-line treatment option (GRADE IB) for all patients with or without TP53 disruption (GRADE IB).
- Ibrutinib monotherapy is a front-line treatment option for all patients with or without TP53 disruption (GRADE IB).
- There is currently no role for BTKi/BCL2i combinations for treatment of standard-risk CLL in the front-line setting outside of clinical trials

Hintergrundinformationen:

Since the last BSH CLL guidelines were published in 2018, targeted pathway inhibitors have challenged the role of chemoimmunotherapy (CIT) and represent a paradigm shift in front-line treatment. Criteria for initiating treatment remain as defined by the iwCLL.

Front-line treatment of less fit (or unsuitable for CIT) patients with CLL and intact TP53

Ibrutinib

Ibrutinib was the first-in-class BTKi to be licensed in CLL. The phase 3 RESONATE-2 study compared indefinite ibrutinib with ≤ 12 cycles of chlorambucil in untreated patients over 65 years old without del17p13.1.¹⁰ After seven years of follow-up, the ibrutinib arm displayed superior survival: PFS 61% vs 9%, and overall survival (OS) at five years of 83% vs 68% (78% of ibrutinib-treated patients were estimated to be alive at 6.5 years). Ibrutinib was well tolerated in this older population with 47% of patients remaining on treatment at this timepoint. Continued ibrutinib also improved depth of response with complete remission/complete remission with incomplete count recovery (CR/CRi) increasing from 11% at 18 months to 34% after a median follow-up of seven years.^{11,12} The ALLIANCE A041707 study demonstrated an improved two-year PFS for ibrutinib with or without rituximab, compared to bendamustine–rituximab (87% vs 88% vs 74%, hazard ratio [HR] 0.38; 95% confidence interval [CI] 0.25–0.59).¹³ Notably, there was no additional benefit in adding rituximab to ibrutinib. Most common/clinically relevant adverse events (AEs) are included in Table 1.

Referenzen

10. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425–37.

11. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study *Leukemia*. 2020;34(3):787–98.

12. Ghia P, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger J, et al., eds.. Ibrutinib treatment in the first-line setting for patients with chronic lymphocytic leukemia: up to 7 years of follow-up in the resonate-2 study. *European Hematology Association Congress; 2021; Virtual: EHA; 2021*.

13. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517–28.

Acalabrutinib

In the ELEVATE-TN study, acalabrutinib, the second-generation BTKi, in combination with obinutuzumab or as monotherapy improved the four-year PFS compared to chlorambucil–obinutuzumab (87% vs 78% vs 25%). An ad hoc analysis showed the addition of obinutuzumab to acalabrutinib improved PFS, but at the expense of an increased rate of \geq grade 3 infection (23.6% vs 16.2%, compared with 8.3% with chlorambucil–obinutuzumab), neutropenia rate (30.9% vs 11.2% vs 41.4%), and infusion-related reactions (2.8% vs 0 vs 5.9%)¹⁴ (see Table 1 for more information on AEs).

Referenz

14. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Kamdar MK, et al. Acalabrutinib \pm obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Elevate-TN four-year follow up. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):7509.

Venetoclax–obinutuzumab

The DCLL14 study, which compared venetoclax in combination with obinutuzumab (VenO) to CO, showed improved four-year PFS (74% vs 35%).¹⁵ The improved PFS of CO, compared to that in the CLL11 study,⁶ is possibly explained by longer chlorambucil treatment (12 vs 6 cycles). VenO has some potential advantages over BTKi combinations, offering a fixed-duration treatment of one year, and high rates of minimal residual disease (MRD)-negative ($<10^{-4}$) response (75.5% MRD-negative in peripheral blood and 56.9% in bone marrow). Additionally, there was a significantly lower incidence of subsequent clonal evolution than in the CO arm. Specific mutations associated with venetoclax resistance were not detected, such as mutations in BCL2, BIM, BAX, BCL-XL and MCL1). Grade ≥ 3 neutropenia occurred in 52.8% of VenO-treated patients, but precautions (use of adequate prophylaxis, initial debulking with obinutuzumab, and the well-established weekly venetoclax ramp-up dosing schedule) resulted in significant reduction of tumour lysis syndrome (TLS).

Referenzen

6. Goede V, Fischer K, Busch R, Jaeger U, Dillhuydy MS, Wickham N, et al. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia.* 2013;27(5):1172–4.

16. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432–43.

TABLE 1 Key front-line phase 3 trials of BTK & BCL2 inhibitors in CLL

Study name/ reference	Treatment arms	Median age/ population type	N	Follow-up	ORR/ CR (%)	Median PFS (months)	HR (95% CI)	Median OS (months)	HR (95% CI)	uMRD%	AE of interest
RESONATE-2	Ibrutinib	73	136	78 m	92/30	NR 15 m	0.167 (0.117–0.238)	NR (78% 6.5 years)	0.450 (0.266– 0.761)	–	Ibrutinib: Hypertension (26%) AF (16%) Major haemorrhage (11%)
	Chlorambucil	72	133		37			NR (68% 5 years)		–	
Alliance 2018	Ibrutinib	71	182	24 m	93	NR (87% 2 years)	0.38 (0.250–0.59)	NR (90% 2 years)	–	1	≥G3 neutropenia-I (15%), IR (21%), BR (40%)
	Ibrutinib-Rituximab	71	183		94			NR (94% 2 years)	–	4	
	Bendamustine- Rituximab	70	183		81	NR (88% 2 years) NR (74% 2 years)	IR vs BR 1.00 (0.62–1.62) I vs IR	NR (95% 2 years)	–	8	AF-I (9%), IR (6%), BR (3%) Hypertension >G3-I (29%), IR (34%), BR (15%)
ILLUMINATE	Ibrutinib- obinutuzumab	70	113	40 m	88	NR (76% 36 m)	0.251 (0.160–0.395)	NR (86% 40 m)	–	35	Neutropenia ≥G3 8%, AF ≥G3 1.4%
	Chlorambucil- obinutuzumab	72	116		73	22 m		NR (85% 30 m)	–	25	
ELEVATE-TN	Acalabrutinib	70	179	48 m	86	NR (78% 4 years)	–	NR (88% 4 years)	–	–	AF-A (4%), AO (3%), CO (1%)
	Acalabrutinib- obinutuzumab	70	179		94		–	NR (93% 4 years)	–	–	
	Chlorambucil- obinutuzumab	71	177		79	NR (87% 4 years) 27.8 m	–	NR (88% 4 years)	–	–	Hypertension ≥G3 A (2%), AO (3%), CO (3%) Bleeding >G3 A & AO (2%)
CLL14	Venetoclax- obinutuzumab	72	216	52.4 m	85	NR (74% 4 years)	0.33 (0.25–0.45)	NR (85.3% 4 years)	0.85 (0.54–1.35)	76	Neutropenia ≥G3 VO (52.8%), CO (48.1%)
	Chlorambucil- obinutuzumab	72	216		71	36.4 m		NR (83.1% 4 years)		35	
ECOG-ACRIN E1912	Ibrutinib-rituximab	56.7	354	36 m	96	NR (89% 3 years)	0.35 (0.22–0.56)	NR (99% 3 years)	0.17 (0.05– 0.54)	8	Neutropenia ≥G3 IR (25.6%), FCR (44.9%)
	FCR	56.7	175		81	NR (73% 3 years)		NR (92% 3 years)		59	AF-IR (7.4%), FCR (3.2%)

Abbreviations: AE, adverse event; BTK, Bruton tyrosine kinase; BCL2, B-cell lymphoma-2; CI, confidence interval; CLL, chronic leucocytic leukemia; CR, complete response; FCR, fludarabine, cyclophosphamide and rituximab; HR, hazard ratio; NR, not reached; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; uMRD, undetectable minimal residual disease. [Correction added on 13 April 2022, after first online publication: The data in the fifth and seventh columns of Table 1 were corrected in this version.]

Front-line treatment of fit patients with chronic lymphocytic leukaemia and intact TP53

Chemoimmunotherapy

FCR was previously the standard of care for front-line treatment of fit patients with CLL and intact TP53. The phase 3 ECOG-ACRIN 1912 trial randomised patients to receive either ibrutinib and rituximab (IR) for six cycles, followed by ibrutinib until disease progression or unacceptable toxicity, or six cycles of FCR.¹⁶ The IR cohort had a superior survival compared to FCR (three-year PFS 89.4% vs 72.9%, HR 0.35; 95% CI 0.22–0.56, with three-year OS 98.8% vs 91.5% HR 0.17; 95% CI 0.05–0.54). A subgroup analysis of patients with unmutated IGHV showed a PFS of 90.7% vs 62.5% at three years in favour of IR; whereas among those with mutated IGHV, PFS was comparable (87.7% vs 88.0%). The overall incidence of grade ≥3 AEs was similar; however, grade ≥3 infections were less common (10.5% vs 20.3%) in the IR group. Among patients with mutated IGHV who receive front-line FCR and obtain a MRD-negative remission, extremely durable responses can be achieved leading to ‘functional cure’ in about 50% of patients with mutated IGHV,¹⁷ while the very long-term durability of responses to targeted inhibitors is as yet unknown. FCR therefore remains a viable option for fit, younger patients with mutated IGHV and intact TP53. However, this indication for FCR may change once longer-term follow-up data exist for the targeted inhibitors.

Referenzen

- Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432–43.
- Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016;127(2):208–15.

BTKi and BCL2i

Currently, front-line BTKi with ibrutinib or acalabrutinib does not have NICE approval for use in fit, younger patients without TP53 disruption, although the E1912 study showed an OS advantage of ibrutinib compared to FCR in this patient group. Prospective data from a phase 1b study of 32 patients indicates that VenO may be equally effective in fit patients.¹⁸ NICE TA633 permits use, via the Cancer Drugs Fund (CDF) in England and Northern Ireland, and through a different funding stream in Wales, of up-front VenO for fit patients lacking TP53 disruption, while more data are collected in this group.

Referenz

18. Flinn IW, Gribben JG, Dyer MJS, Wierda W, Maris MB, Furman RR, et al. Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019;133(26):2765–75.

Patients with TP53 disruption

- BTKi and BCL2i:
 - NICE-approved front-line treatment options for all patients with CLL and TP53 disruption include VenO, ibrutinib, acalabrutinib and venetoclax monotherapy where BTKi is contra-indicated (Figure 1).
- Treatment with doublet or triplet therapy:
 - A growing body of evidence suggests that BTKi and BCL2i with or without anti-CD20 antibodies are highly effective front-line combination treatment. The phase 2 CAPTIVATE1 trial of venetoclax combined with ibrutinib (VI) in previously untreated CLL, included patients who were fit, under 65 years, but had at least one of: del(17p), TP53 mutation, del(11q) or unmutated IGHV. After 12 cycles of combined treatment, 88% of patients had CR/CRi, and 61% were MRD-negative in bone marrow, leading to FDA approval. The most common grade 3/4 AE across cohorts was neutropenia.²⁰ In the less fit populations (over 65 years old or younger patients with a cumulative illness rating scale (CIRS) score of >6 or creatinine clearance <70 ml/min) efficacy and safety of fixed-duration VI is being evaluated in a phase 3 trial, GLOW. Improved PFS with VI (76% at 27.7 months) compared with CO (29%) (HR for progression or death 0.216; 95% CI 0.131–0.357) was consistent across predefined subgroups, including patients with unmutated IGHV. High-risk patients with known TP53 disruption were excluded. Undetectable bone-marrow (BM) MRD rates by next-generation sequencing (NGS) were significantly higher for VI at three months after the end of treatment compared with CO (51.9% vs 17.1% respectively, $p = 0.0259$). The most common grade 3/4 AE in both treatment groups was neutropenia (VI 34.9% vs CO 49.5%), infections (17% vs 11.4%), and diarrhoea (10.4% vs 1%); 22.6% participants discontinued VI.²¹ The relatively high incidence of early treatment-related mortality in VI patients compared with the control arm and VI patients in the CAPTIVATE trial suggests this combination should be used with caution in older/more comorbid patients and should be limited to fit patients with high-risk CLL.

Referenzen

20. Allan JN, Wierda WG, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, et al. Primary analysis of the fixed-duration cohort from the Phase 2 Captivate study of first line ibrutinib + venetoclax for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. European Haematology Association (EHA) Annual Meeting 2021; 2021 June 9-17; Virtual.

21. Kater A, Owen C, Moreno C, Follows G, Munir T, Levin MD, et al. Fixed-duration Ibrutinib and Venetoclax (I+V) versus chlorambucil plus obinutuzumab (CLB+O) for first-line (1L) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Primary analysis of the Phase 3 GLOW Study. European Haematology Association (EHA) Annual Meeting 2021; 2021 June 9-17; Virtual.

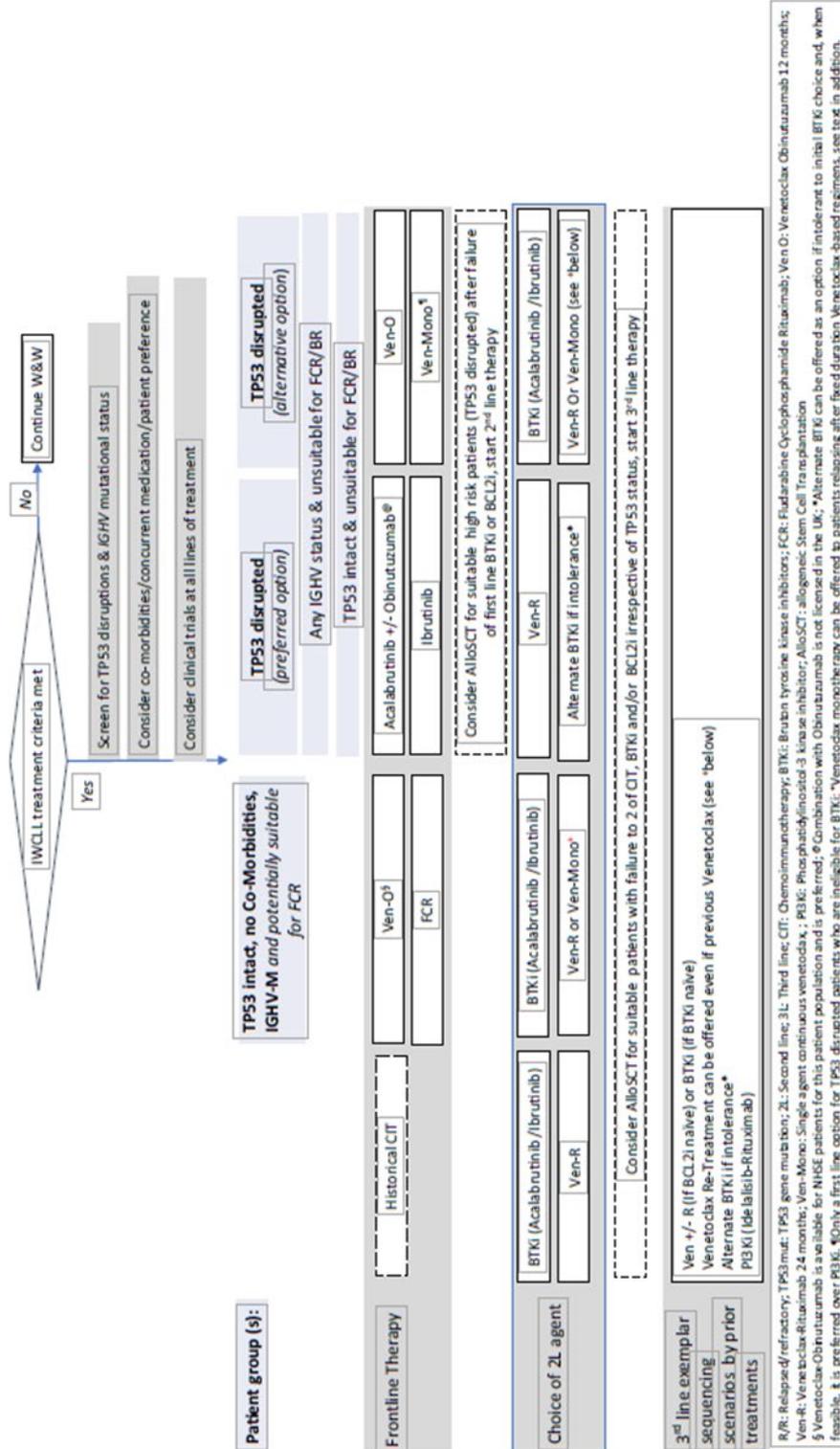


Abbildung 1 Behandlungsalgorithmus-CLL

Owen C et al., 2023 [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: could be level III, based on size of population, methods</i>)
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

First-Line Treatment Options

- The majority of patients with early-stage CLL are managed initially with watchful waiting. The decision to initiate treatment should be based upon symptoms, advanced disease (bulky or symptomatic adenopathy/ splenomegaly or cytopenias), or evidence for rapid disease progression (e.g. lymphocyte count doubling within 6 months).
- Patients whose CLL possesses del(17p) and/or TP53 mutation have poor responses to standard chemotherapy and as such, targeted therapy with a preference for indefinite Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors are the preferred treatment choice for these patients.
- Patients with unmutated IgHV have inferior outcomes compared to patients with mutated IgHV when treated with chemo-immunotherapy (CIT), making targeted therapy the preferred firstline treatment for these patients. Shorter remissions are still noted for unmutated IGHV patients with time-limited targeted therapy; however, given the lack of head-to-head comparison of indefinite BTKi over venetoclax-obinutuzumab (VO) in this population, we favour finite therapy with VO for reasons of cost. Patients in whom VO therapy cannot be safely administered (ex. those who reside a long distance from a regional or tertiary cancer centre where TLS monitoring can be performed) could consider BTKi inhibitor therapy.
- Patients with mutated IgHV can experience lengthy remissions with many different therapies. In fit (ie. Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) ≤ 6) patients with mutated IgHV who are able to tolerate aggressive treatment, the combination of fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR) may lead to very durable (possibly indefinite) remissions and is, thus, recommended. VO is the preferred regimen for patients who are not appropriate or refuse FCR. Other chemo-immunotherapy regimens have demonstrated efficacy in older or less fit patients including bendamustine + rituximab (BR), fludarabine + rituximab (FR) or chlorambucil + obinutuzumab (CLB-Ob) and remain as options for patients with good risk CLL who are not appropriate for VO.

Hintergrundinformation (*Methodikernmerkung: ergänzend zu den extrahierten LL-Hintergrundinformationen von R. Walewska et al.*)

Fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FCR)

The phase III GCLLSG CLL8 trial compared the primary endpoint of PFS after treatment with FCR or FC in younger fit CLL patients.²² Study participants included 817 patients selected

for minimal co-morbidity (CIRS <6). Median PFS was reported as 32.8 months in the FC arm and 51.8 months in the FCR arm (HR 0.56; $p < 0.0001$). Statistically significant differences were observed in OS rates between the two treatment arms (87.2% in the FCR arm versus 82.5% in the FC arm at 37.7 months, $p = 0.012$). This was the first Phase III study in CLL to demonstrate an OS advantage. Grade 3 and 4 hematological toxicity, neutropenia, and leukocytopenia rates were higher in the FCR versus FC arm (55.7% versus 39.6%, 33.7% versus 21%, and 24.0% versus 12.0%, respectively; $p < 0.0001$).²² Based on the results from the CLL-8 trial, FCR became the standard of care chemo-immunotherapy for firstline treatment of young, fit CLL patients. Long term follow-up studies of FCR suggest that the good risk subgroup of patients with mutated IgHV and no TP53 aberrations may potentially be cured with this approach or at least experience very prolonged PFS.²³

Referenzen:

22. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-1174.

23. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303-309.

Chlorambucil-obinutuzumab

The GCLLSG CLL11 defined chlorambucil + Obinutuzumab (CLB-O) as the previous preferred CIT for older and unfit patients.³² CLB-O conferred an overall survival benefit over CLB monotherapy (HR 0.41, $p=0.002$) and CLB-rituximab. CLB-O remains an effective therapy for elderly and/or very unfit patients who refuse VO but otherwise, has limited use in Alberta today.

Referenz:

32. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *The New England journal of medicine*. 2014;370(12):1101-1110.

Bendamustine-rituximab

The phase III GCLLSG CLL10 trial compared BR to FCR in young, fit CLL patients. While BR was more tolerable, particularly in older patients, the non-inferiority hypothesis was not rejected such that FCR is the preferred regimen for a young, fit patient who is considered for CIT. All patients who are not appropriate for FCR would be recommended to receive VO with limited use for BR predicted in Alberta today.

Summary of frontline treatment approach in CLL:

Given the improved PFS of targeted therapies over CIT in CLL, the only subgroup of patients who are recommended to consider CIT are the young, favourable risk group who may experience cure or very prolonged remission with FCR. VO is favoured over CIT in all other patients with favourable risk CLL. Indefinite BTKi therapy has not been compared against finite duration VO; however, patients with high risk disease (del(17p) and TP53 mutation and/or unmutated IgHV) obtain relatively greater benefit from BTKi over CIT and VO. Because of the predicted exponential increase in cost of indefinite BTKi therapy, we favour VO in all CLL patients without TP53 aberrations who are not appropriate for FCR.

BTKi for Patients with del(17p) and/or TP53 mutation:

Patients with TP53 aberrations were included in several of the novel therapy vs CIT studies (Alliance, iLLUMINATE, ELEVATE-TN and CLL14). Outcomes in patients with TP53

aberrations were inferior to those with intact TP53 in the CLL14 study patients who received VO while outcomes are not notably different in TP53 aberrant vs intact for the BTKi studies, making indefinite BTKi the preferred treatment for patients with del(17p) and/or TP53 mutation.³⁴

Referenz:

34. Al-Sawaf O, Zhang C, Robrecht S, Tandon M, Panchal A, Fink A, et al. VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB FOR PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC... by Dr. Othman Al-Sawaf. 2021:S146

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_Langversion_2.0.pdf.
 4. **Nguyen TT, Nhu NT, Tran VK, Nguyen TTH, Lin CF.** Efficacy and safety of bruton tyrosine kinase inhibitor monotherapy compared with combination therapy for chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2023;15(7):1996.
 5. **Nguyen TT, Nhu NT, Tran VK, Viet-Nhi NK, Ho XD, Jhan MK, et al.** Efficacy and safety of add-on anti-CD20 monoclonal antibody to Bruton tyrosine kinase inhibitor treatment for chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis. *Sci Rep* 2023;13(1):9775.
 6. **Nguyen TT, Thanh Nhu N, Tran VK, Van Cau N, Lin CF.** Efficacy and safety of bruton tyrosine kinase inhibitor plus anti-cd20 antibody therapy compared with chemoimmunotherapy as front-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Immunother* 2023;46(8):299-309.
 7. **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.
 8. **Wen T, Sun G, Jiang W, Steiner K, Bridge S, Liu P.** Comparing the efficacy and safety of first-line treatments for chronic lymphocytic leukemia: a network meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2025;117(2):322-334.
-
- [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.2016.01.021>

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-062

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	3. April 2025

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p>Die CLL ist die häufigste lymphatische, meist leukämisch verlaufende hämatologische Systemerkrankung mit einer Inzidenz von etwa 4,9 pro 100.000 Einwohner und pro Jahr; das mediane Alter bei Diagnose liegt bei ca. 70 Jahren (1). Sie wird in drei Stadien eingeteilt (Binet A, B oder C), wobei die Kriterien für die Stadien durch Hämoglobin, Thrombozytenzahl und Zahl betroffener Lymphknotenregionen definiert wird (2).</p> <p>Die Indikation zum Beginn einer Erstlinientherapie ist prinzipiell immer im am weitesten fortgeschrittenem Stadium Binet C gegeben, in den früheren Stadien dann, wenn zusätzliche Kriterien bestehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten oder Verschlechterung einer Anämie oder Thrombozytopenie • massive, progrediente oder symptomatische Splenomegalie • massive, progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie • Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als sechs Monaten oder 50 % Anstieg in zwei Monaten (Basiswert mindestens 30 Lymphozyten/µl) • Autoimmunzytopenie, die auf eine Standardtherapie refraktär ist • konstitutionelle Symptome (B-Symptomatik) oder schwerwiegende Fatigue (3) <p>Bei der Entscheidung für eine Erstlinientherapie werden therapielimitierende Komorbiditäten, Begleitmedikationen (insbesondere Antikoagulation) und molekulare sowie zytogenetische Befunde herangezogen. Dabei wird unterschieden, ob eine TP53-Mutation bzw. eine Deletion (17p13) vorliegt oder nicht und ob zytogenetisch ein komplexer Karyotyp nachzuweisen ist, der durch drei oder mehr Aberrationen definiert wird. Weiterhin muss der IGHV-Mutationsstatus bestimmt werden.</p>

Bei Patienten mit schwerer Komorbidität, die als gebrechlich eingeschätzt werden, wird entweder auf eine spezifische Therapie verzichtet (Best Supportive Care) oder es wird eine Monotherapie mit Chlorambucil zur besseren Symptomkontrolle durchgeführt (3).

Bei den anderen Patienten wird zunächst eingeteilt, ob ein günstiges genetisches Risikoprofil, definiert als die Abwesenheit einer TP53-Mutation bzw. einer Deletion (17p13) und die Abwesenheit eines komplexen Karyotyps, vorliegt oder nicht. Bei günstigem genetischen Risikoprofil wird anschließend unterschieden, ob der IGHV-Status mutiert oder unmutiert ist.

Prinzipiell stehen drei Therapieoptionen zur Verfügung. Zum einen kann eine Kombinationsbehandlung aus Obinutuzumab und Venetoclax gegeben werden, zum anderen eine Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax, oder es wird Ibrutinib, Acalabrutinib (jeweils als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab) oder Zanubrutinib als Monotherapie verabreicht.

Die verfügbaren Chemotherapie-haltigen Schemata Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR), Bendamustin + Rituximab (BR) und Obinutuzumab + Chlorambucil (OC) sind gegenüber den neueren Chemotherapie-freien Therapieformen in den Hintergrund getreten.

Zu betonen ist, dass zwischen den einzelnen Therapieoptionen kein direkter prospektiver randomisierter Vergleich existiert. Somit können Effektivität und Verträglichkeit nur orientierend durch Vergleichen verschiedener Studien abgeschätzt werden.

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?

Günstiges genetisches Risikoprofil

Bei Patienten mit günstigem Risikoprofil (IGHV-Status mutiert, keine TP53-Mutationen oder Deletion (17p13), kein komplexer Karyotyp) wird bei höherem Alter oder insbesondere signifikanter kardialer Komorbidität eine Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab empfohlen, da diese Behandlung zeitlich auf etwa ein Jahr befristet ist (4, 5), wohingegen die Bruton-Tyrosin-Kinase(BTK)-Inhibitoren (BTKI) Ibrutinib (6), Acalabrutinib (7) und Zanubrutinib (8) eine Dauertherapie darstellen, die so lange gegeben wird, bis ein Wirkungsverlust oder nicht tolerable Toxizitäten auftreten.

Eine alternative, komplett orale, zeitlich befristete und Chemotherapie-freie Therapieoption besteht in der Kombination aus Ibrutinib + Venetoclax (8), wobei aufgrund des Nebenwirkungsprofils insbesondere von Ibrutinib diese Kombination vorwiegend bei jüngeren Patienten ohne oder mit nur geringen kardiologischen Begleiterkrankungen mit mutiertem IGHV-Status empfohlen wird.

Bei biologischen oder logistischen Problemen hinsichtlich der Venetoclax-Eindosierungsphase oder bei einem Wunsch nach einer rein oralen Therapie oder bei Kontraindikationen, insbesondere einer stark eingeschränkten Nierenfunktion, kann der Einsatz von Acalabrutinib oder Zanubrutinib diskutiert werden.

Kommt aufgrund der Komorbiditäten und/oder des Patientenwunsches der Einsatz eines BTKI nicht in Betracht, kann die Gabe von Chlorambucil + Obinutuzumab, Bendamustin + Rituximab oder von FCR mit dem Patienten diskutiert werden; dabei ist jedoch zu beachten, dass diese Therapien im Vergleich zu den Chemotherapie-freien Behandlungen ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben aufweisen (3).

Intermediäres genetisches Risikoprofil (IGHV-Status unmutiert, keine Veränderungen im TP53-Gen, kein komplexer Karyotyp)

Die Argumente für oder gegen eine der verfügbaren primären Behandlungen unterscheiden sich nicht zur Gruppe mit günstigem genetischen Risikoprofil. Primär werden Acalabrutinib +/- Obinutuzumab, Zanubrutinib, Venetoclax + Obinutuzumab oder Ibrutinib + Venetoclax als gleichwertig empfohlen. Die Entscheidung ist individuell abhängig von der Patientinpräferenz, den logistischen Möglichkeiten und der kardialen und renalen Komorbidität sowie den Interaktionen mit vom Patienten aus anderen Gründen eingenommenen Medikamenten zu treffen.

Genetisches Hochrisiko (del(17p13), TP53-Mutationen, komplex aberranter Karyotyp)

Hier kommt präferenziell der kontinuierliche Einsatz eines Zweitlinien-BTKI, gegebenenfalls bei Abwesenheit kardialer Kontraindikationen auch Ibrutinib, in Betracht. Die zeitlich befristeten Therapien (Venetoclax + Obinutuzumab, Ibrutinib + Venetoclax) sind ebenfalls möglich und zugelassen, zeigen jedoch im Vergleich zu Patienten ohne TP53-Mutationen ein schlechteres progressionsfreies Überleben (3).

Referenzliste:

1. National Cancer Institute, SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program . Cancer Stat Facts: Leukemia – Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). [2.4.2025]. Verfügbar unter: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>.
2. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48(1):198–206. doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::AID-CNCR2820480131>3.0.CO;2-V.
3. 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>.
4. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, Liao MZ, Panchal A, Robrecht S et al. Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. *JCO* 2021; 39(36):4049–60. doi: 10.1200/JCO.21.01181.
5. Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S, Tresckow J von, Zhang C, Gregor M et al. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2024; 25(6):744–59. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00196-7.
6. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2022; 6(11):3440–50. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006434.
7. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2022; 36(4):1171–5. doi: 10.1038/s41375-021-01485-x.
8. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(8):1031–43. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00293-5.